

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2018/228440 A1

(43) 国际公布日

2018 年 12 月 20 日 (20.12.2018)

WIPO | PCT

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2018/091101

(22) 国际申请日:

2018 年 6 月 13 日 (13.06.2018)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201710448092.3

2017 年 6 月 14 日 (14.06.2017) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 顾国祥 (GU, Guoxiang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王立坤 (WANG, Likun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王捷 (WANG, Jie); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张凤娥 (ZHANG, Fengge); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CONTROLLED RELEASE FEBUXOSTAT COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种非布司他控释组合物及其制备方法

(57) Abstract: A controlled release Febuxostat composition and a preparation method therefor. The controlled release Febuxostat composition comprises a fast release Febuxostat component and a floating Febuxostat component, and therefore can effectively reduce the peak concentration of the drug in plasma, prolong the effective drug action time, reduce side effects, and improve the compliance of patients.

(57) 摘要: 一种非布司他控释组合物及其制备方法, 所述非布司他控释组合物含有非布司他速释组分和非布司他漂浮组分, 从而可以有效降低血浆中药物浓度峰值, 延长有效药物作用时间, 减少副作用, 提高患者的依从性。



WO 2018/228440 A1

一种非布司他控释组合物及其制备方法

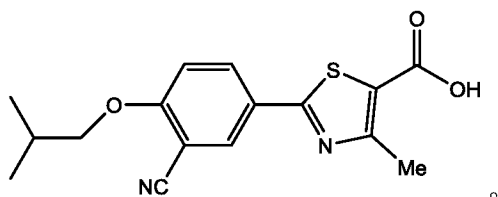
本申请要求申请日为2017年6月14日的中国专利申请CN201710448092.3的优先权。
本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种非布司他控释组合物及其制备方法。

背景技术

非布司他（Febuxostat）化学名为 2-[(3-氰基-4-异丁氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑羧酸，分子式为 $C_{16}H_{16}N_2O_3S$ ，分子量为 316.374，其结构式如下：



其由日本帝人公司于 2004 年在日本申请上市，其年底在美国申请上市，IPSEN 公司在欧洲申请上市，目前非布司他片国内已有上市。非布司他为新一代黄嘌呤氧化酶的有效、非嘌呤的选择性抑制剂，可选择性抑制黄嘌呤氧化酶（XO），降低高尿酸血症痛风患者血液中的尿酸水平，治疗痛风，其血浆蛋白结合率高达 99.3%， V_d 为 33-66L，主要在肝中代谢成葡萄糖苷酸，少部分被氧化和以原型药物形式代谢， $t_{1/2}$ 为 5-8 小时，CL 为 10-20L/h。

非布司他主要的副反应是在治疗过程中出现痛风发作，并伴有肝功能紊乱、恶心、关节痛、皮疹。临床数据显示，非布司他在治疗过程中伴随有较高概率的血管血栓栓塞事件，甚至死亡。根据相关研究结果，非布司他浓度在 100ng/ml 以上，可保持 80% 以上的尿酸抑制水平，且非布司他吸收主要在小肠，其近端小肠的生物利用度为 96.63%、远端小肠的生物利用度为 84.05%。而目前市售非布司他均为普通速释片，服用后迅速崩解吸收，血药浓度迅速上升，但非布司他清除快维持有效血药浓度（>100ng/ml）时间短，导致患者顺应性差，增加了不良反应的发生率，限制了非布司他在临床上的使用。

CN103210084A 公开了一种含有立即释放非布司他（非布司他）珠和延迟释放非布司他珠的改进的释放药物组合物，其中延迟释放部分的惰性核芯以及含药层被肠溶聚合物层包覆，延迟释放部分在大于或等于 6.8 的 pH 水平的溶解度并且在 4-6 小时的时间内

提供非布索坦。CN102641255A 公开了一种非布索坦的渗透泵控释片，来达到延长释放的目的。CN101773498B 公开了一种含有非布司他的口服缓控释制剂的制备方法，该缓控释制剂为骨架型的片剂或者胶囊，所述的缓控释骨架为羟丙甲纤维素、聚氧乙烯、海藻酸盐中的一种或者几种的混合物。CN101658505A 公开了一种非布索坦的缓释制剂，包含速释和缓释两个部分，该制剂采用转篮法于 100rpm 在 37℃ 的 900ml 纯水中测定时该制剂体外溶出为 12h 释放大于 90%。

《World Journal of Pharmaceutical Research》,2015 , 4 (1) :1063-1082 公开了一种非布司他的胃内滞留片剂，采用亲水凝胶骨架羟丙甲基纤维（HPMC）K4M 和泡腾剂碳酸钠以及其他辅料通过制剂压片的方式得到。现有市售非布司他普通制剂存在溶出速度过快、突释效应明显、有效血药浓度时间过短及不良反应发生率高的问题，如何开发出新型的非布司他制剂来克服上述问题仍然是本领域技术人员面临的难题。由于非布司他在肠道的后端吸收差，普通的缓释制剂在服用 4-6 小时后，即被转运至肠的后端，导致药物无法有效的吸收并更长时间的维持有效的血药浓度。本发明的口服的漂浮型制剂能够有效的增加在胃部的滞留时间，大幅延长了非布司他的有效释放和吸收时间，从而能够更长时间的维持有效的血药浓度。

发明内容

本发明中公开的非布司他的控释组合物可以有效降低血药峰的 C_{max} 值，并在较长时间段内维持有效血药浓度 ($>100\text{ng/ml}$)，从而达到治疗目的。

本发明提供一种非布司他控释组合物，所述组合物包含：a) 非布司他速释组分，b) 非布司他漂浮组分。

本发明提的非布司他控释组合物中非布司他漂浮组分为延迟释放漂浮组分，具体而言，本发明中延迟释放组分在 $\text{pH} \geq 5.5$ 的条件下释放药物。

本发明提供的非布司他控释组合物中延迟释放漂浮组分通过热熔挤出的方法制备。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述非布司他延迟释放漂浮组分含有至少一种肠溶性聚合物。本发明所述的含有肠溶性聚合物的延迟释放药物组分在 $\text{pH} \geq 5.5$ 的条件下释放药物。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述肠溶性聚合物选自聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、1,2,4-苯三甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、1,2,4-苯三甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸纤维素、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素酞酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基乙烯基醚-马来酸酐共

聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚醋酸乙烯酯与聚乙烯吡咯烷酮 K30 混合物，优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。

在一些实施方案中，甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物为 1:1 共聚物，对应市售 Eudragit L 100-55 或者 Kollicoat MAE100P。

在一些实施方案中，甲基乙烯基醚-马来酸酐共聚物对应市售 Gantrez®ES 系列。

在一些实施方案中，甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物为 1:1 或者 1:2 共聚物，分别对应 Eudragit L100 以及 Eudragit S100。

在一些实施方案中，聚醋酸乙烯酯与聚乙烯吡咯烷酮 K30 混合物为 Kollidon SR。

在一些实施方案中，本发明中所述肠溶性聚合物是 Eudragit 聚合物，例如 Eudragit L, Eudragit S 或 EudragitL 100-55。

在一些实施方案中，本发明中所述的肠溶性聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)，现有技术 US4226981B、CN104208713A 及 CN103153343A 中公开的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素包含在本申请的范围。

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.(日本东京)销售的 HPMCAS 分三种等级，其具有取代基水平不同的组合，以在各种不同 pH 水平下提供肠溶保护。AS-LF 和 AS-LG 级(“F”表示细且“G”表示颗粒状)在最高 5.5 的 pH 下提供肠溶保护。AS-MF 和 AS-MG 级在最高 6.0 的 pH 下提供肠溶保护，而 AS-HF 和 AS-HG 级在最高 6.8 的 pH 下提供肠溶保护。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述非布司他延迟释放组分中非布司他与肠溶性聚合物的比例选自 1:0.1-1:100，优选 1:0.1-1: 50，更优选 1:1-1:25。

本发明提供的非布司他控释组合物，其特征在于速释组分与漂浮组分中非布司他的质量比为 1:0.1-1:20，优选 1:0.5-1:15，最优选 1:1-1:10，非布司他总量为 10-120mg，优选 20-100mg，最优选 30-90mg。

本发明提供的非布司他控释组合物，所述的热熔挤出方法有溶剂的参与，本发明中所述溶剂参与是指为发明需要，在热熔挤出前或者热熔挤出过程中在线加入溶剂。

本发明提供所述溶剂只需要满足在热熔挤出过程结束后可以被挥发即可，优选的，本发明将溶剂的沸点限定为 30-110℃，具体选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、二氯甲烷、四氢呋喃的至少一种，优选水、乙醇。

本发明提供的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分为多单元形

式。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述多单元形式为微片、微丸、颗粒，优选颗粒。

本发明提供的非布司他控释组合物中的非布司他漂浮组分在电镜下为多孔状。

本发明提供的非布司他控释组合物中的所述非布司他漂浮组分在 pH5.0 的 FaSSGF 的溶液中立即起漂。

本发明提供的非布司他控释组合物中的非布司他漂浮组分在 pH5.0 的 FaSSGF 的溶液中漂浮时间大于 24h。

本发明提供的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分密度为 $0.1-1.0\text{g/cm}^3$ ，优选 $0.2-0.8\text{g/cm}^3$ ，最优选 $0.3-0.7\text{g/cm}^3$ 。

本发明提供的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分在 300mL 的 pH5.0 的 FaSSGF 的溶出介质中，篮法， 37°C ，100rpm，5h 的累积溶出小于 30%，更优选小于 20%，最优选小于 10%。

本发明提供的非布司他控释组合物，其特征在于所述控释组合物以口服给药的方式被患者服用后，可在患者体内维持大于 $0.1\mu\text{g/mL}$ 的非布司他的血浆浓度时间为 12h-24h，优选 13-22h，更有选 15-20h。更具体地，本公开组合物口服给药于需要其治疗的受试者后，可在受试者中保持大于约 $0.1\mu\text{g/mL}$ 的非布司他的血浆浓度达约 12h、约 13h、约 14h、约 15h、约 16h、约 17h、约 18h、约 19h、约 20h、约 21h、约 22h、约 23h、约 24h 的时间。

本发明所述的非布司他控释组合物优选的服用方式为饭后服用。

本发明提供的非布司他控释组合物，所述非布司他漂浮组分中非布司他在热熔挤出后保持晶型状态。

本发明提供的非布司他控释组合物可用于治疗治疗痛风、高尿酸血症、前列腺炎、炎性肠病、QT 间期延长、心肌梗塞、心脏肥大、高血压、肾石病、慢性肾脏疾病、代谢综合征、糖尿病、糖尿病性肾病、充血性心力衰竭的疾病等疾病。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述非布司他延迟释放漂浮组分还任选含至少一种塑化剂，所述塑化剂选自枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸三乙酯、邻苯二甲酸三丁酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、硬脂酸甘油酯、丁二酸二乙酯、丙二醇、蓖麻油和三乙酸甘油酯，优选枸橼酸三乙酯，所述增塑剂的含量为 0.01%-50%，优选 0.1%-30%，最优选 2.5%-15%（质量百分比，以固体组分的总质量为 100 计算）。

本发明提供的非布司他控释组合物中所述速释组分和/或控释漂浮组分还包含至少一种药学上可接受的其他赋形剂，药学上常用的赋形剂包括但不限于填充剂、润滑剂、助流剂、粘合剂、崩解剂。

如本领域技术人员所熟知的，常规地将药物赋形剂混入固体剂型中从而使操作过程容易进行以及改善剂型的性能。常见的赋形剂包括稀释剂或填充剂、润滑剂、粘合剂等。其中稀释剂或填充剂以便增加单个剂量的重量至适于片剂压缩的大小。适当的稀释剂包括糖粉、磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、高岭土、氯化钠、干燥淀粉、山梨醇等。

润滑剂降低了在压缩和排出期间颗粒和模具壁之间的摩擦力。这防止颗粒粘附于片剂冲压机 (tablet punches)，促进其从片剂冲压机中排出等。可使用的适当的润滑剂的实例包括但不限于滑石、硬脂酸、植物油、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁等。

助流剂用于改善颗粒的流动特征。适当的助流剂的实例包括但不限于二氧化硅、玉米淀粉、微粉硅胶、滑石粉、聚乙二醇。

如果组合物的制备包括制粒步骤，则通常使用粘合剂。适当的粘合剂的实例包括但不限于吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、纤维素胶如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟基纤维素、明胶、淀粉和预胶化淀粉。

崩解剂是指能使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒的物质，从而使功能成分迅速溶解吸收，发挥作用。本发明中所述崩解剂包括但不限于低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠以及交联聚维酮中的一种或者多种。

本发明提供的非布司他控释组合物，还可包含在该组合物中的其它赋形剂包括但不限于防腐剂、抗氧化剂或任何通常用于制药工业的其它赋形剂等。

本发明提供的非布司他控释组合物最终呈现为易于患者服用的药用形式，可选片剂或者胶囊。

本发明提供的非布司他控释组合物不含二水磷酸钙，Nakamichi (International Journal of Pharmaceutics 218 (2001) 103–112)，等人将二水磷酸钙加入药物和基质，并通过热熔挤出后，制备得到漂浮剂。

本发明提供的非布司他控释组合物不含 NaHCO_3 ， Na_2CO_3 等遇酸易产生二氧化碳 (CO_2) 气体药的物质。

本发明还提供一种制备本发明中所述的非布司他控释组合物的制备方法，其特征在于包含以下步骤：1) 在热熔挤出前将至少一种溶剂、非布司他和至少一种肠溶性聚合物

混合得预混粗品或者在熔挤出过程中在线将至少一种溶剂、非布司他和至少一种肠溶性聚合物混合得预混粗品；2) 预混粗品通过挤出机的加热螺杆区后经口模离开得挤出物。

本发明提供的制备方法，其特征在于所述溶剂只需要满足在热熔挤出过程结束后可以被挥发即可，优选的，本发明将溶剂的沸点限定为 30-110℃，具体的，所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、二氯甲烷、四氢呋喃，优选水和乙醇。

本发明提供的制备方法，其特征在于所述溶剂的用量为 0.1%-70%，优选 1%-50%，最优选 10%-30%（质量百分比，以固体组分的总质量为 100 计算）。

本发明提供的制备方法，其特征在于口模温度为 100-200℃，优选 110-180℃，更优选 120-160℃。

本发明公开的方法中，口模前端加热区的温度应大于非布司他与热速聚合物的玻璃化转变温度（T_g）。

本发明提供的制备方法中溶剂注入螺杆区温度为 10-90℃。

本发明提供的方法中，根据溶剂本身的性质以及口模的温度，沸点低易挥发的溶剂在挤出过程中可基本上被挥发，沸点低易挥发的溶剂包括但不限于乙醇。

本发明中所述的基本上被挥发是指挤出物中溶剂残留量小于 15%，优选小于 12%，最优选小于 10%。

本发明提供的方法，当选用沸点较高的溶剂时，可在热熔挤出结束后紧跟将挤出物去溶剂的步骤。

在一些实施方案中，除去挤出物中溶剂在升温度和/或真空条件下。

在一些实施方案中，升高的温度足以使溶剂由液态转化为气态即可。

在一些实施方案中，除去挤出物中溶剂在减压条件下完成。

在一些实施方案中，本发明提供的非布司他控释组合物的制备方法还进一步包含挤出物被切割的步骤。

本发明所述的速释部分的制备方法包括湿法制粒、干法制粒、粉末直压等。

本发明提供的制备方法，其特征在于所述挤出机为单螺杆挤出机、啮合螺杆挤出机、双螺杆挤出机，优选双螺杆挤出机。

本发明提供的组合物，由于胃液环境下的漂浮延长组合物在胃肠道中的转运时间，其中胃漂浮延迟释放颗粒在一段时间的漂浮后会随胃肠转运或是食物进入小肠，在小肠吸收形成脉冲式给药与传统缓释制剂相比可避免缓释药物错过吸收部位而导致生物利用度大幅下降的弊端。

本发明提供的控释组合物相对于现有技术 CN103210084B 中公开的组合物而言，维持有效血药浓度的时间更长，所得制剂稳定性良好，本发明提供的方法所述制备方法简便、连续、易于工业生产。

本发明中所用的术语“延迟释放”是指改进释放的类型，其中药物剂型在口服给药药物剂型和从所述剂型释放药物之间表现出时间延迟。通常，延迟释放剂型在预定时间内或者直到满足预定条件例如暴露于某种 pH 水平，几乎没有或没有释放活性化合物，然后在此后立即发生活性化合物的释放。

本发明中术语“控释”是指延长释放制剂的类型，其中药物的逐渐释放在某个延长的时间段内是受控的或受操作的。

如本文所用的术语“约”与术语“大约”同义使用。例示地，术语“约”的使用表示略微在引用值之外的值，即加或减 10%。这样的剂量由此通过引用术语“约”和“大约”的权利要求的范围来涵盖。

附图说明

图 1. 制剂 3、制剂 4 以及普通速释片的药时曲线图；

图 2. 实施例 1-7 中得到的漂浮颗粒的溶出曲线图；

图 3. 颗粒 G 的溶出曲线图；

图 4. 制剂 3、制剂 4 以及普通速释片的溶出曲线图；

图 5. 颗粒 G 的电镜扫描图；

图 6. 颗粒 G 中非布司他热熔挤出前后粉末衍射图；

图 7. 实施例 10 溶出曲线图；

图 8. 实施例 11 溶出曲线图。

具体实施方式

以下为本发明的具体实施方式，实施例是为进一步描述本发明而不是限制本发明，凡与本发明等效的技术方案均属于本发明的保护范围。

本发明实施例中所用 HPMCAS 购买自日本信越化学株式会社，热熔挤出仪为赛默飞的双螺杆热熔挤出仪器。

实施例 1. 由速释非布司他微片和在 pH6 以上释放药物的非布司他漂浮颗粒 A 组成的非布司他制剂 1

单个胶囊包含速释组分和延迟释放漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他活性成分

的微片，延迟释放漂浮组分为含 32 mg 非布司他活性成分的颗粒 A，颗粒 A 在 pH6 以上释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备，其处方组成列在下表 1 中。

表 1.速释非布司他微片处方

	作用	8mg 片
非布司他	主药	13.3%
乳糖	填充剂	35.0%
MCC	填充剂	27.3%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.8%
微粉硅胶	助流剂	2.2%
HPMC-E5	黏合剂	3.6%
水	黏合剂溶剂	
羧甲基淀粉钠	崩解剂	8.3%
硬脂酸镁	润滑剂	1.2%

具体制备工艺：湿法制粒机制粒，将原辅料混合，加入粘合剂，搅拌，1500rpm 切刀剪切后过筛，烘干至水分<3%，过 30 目筛，后采用创博 C&C600B 单冲压片机，4.76mm 冲头压片。片重：理论 61.5mg，实际控制在 59-65mg，硬度约 30N。

非布司他漂颗粒 A 由热熔挤出工艺制备，其处方组成列在下表 2 中。

表 2：非布司他漂浮颗粒 A 处方

	含量 (g)	百分比
非布司他	150	25%
HPMCAS MG	450	75%

称取非布司他和 HPMCAS MG 在混料机中混合均匀，热熔挤出仪（赛默飞），温度设置如表 3。

表 3.热熔挤出机温度（℃）

Die	Zone8	Zone7	Zone6	Zone5	Zone4	Zone3	Zone2
140	110	90	70	40	30	30	30

具体在 Zone4 加乙醇，速度为 700ul/min，Zone2 喂料，速度为 4g/min，螺杆的转速设定为 100rpm，将挤出物切成段，乙醇残余量为 3%，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，乙

醇含量小于 0.5%，烘干后粉碎至 2mm。

实施例 2. 由速释非布司他微丸和在 pH6 以上快速释放药物的非布司他延迟释放漂浮颗粒 B 组成的非布司他制剂 2

单个胶囊包含速释组分和延迟释放漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他活性成分的微丸，胶囊的剩余部分包含共含 32 mg 非布司他的非布司他延迟释放漂浮颗粒 B，此延迟释放漂浮肠溶颗粒 B 在 pH6 以上快速释放。速释非布司他微丸由空白丸芯上药工艺制备，其处方组成如表 4。

表 4. 速释非布司他微丸处方组成：

	8mg 微丸
非布司他	32%
糖丸	52%
羟丙甲纤维素	18%

非布司他控释漂浮颗粒 B 由热熔挤出工艺制备，其处方组成如表 5。

表 5. 非布司他漂浮颗粒 B 处方

	含量
非布司他	25%
羟丙甲基纤维素	60%
HPMCAS MG	15%

称取 150g 非布司他和 90g HPMCAS MG 以及 360g 羟丙甲基纤维素在混料机中混合均匀。热熔挤出机温度设置如表 3，在热熔挤出机的 Zone4 加乙醇，速度为 700ul/min，Zone2 喂料，速度为 4g/min，螺杆的转速设定为 100rpm，将挤出物切成段，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，乙醇含量<0.5%。烘干后粉碎至 4mm，既得非布司他胃漂浮控释颗粒 B。

实施例 3. 由 20%速释非布司他微片和 80%在 pH5 以上释放药物的非布司他漂浮颗粒 C 组成的非布司他制剂 3

单个胶囊包含速释组分和控释漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他的微片，胶囊的剩余部分包含共含 32 mg 非布司他胃漂浮颗粒 C，此胃漂浮颗粒 C 在 pH5 以上释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备，其处方组成列在上表 1 中。非布司他控释漂浮颗粒 C 由热熔挤出工艺制备，其处方组成如表 6。

表 6.非布司他漂浮颗粒 C 处方

	含量
非布司他	25%
HPMCAS LG	75%

将 150g 非布司他和 450g HPMCAS LG 混合均匀后, 进行热熔挤出, 温度参数设置同制备颗粒 A。热熔挤出机的 Zone4 加乙醇, 速度为 600ul/min, Zone2 喂料, 速度为 2g/min, 螺杆转速为 60rpm, 将挤出物切割成段, 后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h, 乙醇含量<0.5%, 烘干后粉碎至 4mm 长颗粒, 既得非布司他漂浮颗粒 C。

实施例 4 由 40%速释非布司他微片和 60%在 pH5 以上释放药物的非布司他漂浮颗粒 C 组成的非布司他制剂 4

单个胶囊包含速释组分和控释漂浮组分, 速释组分为含 16mg 非布司他的微片, 胶囊的剩余部分包含共含 24 mg 非布司他延迟释放漂浮颗粒 C, 此延迟释放漂浮控释颗粒 C 在 pH5 以上释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备, 其处方组成列在上表 1 中, 非布司他控释漂浮颗粒 C 同实施例 3。

实施例 5 由速释非布司他微丸和延迟释放非布司他漂浮颗粒 D 组成的非布司他制剂 5

单个胶囊包含速释组分和控释漂浮组分, 速释组分为含 8mg 非布司他活性成分的微丸, 胶囊的剩余部分包含共含 32 mg 非布司他的非布司他胃延迟释放漂浮颗粒 D, 此胃漂浮延迟释放颗粒 D 在胃液中漂浮的同时缓慢释放。速释非布司他微丸由空白丸芯上药工艺制备, 其处方组成列在上表 4 中。

非布司他胃漂浮控释颗粒 D 由热熔挤出工艺制备, 处方组成如表 7。

表 7.非布司他漂浮颗粒 D 处方

	含量
非布司他	24%
季胺基甲基丙烯酸酯 共聚物 B 型	14%
羟丙甲纤维素	57%
柠檬酸三乙酯	5%

将非布司他与季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型及羟丙甲纤维素混合均匀后, 在湿法制粒机中剪切, 同时缓慢滴加柠檬酸三乙酯。将混合好的物料进行热熔挤出, 温度参数

设置同表 3，在 Zone4 加乙醇，速度为 1000ul/min，Zone2 喂料，速度为 4g/min，螺杆的转速设定为 100rpm，将挤出物切成段，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，乙醇含量<0.5%。烘干后粉碎至 4mm 长颗粒，既得非布司他胃漂浮控释颗粒 D。

实施例 6 由速释非布司他微片和在延迟释放非布司他漂浮颗粒 E 组成的非布司他制剂 6

单个胶囊包含速释组分和控释漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他的微片，胶囊的剩余部分包含共含 32 mg 非布司他延迟释放漂浮颗粒 E，此胃漂浮控释颗粒 E 在胃液中漂浮的同时缓慢释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备，其处方组成列如表 1。非布司他胃漂浮延迟释放颗粒 E 由热熔挤出工艺制备，其处方组成如表 8。

表 8.非布司他漂浮颗粒 E 处方

	含量
非布司他	25%
季胺基甲基丙烯酸酯 共聚物 B 型	30%
羟丙甲纤维素	22.5%
醋酸乙烯共聚物	22.5%

将非布司他与其他赋形剂按处方量混合均匀后进行热熔挤出，温度参数设置如表 3。在 Zone4 加乙醇，速度为 300ul/min，Zone2 喂料，速度为 4g/min，螺杆的转速设定为 100rpm，将挤出物切成段，乙醇残余量为 1.5%，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，乙醇含量<0.5%，粉碎至 4mm 长颗粒，既得非布司他胃漂浮控释颗粒 E。

实施例 7 由速释非布司他微片和在控释非布司他漂浮颗粒 F 组成的非布司他制剂 7

单个胶囊包含速释组分和控释漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他的微片，胶囊的剩余部分包含共含 32 mg 非布司他胃漂浮颗粒 F，此胃漂浮控释颗粒 E 在胃液中漂浮的同时缓慢释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备，其处方组成列在表 1 中。非布司他胃漂浮控释颗粒 F 由热熔挤出工艺制备，其处方组成如表 9。

表 9.非布司他漂浮颗粒 F 处方

	含量
非布司他	25%
季胺基甲基丙烯酸酯 共聚物 B 型	15%

羟丙甲纤维素	30%
醋酸乙烯共聚物	30%

将非布司他与其他赋形剂按处方量混合均匀后进行热熔挤出，温度参数设置如表 3。在 Zone4 加乙醇，速度为 300ul/min，Zone2 喂料，速度为 4g/min，螺杆的转速设定为 100rpm，将挤出物切成段，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，乙醇含量<0.5%，烘干后粉碎至 4mm 长颗粒，既得非布司他胃漂浮控释颗粒 F。

实施例 8 由速释非布司他微片和在 pH5.5 以上释放药物的非布司他漂浮颗粒 G 组成的非布司他制剂 8

单个胶囊包含速释组分和延迟释放漂浮组分，速释组分为含 8mg 非布司他活性成分的微片，延迟释放漂浮组分为含 32 mg 非布司他活性成分的颗粒 G，颗粒 A 在 pH5.5 以上释放。速释非布司他微片由湿法制粒工艺制备，其处方组成如表 1，非布司他延迟释放漂浮颗粒 G 处方组成如表 10，热熔挤出及温度设置如表 11 所示。

表 10. 非布司他延迟释放漂浮颗粒 G

	比例
非布司他	25%
HPMCAS LF	75%

Pharma11 热熔挤出仪（赛默飞），设定温度如表 11。

表 11.热熔挤出机温度设置（℃）。

Die	Zone8	Zone7	Zone6	Zone5	Zone4	Zone3	Zone2
140	130	100	90	80	70	60	50

具体在 Zone2 喂料，Zone4 加水，喂料速度为 5g/min，加水速度为 0.9ml/min，螺杆转速设置为 100rpm，挤出物切成段，后将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，水分<3%，烘干后粉碎至 2mm，测试密度为 0.5g/cm³，将所得非布司他颗粒 G 与实施例 1 所得的非布司他微片灌胶囊，得非布司他制剂 8。

实施例 9 人体药代动力学研究

以市售 40mg 规格非布司他片作为参比制剂，与实施例 3 和实施例 4 所获得的制剂一同进行人体药代动力学研究，研究结果见下表 12。

表 12.不同制剂药代动力学参数

制剂	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0→∞} (ng/mL*h)	TC≥100μg/ mL (h)	Fr (%)
----	-----------------------------	----------------------	---------------------------------	---------------------	-----------

实施例 3	790	9.9	5406	17	85
实施例 4	600	8.2	4789	15	75
参比制剂	2238	1.6	6387	9	—

$C_{\max}$: 最大血药峰浓度

$T_{\max}$: 最大血药浓度时间

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$: 药时曲线面积

$T_{C \geq 100 \mu g/mL}$: 有效血药浓度 $C \geq 100 \mu g/mL$ 时间

Fr: 相对生物利用度

药代动力学研究结果表明, 与市售非布司他片参比制剂相比, 实施例 3 和实施例 4 能够降低药物的最大血药峰浓度, 大幅延长作用时间, 发挥药物的控释治疗作用, 从而降低药物的副作用, 结果如图 1 所示。

实验例 1

使用 300mL 的 pH5.0 FaSSGF 为溶出介质, 观察胃漂浮颗粒在模拟胃液下的漂浮情况, 经观察, 各颗粒均立即起漂, 且长时间漂浮, 观察至 24 小时后, 各颗粒仍然维持漂浮, 停止观察。

根据中国药典 2015 版二部附录溶出检测方法 1 (篮法, 100 rpm, 37°C), 检测非布司他延迟释放漂浮颗粒 A、颗粒 B、颗粒 C、颗粒 D、颗粒 E、颗粒 F、颗粒 G。

使用 300mL 的 pH5.0 FaSSGF 为溶出介质, 检测胃漂浮颗粒在模拟胃液下的溶出情况, 再换用 900mL 的 pH6.5FaSSIF 为溶出介质, 检测胃漂浮颗粒在模拟肠液下的溶出情况, 结果如图 2、图 3 (颗粒 G) 所示。

根据中国药典 2015 版二部附录溶出检测方法 1 (篮法, 100 rpm, 37°C), 使用 900mL 的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液为溶出介质, 检测实施例 3 和实施例 4 中得到制剂 3、制剂 4 及速释微片的溶出曲线, 结果如图 4 所示。

溶出速度可以提示制剂在胃肠道环境下药物从制剂中释放的速度, 更低的释放速度反应在药动学数据上为更低的 $C_{\max}$ 及更长的释放时间。与普通速释片相比, 本发明中所制备的制剂溶出速率有明显降低, 可推测出与速释片相比, 本发明中的制剂 (实施例 1-7) 均可实现降低 $C_{\max}$ 值, 延长有效血药浓度时间的目的。

用电镜扫描观察颗粒 G 的性状, 发现在电镜下颗粒 G 为多孔状, 具体见图 5。

对于非布司他原料及挤出后非布司他的晶型状态测试粉末衍射图谱, 具体如图 6 所示, 热熔挤出后非布司他依旧保持为晶型状态。

实施例 10 非布司他 (30mg) 非布司他: HPMCP=1:3

将非布司他和 HPMCP 混合均匀，进行热熔挤出，温度参数设置如表 13（℃）。

表 13

Zone2	Zone3	Zone4	Zone5	Zone6	Zone7	Zone8	Die
40	50	60	70	80	80	100	130

具体在 Zone2 喂料，Zone4 加水，螺杆转速设置为 100 rpm，加水速度为 700-900ul/min，将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，水分<3%，烘干后粉碎至 2mm。

现象：样品能够膨胀，且样品能够漂浮。

实施例 10 溶出数据如图 7 所示。

实施例 11 非布司他（30mg）非布司他：HPMCP=1:3

将非布司他和 HPMCP 混合均匀，进行热熔挤出，温度参数设置如表 14（℃）。

表 14

Zone2	Zone3	Zone4	Zone5	Zone6	Zone7	Zone8	Die
30	30	40	50	80	90	110	130

具体在 Zone2 喂料，Zone4 加乙醇，螺杆转速设置为 50 rpm，加乙醇速度为 700/min，将挤出物 60℃烘箱烘干 2h，水分<3%，烘干后粉碎至 2mm。

现象：样品能够膨胀且样品能够漂浮。

实施例 11 溶出数据如图 8 所示。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种非布司他控释组合物，所述组合物包含：a) 非布司他速释组分，b) 非布司他漂浮组分。
2. 根据权利要求1所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分为在 $\text{pH} \geq 5.5$ 的条件下释放药物的延迟释放漂浮组分。
3. 根据权利要求1或2所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他延迟释放漂浮组分通过热熔挤出的方法制备。
4. 根据权利要求1-3任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他延迟释放漂浮组分含有至少一种肠溶性聚合物。
5. 根据权利要求4所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述肠溶性聚合物选自聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、1,2,4-苯三甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、1,2,4-苯三甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸纤维素、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素酞酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基乙烯基醚-马来酸酐共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚醋酸乙烯酯与聚乙烯吡咯烷酮 K30 混合物，优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。
6. 根据权利要求4或5所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他延迟释放漂浮组分中非布司他与肠溶性聚合物的比例选自 1:0.1-1:100，优选 1:0.1-1:50，更优选 1:1-1:25。
7. 根据权利要求1-6任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于速释组分与漂浮组分中非布司他的质量比为 1:0.1-1:20，优选 1:0.5-1:15，最优选 1:1-1:10，非布司他总量为 10-120mg，优选 20-100mg，最优选 30-90mg。
8. 根据权利要求3所述的非布司他控释组合物，其特征在于在所述热熔挤出前或者热熔挤出过程中加入溶剂。
9. 根据权利要求8所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述溶剂沸点选自 30-110°C。
10. 根据权利要求9所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、二氯甲烷、四氢呋喃的至少一种，

优选水和乙醇。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分为多单元形式。

12. 根据权利要求 11 所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述多单元形式为微片、微丸、颗粒，优选颗粒。

13. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分为多孔状。

14. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分在 pH5.0 的 FaSSGF 的溶液中立即起漂。

15. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分在 pH5.0 的 FaSSGF 的溶液中漂浮时间大于 24h。

16. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分密度为 $0.1-1.0\text{g/cm}^3$ ，优选 $0.2-0.8\text{g/cm}^3$ ，最优选 $0.3-0.7\text{g/cm}^3$ 。

17. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分在 300mL 的 pH5.0 的 FaSSGF 的溶出介质中，篮法， 37°C ，100rpm，5h 的累积溶出小于 30%，更优选小于 20%，最优选小于 10%。

18. 根据权利要求 1-10 任一项所述的控释非布司他组合物，其特征在于所述控释组合物以口服给药的方式被患者服用后，可在患者体内维持大于 $0.1\mu\text{g/mL}$ 的非布司他的血浆浓度时间为 12h-24h，优选 13-22h，更有选 15-20h。

19. 根据权利要求 3-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他漂浮组分中非布司他在热熔挤出后保持晶型状态。

20. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物在制备用于治疗治疗痛风、高尿酸血症、前列腺炎、炎性肠病、QT 间期延长、心肌梗塞、心脏肥大、高血压、肾石病、慢性肾脏疾病、代谢综合征、糖尿病、糖尿病性肾病、充血性心力衰竭的疾病中的用途。

21. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物，其特征在于所述非布司他延迟释放漂浮组分任选包含至少一种塑化剂，所述塑化剂选自枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸三乙酯、邻苯二甲酸三丁酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、硬脂酸甘油酯、丁二酸二乙酯、丙二醇、蓖麻油和三乙酸甘油酯，优选枸橼酸三乙酯，所述增塑剂的含量为 0.01%-50%，优选 0.1%-30%，最优选 2.5%-15%（质量百分比，以固体组分的总质量为 100 计算）。

22.根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物,其特征在于所述速释组分和/或延迟释放漂浮组分还包含至少一种药学上可接受的其他赋形剂。

23.根据权利要求 4 所述的非布司他控释组合物, 其特征在于所述赋形剂选自填充剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂。

24. 根据权利要求 1-10 任一项所述的非布司他控释组合物, 其为片剂或胶囊。

25. 一种权利要求 3-10 任一项所述的非布司他控释组合物的制备方法, 其特征在于包含以下步骤: 1) 在热熔挤出前将至少一种溶剂、非布司他和至少一种肠溶性聚合物混合得预混粗品或者在熔挤出过程中在线将至少一种溶剂、非布司他和至少一种肠溶性聚合物混合得预混粗品; 2) 预混粗品通过挤出机的加热螺杆区后经口模离开得挤出物。

26. 根据权利要求 25 所述的制备方法, 其特征在于所述溶剂优选沸点在 30-110℃之间的溶剂。

27.根据权利要求 26 所述的制备方法, 其特征在于所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、二氯甲烷、四氢呋喃, 优选水、乙醇。

28. 根据权利要求 25 所述的制备方法, 其特征在于所述溶剂的用量为 0.1%-70%, 优选 1%-50%, 最优选 10%-30% (质量百分比, 以固体组分的总质量为 100 计算)。

29. 根据权利要求 25 所述的制备方法, 其特征在于口模温度为 100-200℃, 优选 110-180℃, 更优选 120-160℃。

30. 根据权利要求 25 所述的制备方法, 其特征在于溶剂注入螺杆区温度为 10-90℃。

31. 根据权利要求 25-30 任一项所述的制备方法, 其特征在于还包含任选以下的步骤: 1) 将挤出物冷却的步骤, 2) 将挤出物去溶剂的步骤; 3) 将挤出物切割的步骤。

32. 根据权利要求 2-30 任一项所述的制备方法, 其特征在于所述挤出机为单螺杆挤出机、啮合螺杆挤出机、双螺杆挤出机, 优选双螺杆挤出机。

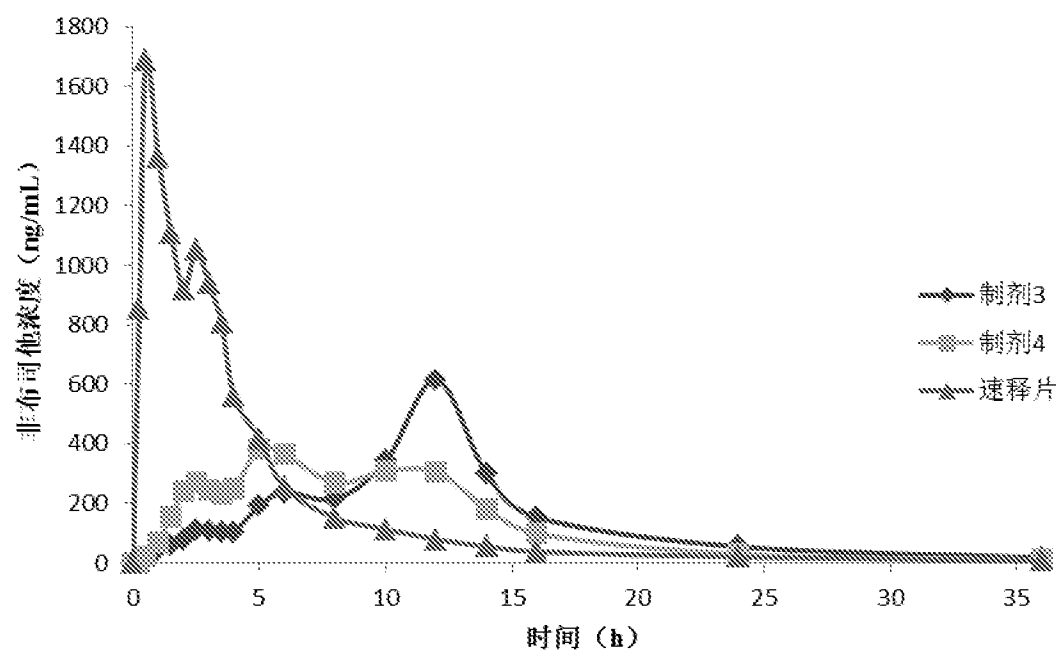


图 1

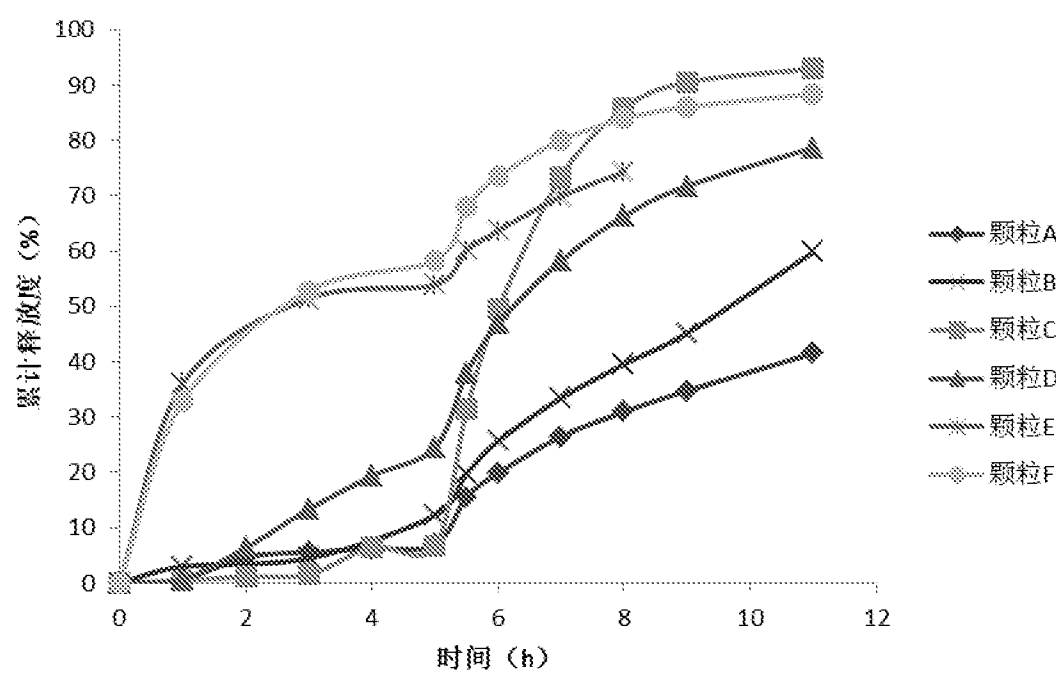


图 2

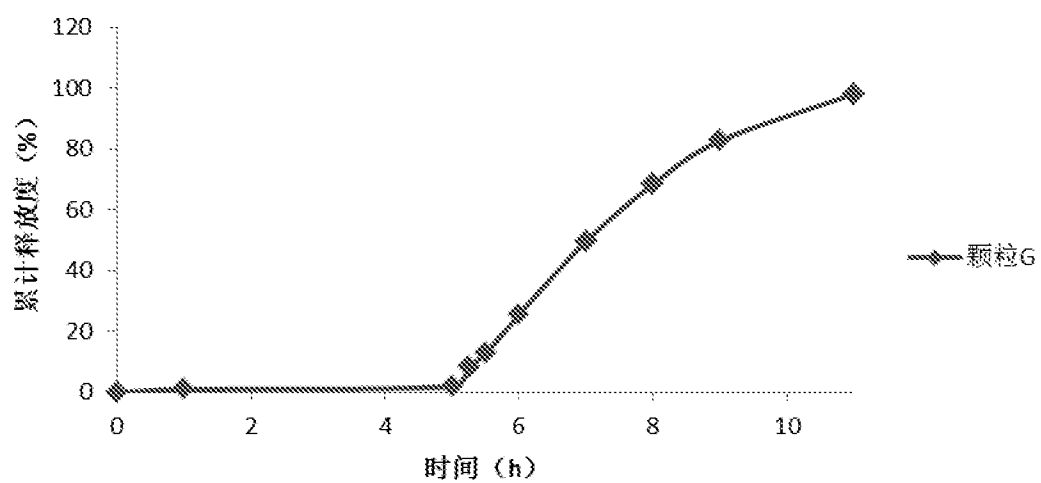


图 3

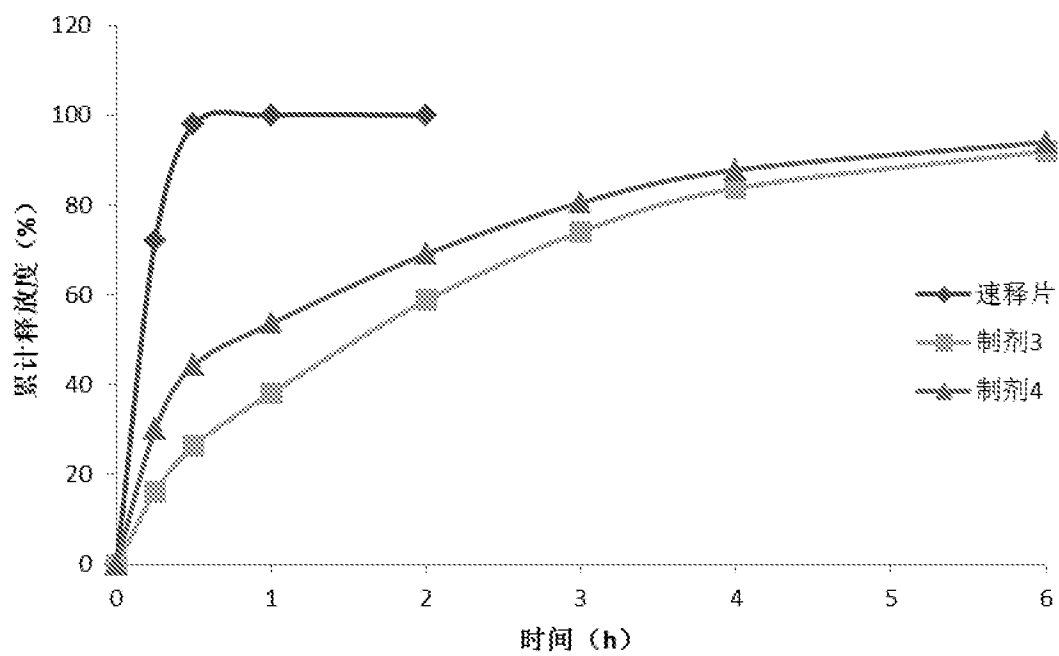


图 4

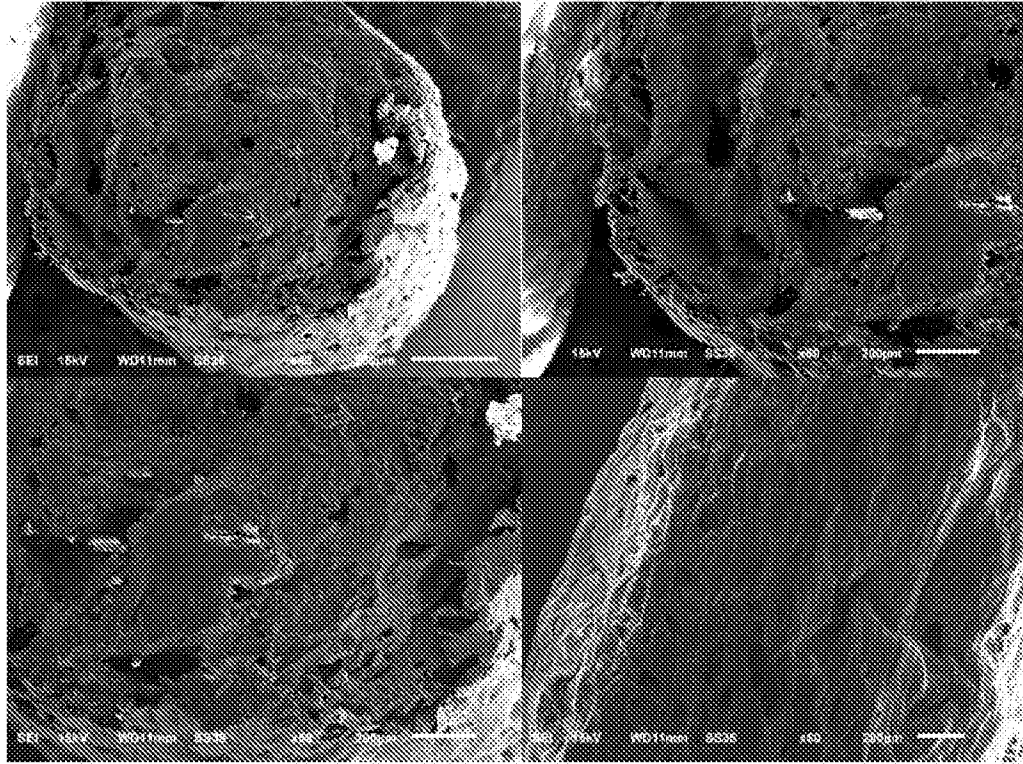


图 5

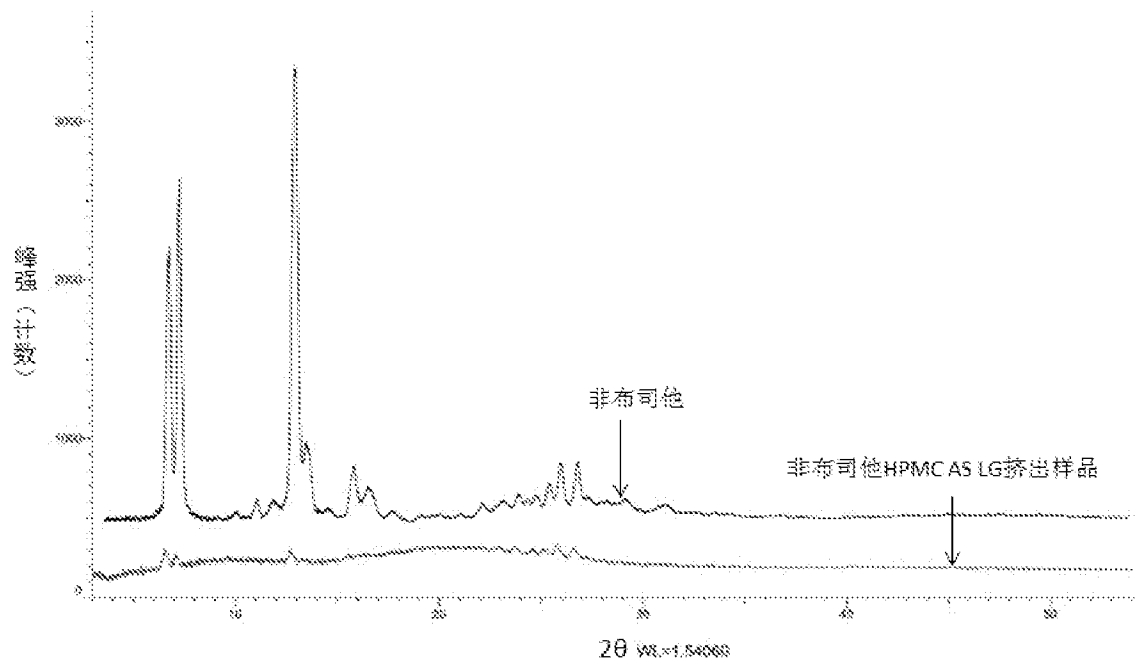


图 6

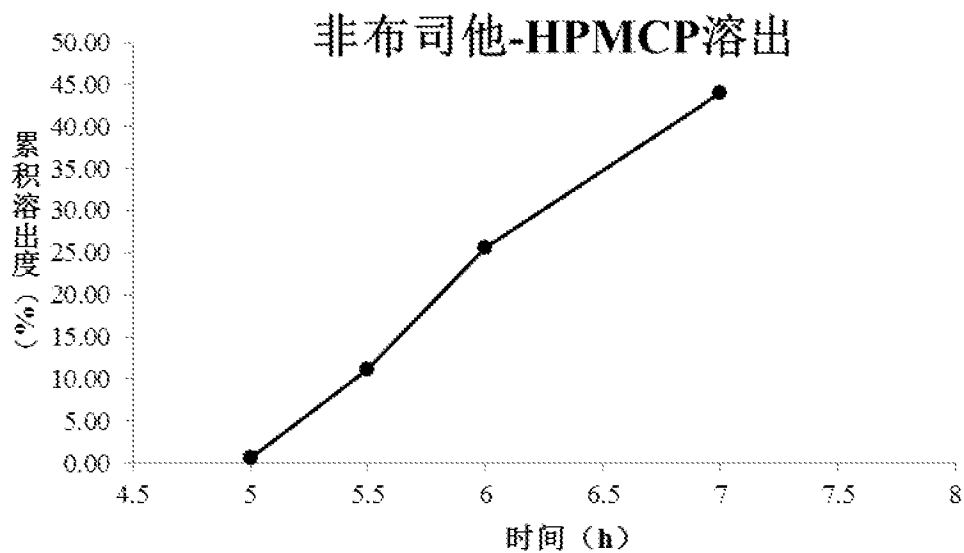


图 7

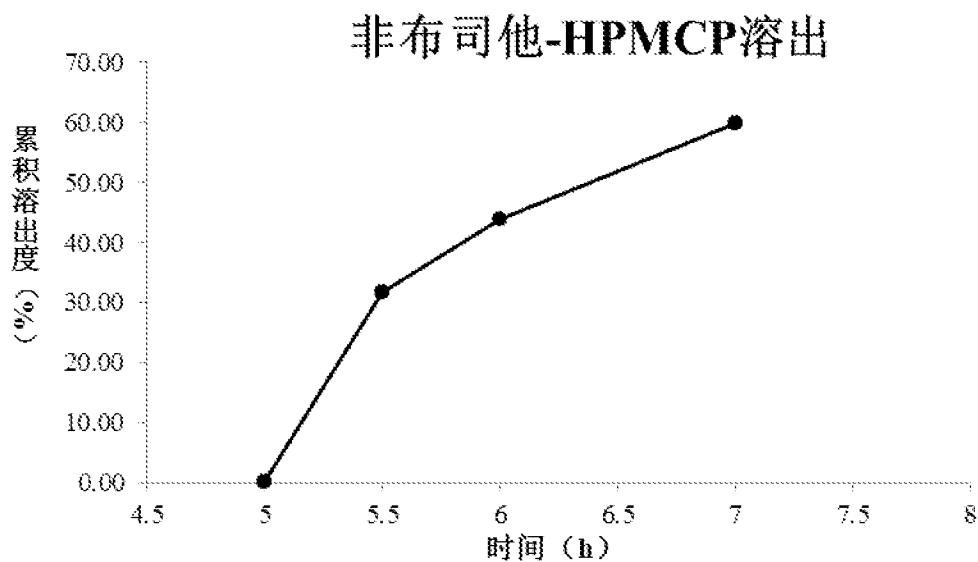


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/091101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/52(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9; A61P19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), 百度, BAIDU, 万方, WANFANG, 非布索坦, 非布司他, 非布佐司他, 缓释, 控释, 延迟释放, 尿酸, 黄嘌呤氧化酶, 漂浮, 熔融挤出, 热熔挤出, Gastro, retentive tablet, febuxostat, float, release, delay, A61K9/52

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103210084 A (TAKEDA PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.) 17 July 2013 (2013-07-17) claims 16-18, description, paragraphs 140-144 and 161, and embodiments 6-8	1-32
Y	CN 103432131 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 11 December 2013 (2013-12-11) description, paragraphs 5-8 and 15, and embodiment 1	1-32
Y	US 5626876 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS.) 06 May 1997 (1997-05-06) description, column 3, lines 15-30 and column 5, lines 38-57, and embodiments 1-5	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2018

Date of mailing of the international search report

18 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091101

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103210084	A	17 July 2013	KR	20130129826	A	29 November 2013
				JP	2013528651	A	11 July 2013
				EP	2582812	A4	04 December 2013
				MX	336607	B	25 January 2016
				ZA	201209386	B	31 August 2016
				ES	2669184	T3	24 May 2018
				AU	2011268445	B2	07 May 2015
				CO	6650415	A2	15 April 2013
				CN	103210084	B	20 April 2016
				US	2016317505	A1	03 November 2016
				TW	201202249	A	16 January 2012
				CL	2012003548	A1	06 September 2013
				EP	2582812	A1	24 April 2013
				RU	2013101767	A	27 July 2014
				KR	101872189	B1	29 June 2018
				SG	186301	A1	28 February 2013
				RU	2602188	C2	10 November 2016
				HK	1187371	A1	14 July 2017
				US	9248119	B2	02 February 2016
				AU	2011268445	B9	07 May 2015
				EC	SP13012394	A	30 April 2013
				JP	2016104774	A	09 June 2016
				CA	2801930	A1	22 December 2011
				NZ	604646	A	28 November 2014
				EP	2582812	B1	24 January 2018
				US	2011311620	A1	22 December 2011
				BR	112012032033	A2	31 October 2017
				WO	2011159745	A1	22 December 2011
				JP	5865904	B2	17 February 2016
				AU	2011268445	A1	10 January 2013
				PE	03062017	A1	06 May 2017
				US	9937157	B2	10 April 2018
				PE	05742013	A1	01 June 2013
				MX	2012014836	A	01 May 2013
CN	103432131	A	11 December 2013	None			
US	5626876	A	06 May 1997	CZ	288441	B6	13 June 2001
				DK	489189	A	04 October 1989
				SK	49389	A3	09 October 2000
				DE	3803482	A1	17 August 1989
				CZ	8900493	A3	11 August 1999
				HU	T54490	A	28 March 1991
				DK	489189	D0	04 October 1989
				NZ	227859	A	29 January 1992
				IE	890135	L	05 August 1989
				IL	89105	A	21 February 1993
				PT	89618	A	04 October 1989
				JP	2929548	B2	03 August 1999
				NO	893838	A	27 September 1989
				IL	89105	D0	15 August 1989
				DD	278720	A5	16 May 1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091101

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		SK 281011 B6	09 October 2000
		FI 894688 A0	03 October 1989
		YU 25489 A	30 April 1991
		HU 215971 B	29 March 1999
		NO 893838 D0	27 September 1989
		HU 890731 D0	28 March 1990
		EP 0326816 A1	09 August 1989
		AU 2914389 A	25 August 1989
		ZA 8900506 A	28 February 1990
		HR P920835 A2	31 October 1994
		NO 301688 B1	01 December 1997
		SI 8910254 A	28 February 1997
		PL 165146 B1	30 November 1994
		JP H02503087 A	27 September 1990
		ZA 8900506 B	28 February 1990
		CA 1325366 C	21 December 1993
		FI 894688 A	03 October 1989
		WO 8906956 A1	10 August 1989
		AU 637043 B2	20 May 1993
		PL 277506 A1	30 October 1989

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/091101

A. 主题的分类

A61K 9/52(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)n

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K9; A61P19

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 百度, 万方, 非布索坦, 非布司他, 非布佐司他, 缓释, 控释, 延迟释放, 尿酸, 黄嘌呤氧化酶, 漂浮, 熔融挤出, 热熔挤出, Gastro, retentive tablet, febuxostat, float, release, delay, A61K9/52

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 103210084 A (武田制药美国有限公司) 2013年 7月 17日 (2013 - 07 - 17) 权利要求16-18, 说明书第140-144, 161段, 实施例6-8	1-32
Y	CN 103432131 A (中国药科大学) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11) 说明书第5-8, 15段, 实施例1	1-32
Y	US 5626876 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 1997年 5月 6日 (1997 - 05 - 06) 说明书第3栏第15-30行, 第5栏第38-57行, 实施例1-4	1-32

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 8月 29日

国际检索报告邮寄日期

2018年 9月 18日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

王超

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(10)-53962337

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091101

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103210084	A	2013年 7月 17日	KR	20130129826	A	2013年 11月 29日
				JP	2013528651	A	2013年 7月 11日
				EP	2582812	A4	2013年 12月 4日
				MX	336607	B	2016年 1月 25日
				ZA	201209386	B	2016年 8月 31日
				ES	2669184	T3	2018年 5月 24日
				AU	2011268445	B2	2015年 5月 7日
				CO	6650415	A2	2013年 4月 15日
				CN	103210084	B	2016年 4月 20日
				US	2016317505	A1	2016年 11月 3日
				TW	201202249	A	2012年 1月 16日
				CL	2012003548	A1	2013年 9月 6日
				EP	2582812	A1	2013年 4月 24日
				RU	2013101767	A	2014年 7月 27日
				KR	101872189	B1	2018年 6月 29日
				SG	186301	A1	2013年 2月 28日
				RU	2602188	C2	2016年 11月 10日
				HK	1187371	A1	2017年 7月 14日
				US	9248119	B2	2016年 2月 2日
				AU	2011268445	B9	2015年 5月 7日
				EC	SP13012394	A	2013年 4月 30日
				JP	2016104774	A	2016年 6月 9日
				CA	2801930	A1	2011年 12月 22日
				NZ	604646	A	2014年 11月 28日
				EP	2582812	B1	2018年 1月 24日
				US	2011311620	A1	2011年 12月 22日
				BR	112012032033	A2	2017年 10月 31日
				WO	2011159745	A1	2011年 12月 22日
				JP	5865904	B2	2016年 2月 17日
				AU	2011268445	A1	2013年 1月 10日
				PE	03062017	A1	2017年 5月 6日
				US	9937157	B2	2018年 4月 10日
				PE	05742013	A1	2013年 6月 1日
				MX	2012014836	A	2013年 5月 1日
CN	103432131	A	2013年 12月 11日	无			
US	5626876	A	1997年 5月 6日	CZ	288441	B6	2001年 6月 13日
				DK	489189	A	1989年 10月 4日
				SK	49389	A3	2000年 10月 9日
				DE	3803482	A1	1989年 8月 17日
				CZ	8900493	A3	1999年 8月 11日
				HU	T54490	A	1991年 3月 28日
				DK	489189	D0	1989年 10月 4日
				NZ	227859	A	1992年 1月 29日
				IE	890135	L	1989年 8月 5日
				IL	89105	A	1993年 2月 21日
				PT	89618	A	1989年 10月 4日
				JP	2929548	B2	1999年 8月 3日
				NO	893838	A	1989年 9月 27日
				IL	89105	D0	1989年 8月 15日
				DD	278720	A5	1990年 5月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091101

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		SK 281011 B6	2000年 10月 9日
		FI 894688 A0	1989年 10月 3日
		YU 25489 A	1991年 4月 30日
		HU 215971 B	1999年 3月 29日
		NO 893838 D0	1989年 9月 27日
		HU 890731 D0	1990年 3月 28日
		EP 0326816 A1	1989年 8月 9日
		AU 2914389 A	1989年 8月 25日
		ZA 8900506 A	1990年 2月 28日
		HR P920835 A2	1994年 10月 31日
		NO 301688 B1	1997年 12月 1日
		SI 8910254 A	1997年 2月 28日
		PL 165146 B1	1994年 11月 30日
		JP H02503087 A	1990年 9月 27日
		ZA 8900506 B	1990年 2月 28日
		CA 1325366 C	1993年 12月 21日
		FI 894688 A	1989年 10月 3日
		WO 8906956 A1	1989年 8月 10日
		AU 637043 B2	1993年 5月 20日
		PL 277506 A1	1989年 10月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)