(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105030729 A
(43)申请公布日 2015.11.11

(21)申请号 201510093514.0
(22)申请日 2008.04.04
(30)优先权数据
60/907,490 2007.04.04 US
61/006,498 2008.01.16 US
(62)分案原申请数据
200880018317.0 2008.04.04
(71)申请人 希格默伊德药业有限公司
地址 爱尔兰都柏林
(72)发明人 I·库尔特
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 张静
(51)Int.Cl.
A61K 9/50(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 38/13(2006.01)
A61K 31/436(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)

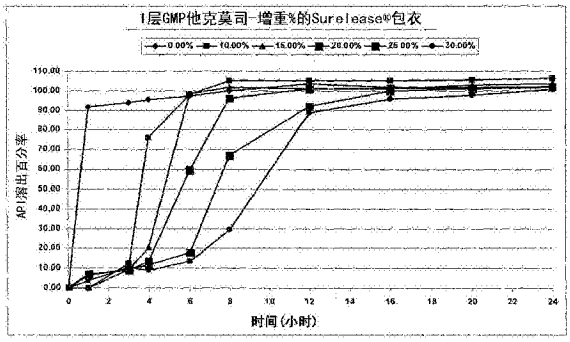
权利要求书3页 说明书39页 附图13页

(54)发明名称

一种口服药物组合物

(57)摘要

一种口服组合物，其包含微囊，微囊在液体、半液体或固体芯内包含一种或多种治疗性或预防性物质。微囊的释放概况是沿胃肠道的一个或多个部位释放活性形式的物质以使吸收和/或治疗效果最大化。



CN 105030729 A

1. 一种口服组合物在制备用于治疗炎性肠病的药物中的应用，所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂和一定剂量的选自以下活性药物中的任一种或其组合：环孢霉素 A、他克莫司、西罗莫司、丙基 - 和 / 或天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂，所述组合物确保在回肠和 / 或结肠中释放。

2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述丙基 - 和 / 或天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂选自：胼屈嗪和 DMOG。

3. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述活性药物包括选自环孢霉素 A、他克莫司、西罗莫司的活性药物。

4. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述活性药物包括选自丙基 - 和 / 或天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂的活性药物。

5. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述活性药物包括选自胼屈嗪和 DMOG 的活性药物。

6. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述胼屈嗪和 DMOG 是 PHD 抑制剂。

7. 如前述权利要求中任一项所述的应用，其特征在于，所述组合物施加有控释聚合物包衣。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的应用，其特征在于，所述组合物是多微囊调节释放的组合物。

9. 如权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述微囊在液体、半固体或固体芯体内包含所述活性药物，所述微囊还包含含有胶凝剂的乳液，所述乳液是挤出、胶凝和干燥形式，释放分布能够在结肠中释放活性形式的活性药物。

10. 如权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述微囊是外壳 / 芯体混合悬液的微囊，所述芯体是疏水溶液或悬液，所述微囊通过利用不同溶液的表面张力获得，当所述溶液从具有一定直径的单一孔道的喷嘴喷出并经历特定频率和重力流或机械力时，形成球形，进而落入冷却空气流或进入冷却或固化溶液，外壳溶液在其中胶凝或固化。

11. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，控释聚合物包衣施加至所述微囊。

12. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体、半液体或固体形式。

13. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述凝胶成形剂是基于明胶的。

14. 如权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述凝胶成形剂是基于明胶的。

15. 如权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体、半液体或固体形式并且所述凝胶成形剂是基于明胶的。

16. 如权利要求 10 所述的应用，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体、半液体或固体形式并且所述控释聚合物包衣施加至所述微囊。

17. 如权利要求 16 所述的应用，其特征在于，所述凝胶成形剂是基于明胶的。

18. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述活性药物受保护而免于上消化道吸收。

19. 如权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述微囊的释放分布是一定量的能够有效控制结肠相关炎性肠病的治疗的活性药物在结肠中释放而没有任何伴随的剂量相关性副作用。

20. 如权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述炎性肠病选自：克罗恩病、溃疡性结肠炎或 GI- 移植物抗宿主病。

21. 一种口服组合物，其包含微囊，所述微囊在液体、半液体或固体芯内包含用胶凝剂包封的溶解制剂形式的免疫抑制剂，所述微囊的释放分布是在结肠中释放活性形式的活性药物。

22. 如权利要求 21 所述的口服组合物，其特征在于，所述免疫抑制剂是是环孢霉素或他克莫司。

23. 一种口服组合物，其包含微囊，所述微囊在液体、半液体或固体芯内包含活性药物，所述微囊还包含含有胶凝剂的乳液，所述乳液是挤出、胶凝和干燥形式，释放分布是在结肠中释放活性形式的活性药物。

24. 如权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述微囊施加有控释聚合物包衣。

25. 如权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体、半液体或固体形式。

26. 如权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体、半液体或固体形式并且所述微囊施加有控释聚合物包衣。

27. 如权利要求 22 或 23 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是溶解的液体形式。

28. 如权利要求 22-26 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述凝胶成形剂是明胶。

29. 如权利要求 22-26 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是免疫抑制剂，所述微囊的释放分布是在结肠和 / 或回肠中释放活性形式的免疫抑制剂。

30. 如权利要求 23-26 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是疏水的。

31. 如权利要求 30 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是免疫抑制剂，所述微囊的释放分布是在结肠和 / 或回肠中释放活性形式的免疫抑制剂。

32. 如权利要求 29 所述的组合物，其特征在于，所述凝胶成形剂是明胶。

33. 如权利要求 30 所述的组合物，其特征在于，所述凝胶成形剂是明胶。

34. 如权利要求 23-27 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是胼屈嗪。

35. 如权利要求 23-27 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是含或不含佐剂的抗原。

36. 如权利要求 35 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是含佐剂的抗原。

37. 如权利要求 23-27 中任一项所述的组合物，其特征在于，所述活性药物是核酸。

38. 如权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述活性药物受保护而免于上消化道吸收。

39. 如权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述微囊的释放分布是一定量的能够有效控制结肠相关炎性肠病的治疗的活性药物在结肠中释放而没有任何伴随的剂量相关性副作用。

40. 如权利要求 39 所述的组合物，其特征在于，所述炎性肠病选自：克罗恩病、溃疡性结肠炎或 GI- 移植物抗宿主病。

41. 一种口服组合物，其包含微囊，所述微囊是外壳 / 芯体混合悬液的微囊，所述芯体是疏水溶液或悬液，所述微囊通过利用不同溶液的表面张力获得，当所述溶液从具有一定直径的单一孔道的喷嘴喷出并经历特定频率和重力流或机械力时，形成球形，进而落入冷

却空气流或进入冷却或固化溶液，外壳溶液在其中胶凝或固化，所述微囊的释放分布是在结肠中释放活性形式的活性药物。

42. 一种包含羟化酶抑制剂的口服组合物在制备用于治疗炎性肠病或应激性肠病的药物中的应用。

43. 如权利要求 42 所述的应用，其特征在于，所述羟化酶抑制剂选自 :胼屈嗪和 DMOG。

44. 如权利要求 43 所述的应用，其特征在于，所述包含胼屈嗪或 DMOG 的组合物将胼屈嗪或 DMOG 靶向释放至结肠或回肠。

45. 如权利要求 44 所述的应用，其特征在于，所述药物组合物是羟化酶抑制剂调节释放的微囊或微球的制剂，所述调节释放取决于包衣。

46. 如权利要求 45 所述的应用，其特征在于，所述羟化酶抑制剂释放进入回肠和结肠。

47. 如权利要求 46 所述的应用，其特征在于，所述微囊或微球具有膜包衣以控制释放。

48. 如权利要求 42-47 中任一项所述的应用，其特征在于，所述疾病是炎性肠病。

49. 如权利要求 42-47 中任一项所述的应用，其特征在于，所述组合物用于口服给药。

50. 如权利要求 48 所述的应用，其特征在于，所述组合物用于口服给药。

一种口服药物组合物

[0001] 本发明专利申请是申请日为2008年4月4日、申请号为201210536527.7、发明名称为“一种口服药物组合物”的中国发明专利申请的分案申请，上述发明专利申请又是国际申请日为2008年4月4日、申请号为200880018317.0、发明名称为“一种口服药物组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及多微囊或微球调节释放组合物

技术背景

[0003] 构成药物治疗干预的基本原理在于，需要能够与其特异性受体相互作用的药物分子。为满足这种需要，药物配制技术发展了提高药物溶解度和使溶解的药物分子维持在单分子形式的方法。

[0004] 胃肠道(GIT)的内容物和介质主要是水性的。药物在GIT中的溶解度取决于其物理化学性质，并且受到pH、胆汁盐、细菌、含水量等因素的影响。通常，根据局部pH，水溶性或亲水性药物在GIT中易溶而水溶性差的疏水或亲脂性药物在GIT中不溶或溶解度有限。

[0005] 已经发展了各种技术来提高疏水和亲脂性药物的溶解度。也发展了其他技术来提高或维持pH敏感药物的溶解度，以防止在酸性、中性或碱性环境中发生沉淀。

[0006] 采用传统口服药物递送技术，已经证明结肠递送难以实现，尤其是水溶性有限的小分子药物。这种困难源于疏水或亲脂性药物在水性环境中易发生聚集的倾向。因此，需要一种技术，该技术能够在亲水、疏水或亲脂性药物从口服给药剂型释放时实现其溶解度的均等化，不论药物在GIT的何处释放，包括在结肠中释放。

[0007] 控释制剂与常规丸剂或药丸剂型一致，主要适合水溶性药物，从这些剂 型释放时易于溶解在水性GIT环境中。然而，常规剂型不利于疏水或亲脂性药物，优选将其配制成非粉末，例如配制成各种脂基或基于提高溶解度的赋形剂的其他液体、半固体或固体形式。需要能使任何化合物以可溶形式释放到GIT任何区域中的技术。

[0008] 开发脂基制剂来提高不溶于水的化合物的溶解度，总是采取油、乳剂、混悬剂、蜡状形式、胶体、脂质体或其他非粉末或固体形式。此外，利用脂基制剂来提高不易由肠进入血流的化合物（包括疏水化合物）的渗透性。将这些脂基制剂以大的软明胶胶囊的形式给予对象。大的软明胶胶囊柔软而柔韧并具有密封，它们不适合进一步加工，包括用控释聚合物进行包衣。即使对该剂型进行均匀而有效的包衣，一旦控释包衣出现裂口，全部胶囊内容物将以突释样效果释放。没有包衣的情况下，药物以可能高于治疗指数的量释放入胃，因而导致长时间的毒副作用。因此，需要开发能够克服与大的软明胶胶囊形式的限制有关的控释技术。

[0009] 与许多药物有关的另一个问题在于，当这些药物从小肠通过一直到结肠的过程中，它们以不同的效率吸收。在一些情况下，将水溶性差的药物配制成脂基非粉末形式或溶解度提高的粉末形式，这些剂型在小肠而非结肠中吸收。在一些情况下，且不说提高一些脂基制剂（例如乳液基制剂）的溶解度也能提高水溶性和水溶性差的药物的肠吸收，通过提高与胆汁盐和其他内源性乳化剂的相互作用，形成主要在小肠上部中更容易吸收的药物胶

束。

[0010] 通常，由于各种原因使得药物活性剂在肠道特定位置靶向释放的 pH 依赖性系统并不可靠。例如，母体药物的过早释放和相关的全身吸收可导致近端肠道 pH 处于或高于临界触发 pH。或者，不完全或最小释放可能是因为受患区域远端的位置发生临界 pH。Nugent 等，Gut 48，第 571-577(2001) 页，综述了 pH 依赖性远端肠道递送方法的潜在问题，指出对象间的肠 pH 存在差异。

[0011] 美国专利 5,716,648 描述了一种口服组合物，该组合物具有 pH- 依赖性可溶包衣，也包含调节 pH 的碱性物质以尝试补偿“低于正常肠道 pH”的患者。其他方法包括美国专利 5,866,619 所述方法，该方法一般涉及非 pH 依赖性的结肠药物递送系统，该系统涉及含糖聚合物，由结肠酶降解。另一个例 子由美国专利 6,506,407 提供，该专利一般描述了一种结肠特异性药物释放系统，该系统将 pH 依赖性外包衣和糖基质的掺入进行组合，肠道菌群酶降解后产生有机酸，然后有机酸溶解酸溶性内包衣。

[0012] 其他例子在美国专利申请 2002/0098235 中提供，该申请揭示了使用多重 pH 依赖性包衣来降低包衣破裂的影响。美国专利申请 2001/0055616 揭示了用于治疗肠道疾病的药丸制剂，该制剂利用 pH 依赖性肠溶包衣来实现从非凝胶形成性含药聚合物基质芯体的靶向释放。美国专利申请 2001/0036473 揭示了一种在羟丙基甲基纤维素胶囊上的 pH 依赖性包衣以实现肠和结肠递送。美国专利申请 2001/0026807 揭示了淀粉胶囊上的多种包衣，包括 pH- 依赖性材料、氧化还原敏感材料和细菌降解材料，以实现结肠递送。

[0013] 使口服给予的药物靶向结肠的各种方案包括 ：药物与载体共价键合，包括提高稳定性以及可能增加亲水性的载体 ；用 pH- 敏感的聚合物进行包衣 ；配制定时释放系统，利用被结肠菌群特异性降解的载体 ；生物粘附性系统 ；和渗透控释的药物递送系统。已开发了各种前药（柳氮磺吡啶、伊沙拉嗪 (ipsalazine)、巴沙拉嗪和奥沙拉嗪），旨在递送 5- 氨基水杨酸 (5-ASA) 以实现炎性肠病 (IBD) 的局部化疗。研究了微生物降解的聚合物，尤其是偶氮交联的聚合物在使药物靶向至结肠中的应用。某些植物多糖如直链淀粉、菊糖、果胶和瓜尔胶在胃肠道酶的存在下保持未受影响，可用于配制结肠靶向药物递送系统。此外，植物多糖与甲壳类提取物（包括壳聚糖或其衍生物）的组合已证明是感兴趣的材料，可用于开发结肠递送系统。

[0014] 利用 pH 作为触发因素以使药物在结肠中释放的概念是基于 pH 条件沿胃肠道存在连续变化。已经开发了基于该原理的时间依赖性药物递送系统，直到离开胃 3-4 小时后才释放药物。也利用氧化还原敏感的聚合物和生物粘附性系统来将药物递送至结肠内。

[0015] pH- 敏感的系统利用一些普遍接受的观点 ：人 GIT 的 pH 从胃 (pH 1-2，消化过程中增加至 4) 至消化部位小肠 (pH 6-7) 逐步增加，到远端回肠增加至 7-8。对片剂、凝胶和药丸用 pH- 敏感的聚合物进行包衣可提供延迟释放，保护活性药物免于接触胃液。然而，用于结肠靶向的聚合物应能够耐受胃部和小肠近侧较低的 pH 值，并且能够在末端回肠，优选在回盲连接处的中性微 碱性 pH 下降分解。

[0016] Lorenzo-Lamosa 等（结肠药物递送的微囊化壳聚糖微球的设计 (Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery)，J Control Rel，52 ：109-118，1998) 制备了一种系统并阐述了该系统的效能，该系统将特异的生物可降解性和 pH 依赖的释放行为进行组合。该系统由包封在丙烯酸微球内的含有双氯芬酸钠

作为模型药物的壳聚糖微芯构成。使用喷雾干燥将药物有效包封在壳聚糖微芯内，然后采用油包油溶剂蒸发方法微囊化到 Eudragit™ L-100 和 Eudragit™ S-100 中。改变壳聚糖分子量或者壳聚糖盐的类型可以调节药物从壳聚糖多重储库系统的释放。而且，通过用 Eudragit™对壳聚糖微芯进行包衣，可获得完美的 pH 依赖性释放概况。类似地，在有或没有壳聚糖的条件下，药物与各种 Eudragit 聚合物在存在或不存在壳聚糖、胶凝剂等物质时的熔融挤出具有结肠特异性释放的潜力。

[0017] 多糖（单糖聚合物）保持完整，因为它们耐受胃肠酶的消化作用。多糖基质在胃和小肠的生理学环境中保持完整，但是一旦到达结肠，它们受到细菌多糖酶的作用而导致基质降解。这类天然聚合物适用于药物递送领域，因为其包含大量可衍生的基团，大范围的分子量，可变的化学组成，最重要的是低毒性和生物可降解性，同时具有高稳定性。这些材料最有益的性质在于，它们已被批准用作药物辅料。已经研究了许多多糖如直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊糖、环糊精、硫酸软骨素、右旋糖苷和刺槐豆胶及其改性形式在结肠靶向药物递送系统中的应用。用于结肠靶向药物递送的多糖衍生物的开发中最重要的因素是合适的可生物降解的多糖的选择。由于这些多糖通常可溶于水，它们必须通过交联或疏水衍生化而使其不溶于水。

[0018] 瓜尔胶本质亲水，在冷水中溶胀形成粘稠的胶体分散体或溶胶。这种胶凝性质延缓了药物从剂型的释放并且易受结肠环境中降解的影响。将来自人体的经匀浆化和稀释的粪便与瓜尔胶一起培育以研究多糖被肠道菌群的降解。粘度快速降低且 pH 下降，而经高压灭菌的粪便匀浆物未见该现象。使瓜尔胶与用量增加的三偏磷酸三钠交联以降低其用作口服递送制剂的运载体的溶胀性质。交联过程导致瓜尔胶丧失其非离子性而变成负电荷。这可通过亚甲兰吸附试验和在氯化钠溶液中的溶胀试验证明，溶胀研究中随着氯化钠 浓度的增加水凝胶网络崩塌 (Gliko-Kabir，I.，Yagen，B.，Penhasi，A. 和 Rubinstein，A.，用于结肠特异性药物递送的磷酸化交联的瓜尔胶，I 制备与物理化学表征 (Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery. I. Preparation and physicochemical characterization). J Control Rel,63 :121-127,2000)。对交联的瓜尔胶产物进行分析以检查其作为结肠特异性药物载体的效力，发现与 0.1 摩尔当量三偏磷酸三钠交联的产物能够在至少在 6 小时内阻止 80％氢化可的松载量在 PBS(pH 6.4) 中释放。将 α－半乳糖苷酶和 β－甘露聚糖酶的混合物加入缓冲液中时，观察到释放增加。大鼠盲肠的体内降解研究表明，虽然对瓜尔胶进行了化学修饰，它仍然以交联剂浓度依赖性方式保留其酶降解性质。采用体外方法，研究了采用瓜尔胶作为载体、吲哚美辛作为模型药物的口服给药的新型片剂的结肠靶向药物递送。在模拟胃肠通过的条件下进行的药物释放研究表明，瓜尔胶能够保护药物免于在胃和小肠的生理学环境中完全释放。在含有大鼠盲肠内容物的 pH 6.8PBS 中进行的研究表明，瓜尔胶易受结肠细菌酶作用而导致药物释放 (Rama Prasad，Y. V.，Krishnaiah，Y. S. R. 和 Satyanarayana，S.，瓜尔胶作为结肠特异性药物递送载体的体外评价 (In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery. J Control Rel,51 :281-287,1998)。

[0019] 结肠特异性药物递送可通过在药物制剂上施加直链淀粉薄膜来实现。直链淀粉是淀粉的主要部分之一，在适当条件下制备时具有通过胶凝形成薄膜的能力。薄膜的显微结构可能耐受胰 α－淀粉酶的作用但被结肠微生物区系的淀粉酶降解。然而，在模拟胃肠

条件下，仅由直链淀粉构成的包衣变得多孔而允许药物释放。在直链淀粉薄膜中掺入不溶性聚合物以控制直链淀粉的溶胀提供了该问题的解决办法。评价了许多纤维素和丙烯酸酯基共聚物，发现市售乙基纤维素 (Ethocel) 能够最有效地控制溶胀。采用市售胃蛋白酶和胰酶，在模拟胃和小肠的条件下测定各种包衣药丸的体外溶出，表明直链淀粉 -Ethocel 包衣 (1:4) 在 12 小时的时间内耐受上述条件 (Milojevic，S.，Newton，J.M.，Cummings，J.H.，Gibson，G.R.，Botham，R.L.，Ring，S.C.，Stockham，M. 和 Allwood，M.C.，直链淀粉作为结肠药物递送的包衣 :用 5- 氨基水杨酸药丸制备并进行体外评价 (Amylose as a coating for drug delivery the colon :Preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets)，J Control Rel,38 :75-84,1996)。

[0020] 壳聚糖是一种由天然来源的甲壳质通过碱性脱乙酰化反应衍生得到的高分子量聚阳离子多糖。壳聚糖具有有益的生物学性质，例如无毒、生物相容性和生物可降解性。类似于其他多糖，壳聚糖也可在结肠微生物区系的作用下发生降解，因而成为结肠靶向药物递送的候选材料。Tozaki 等 (Tozaki，H.，Odoriba，T.，Okada，N.，Fujita，T.，Terabe，A.，Suzuki，T.，Okabe，S.，Murnishi，S. 和 Yamamoto，A.，结肠特异性药物递送的壳聚糖胶囊 :大肠中 5- 氨基水杨酸的局部化程度提高加速了大鼠 TNBS 诱导的结肠炎的治愈 (Chitosan capsules for colon-specific drug delivery :enhanced localization of 5-animosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats. J Control Rel,82,51-61,2002) 开发了用壳聚糖胶囊的结肠特异性胰岛素递送。通过进行稍许改良的转篮方法对含有 5(6)- 羧基荧光黄 (CF) 的壳聚糖胶囊进行体外药物释放研究。通过测定口服给予含有胰岛素和添加剂的壳聚糖胶囊后的血浆胰岛素水平及其降血糖作用来评价胰岛素的肠吸收。在人工胃液 (pH1) 中，或者在人工肠液 (pH7) 中观察到 CF 从胶囊的少量释放。然而，在大鼠盲肠内容物的存在下，CF 的释放显著提高。该组试验进一步评价采用壳聚糖胶囊的结肠特异性胰岛素递送。发现胶囊在胃和小肠中稳定，但在进入结肠时在大鼠盲肠内容物中被微生物降解，证明可用作肽和非肽药物结肠靶向递送的载体。

[0021] 果胶主要是 α -(1 → 4)- 连接的 D- 多聚半乳糖醛酸残基的线性聚合物，广泛研究用作结肠特异性药物递送物质。果胶可被结肠厌氧菌产生的果胶酶降解，并通过该原理控制药物释放 (Atyabi 等，Carbohyd. Polymers,2005,61,39-51)。由于果胶是水溶性的，有效的结肠递送要求溶解度可控。Liu 等 (Liu 等，Biomaterials 2003,24,3333-3343) 揭示，当果胶与不溶于水的聚合物组合时形成一种有前景的药物递送可能。过去，Wakerly 等 (Wakerly 等，Pharm. Res.，1996,13(8),1210-1212) 认识到，乙基纤维素和果胶的组合将提供药物在上消化道中的保护同时允许在结肠中的酶分解和药物释放。Wei 等 (Wei 等，PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology，第 61 卷，第 2 篇，2007 年 3-4 月，121-130) 揭示，掺入用各种比例的果胶和乙基纤维素 (Surlease®)) 包衣的药丸时，水溶性抗癌药 5- 氟尿嘧啶的结肠特异性控释是可能的。

[0022] 氧化还原电位表示结肠中总的代谢和细菌活性，据信对饮食变化不敏感。近侧小肠中的平均氧化还原电位为 -67±90mv，远侧小肠为 -196±97mv，结肠为 -145±72mv。因此，微生物区系诱导的氧化还原电位的改变可用作靶向结肠的高度敏感的机制。Bragger 等 (常见结肠微生物的偶氮还原活性的研究 (Investigations into the azo reducing

activity of a common colonic microorganism), Int J Pharm,157:61-71,1997) 对偶氮还原活性进行研究,揭示了影响偶氮化合物细菌还原(断裂)的一些因素。一种常见的结肠细菌脆弱拟杆菌用作试验菌,研究偶氮染料苋菜红、橙 II、柠檬黄和模型偶氮化合物 4,4'-二羟基偶氮苯的还原作用。发现偶氮化合物以不同速率还原,还原速率与偶氮化合物的氧化还原电位有关。由于结肠中氧化还原电位的影响,二硫键也可发生降解。已合成了主链中含有偶氮和/或二硫键的非交联的氧化还原敏感的聚合物 (Schacht,E. 和 Wilding, I.R.,含有偶氮和/或二硫键的聚合物的制备方法 (Process for the preparation of azo-and/or disulfide-containing polymers),专利 WO 9111175)。

[0023] 控释聚合物 - 膜控剂型

[0024] 剂型的 GI 保留时间是 pH 依赖性结肠靶向药物递送系统的另一重要参数,受许多生理学和其他因素的影响;然而,对于 GIT 的各部分来说存在一些普通接受的 GI 保留值。最常用的 pH 依赖性包衣聚合物是甲基丙烯酸共聚物,通常称为 Eudragit™(德国达姆施塔特伊冯有限公司 (Evonik AG,Darmstadt,Germany) 的注册商标)。EUDRAGIT™聚合物(得自伊冯公司)是基于丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯的聚合漆物质。可自由渗透活性成分和水的合适的聚合物是 EUDRAGIT™ RL。可稍许渗透活性成分和水的合适的聚合物是 EUDRAGIT™ RS。可稍许渗透活性成分和水并具有 pH 依赖的渗透性的其他合适的聚合物包括但不限于:EUDRAGIT™ L,EUDRAGIT™ S 和 EUDRAGIT™ E。

[0025] EUDRAGIT™ RL 和 RS 是带有少量季铵基团的包含丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物的丙烯酸树脂。铵基团以盐形式存在,提供漆膜的渗透性。EUDRAGIT™ RL 和 RS 分别是可自由渗透 (RL) 和稍许渗透的 (RS),与 pH 无关。聚合物在水和消化液中以 pH 依赖性方式溶胀。在溶胀状态下,它们可渗透水以及溶解的活性化合物。

[0026] EUDRAGIT™ L 是由甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯合成的阴离子型聚合物。它不溶于酸和纯水。中性到弱碱性条件下溶解。EUDRAGIT™ L 的渗透性是 pH 依赖的。高于 pH 5.0,聚合物渗透性增加。

[0027] Eudragit™ L100 和 S 100 是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。Eudragit™ L100 中羧基与酯基的比例约为 1:1,Eudragit™ S 100 中为 1:2。聚合物成盐并在高于 pH 5.5 时溶解,分散在水中形成胶乳,因而避免在包衣工艺中使用有机溶剂。Eudragit™ L30D-55 是备用的 Eudragit™ L100-55 的水性分散体。Eudragit™ S 的水溶性取决于游离羧基与酯基的比例。影响这些聚合物的性能的关键因素是发生溶出时的 pH 值。与具有丙烯酸或甲基丙烯酸基团的聚合物相比,具有可电离酞酸基团的聚合物溶解快得多并且在较低的 pH 条件下就溶解。溶出介质中增塑剂的存在以及盐的性质也会影响 Eudragit™的溶出速率。此外,成形薄膜的渗透性可能取决于用于溶解 Eudragit™的溶解的类型 (Dressman, J.B., Amidon, C., Reppas, C. 和 Shah, V.P.,用作口服药物吸收预测工具的溶出试验:速释剂型 (Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms),Pharm Res,15:11-22,1998.)。

[0028] 市售丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基纤维素基聚合物(例如但不限于 Eudragit™和 Surelease®类)以及其他聚合物与天然多糖(包括但不限于直链淀粉、果胶和瓜尔胶)的各种组合能够定制药物如何、在哪里和何时从下方或嵌入的固体、半固体或液体形式释放。需要一种制剂,该制剂使得能够开发控释聚合物与固体、半固体或液体药物制剂的各种组合。

发明内容

[0029] 本发明提供了一种含微囊的口服组合物，所述微囊在液体、半固体或固体芯体内包含一种或多种治疗或预防物质，所述微囊的释放概况是沿胃肠道的一个或多个部位释放活性形式的物质。本文所用术语活性药物在下文中表示任何合适的治疗和/或预防性活性物质。本发明提供了一种含微囊的口服药物组合物，所述微囊在液体、半固体或固体芯体微囊形式内包含一种或多种活性物质化合物，所述微囊的释放概况是沿胃肠道吸收最多或者治疗效果最好的一个或多个部位释放活性化合物。重要的是，本发明能确保分子从微囊释放时是可溶形式或者是易溶于水性 GIT 环境中而不论其固有的生理化学性质。

[0030] 活性药物化合物可以是小分子、蛋白质、肽、核酸、糖、活生物体、源自生物体的组分、或其任意衍生物。

[0031] 微囊可具有一层或者是实心的。或者，微囊可具有两层，固体外壳层包封液体、半固体或固体芯。例如，微囊可具有三层，包括固体外壳层；固体、半固体或液体中间缓冲层；和液体、半固体或固体芯。

[0032] 微囊可经修饰而实现活性剂的调节释放。例如，可在微囊外壳层上施加调节释放的包衣。或者，可对微囊外壳层进行修饰以实现调节释放。在其他形式中，微囊芯体或全部微囊可控制活性化合物的释放速率。例如，可对微囊缓冲层进行修饰以实现调节释放。或者，可对微囊的液体、半液体或固体芯进行修饰以实现调节释放。例如，可采用聚合物材料来实现调节释放，例如对 pH、时间、厚度、溶蚀和细菌降解中的一种或多种敏感的聚合物材料。

[0033] 微囊可由包含一种或多种活性药物成分的一层构成，该层控制活性药物成分的释放。

[0034] 活性药物成分可以是微米或纳米化颗粒。活性药物成分可以是可溶形式。或者，活性药物成分可以是结晶形式或者活性药物成分可以是无定形形式。

[0035] 活性药物成分可以使全身吸收最大化的形式沿胃肠道释放。例如，活性药物成分可以使淋巴吸收最大化的形式沿胃肠道释放。或者，活性药物成分可以使血脑屏障吸收最大化的形式沿胃肠道释放。或者，活性药物成分可以 使进入全身前吸收 (pre-systemic absorption) 最大化的形式沿胃肠道释放。或者，活性药物成分可以使局部胃肠活性最大化的形式沿胃肠道释放。或者，活性药物成分可以使胃肠内腔活性最大化的形式沿胃肠道释放。或者，活性药物成分可以使时间疗法最大化的形式沿胃肠道释放。在所有情况下，活性药物成分的释放使得在释放时是可溶形式或者易溶于局部 GIT 环境中。

[0036] 活性药物成分可以长时间滞留在胃区中。

[0037] 药物活性剂可以是两种或多种形式，可溶于小肠的固体微囊形式或是在结肠和/或回肠中释放的预先溶解的形式。

[0038] 本发明组合物可具有一种以上的活性药物成分，这些活性药物成分在胃肠道的一个或多个区域中释放。例如，一种活性剂可以是可溶于小肠的固体微囊形式而另一种活性剂可以是在结肠和/或回肠中释放的预先溶解的形式。

[0039] 活性药物成分可以是增强溶解的形式，在结肠中释放时易于吸收。

[0040] 活性药物成分可以是小分子。

[0041] 活性药物成分可以是偶联的小分子或其衍生物以增强渗透性、增加亲脂性和 / 或增加亲水性等等。

[0042] 活性药物成分可以是生物药，例如肽、蛋白质、核酸、糖、偶联物或其衍生物以提高渗透性、增加亲脂性、提高稳定性、降低免疫原性和 / 或增加亲水性等等。

[0043] 组合物可包含保护剂，例如蛋白水解酶抑制剂。

[0044] 组合物可包含粘合性物质，例如粘膜 - 或生物 - 粘合剂。

[0045] 组合物可包含抗原和 / 或佐剂以诱导肠粘膜或全身免疫应答。

[0046] 组合物可根据外壳包衣因素而受控释放。例如，受控释放可能取决于外壳组成。或者，受控释放可能取决于芯体。控释释放可能取决于外壳包衣和 / 或外壳组成和 / 或芯体组成。

[0047] 微囊可以硬质明胶胶囊、喷洒剂、片剂或者通过饲管如鼻胃管或十二指肠饲管的形式给予。

[0048] 微囊还可包含能使活性药物化合物的溶解度最大化的赋形剂。

[0049] 微囊还可包含能使活性药物化合物在小肠中的渗透性最大化的赋形剂。

[0050] 组合物还可包含能使活性药物化合物在回肠中的渗透性最大化的赋形剂，包括但不限于 :癸酸钠、十二烷酸钠、棕榈酸钠、SNAC、壳聚糖及其衍生物、脂肪酸、脂肪酸酯、聚醚、胆汁盐、羟化酶抑制剂、抗氧化剂和 / 或一氧化氮供体，包括共价连接各种活性药物成分的一氧化氮供体基团。

[0051] 组合物还可包含能使活性药物化合物在结肠中的渗透性最大化的赋形剂，包括但不限于 :癸酸钠、十二烷酸钠、棕榈酸钠、SNAC、壳聚糖及其衍生物、脂肪酸、脂肪酸酯、聚醚、胆汁盐、羟化酶抑制剂、抗氧化剂和 / 或一氧化氮供体，包括共价连接各种活性药物成分的一氧化氮供体基团。

[0052] 组合物还可包含能提高活性药物成分在回肠和结肠中的治疗效力的赋形剂，包括但不限于 :吸收限制剂、精油如 ω3 油、天然植物提取物如印楝油、离子交换树脂、细菌可降解的偶联接头如偶氮键、多糖如直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊糖、环糊精、硫酸软骨素、右旋糖苷、瓜尔胶和刺槐豆胶、核因子 κB 抑制剂、酸如富马酸、柠檬酸等、以及它们的修饰形式。

[0053] 组合物还可包含赋形剂或其他活性药物或其他成分以提高小肠吸收后的系统性生物利用度，这些成分包括 :流出泵抑制剂，包括但不限于 PgP 泵抑制剂 ;和代谢抑制剂，包括但不限于细胞色素 P4503A 抑制剂。

[0054] 组合物还可包含能够降低与小肠吸收相关的全身副作用的赋形剂，包括但不限于 :抗氧化剂，例如类姜黄色素、类黄酮，或更具体包括姜黄素、β - 胡萝卜素、α - 生育酚、抗坏血酸盐或拉扎洛依 (lazaroid)。

[0055] 药物活性剂可以是溶解形式或者是易溶的液体、半液体或固体形式。

[0056] 药物活性剂可以是免疫抑制剂，例如环孢霉素 A 或他克莫司或西罗莫司或其衍生物。

[0057] 组合物可实现免疫抑制剂以可溶或易溶形式沿整个胃肠道持续释放。

[0058] 组合物可以在 24 小时内促进释放，或者在 24 小时内的不同时间段释放。

[0059] 组合物可以在 24 小时内促进释放。

[0060] 组合物可用于治疗移植物抗宿主病，例如用于治疗胃肠移植物抗宿主病。

[0061] 药物活性免疫抑制剂可以沿整个结肠和 / 或回肠释放。

[0062] 组合物可用于治疗炎性肠病。

[0063] 药物活性剂可以是羟化酶抑制剂，例如丙基羟化酶抑制剂或天冬酰胺酰羟化酶抑制剂。

[0064] 药物活性剂可以是 DMOG。

[0065] 药物活性剂可以是肼屈嗪 (hydralazine)。

[0066] 药物活性剂可以是 FG4095。

[0067] 组合物可用于治疗炎性肠病。

[0068] 药物活性剂可以是植物提取物。

[0069] 药物活性剂可以是海洋提取物。

[0070] 药物活性剂可以是精油。

[0071] 组合物可用于治疗炎性肠病。

[0072] 组合物可用于治疗肠易激综合征。

[0073] 组合物可用于治疗便秘。

[0074] 组合物可用于治疗腹泻。

[0075] 药物活性剂可以是疫苗。

[0076] 药物活性剂可以调节口服耐受性。例如，活性物质可以是谷蛋白或谷蛋白衍生物。

[0077] 组合物可用于治疗乳糜泻。

[0078] 药物活性剂可调节肠易激综合征。

[0079] 药物活性剂可以是羟化酶抑制剂。

[0080] 药物活性剂可以是离子通道阻断剂。

[0081] 药物活性剂可以是植物提取物。

[0082] 药物活性剂可以是阿片类，例如药物活性剂可以是吗啡或硫酸吗啡。

[0083] 阿片类可与阿片类诱导的便秘调节剂如外周阿片类受体拮抗剂联用。外周阿片类受体拮抗剂可以是甲基纳曲酮。或者，外周阿片类受体拮抗剂可以是纳曲酮或纳洛酮。

[0084] 阿片类和外周阿片类受体的组合可与离子通道阻断剂如钙通道阻断剂联用。钙通道阻断剂可以是尼莫地平。

[0085] 组合物的阿片样作用可延长，便秘可得到抑制。

[0086] 阿片类和外周阿片类受体的组合可与离子通道阻断剂如钙离子通道阻断剂联用。钙通道阻断剂可以是尼莫地平。

[0087] 组合物的阿片样作用延长，便秘得到抑制，该产品是防篡改的 (tamper-proofed)。

[0088] 本发明提供了一种口服组合物，其包含微囊，微囊在液体、半固体或固体芯内包含一种或多种治疗性或预防性物质，所述微囊的释放概况是沿胃肠道一个或多个部位释放活性形式的所述物质。

[0089] 如前面所述的组合物，所述活性物质是小分子、蛋白质、肽、核酸、糖、活生物体、源自生物体的组分、或其任意衍生物。

[0090] 如前面所述的组合物，所述微囊具有一层并且整体为实心。

[0091] 如前面所述的组合物，所述微囊具有两层，包括包封液体、半固体或固体芯的固体

外壳层。

[0092] 如前面所述的组合物，所述微囊具有三层，包括固体外壳层；固体、半固体或液体中间缓冲层；和液体、半固体或液体芯。

[0093] 如前面所述的组合物，所述微囊经修饰而能实现活性剂的调节释放。

[0094] 如前面所述的组合物，在所述微囊的外壳层上施加调节释放的包衣。

[0095] 如前面所述的组合物，修饰所述微囊的外壳层以实现调节释放。

[0096] 如前面所述的组合物，修饰所述微囊的缓冲层以实现调节释放。

[0097] 如前面所述的组合物，修饰所述微囊的液体、半液体或固体芯以实现调节释放。

[0098] 如前面所述的组合物，采用聚合物材料来实现调节释放。

[0099] 如前面所述的组合物，所述聚合物材料对于 pH、时间、厚度、溶蚀和细菌降解中的一种或多种敏感。

[0100] 如前面所述的组合物，所述微囊由一个含有一种或多种活性物质的层组成，该层控制所述活性物质的释放。

[0101] 如前面所述的组合物，所述活性物质是微米化或纳米化颗粒。

[0102] 如前面所述的组合物，所述活性物质是可溶形式。

[0103] 如前面所述的组合物，所述活性物质是结晶形式。

[0104] 如前面所述的组合物，所述活性物质是无定形形式。

[0105] 如前面所述的组合物，所述活性物质以全身吸收最大化的形式沿胃肠道释放。

[0106] 如前面所述的组合物，所述活性物质以淋巴吸收最大化的形式沿胃肠道释放。

[0107] 如前面所述的组合物，所述活性物质以血脑屏障吸收最大化的形式沿胃肠道释放。

[0108] 如前面所述的组合物，所述活性物质以进入全身前吸收最大化的形式沿胃肠道释放。

[0109] 如前面所述的组合物，所述活性物质以局部胃肠活性最大化的形式沿胃肠道释放。

[0110] 如前面所述的组合物，所述活性物质以胃肠内腔活性最大化的形式沿胃肠道释放。

[0111] 如前面所述的组合物，所述活性物质在胃区保留延迟的时间段。

[0112] 如前面所述的组合物，所述活性物质以时间疗法最大化的形式沿胃肠道释放。

[0113] 如前面所述的组合物，一种活性物质为两种或更多种形式，可在小肠中溶解的固体微囊形式或者在结肠和 / 或回肠中释放的预先溶解的形式。

[0114] 如前面所述的组合物，多于一种活性物质在胃肠道的一个或多个区域中释放。

[0115] 如前面所述的组合物，一种活性物质是可在小肠中溶解的固体微囊形式，而另一种活性物质是在结肠和 / 或回肠中释放的预先溶解的形式。

[0116] 如前面所述的组合物，其特征在于，所述活性物质是溶解度提高的形式，在结肠中释放时易于吸收。

[0117] 如前面所述的组合物，其特征在于，所述活性物质是小分子。

[0118] 如前面所述的组合物，所述活性物质是偶联的小分子或其衍生物以提高渗透性、增加亲脂性和 / 或增加亲水性等。

[0119] 如前面所述的组合物，所述活性物质是生物药，例如肽、蛋白质、核酸、糖、偶联物或其衍生物，以提高渗透性、增加亲脂性、提高稳定性、降 低免疫原性和 / 或增加亲水性等。

[0120] 如前面所述的组合物，所述制剂包含保护剂如蛋白水解酶抑制剂。

[0121] 如前面所述的组合物，所述制剂包含粘附实体，例如粘性剂或生物粘附剂。

[0122] 如前面所述的组合物，所述制剂包含抗原和 / 或佐剂以诱导肠粘膜或全身免疫应答。

[0123] 如前面所述的组合物，受控释放取决于外壳包衣。

[0124] 如前面所述的组合物，受控释放取决于外壳组成。

[0125] 如前面所述的组合物，受控释放取决于芯体。

[0126] 如前面所述的组合物，受控释放取决于外壳包衣和 / 或外壳组成和 / 或芯体组成成分。

[0127] 如前面所述的组合物，所述微囊通过硬明胶胶囊、喷洒剂或管道给予。

[0128] 如前面所述的组合物，所述微囊还包含能使活性物质的溶解度最大化的赋形剂。

[0129] 如前面所述的组合物，还包含能使活性物质在小肠中的渗透性最大化的赋形剂。

[0130] 如前面所述的组合物，还包含能使活性物质在回肠中渗透性最大化的赋形剂，包括但不限于 ：癸酸钠、十二烷酸钠、棕榈酸钠、SNAC、壳聚糖及其衍生物、脂肪酸、胆汁盐、一氧化氮供体、羟化酶抑制剂和 / 或抗氧化剂。

[0131] 如前面所述的组合物，还包含能使活性物质在结肠中渗透性最大化的赋形剂，包括但不限于 ：癸酸钠、十二烷酸钠、棕榈酸钠、SNAC、壳聚糖及其衍生物、脂肪酸、胆汁盐、一氧化氮供体、羟化酶抑制剂和 / 或抗氧化剂。

[0132] 如前面所述的组合物，所述组合物还包含能提高活性药物试剂在回肠和结肠中的治疗潜力的赋形剂，包括但不限于 ：吸收限制剂、精油如 ω3 油、天然植物提取物如印楝油、离子交换树脂、细菌可降解的偶联接头如偶氮键、多糖如直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊糖、环糊精、硫酸软骨素、右旋糖苷、瓜尔胶和刺槐豆胶、核因子 κB 激活剂、IKKβB 抑制剂、酸 如富马酸、柠檬酸等、以及它们的修饰形式。

[0133] 如前面所述的组合物，所述组合物还包含能提高小肠吸收后的全身生物利用度的赋形剂，包括流出泵抑制剂，包括但不限于 PgP 泵抑制剂 ；和代谢抑制剂，包括但不限于细胞色素 P4503A 抑制剂。

[0134] 如前面所述的组合物，所述组合物还包含能降低与小肠吸收相关的全身副作用的赋形剂，包括但不限于 ：抗氧化剂，例如类姜黄素、类黄酮，或更具体包括姜黄素、β - 胡萝卜素、α - 生育酚、抗坏血酸盐或拉扎洛依。

[0135] 如前面所述的组合物，所述活性物质是溶解或易于溶解的液体、半液体或固体形式。

[0136] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是免疫抑制剂。

[0137] 如前面所述的组合物，所述药物活性免疫抑制剂是环孢霉素 A。

[0138] 如前面所述的组合物，所述药物活性免疫抑制剂是他克莫司。

[0139] 如前面所述的组合物，所述药物活性免疫抑制剂是西罗莫司。

[0140] 如前面所述的组合物，所述组合物沿整个胃肠道长度缓释免疫抑制剂。

[0141] 如前面所述的组合物，所述组合物在 24 小时内促进吸收。

[0142] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗移植物抗宿主病。

[0143] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗胃肠移植物抗宿主病。

[0144] 如前面所述的组合物，所述药物活性免疫抑制剂沿整个结肠和 / 或回肠释放。

[0145] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗炎性肠病。

[0146] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是羟化酶抑制剂。

[0147] 如前面所述的组合物，所述药物活性羟化酶抑制剂是丙基羟化酶抑制剂。

[0148] 如前面所述的组合物，所述药物活性羟化酶抑制剂是天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂。

[0149] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是 DMOG。

[0150] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是胼屈嗪。

[0151] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗炎性肠病。

[0152] 如前面所述的组合物，所述活性物质是植物提取物。

[0153] 如前面所述的组合物，所述活性物质是海洋提取物。

[0154] 如前面所述的组合物，所述活性物质是精油。

[0155] 如前面所述的组合物，所述组合物用于预防或治疗炎性肠病。

[0156] 如前面所述的组合物，所述组合物用于预防或治疗肠易激综合征。

[0157] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗便秘。

[0158] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗腹泻。

[0159] 如前面所述的组合物，所述活性物质是疫苗。

[0160] 如前面所述的组合物，所述活性物质调节了口服耐受性。

[0161] 如前面所述的组合物，所述活性物质是谷蛋白。

[0162] 如前面所述的组合物，所述活性物质是谷蛋白衍生物。

[0163] 如前面所述的组合物，所述组合物用于治疗乳糜泻。

[0164] 如前面所述的组合物，所述活性物质调节肠易激综合征。

[0165] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是羟化酶抑制剂。

[0166] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是离子通道阻断剂。

[0167] 如前面所述的组合物，所述活性剂是植物提取物。

[0168] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是阿片类。

[0169] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是吗啡。

[0170] 如前面所述的组合物，所述药物活性剂是硫酸吗啡。

[0171] 如前面所述的组合物，与阿片类诱导的便秘调节剂联用的所述阿片类是外周阿片受体拮抗剂。

[0172] 如前面所述的组合物，所述外周阿片受体拮抗剂是甲基纳曲酮。

[0173] 如前面所述的组合物，所述外周阿片受体拮抗剂是纳曲酮。

[0174] 如前面所述的组合物，所述外周阿片受体拮抗剂纳洛酮。

[0175] 如前面所述的组合物，其特征在于，所述阿片类与外周阿片受体的组合与离子通道阻断剂联用。

[0176] 如前面所述的组合物，所述离子通道阻断剂是钙通道阻断剂。

[0177] 如前面所述的组合物，所述钙通道阻断剂是尼莫地平。

[0178] 如前面所述的组合物，所述阿片类作用得到延伸而便秘得到抑制。

[0179] 附图简要说明

[0180] 参考附图，由以下实施方式的描述将更清楚地理解本发明，这些实施方式仅仅是示例性的。

[0181] 图 1 是液体填充的微囊的示意图，活性剂溶解在其中并具有控释聚合物包衣。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（形式 1）；

[0182] 图 2 是半固体或固体填充的微囊 / 微球的示意图，其中活性剂是溶解或悬浮形式，并具有控释聚合物包衣。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（形式 2）；

[0183] 图 3 是胶凝剂包封的溶解或渗透增强的活性物质的示意图，包括微米化或纳米化形式的物质，主要是分散形式，即结晶或无定形形式。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（形式 3）；

[0184] 图 4 是与可挤压或其他聚合物掺混的结晶或无定形形式的活性物质的示意图，所述活性物质经熔融挤压、制粒、药物分层、滚圆或其他工艺处理，可进一步包衣以实现沿胃肠道的控释或靶向释放，或者固有地控释。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（形式 4）；

[0185] 图 5 显示了未包衣他克莫司微囊的溶出曲线（形式 1）；

[0186] 图 6 显示了用 12.5％ Eudragit™ RS30D 然后是 25％ Eudragit™ FS30D 包衣的他克莫司微囊的溶出曲线（形式 1）；

[0187] 图 7 是用增重 15％的 Eudragit™ RS30D/ 增重 25％的Surlease®包衣的他克莫司微囊的溶出曲线（形式 1）；

[0188] 图 8 表示初始系列的免疫接种、尤其是加强免疫后，用 OVA 以及 OVA 和聚 I:C 免疫接种后的血清 IgG 应答。圆点表示各个小鼠中的抗体滴度，短横表示该组的平均滴度（形式 2）；

[0189] 图 9 表示用 OVA 溶液或含 OVA 和聚 I:C 的未包衣和包衣微囊免疫接种小鼠后的肠粘膜 IgA 和 IgG 应答。圆点表示各个小鼠中的抗体滴度，短横表示该组的平均滴度（形式 2）；

[0190] 图 10 表示通过抗原再次刺激后的 IL-17 细胞因子分泌和 IFN-γ 应答，测定用含 OVA 和聚 I:C 的未包衣或包衣微囊免疫接种小鼠后的脾脏 T 细胞应 答（形式 2）；

[0191] 图 11 表示通过抗原再次刺激后的 IL-4、IL-5 和 IL-10 细胞因子分泌以及 IFN-γ 应答，测定用含 OVA 和聚 I:C 的未包衣或包衣微囊免疫接种小鼠后小鼠脾脏 T 细胞应答（形式 2）；

[0192] 图 12 表示通过抗原再次刺激后的 IL-4、IL-5 的分泌和 IFN-γ 应答，测定用含 OVA 和聚 I:C 的未包衣或包衣微囊免疫接种小鼠后的肠系膜淋巴结 T 细胞应答（形式 2）；

[0193] 图 13 显示了未包衣微米化他克莫司固体微囊的溶出曲线（形式 3）；

[0194] 图 14 显示了用增重 10％的Surelease®包衣的微米化他克莫司固体微囊的溶出曲线（形式 3）；

[0195] 图 15 显示了用增重 15％的Surelease®包衣的微米化他克莫司固体微囊的溶出曲

线（形式 3）；

[0196] 图 16 显示了用增重 20％的Surelease®包衣的微米化他克莫司固体微囊的溶出曲线（形式 3）；

[0197] 图 17 显示了用增重 25％的Surelease®包衣的微米化他克莫司固体微囊的溶出曲线（形式 3）；

[0198] 图 18 显示了用增重 30％的Surelease®包衣的微米化他克莫司固体微囊的溶出曲线（形式 3）；

[0199] 图 19 显示了用增重 0-30％的Surelease®包衣的微囊释放微米化他克莫司的溶出曲线（形式 3）；

[0200] 图 20 显示了 IP 给予 DMOG(8 毫克，每隔一天）和口服速释珠粒（用 12.5％ Surelease®包衣的 DSS- 珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）或结肠特异性包衣的珠粒（用 22％ Surelease®包衣的 DSS- 包衣珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）7 天，治疗患有 DSS- 诱导结肠炎的小鼠的血细胞压积（％ PCV)，每组 6 只小鼠（形式 4）；

[0201] 图 21 显示了 IP 给予 DMOG(8 毫克 DMOG，每隔一天）和口服速释珠粒（用 12.5％ Surelease®包衣的 DSS- 珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）或结肠特异性包衣的珠粒（用 22％ Surelease®包衣的 DSS- 包衣珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）7 天，患有 DSS 诱导结肠炎的小鼠的疾病活性指数 (DAI)；每组 6 只小鼠（形 式 4）；

[0202] 图 22 显示了 IP 给予 DMOG(8 毫克 DMOG，每隔一天）和口服速释珠粒（用 12.5％ Surelease®包衣的 DSS- 珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）或结肠特异性包衣的珠粒（用 22％ Surelease® 包衣的 DSS- 包衣珠粒 -DMOG :0.25 毫克 / 天）7 天，患有 DSS- 诱导结肠炎的小鼠的平均结肠长度，每组 6 只小鼠（形式 4）。

[0203] 发明详述

[0204] 药物成分的受控释放只有在能够以其活性形式与受体或作用部位相互作用时才是真正有用。除非药物成分是完全溶解的形式，否则不可能与其指定受体相互作用或产生所需作用。本发明是一种药物递送形式，能使活性剂以溶解或易溶形式从所述递送形式释放。

[0205] 由于本发明能使活性剂以溶解或易溶形式释放，因而真正能够实现每天一次的药物制剂，尤其是对于水溶性差、可能稳定性或者半衰期有限的小分子药物的情况，因为这些药物不仅在小肠中吸收而且还在结肠中吸收。

[0206] 本发明提供了一种能使预先溶解或易溶的药物在结肠中特异性释放的口服药物递送技术以及能够实现溶解或易溶的药物分子在小肠、回肠和 / 或结肠中的释放和吸收的控释制剂的联用，以确保稳定性各异的亲水性、疏水性或亲脂性小分子药物真正的每天一次的制剂。

[0207] 由于本发明由含有液体、半固体或固体制剂的各种不同微囊构成，本发明能够开发在单一剂型中的新型联合治疗，组合中的每种组分具有独特的释放概况，释放取决于芯体配方、外壳、或者整个微囊或微囊上的一些其他聚合物包衣。

[0208] 除了能使上述类型的小分子实现每天一次递送，结肠递送对于某些其他药物，包括生物药和疫苗，配制成提高淋巴吸收以及配制成改善结肠疾病（溃疡性结肠炎、克罗恩病、胃肠移植物抗宿主病 (GI-GVHD)、肠易激综合征、便秘、腹泻、癌和其他感染）治疗的药

物也是有效的药物递送机制，从而在实现高的局部浓度的同时尽可能减少药物在上消化道中释放或者不需要的全身吸收而导致的副作用。结肠中淋巴组织丰富，抗原摄取进入结肠粘膜 肥大细胞导致局部快速产生抗体，这有助于有效的疫苗递送 (Sarasija，S. 和 Hota，A.，结肠特异性药物递送系统 (Colon-specific drug delivery systems). Ind J Pharm Sci，62 :1-8，2000)。

[0209] 结肠是肠吸收有限的药物分子，包括但不限于亲水性药物分子可能具有改善的生物利用度的部位。结肠被视作有害性稍低的环境，(生理）活动多样性和强度都比胃和小肠低。此外，结肠具有较长的保留时间，对于能使吸收差的药物的吸收提高的试剂高度响应。除了延迟和靶向剂型之外，可靠的结肠药物递送也是经口施用、未消化、未改变且完全活性的肽类药物结肠吸收的重要因素。由于大肠相对不含肽酶，这种特殊的递送系统将会有更大机会使药物在经口施用后充分吸收。

[0210] 定期给予速释 (IR) 剂型的传统剂型常常产生脉冲式血浆特征，与摄取时间有关，通常在摄取后短时间内。如果从剂型释放快速或“立即”，给予各 IR 剂量后观察到血浆药物浓度峰值，连续的给药时间点之间血浆谷浓度明显。这种给药方案导致的脉冲式血浆特征可能影响药理学或治疗效果，从而引起某些药物疗法有益或有害的结果。在一些情况下，两峰之间活性成分血浆浓度的下降产生清除期，可降低或防止患者对各种类型药物的耐受性。脉冲式释放形式已被证明对多种药物是成功的，但许多其他药物并未受益于这种递送系统，对于结肠特异性或某些药物类型（包括低溶解度的小分子和生物药）真正的每天一次剂型的开发不是特别成功。

[0211] 或者，其他药物可能在小肠中不吸收但在结肠中具有较大程度的吸收。本发明提供的药物递送技术能增加亲水性、疏水性或亲脂性药物的结肠吸收。绕过胃和小肠区域，完整药物以及溶解和渗透的药物直接释放进入结肠提高了药物的结肠吸收。

[0212] 结肠吸收有限的药物的例子包括他克莫司、环孢霉素、卡维地洛、布地奈德和塞来考昔。

[0213] 大环内酯类药物他克莫司是一种免疫抑制剂，主要在器官移植后用于防止器官排斥反应。他克莫司在胃肠道不同区域中的吸收不同，小肠吸收最佳，回肠和结肠吸收效率降至小肠吸收的一半。并且，存在食物影响。口服常规 IR 片剂之后，胃肠道吸收后，药物效果维持 8-12 小时。口服剂量一般 在每天 2.5-10 毫克的范围内，例外情况下提高至 20 毫克 / 天。根据常规给药方案，他克莫司每天给予两次，通常在早餐给予一次，第二次在傍晚给予。由于最初小肠快速吸收导致高于治疗的血浆浓度，与他克莫司治疗有关的副作用包括：肾毒性和免疫抑制导致的患者感染。需要一种控释剂型，在提高回肠和结肠吸收的同时防止毒副作用。

[0214] 环孢霉素是一种环状多肽免疫抑制剂。配制成乳剂后，可用于预防肾、肝和心脏移植物的器官排斥，用于治疗严重的活动性类风湿性关节炎 (RA) 和严重的顽固性斑块状牛皮癣。其他潜在的适应症包括：白塞病 (Bechet’s disease)、贫血、肾病综合征和移植物抗宿主病 (GVHD)，包括胃肠移植物抗宿主病 (GI-GVHD)。显著的肾毒性和肝毒性是长期使用环孢霉素伴随的严重的剂量相关性副作用。这很可能是因为仅有的一种给药形式（大的软明胶胶囊）产生的突释样释放。在 Sandborn 等的研究中，测定了口服或静脉内以及油基或水基灌肠剂给予后环孢霉素的相对全身吸收。基于灌肠剂给予后环孢霉素可忽略的血浆浓

度，提示即使增溶，环孢霉素的结肠吸收也较差。虽然缺乏结肠吸收，灌肠剂在炎性肠病的治疗中疗效显著。有趣的是，口服给予环孢霉素在炎性肠病的治疗中疗效非常有限。这最有可能是因为环孢霉素从小肠全身吸收或在肠中降解而导致几乎没有或没有完整的环孢霉素到达结肠以便在结肠粘膜水平治疗一些人认为是细胞介导的免疫功能障碍。因此，基于相关的副作用，需要一种控释制剂以防止剂量相关的副作用，也需要一种口服递送的结肠特异性释放产品，用于治疗结肠相关的炎性肠病而没有任何伴随的剂量相关性副作用。

[0215] 此外，对于可能影响整个胃肠道（包括小肠）的病症，例如克罗恩病和GI-GVHD，全身吸收有限的预先溶解的环孢霉素的缓释剂型是理想的。

[0216] 而且，除了环孢霉素和他克莫司之外，其他免疫抑制剂，包括但不限于西罗莫司也可能受益于改良的受控或靶向释放药物递送技术。在炎性肠病，包括克罗恩病、溃疡性结肠炎和GI-移植物抗宿主病方面，所有免疫抑制剂，包括但不限于他克莫司、环孢霉素和西罗莫司，均有可能受益于预先溶解的结肠特异性药物递送形式的开发。

[0217] 卡维地洛是一种抗氧化剂，在原发性高血压的治疗中单用或与其他抗高 血压药物联用作为非选择性的 α-和 β-阻断剂，并且可用于治疗轻度到重度的缺血或心肌疾病源性心力衰竭。其他已经证实的适应症包括降低经历心肌梗死急性期后存活下来、左心室射血分数小于或等于40％的临床稳定患者的心血管病死亡率。卡维地洛水溶性差，pH 5.0时溶解度最高，小肠快速吸收后2小时内达最大血浆浓度，半衰期为7-10小时。卡维地洛经历广泛的首过代谢效应，绝对生物利用度约为25％。虽然提示存在食物影响，市售产品Coreg™的药动学与剂量线性相关。已经证明肠内吸收降低，空肠、回肠和结肠中的相对吸收分别约为56％，28％和7％。作为一种BSC II类产品，认为其吸收受到溶解度的限制，而不是渗透性有限。因此，最初释放靶向空肠，然后活性剂以溶解形式在结肠中释放的控制剂型对于开发真正的每天一次卡维地洛制剂是理想的。

[0218] 布地奈德是一种溶解性差的糖皮质激素家族的合成类固醇。布地奈德模拟肾上腺产生的天然来源的激素氢化可的松或皮质醇的作用。糖皮质激素类固醇具有强效抗炎作用。重新配制成Entocort EC后，布地奈德在发生克罗恩病炎症的小肠回肠和右侧（近侧）结肠中从颗粒释放。布地奈德通过与回肠和结肠相接触而产生直接作用。吸收进入体内的布地奈德行进至肝脏，在肝脏中降解而被消除。这可防止大多数吸收的药物分布到身体其他部分。因此，布地奈德几乎不会像其他皮质类固醇那样导致身体严重的副作用。如果开发预先溶解的回肠或结肠特异性药物递送形式，则可提高布地奈德在克罗恩病以及更广泛的炎性肠病治疗中的有效性。

[0219] 塞来考昔是一种口服COX-2抑制剂，开发用于治疗以下适应症：成人类风湿性关节炎（RA），骨关节炎（OA）和强直性脊柱炎（AS）；控制成人急性疼痛；治疗原发性痛经；降低家族性腺瘤性息肉病（FAP）中结肠直肠息肉的数量以及用作相关护理，包括手术的辅助措施，并且具有在创伤后疼痛和拔牙疼痛中的潜在应用。2005年4月，Vioxx退出后，FDA的结论是西乐葆（Celebrex）存在“中度”心血管风险。作为一种溶解度差的药物，塞来考昔以胶囊形式给予。为聚集于FAP适应症，结肠特异性递送宜作为靶向递送系统并且降低任何潜在的副作用风险。

[0220] 由于上述药物例子已被证明难以配制，证明真正的每天一次形式难以开 发。为克服该问题，要求改良的递送系统，该系统能够结合溶解性、渗透性和稳定性改善以及胃肠道

靶向释放中任意方面的特性。

[0221] 本发明尤其适用于时间疗法学。基于身体天然的昼夜节律，某些疾病症状根据白天或晚上的时间节点发生缓和或恶化。科学研究已证明，许多生理学生物化学途径遵循身体天然的昼夜节律。因此，心血管疾病如心绞痛和心肌梗塞在早晨的早些时候较常见，而交感神经系统在晚上放松，从而减少了作用于该系统的治疗剂的需要，例如减少了 β 阻断剂的需要 (Lemmer，Chronopharmacology，Marcel Decker，1989；Lemmer，Pharmacol. Ther.，111:629，2006)。类似地，变态反应和哮喘攻击在晚间时候较常见 (Reinberg 等，Eur J Clin Pharmacol 14:245，1978)。而且，小肠吸收和灌注随白天晚上的时间而不同，同时胃肠道和胃排空运动也随白天晚上而不同 (Lemmer 等，Chronobiol Int 8:485，1991；Lemmer 和 Nold，Br J Clin Pharmacol 32:627，1991，Goo 等，Gastroenterology 93:515，1987)

[0222] 本发明实现了成功的结肠递送。在本发明中，药物受保护而免于吸收和 / 或接触上消化道 (GIT) 环境，但在近侧结肠中突释和 / 或缓释，这是结肠靶向药物递送的最佳部位。这种结肠靶向对于结肠疾病的治疗尤其有价值，例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、结肠直肠癌和阿米巴病。小分子、肽、蛋白质、抗体 (包括抗体片段)、寡核苷酸 (包括 siRNA) 和疫苗是结肠靶向药物递送潜在的候选物质。

[0223] 在包括膜控剂型的各种实施方式中，聚合物材料包括甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸铵酯共聚物或其混合物。甲基丙烯酸共聚物如 EUDRAGIT™ S 和 EUDRAGIT™ L(Evonik) 适用于本发明控释制剂。这些聚合物是耐胃酸 (gastroresistant) 和肠溶的聚合物。其聚合物薄膜在纯水和稀酸中不溶。根据其羧酸含量，它们在较高的 pH 溶解。EUDRAGIT™ S 和 EUDRAGIT™ L 可用作聚合物包衣的单一组分或者以任意比率联用。通过使用这些聚合物的组合，聚合物材料可在 EUDRAGIT™ L 和 EUDRAGIT™ S 分别溶解的 pH 之间的 pH 下溶解。

[0224] 膜包衣包含的聚合物材料可包含主要比例的 (即大于聚合物总含量的 50％) 至少一种药学上可接受的水溶性聚合物，和任选次要比例的 (即小于聚 合物总含量的 50％) 至少一种药学上可接受的不溶于水的聚合物。或者，膜包衣包含的聚合物材料可包含主要比例的 (即大于聚合物总含量的 50％) 至少一种药学上可接受的不溶于水的聚合物，和任选次要比例的 (即小于聚合物总含量的 50％) 至少一种药学上可接受的水溶性聚合物。

[0225] 聚甲基丙烯酸铵酯共聚物如 EUDRAGIT™ RS 和 EUDRAGIT™ RL(Evonik) 适用于本发明调节释放的制剂中。这些聚合物在纯水、稀酸、缓冲液、或整个生理学 pH 范围的消化液中不溶解。聚合物在水和消化液中溶胀而不依赖 pH。在溶胀状态中，它们随后可透过水和溶解的活性剂。聚合物的渗透性取决于聚合物中丙烯酸乙酯 (EA)、甲基丙烯酸甲酯 (MMA) 和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯 (TAMCl) 基团的比例。EA:MMA:TAMCl 比例 1:2:0.2 的聚合物 (EUDRAGIT™ RL) 比 1:2:0.1 的聚合物 (EUDRAGIT™ RS) 的渗透性高。EUDRAGIT™ RL 的聚合物是高度渗透性的不溶性聚合物。EUDRAGIT™ RS 的聚合物是低渗透性的不溶性膜。

[0226] 甲基丙烯酸氨基酯共聚物可以任意所需比率进行组合，调节比率以调节药物释放的速率。例如，可采用比率 EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL 为 90:10。或者，EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL 的比率约为 100:0 到约 80:20，或约 100:0 到约 90:10，或者任何其间的比率。在这种制剂中，渗透性较低的聚合物 EUDRAGIT™ RS 通常占聚合物材料的绝大多数，溶解度较高的 RL 溶解时产生间隙，溶质可通过间隙进入芯体，溶解的药物活性剂以控释方

式释放。

[0227] 在聚合物材料内甲基丙烯酸氨基酯共聚物可以与甲基丙烯酸共聚物组合以实现药物释放中所需的延迟作用。可使用比率约为 99:1 到约 20:80 的聚甲基丙烯酸铵酯共聚物（如，EUDRAGIT™ RS）和甲基丙烯酸共聚物。这两种类型的聚合物也可以在同一聚合物材料中组合，或者以施加在芯体上的不同包衣的形式提供。

[0228] Eudragit™ FS 30 D 是由甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯构成的阴离子水基丙烯酸聚合物分散体并且是 pH 敏感的。这种聚合物包含较少的羧基，因而在较高的 pH(>6.5) 溶解。这种体系的优势在于，便于采用常规粉末层压法 (powder layering) 和流化床包衣技术，在合理的加工时间内大 规模制造。在 Gupta 等 (Int J Pharm，213 :83-91，2001) 的研究中，Eudragit FS 30D 一直到 pH 6.5 才释放药物而适合结肠递送，Eudragit™ RL 和 RS 的组合证实在结肠 pH 下成功实现 5-ASA 的持续递送。因此，单用 Eudragit™ FS 30D 或与其他控释聚合物联用很有可能将微囊制剂特异性递送至结肠。

[0229] 除上述 EUDRAGIT™聚合物之外，许多其他共聚物也可用于控制药物释放。这些聚合物包括甲基丙烯酸酯共聚物如 EUDRAGIT™ NE 和 EUDRAGIT™ NM 类。关于 EUDRAGIT™聚合物的进一步信息参见“Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems（聚甲基丙烯酸酯包衣体系的化学性质与应用性质）”，Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms（药物剂型的水性聚合物包衣），James McGinity 编，Marcel Dekker Inc.（MD 有限公司），纽约，第 109-114 页。

[0230] 一些羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的衍生物也具有 pH 依赖的溶解性。SE 化学有限公司 (Shin-Etsu Chemical Co.，Ltd.) 用邻苯二甲酸酐酯化 HPMC 得到邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)，该衍生物在肠道上部快速溶解。由于 HPMCP 与一些增塑剂类型的相容性有限，开发了醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)。HPMCAS 结构中可电离羧基的存在导致聚合物在高 pH 下溶解 (LF 级 >5.5，HF 级 >6.8)。该聚合物与各种增塑剂具有优良的相容性，可以商品名AQOAT®从 SE 化学有限公司购得，该产品为粉末形式需要重新分散在水中。

[0231] Surelease®分散体是成膜聚合物、增塑剂和稳定剂的独特组合。Surelease 为缓释和味道掩蔽应用而设计，是便于使用的完全水性包衣体系，其采用乙基纤维素作为释放速率控制性聚合物。该分散体可以 pH 相对不敏感的可再现概况灵活调节药物释放速率。主要的药物释放方式是通过 Surelease 分散体膜的扩散，受薄膜厚度的直接控制。增加或降低Surelease®的施加量可容易地调节释放速率。利用 Surelease 分散体开发大规模生产方法，可再现的药物释放概况是一致的。

[0232] 除上述 EUDRAGIT™和 Surelease®聚合物之外，也可使用其他肠溶性或 pH 依赖性聚合物。这种聚合物可包括：邻苯二甲酸酯基、丁酸酯基、琥 珀酸酯基和 / 或苯六甲酸酯基 (mellitate group)。这种聚合物包括但不限于：醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、纤维素邻苯二甲酸氢酯 (cellulose hydrogen phthalate)、醋酸三苯六甲酸纤维素 (cellulose acetate trimellitate)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸邻苯二甲酸酯淀粉 (starch acetate phthalate)、醋酸邻苯二甲酸酯直链淀粉 (amylose acetate phthalate)、聚邻苯二甲酸酯乙酸乙烯酯 (polyvinyl acetate phthalate) 和聚邻苯二甲酸丁酸乙烯酯 (polyvinyl butyrate phthalate)。此外，如果相

容，可掺混聚合物的任意组合以提供额外的控释或靶向释放概况。

[0233] 包衣薄膜可进一步包含至少一种可溶性赋形剂以提高聚合物材料的渗透性。适当地，至少一种可溶性赋形剂选自：可溶性聚合物、表面活性剂、碱金属盐、有机酸、糖和糖醇。这种可溶性赋形剂包括但不限于：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、氯化钠，表面活性剂如月桂基硫酸钠和聚山梨酯，有机酸如乙酸、己二酸、柠檬酸、延胡索酸、戊二酸、苹果酸、琥珀酸和酒石酸，糖如右旋糖、果糖、葡萄糖、乳糖和蔗糖，糖醇如乳糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇和木糖醇，黄原胶，糊精和麦芽糊精。在一些实施方式中，可使用聚乙烯吡咯烷酮、甘露醇和/或聚乙二醇作为可溶性赋形剂。以聚合物的总干重计，至少一种可溶性赋形剂的用量约为1-10重量%。包衣过程可通过任何合适的方式进行，例如使用多孔平底锅式体系(perforated pan system)如GLATT、ACCELACOTA、Vector、Diosna、O'Hara、HICOATER或其他这种包衣工艺设备。无缝微囊可采用US 5,882,680(Freund)所述方法制备，其全部内容通过引用纳入本文。

[0234] 释放速率的调节，例如产生释放延迟或延长，可通过许多方式实现。机制可依赖于或不依赖肠道中的局部pH，也可依赖于局部酶活性以实现所需效果。调节释放的制剂的例子是本领域已知的，例如参见美国专利3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；和5,733,566。

[0235] 下面将描述适用的许多调节释放的剂型。这种剂型的更详细描述也可参见，例如《药物控释技术手册》(The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology)，D.L.Wise(编)，MD有限公司(Marcel Decker，Inc.)，纽约(2000)；以及《受控的药物递送论述：基础、优化与应用》(Treatise on Controlled Drug Delivery：Fundamentals，Optimization和Applications)，A.Kydonieus(编)，MD有限公司，纽约，(1992)，其各自的相关内容出于该目的通过引用纳入本文。调节释放制剂的例子包括但不限于：膜调节、基质、渗透性和离子交换系统。所有这些可以是单一单位或多单位剂型的形式，如上所述。

[0236] 对于膜调节延长释放的药物剂型，半透膜包裹含有感兴趣活性物质的制剂。半透膜包括或多或少可渗透水和溶质的那些膜。该膜可包含不溶于水和/或水溶性聚合物，具有pH-依赖性和/或不依赖pH的溶解特征。这些类型的聚合物在下文中详细描述。通常，例如由膜组成所确定的聚合物膜的特征将决定剂型的释放性质。

[0237] 具体说，本发明提供了微囊或微球制剂，适当之时，调节释放取决于芯体配方组成、外壳组成或外壳包衣中的任一种。微囊或微球可利用一种或多种不同溶液的表面张力进行制备，当所述溶液从具有一定直径的孔道或喷嘴喷出并经历特定频率和重力流时，其形成球形，进而落入冷却空气流或进入冷却或固化溶液和外壳溶液，在这些溶液中胶凝或固化。这简要描述了无缝微球的形成过程。根据现有技术，芯体溶液主要是疏水溶液或混悬液。外壳溶液可以是任何凝胶成形剂但通常是基于明胶或藻酸盐的物质，但也可包括能实现控释的聚合物或其他材料。然而，可用居间溶液包封亲水性溶液，从而避免亲水性芯体溶液直接接触外壳。可利用具有一个孔道的喷嘴加工外壳/芯体混合悬液的微囊或珠。可利用具有两个孔道(中央孔和外部孔)的喷嘴包封疏水溶液。适当时，芯体和/或外壳都可以是由经干法或湿法挤压机制加工，熔融或以其他方式液化后再混合或挤压的材料或复合

材料构成。理想地，为实现药物含量和释放一致性，优选所有处理将导致几乎均一的形态，具有相对平滑的表面以便以均一方式施加非常均匀的包衣层。通过具有一个或多个孔道的喷嘴，可采用微囊加工设备加工用于各种应用的无缝微囊，这些设备包括但不限于 Freund Spherex、ITAS/Lambo Globex 或 Inotech 加工设备。如上所述，包衣工艺可通过任何合适的方式进行，例如采用多孔平底锅 式或流化床系统如 GLATT、Vector、ACCELACOTA、Diosna、O' Hara 和 / 或 HICOATER 加工设备。

[0238] 结果是调节释放的组合物，能以单峰、双峰或多峰方式操作递送一种或多种活性成分。本发明还涉及包含多个这种微囊或微球控释组合物的固体口服剂型、囊剂或其它可口服递送的形式，以及将一种或多种活性成分以双峰或多峰方式递送至患者的方法。而且，本发明能够实现口服递送制剂在胃肠道特定区域的靶向释放，以使吸收最大化，保护有效负载，优化患病肠道组织的治疗或提高口服生物利用度。此外，本发明能够依次或并行递送一种或多种药物活性剂以改善疾病治疗和控制，并受益于身体天然昼夜节律。本发明还能够将药物活性剂释放到回肠和结肠中以提高局部肠病的治疗或者促进活性药物成分（包括生物药如肽和蛋白质）的吸收。

[0239] 本发明使得小分子或大分子药物试剂临床上有效，能够以活性形式到达指定靶位，活性形式是天然化合物或是该化合物的有效代谢物。肠溶聚合物包衣的使用能够保护微囊内容物免于胃酸降解，同时其他结肠特异性包衣又允许微囊内容物仅在蛋白水解酶含量显著低于小肠的结肠中释放。因此，通过控制微囊包衣，本发明提供的制剂能够确保活性内容物在吸收或治疗活性最佳的靶位完整释放。

[0240] 在本发明中，对于全身性生物利用度是关键的药物来说，尽可能增大活性剂从肠道或结肠内腔向血液或淋巴系统的转运。因为药物的物理化学性质变化很大，不同药物类型（包括亲水性、疏水性或亲脂性药物）沿胃肠道从胃到结肠时的吸收程度不同。通常，亲脂性较高的药物比亲水性药物更易从整个肠道吸收。如果亲脂性药物的渗透性差，常常将它们配制成微乳剂或其他乳剂，从而能与胆汁盐相互作用以提高小肠吸收。为了增加亲水性肠道渗透性，已经采用的许多方法，包括开发基于脂质的偶联物，赋予活性剂更接近脂质的性质，使其小肠渗透性提高，因而全身性生物利用度提高。潜在的应用包括但不限于：靶向淋巴系统中的转移性癌细胞的抗癌药，疫苗，免疫调节剂（包括免疫刺激剂），在肝中发生广泛性首过效应的药物，以及提高吸收限于完整小肠的活性药物在短肠道患者中的相对半衰期。如果要求半衰期有限的小分子仅仅通过小肠而全身性吸收，本发明能够开发控释漂浮系统，该 系统（在本发明中是控释多微囊）能够漂浮在胃环境中。

[0241] 本发明涉及结肠中的药物递送，这从药物递送的角度在很大程度上被忽视了。由于主要参与调节电解质平衡和进一步分解复合糖结构，大量水流从结肠腔流入体内。此外，结肠是天然菌群的主要聚居地，这些菌群能够降解复合糖以确保有效排泄，提供更多所需纤维和一些营养成分的吸收。结肠中存在的蛋白水解酶和其他酶的浓度要低得多，因而该环境对于蛋白质和肽以及其他生物物质如糖和核酸要温和得多。从药物递送的角度，对结肠的许多可能性感兴趣：可利用细菌分解耐受酸降解和 pH 变化的控释包衣；温和的环境可确保活性药物（包括生物活性剂）在结肠中局部释放时不太可能会降解；可利用从结肠腔到血流的几乎连续的流体流动将亲水物质从小肠带至内腔。最后，结肠的通过时间较长，达 10-20 小时，这就为与结肠粘膜和上皮细胞的相互作用提供更多的驻留时间和可能性，从而

增加了吸收。

[0242] 技术上，本发明基于基本单层或多层微囊的各种改进，调节芯体、外壳或包衣以提高药物或其他活性剂或无活性实体的溶解度和渗透性，以及对各种形式的肠、粘膜或全身降解敏感的药物或实体赋予保护作用并将治疗活性或无活性实体靶向释放到胃肠道的预定区域。

[0243] 除上述微囊改进外，本发明还提供具有粘膜或生物粘附性实体的微囊或微球的包衣，从而确保微囊或微球首先粘附于粘膜再释放脆弱的有效载荷。因此，其优点包括进一步保护活性实体以及使活性剂接近吸收部位释放。由于吸收与接触活性剂的表面积以及从肠道内腔侧到肠道基底侧的浓度梯度部分相关，较高且分散的局部浓度更可能确保吸收提高，不仅亲水性药物，亲脂性或疏水性药物也一样。

[0244] 有效结肠递送疏水和亲脂性药物的障碍在于，结肠不参与溶解食物和其他实体，而是为确保电解质平衡和尽可能分解纤维和发酵。结肠对亲水物质的渗透性非常高。通过将预先溶解或者易溶形式的疏水或亲脂性药物递送至结肠并在结肠中释放，吸收能力显著增强。本发明将液体或可水解的半固体或固体的预先溶解或易溶药物包封到微囊芯体中，然后调节外壳以包含肠或结肠控释的聚合物或用该聚合物包衣外壳。结果是在沿肠道的特定部位释放优化的制剂以实现最大的疗效或全身吸收。

[0245] 类似地，当用结肠特异性控释聚合物包衣或者包含能够被细菌降解的实体时，在水性环境或富含细菌的环境中容易分解的制剂的递送有可能保护敏感实体免于接触胃或小肠环境，却又能确保它们在结肠中完整释放，一旦释放将易于吸收。可将氧化还原敏感性物质、果胶、藻酸盐、壳聚糖或其他细菌敏感的聚合物基基质，包衣或其他缓释制剂、液体、半固体或固体包封到单层或多层微囊中或涂覆到单层或多层微囊上。

[0246] 本发明制剂可以是多单元或单一单元制剂。本文所用术语“多单元”表示多个离散或聚集的微囊、微球、颗粒、小珠、团粒、粒子、片剂或其混合物，不论其大小、形状或形态。单一单元制剂包括例如片剂、硬明胶胶囊、囊片和丸剂。

[0247] 本发明的方法和制剂旨在包括显示调节释放或速释性质的组分的所有可能组合。例如，本发明的制剂和／或方法中包含的组分显示延长释放或速释性质，或者延迟释放和速释性质，或者延长释放和延迟释放性质，或者所有三种性质的组合。例如，包括速释和延长释放组分的多微囊或多微球制剂可以组合在胶囊中，然后包肠溶衣以提高延迟释放效果。或者，例如，延迟或延长释放的囊片可包含用粘合剂固定在囊片中的多个离散的延长释放颗粒，对其包肠溶衣以产生延迟溶出作用。

[0248] 本文所用术语“调节释放”的制剂或剂型包括能够按需实现药物从制剂释放的药物制剂。可以将调节释放的制剂设计成能调节活性成分接触所需靶点的方式。例如，可将调节释放的制剂设计成活性剂的释放完全集中在远端大肠，从盲肠开始，通过升结肠、横结肠和降结肠继续，终止于乙状结肠。或者，例如，可将调节释放的组合物设计成药物的递送集中在近侧小肠，从十二指肠开始，终止于回肠。在其他例子中，可将调节释放的制剂设计成在空肠中开始释放活性剂并在横结肠或直肠中终止释放。存在各种可能性和组合，显然并不限于这些例子。

[0249] 术语“调节释放”包括“延长释放”和“延迟释放”制剂，以及同时具有延长释放和延迟释放概况的制剂。“延长释放”的制剂可延长药物释放或靶向所需部位的时间。“延迟

释放”的制剂可被设计成能将药物活性化合物的释放延迟指定时间。这种制剂在这里被称为“延迟释放”或“延迟起效”的制剂或剂型。本发明调节释放的制剂包括同时显示延迟和延长释放概况的制剂，例如仅在固定时间段之后或者在发生生理化学变化后开始释放，然后在延长的时间范围内继续释放。

[0250] 本文所用术语“速释制剂”用于描述超过约 50％的活性成分在不到约 2 小时的时间内从剂型释放的那些制剂。这种制剂在这里也被称为“常规制剂”。

[0251] 本文所用短语“不依赖周围 pH 的药物释放概况”有力地表示一种药物组合物，该组合物包含非肠溶性或者其渗透性或溶解度性质不会随环境 pH(即外界 pH) 而改变的聚合物体系。就是说，释放概况是（例如）溶出基本不受 pH 影响或者与环境 pH 变化无关的药物组合物。这对应于 pH 依赖性的释放概况，其释放概况根据环境 pH 而变化。

[0252] 应用

[0253] 结肠递送 - 除了小分子和大分子药物（包括蛋白质、肽、抗体及其任意片段或其他修饰的构建物）的口服递送之外，本发明还具有开发各种有益健康的活生物体或减毒生物体（包括疫苗、前生命细菌或遗传修饰细菌、经修饰以表达和分泌治疗性物质如各种白介素）的优化的结肠递送的潜力。

[0254] 由于结肠中淋巴组织丰富，抗原摄取进入结肠粘膜肥大细胞导致局部快速产生抗体，可利用该性质通过使用经修饰的微囊来开发有效的口服疫苗递送系统。这包括将抗原或佐剂以合适的油、乳剂、颗粒悬浮剂或其他形式包封在微囊内，微囊具有修饰的外壳或外壳包衣，包括结肠特异性聚合物和 / 或粘膜或生物粘附性分子。此外，免疫治疗剂（包括免疫刺激剂或免疫抑制剂）的结肠特异性淋巴组织靶向递送具有吸引力，因为淋巴系统起着免疫系统的储库或仓库的作用。

[0255] 并且，利用富含淋巴的结肠组织，本发明采用基于脂质的制剂，该制剂易于吸收进入淋巴管并导向血管，提供了改善高度亲脂性药物或其他实体，包括疏水肽、蛋白质或其他生物药（包括抗体或其任意片段）的递送的潜在方式。

[0256] 已知某些中链和长链脂肪酸作用于肠道上皮细胞，导致肠膜对一些不可 渗透或者渗透性有限的物质的渗透性增加。中链甘油三酯（包括但不限于癸酸钠）使小肠吸收的程度高于回肠或结肠的吸收程度（附上结果）。在研究长链多不饱和脂肪酸，主要是二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 对胰岛素大鼠肠循环原位吸收的影响中，Suzuki 等指出 EPA 和 DHA 都能强效提高胰岛素吸收并在直肠和结肠给药后诱导低血糖。DHA 不会导致肠粘膜的总体形态变化 (Suzuki 等，Journal of Pharmaceutical Sciences，第 87 卷，10 :第 1196-1202 页）;1998)。因此，显然中链甘油三酯能提高肠渗透性而 DHA 是促进胰岛素和可能的其他大分子，包括肽和蛋白质的肠吸收的可能方式，而不会对上皮细胞造成任何严重损伤。将渗透性差的实体与中链或长链脂肪酸组合，靶向递送至肠道或结肠局部区域有可能提高渗透性差的实体的吸收。本发明试图通过利用胶凝剂（包括但不限于明胶、果胶、藻酸盐或壳聚糖中的一种或其混合物），用或不用其他结肠特异性包衣，来包封多不饱和脂肪酸配制的实体而实现这种递送。

[0257] 因此，虽然本发明的主要优点涉及为结肠吸收或者为治疗患病肠道或结肠组织而提高结肠递送，但本发明还可能开发结肠中不可溶的疏水和亲脂性药物的持续吸收。通过扩展，本发明还有利于开发新型联合治疗以及包括在不同时间点释放一种或多种药物的创

造性时间疗法。

[0258] 靶向释放 /提高的持续吸收 /降低的副作用

[0259] 如本领域的实践所知，卡维地洛水溶性差，pH 5.0 时溶解度最高，小肠快速吸收后 2 小时内达最大血浆浓度，半衰期为 7-10 小时。卡维地洛经历广泛的首过代谢效应，绝对生物利用度约为 25％。虽然提示存在食物影响，但市售产品 Coreg™的药动学与剂量线性相关。已经证明肠内吸收降低，空肠、回肠和结肠中的相对吸收分别约为 56％，28％和 7％。作为一种 BSC II 类产品，认为其吸收受到溶解度的限制，而不是受渗透性限制。因此，最初释放靶向空肠，然后活性剂以溶解形式在结肠中释放的控制剂型对于开发真正的每天一次卡维地洛制剂是理想的。本发明将开发每天一次的产品。这可通过开发顺序脉冲式释放的微囊形式来实现，这种微囊的芯体将包含预先溶解形式的卡维地洛并用控释聚合物进行包衣以确保在 24 小时的时间内释放 两次或三次，例如速释用于肠吸收而 12 小时延迟释放用于结肠吸收。或者，将速释组分配制成固体微球形式。

[0260] 类似地，他克莫司和西罗莫司在胃肠道不同区域中的吸收不同，小肠吸收最佳，回肠和结肠吸收效率降至小肠吸收的一半。并且，存在食物影响。口服常规 IR 片剂之后，胃肠道吸收后，药物效果维持 8-12 小时。口服剂量一般在每天 2.5-10 毫克的范围内，例外情况下提高至 20 毫克 / 天。根据常规给药方案，他克莫司每天给予两次，通常在早餐给予一次，第二次在傍晚给予。由于最初小肠快速吸收导致高于治疗的血浆浓度，与他克莫司治疗有关的副作用包括 :肾毒性和免疫抑制导致的患者感染。需要一种控释剂型，在提高回肠和结肠吸收的同时防止毒副作用。将他克莫司配制成微囊能提高他克莫司的结肠吸收，微囊芯体是预先溶解的他克莫司。并且，通过开发缓释剂型，调节芯体配方以实现缓释或者用缓释聚合物对表面进行包衣都将降低血浆药物浓度峰值，从而降低潜在的剂量相关性副作用，包括肾毒性和过度的免疫抑制。

[0261] 肠道疾病

[0262] 胃肠道疾病是一种重要的全球健康问题。炎性肠病，包括诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎等的一大类疾病在美国每年影响近 1 百万人。两种最常见的肠道炎症，溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 统称为炎性肠病 (IBD)。该病症是远端肠道 (小肠下部、大肠和直肠) 而非近端肠道 (胃和小肠上部) 的疾病。两者中，溃疡性结肠炎主要影响结肠，而克罗恩病也影响远端小肠。

[0263] 炎性肠病 (IBD)

[0264] 虽然 UC 和 CD 是两种不同的 IBD 病症，但是一般用相同的药物来治疗 UC 和 CD。治疗中常用的药物包括 :类固醇 (例如布地奈德和其他皮质类固醇，肾上腺类固醇如氯泼尼松和氢化可的松) ;细胞因子如白介素 -10 ;抗生素 ;免疫调节剂，例如硫唑嘌呤、6- 巯基嘌呤、甲氨蝶呤、环孢霉素和抗 - 肿瘤坏死因子 (TNF) 试剂如可溶性 TNF 受体和 TNF 引起的抗体 ;以及抗炎剂如锌。IBD 最常用的处方药包括柳氮磺吡啶 (水杨酰基 - 偶氮 - 磺胺吡啶，或 "SASP") 和相关的 5- 氨基水杨酸 ("5-ASA") 产品，包括美沙拉秦。

[0265] 克罗恩病导致的回肠 (小肠最远区段) 炎症称为回肠炎。如果同时涉及小肠和大肠，该病症称为克罗恩小肠结肠炎 (或回肠结肠炎)。也可使用其他描述性术语。诊断通常由 x 射线或结肠镜检查进行。治疗包括抗炎药、免疫抑制剂或抗生素。严重病例需要外科手术。克罗恩病是全球活跃的研究领域，正在探索具有改善患者生活前景的新型治疗手段。

[0266] 胃肠移植物抗宿主病 (GI-GVHD)

[0267] GI GVHD 是一种威胁生命的病症，并且是导致骨髓和干细胞移植失败是最常见原因。这些方法越来越多地被用于治疗白血病患者和其他癌症患者以消除残余疾病和降低复发可能性。与患者可能排斥器官的实体器官移植物不同，GVHD 中是供体细胞开始攻击患者，最常见是肠道、肝脏和皮肤。轻度到中度 GI GVHD 的患者通常出现食欲减退、恶心、呕吐和腹泻等症状。如果不进行治疗，GI GVHD 会在胃肠道内恶化形成溃疡，在最严重的情况下可能致命。目前 GI GVHD 的标准治疗是全身给予免疫抑制剂如泼尼松，由于感染和患者虚弱而导致死亡率居高不下。并且，这些药物尚未得到美国或欧盟批准用于治疗 GI GVHD，而是适应症外 (off-label) 用作该病症的探索性疗法。

[0268] 将诸如环孢霉素 A 等药物递送至结肠的利用微囊的结肠靶向免疫抑制疗法是一种新型口服、局部起效活性疗法，能减少对目前用于防止和控制GI GVHD的全身免疫抑制药物如泼尼松的需要。诸如泼尼松等药物具有损害患者免疫系统的不良且可能危险的副作用，使他们易受机会性感染，同时基本限制了骨髓和干细胞移植物所需的抗癌作用。将微囊辅助的结肠靶向免疫抑制疗法设计成能减少对全身免疫抑制药物的需要，从而改善骨髓和干细胞移植的结局。因而可实现将完整的肽或蛋白质递送至结肠。

[0269] 不论是适应症内还是适应症外，环孢霉素、他克莫司和西罗莫司都被视作 IBD 的一般治疗且广泛用于该目的。然而，环孢霉素、他克莫司和西罗莫司治疗存在问题，包括下文详述的副作用。此外，在高和多重日剂量中，半衰期和效力曲线均小于最大值，反应和消退速率较低，复发率较高，涉及作 用部位和作用机制以及递送至远端肠道细胞的效率。小肠广泛性环孢霉素和他克莫司吸收降低其在肠道远端部位的利用度，而这些部位是需要发挥治疗效果的部位和优选的递送部位，从而必需给予高剂量。理想地，化合物应以未改变形式到达远端肠道（回肠和 / 或结肠），而不是以母体化合物形式吸收进入全身循环。以母体化合物形式从近端和 / 或远端部位吸收进入全身循环可导致与吸收药物相关的副作用及其全身作用。现有的环孢霉素和他克莫司的口服剂型，即软明胶胶囊或口服混悬剂不适合控释或回肠 / 结肠靶向释放。

[0270] 为克服全身性副作用以及频繁给予高剂量的需要，本发明首次提出将环孢霉素或他克莫司配制成溶解制剂，用胶凝剂包封以制备微囊。包封剂可包含仅在回肠或结肠中释放的控释聚合物，或者可以用具有该效果的聚合物或其他物质进行包衣。优点是几方面的，包括 :已知导致剂量相关毒性（包括肾毒性）的活性环孢霉素或他克莫司的全身吸收减少，释放足够剂量的可溶形式环孢霉素或他克莫司以及环孢霉素或他克莫司在结肠中的广泛分布。而且，在包封外壳掺入粘膜粘附剂或用粘膜粘附剂包衣包封外壳可确保微囊先与结肠粘膜层接触再于患病组织附近释放活性剂。对于某些克罗恩病亚型，可能需要在整个胃肠道（包括小肠）释放。类似于 GI-GVHD，优选在从小肠到结肠的整个胃肠道中持续释放。

[0271] 丙基和天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂是关键的氧感应酶，能赋予关键的转录调控途径（包括 HIF-1 和 NF κ B) 以缺氧敏感性。在结肠炎鼠模型中，敲除小肠上皮细胞中的 HIF 或 (IK κ B 依赖性)NF κ B 途径将加剧炎性疾病。HIF1 和 NF κ B 途径均通过关键调控分子羟基化而受到羟基酶作用的抑制。

[0272] Cummins 等 (Cummins 等 Gastroenterology 2008) 指出，在培养的肠上皮细胞中，二甲基氧杂甘氨酸 (DMOG) 能诱导 HIF1 和 NF κ B 活性，在右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠炎

中具有深远保护作用，保护方式至少部分地反映为可减轻上皮功能障碍的抗凋亡表型的产生。

[0273] 丙基－和天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂的下降具有潜在的促血管生成和抗凋亡活性，系统性地可导致不希望的副作用。因此，非常需要将丙基－和天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂（例如但不限于 DMOG，胼屈嗪，FG-4095 及其衍生物）以较低毒性，可能是亚毒性浓度递送至局部患病胃肠上皮细胞的递送 系统。而且，局部回肠或结肠递送可降低全身吸收，从而进一步降低副作用的风险。

[0274] 本发明使丙基－和天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂能够靶向释放至患病结肠组织中，不仅表现为结肠炎症明显减轻，而且还可降低这种抑制剂的全身浓度而使副作用有限。此外，本发明还使核因子 κB 激酶 β 亚基抑制剂的抑制剂或 NFkB 激活剂能够靶向释放。

[0275] 也考虑单独使用或与环孢霉素 A 或他克莫司或其衍生物联用的其他免疫抑制剂。这些免疫抑制剂包括但不限于：各种糖皮质激素类；细胞生长抑制剂如甲氨蝶呤和硫唑嘌呤；抗体如 T-细胞受体介导的抗 -CD3OKT3；亲免素受体结合剂西罗莫司；干扰素；阿片类；TNFα－结合蛋白，包括但不限于：英夫利昔单抗，依那西普，阿达木单抗，姜黄素 (cucumin) 和西阿尼醇；和用作肌苷单磷酸脱氢酶的非竞争性、选择性、可逆性抑制剂的麦考酚酸吗乙酯酸 (Mycophenolate Mofetil acid)。

[0276] 可用于治疗炎性肠病或肠易激综合征的其他治疗剂包括但不限于药物组合物，该组合物保护一定剂量的 NO 供体，例如但不限于 NOC5[3-(2-羟基 -1-(甲基乙基)-2-亚硝基肼基)-1-丙胺]，NOC12[N-乙基 -2-乙基－羟基 -2-亚硝基肼基－乙胺]，硝基甘油或经修饰以包括偶联的 NO 供体的其他治疗剂。

[0277] 另一些药物组合物包含各种钙通道阻断剂，包括但不限于尼莫地平，氨氯地平，维拉帕米，包括各种对映异构体及其盐以及 NO 供体偶联物。某些天然提取物，包括印楝油、芦荟、三法耳 (tripala)、姜黄 (tumeric) 和其他精油，包括 ω 类多不饱和油如 EPA、DHA、共轭亚油酸 (CLA) 和其他衍生物，具有作为治疗方式以缓解或防止炎性肠病以及其他肠道疾病（包括胃、十二指肠和肠道溃疡）的可能。此外，某些植物提取物，包括浆果提取物如蓝莓、树莓 (achi)，间苯二酚类 / 酚类脂质，白藜芦醇，类黄酮及其衍生物，单独使用或联用时具有在 IBD 和 IBS 和其他肠道或系统性疾病中的潜在应用。浆果提取物（如蓝莓提取物）的作用模式尚不清楚，但对肠道运动、粪便形成和结肠菌群具有作用。其他潜在的治疗剂包括但不限于：蛋白质、治疗肽、疫苗、抗体或其片段。局部递送至粘膜能克服降解并确保高的局部浓度以增强治疗效果。将任意单独使用或联用的上述物质包封到微囊或微球中并靶向释放至肠道患病区域能提高疾病控制并可能降低任何全身副作用。

[0278] 如上所述，以下治疗剂也得到广泛使用：类固醇（例如，布地奈德和其他皮质类固醇，肾上腺类固醇如氯泼尼松和氢化可的松，单独使用或与黄嘌呤或甲基黄嘌呤化合物联用）；细胞因子如白介素 -10；抗生素；免疫调节剂如硫唑嘌呤，6-巯基嘌呤，甲氨蝶呤，环孢霉素和抗－肿瘤坏死因子 (TNF) 试剂如可溶性 TNF 受体和 TNF 引发的抗体；以及抗炎药如锌。最常用的 IBD 药物包括柳氮磺吡啶（水杨酰基－偶氮－磺胺吡啶，或 "SASP"），一般采用相关的 5-氨基水杨酸 ("5-ASA") 产品，因为这些试剂以及上述治疗中的一些存在显著副作用，它们将受益于靶向结肠递送，并且在一些情况下，预先配制以提高溶解度或渗透性。

[0279] 治疗肠道或结肠疾病的一种替代方式是将活生物体（包括各种细菌如前生命细

菌）递送至肠道特定区域或结肠，它们在肠道特定区域或结肠中产生保护或治疗作用。Steidler 指出，可以首先开发遗传修饰的细菌来产生蛋白质，然后使这些蛋白质（包括抗炎细胞因子）靶向释放至它们将较佳地产生保护或治疗作用的胃肠道区域。本发明可配制储存稳定的细菌，并使这些药物靶向递送至最佳作用靶位。

[0280] 本发明在提供治疗炎性肠病的方法和制剂方面是有益的。本发明提出将有效浓度预先溶解的环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、胼屈嗪或 DMOG 递送至胃肠道受患区域，同时使母体药物的全身吸收最小。本发明涉及一种给予需要的对象的药物组合物，其包含一定剂量的活性药物化合物及其药学上可接受的盐、酯和前药，以及至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述组合物显示局部释放并具有以下特点：

[0281] 对于溃疡性结肠炎和克罗恩病 - 溶出概况，采用 U.S.P. II 型装置（桨法）进行测试，37℃和 50rpm，在 pH 6.8 缓冲液中测定：一直到 4 小时：小于或等于约 20％的药物释放；6 小时：小于或等于约 35％的药物释放；8 小时：小于或等于约 50％的药物释放；12 小时：小于或等于约 60％的药物释放；18 小时：小于或等于约 75％的药物释放；和 24 小时：约 25％ -100％的药物释放。

[0282] 对于 GI-GVHD - 溶出概况，采用 U.S.P. II 型装置（桨法）进行测试，37 ℃和 50rpm，在 pH 6.8 缓冲液中测定：1 小时：小于或等于约 20％的药物释放；4 小时：小于或等于约 35％的药物释放；6 小时：小于或等于约 50％的药物释放；12 小时：小于或等于约 60％的药物释放；16 小时：小于或等于约 75％的药物释放；和 24 小时：约 25％ -100％的药物释放。

[0283] 本发明涉及治疗炎性肠病的制剂和方法。术语 ″炎性肠病″包括但不限于：溃疡性结肠炎、克罗恩病和 GI-GVHD。考虑用本发明治疗或预防的其他疾病包括：非 - 溃疡性结肠炎和癌、息肉和 / 或结肠和 / 或直肠囊肿。所有这些疾病均落在术语 ″炎性肠病″的范围内，如本说明书所述，但本发明并不要求包括每一种所述疾病。因此，例如，本发明涉及克罗恩病的治疗时，排斥所有其他疾病；或者涉及溃疡性结肠炎的治疗时，排斥所有其他疾病；或者涉及任何单一疾病或病症，或者疾病或病症的组合时，排斥任何其他单一疾病或病症，或疾病或病症的组合。

[0284] 缓解便秘

[0285] 便秘表现为许多疾病状况或者是某些疗法的副作用。某些疾病（包括肠易激综合征）导致便秘显著发作。已完整记载许多治疗（包括但不限于阿片类或抗生素）可能导致便秘。阿片类药物，包括但不限于：吗啡，硫酸吗啡和全身活性阿片类药物纳曲酮和纳洛酮，广泛用于许多需要控制疼痛的状况的有效治疗。一般，有效的阿片类治疗的限速步骤是便秘。为克服便秘，已经采用了许多方法，包括但不限于渗透试剂如聚乙二醇，轻泻药如天然产生的番泻叶和比沙可啶，和 5HT 受体拮抗剂如 5HT4 拮抗剂泽马可 (zelnorm)。虽然这些辅助性药物可有效控制上述副作用，但它们也存在其他副作用并且有时失效。作为替代方式，阿片类 μ 受体拮抗剂甲基纳曲酮和阿米潘 (alminopan) 在阿片类诱导的便秘中显示积极效果。

[0286] 甲基纳曲酮已处于开发中，它在 1979 年首次合成以抵消吗啡的便秘影响，但尚未得到 FDA 批准用于该应用。由于它不能透过血脑屏障，认为甲基纳曲酮能抵抗阿片类的便秘影响而不会降低其作为疼痛缓解剂的有效性。主要问题仍然在于什么剂量和在哪个位点

最有效，常常是如何给予药物最有效。已报道阿米潘在加速剖腹术患者胃肠恢复中的效力。这是一种外周起效 的 μ-阿片类受体拮抗剂，被设计成能够阻断阿片类镇痛药对胃肠道的副作用而不阻断其有益的镇痛效果。3 阶段 3 效力试验的综合分析评价了术后阿片类镇痛药的疗效。由阿片类消耗和视觉类似物的疼痛评分进行测量，阿米潘能加速胃肠恢复，同时维持中枢介导的镇痛作用。

[0287] 本发明将实现产品的受控释放以克服阿片类的便秘影响。这些产品宜在整个胃肠道或者特定位置，不论是小肠、回肠或是结肠中释放。优点可包括较低的剂量要求，改善的疗效以及给药容易和产品分布较广。除了克服阿片类的便秘影响，本发明还适用于其他状况如术后肠梗阻或普通便秘。潜在的产品包括控释渗透药如聚乙二醇，轻泻药如天然产生的番泻叶和比沙可啶，5HT 受体拮抗剂如 5HT4 拮抗剂泽马克以及阿片类 μ 受体拮抗剂甲基纳曲酮和阿米潘。

[0288] 非常需要一种口服剂型，该剂型能够每天一次递送阿片基药物，同时副作用降低。最佳剂型要求阿片基药物在 18-24 小时的范围内释放，在 24 小时的时间内有效，并且包括便秘和瘙痒等不良作用降低。

[0289] 另外，本发明还开发了组合产品，包括口服给予一种或多种缓解疼痛的阿片类与一种或多种便秘缓解药的组合。具体说，本发明建议开发控释的吗啡基产品（例如硫酸吗啡）与控释的阿片类拮抗剂（例如纳洛酮、纳曲酮或甲基纳曲酮）的组合，所述吗啡基产品在有或没有延长有效镇痛时间的控释离子通道抑制剂（例如但不限于尼莫地平）的情况下，在 18-24 小时的范围内释放，所述控释的阿片类拮抗剂在整个胃肠道或者仅在结肠和直肠中释放。

[0290] 口服耐受性

[0291] 肠道粘膜免疫系统已经演变成对许多来自饮食来源的抗原或共生细菌维持无应答或耐受。这种现象称为口服耐受性。Friedman 等提出，口服耐受性是由活性细胞产生抑制或克隆无反应介导的，决定性因素在于口服抗原的剂量 (PNAS USA 1994 ;91:6688-92)。口服耐受性是剂量特异性的，随着剂量的升高耐受性可能丧失 (Nagler-Anderson 等，PNAS USA 1986 ;83:7443-6)。低剂量抗原给药有利于诱导活性细胞调控 (Chen 等，1994Science ;265:1237-1240)。较高剂量有利于诱导克隆无反应或删除 (Chen 等，1995Nature ;376:177-180)。在另一研究中，给予 T 细胞带有 MBP 特异性 T 细胞受体 (TCR) 的小鼠高剂量的髓鞘碱性蛋白 (MBP) 导致 T 细胞活化和受体下调 (Benson 等，2000J Clin Invest，106:1031-1038)。此外，已表明也可以通过给予能刺激其他细胞群下调免疫应答的免疫佐剂如脂多糖或霍乱毒素亚基 B 来提高口服耐受性 (Khoury 等，J Exp Med 1992 ;176:1355-64)。

[0292] 口服耐受性已显示可防止或治疗各种 T 细胞介导的自身免疫病。在涉及 30 位多发性硬化患者的双盲试验中，口服给予牛髓鞘抗原可降低与髓鞘碱性蛋白反应的 T 细胞的数量，而没有可测量的毒性 (Werner 等，Science1993 ;259:1321-4)。Trentham 等通过给予 60 位严重的活性类风湿性关节炎患者 II 型胶原显示了口服耐受性的临床疗效 (Trentham 等，Science1993 ;261:1727-30)。在三硝基苯磺酸 (TNBS)，Th1- 介导的结肠炎的动物模型中，报道给予用 TNBS 半抗原化的结肠提取物能防止粘膜炎症的发生 (Neurath 等，J Exp Med 1996 ;183:2605-16)。在评价用于治疗中度到重度克罗恩病的自体结肠蛋白提取物的

安全性和疗效的 I 期研究中，Margalit 等揭示 10 个对象中的 7 个安全并出现缓和 (Am J Gastroenterol 2006 ;101)。其他疾病，包括中风、阿耳茨海默病、动脉粥样硬化以及 I 型糖尿病的动物模型对粘膜给予的抗原有响应。

[0293] 为研究治疗口服自身免疫或炎症疾病中的口服耐受性，应理解该过程期间诱导或抑制的从抗原首次遇到肠相关淋巴组织 (GALT) 时开始的各种应答是由淋巴结 (Payer's Patches)、上皮绒毛、内皮淋巴细胞以及固有层中散在的其他淋巴细胞构成的高度发达的免疫网络。抗原可直接作用于 GALT 水平，或者可在吸收后发挥作用。由于口服耐受性和粘膜免疫是与 GALT 中抗原呈递细胞和 T 细胞相互作用有关的免疫学连续区的一部分 ；因此，口服递送抗原要求微调一除抗原剂量、抗原性质、固有的免疫系统、遗传背景以及宿主免疫状态之外，粘膜佐剂也将影响口服抗原后的免疫学结局。产生高级口服递送的口服耐受性和粘膜免疫预防或治疗可受益于肠道特定区域的靶向递送。直肠 / 结肠是免疫诱发 (有组织的淋巴组织) 和效应部位 (扩散固有层) 的混合体，而空肠几乎不含免疫诱发部位。这反映在各组织的淋巴组成上 ：空肠主要包含记忆 $CD4^+$T 细胞，而结肠包含较大比例的未致敏 $CD4^+$T 细胞 (Veazey 和 Lackner，2006 ；PLoS Medicine ；3:12 - 2188-9)。因此，假设正常消化期间，当肽和蛋白质到达结肠时已被降解而不再能激活未致敏 $CD4^+$T 细胞的免疫应答。

[0294] 本发明开发的制剂包含必需抗原，包括任何共价或非共价修饰的肽，含有或不含佐剂或渗透促进剂，其包封在一层或多层内，所述层或聚合物包衣经修饰以确保沿肠道或结肠 / 直肠在最适合的位置释放。结果是经优化、调节或调制的口服给药的口服耐受性或粘膜免疫递送技术。除了上述已经探索的疾病之外，本发明还适合更广泛的应用，例如但不限于乳糜泻、食物变态反应和更一般的变态反应。

[0295] HIV小分子治疗和疫苗

[0296] 在急性 HIV 感染中，感染数天内 $CD4^+CCR5^+$T 细胞快速且大量丧失，而主要包含未致敏 $CD4^+$T 细胞的外周淋巴组织如血液和淋巴结受影响程度较低 (Brenchley 等，2004J Exp Med 200:749-759)。对粘膜免疫系统是早期 HIV 感染的主要靶点的认知提示了疫苗开发。而且，Mehandru 等研究了来自新近感染 HIV 的患者以及未感染志愿者的肠道和外周血淋巴细胞群，显示大多数 HIV 感染后尽早开始高活性抗逆转录病毒治疗 (ART) 的患者的肠 $CD4^+$T 细胞仍然未能完全恢复到基线水平，而与治疗持续时间无关。相反，HIV 感染导致肠道免疫系统处于持续激活状态，但这并未反映在外周淋巴组织中 (Mehandru 等，2006 ；PLoS Med 3(12) ：e484)。Mehandru 等的数据证明，ART 患者中发生肠道炎症和持续感染、破裂以及 $CD4^+$T 细胞周转。这就提示，具有较佳肠组织分布的药物，以及可能降低或防止粘膜组织免疫激活的机制可更有效地对抗 HIV 感染。

[0297] 本发明涉及许多防止或治疗 HIV/AIDS 的方法，包括沿整个肠道以及沿胃肠道的结肠 / 直肠区域或者预定部位受控释放 ART。此外，本发明提供了口服耐受性以及肠 / 结肠粘膜疫苗或免疫治疗方法。而且，采用本发明时，联合 ART/ 免疫系统调控方法成为可能。

[0298] 紧密连接调节剂

[0299] 正在研究许多小分子和肽用于调节紧密连接 (TJ) 的功能状态和细胞旁渗透性。这些分子能暂时且可逆地打开上皮和内皮组织如肠粘膜、血脑屏障和肺上皮组织的 TJ。由于细胞旁渗透性增加是许多疾病状态可能的原因，因此通过 TJ 调控途径调节渗透性是一种非常重要的治疗手段。潜在的应用包括涉及紧密连接功能紊乱的疾病的治疗以及疫苗自

身免疫和药物递送。某些TJ调节剂(例如但不限于乙酸帕罗唑德(parozotide acetate))具有治疗胃肠道疾病,包括乳糜泻和炎性肠病的潜力。本发明能够局部递送紧密连接调节剂,从而提高该调节剂在各种疾病治疗中的利用,或者促进诱发粘膜或全身免疫以开发口服疫苗或口服耐受性方法。

[0300] 抗变应原性治疗

[0301] 所谓的卫生学假设已提出,通过调控被寄生虫(包括血吸虫)感染的免疫系统可降低感染个体中变应性应答的水平。该假设提出,早期接触感染(例如细菌和病毒感染)后免疫系统朝I型免疫的转变通过降低通常由变应原诱发的Th2细胞因子的表达而能避免变应性疾病。另一种解释提出,某些寄生虫感染可避免变应性疾病是因为已诱导朝"变应性"Th2应答的免疫转变的高寄生虫感染率的人群中变应性紊乱的流行率降低。血吸虫属是一类热带寄生虫,其特征涉及Th2细胞因子应答(包括嗜酸粒细胞增多和IgE应答)的强效诱导剂,已假定能改善人体特应性疾病(The Journal of Immunology,2004,173:6346-6356)。

[0302] 间接证据提出,血吸虫属热带寄生虫能够改善人体特应性疾病。血吸虫的特征涉及Th2细胞因子应答(包括嗜酸粒细胞增多和IgE应答)的强效诱导剂。虽然认为Th2应答是发生变应性的必然结果,但人体中血吸虫感染的存在可降低感染群体的变应性应答。

[0303] 为了证实该卫生学假设,与未感染儿童相比,加蓬感染血吸虫的学龄儿童对房尘螨皮肤反应性的流行率较低。因此提出,在寄生虫感染期间免疫系统的持续系统可激发调控环境,从而产生对变态反应的保护作用。

[0304] Bashir等指出,实验性寄生虫感染在保护小鼠免于发生变态反应中的作用(Bashir等(2002)J.Immunol.169:3284)。他们评价了肠道寄生虫感染诱导的Th2应答对于发生食物变应原花生Ag的变应性应答的影响,保护作用至少部分地由IL-10的产生所介导。

[0305] 虽然已经阐述了寄生虫防止小鼠过敏反应的新机制,但可能太简单而没能阐明不同寄生虫防止变应性应答的一般机制。一项研究中表明感染胃肠线虫(H.polygyrus)的小鼠变应性反应降低,而另一项研究中感染另一种胃肠线虫(绒毛线虫(Trichinella spiralis))的小鼠过敏反应加剧(Strait等,2003,J.Immunol.170:383.)。因此提出,这两种寄生虫以及为解释这两项研究之间的差异所用的变态反应模型中存在确定的感染性和免疫力的差异。

[0306] Fallon实验室提出,曼氏血吸虫(S.mansoni)感染可保护小鼠免于全身致命性过敏反应的实验模型,显示感染的蠕虫阶段可介导这种保护作用。在该研究中,提出感染曼氏血吸虫的小鼠耐受实验性全身过敏反应。提出蠕动感染阶段可诱导该模型的保护性表型,感染蠕虫的小鼠得到对抗过敏反应的完全保护,而感染蠕虫卵的小鼠仅得到部分保护。我们认识到血吸虫感染小鼠可通过B-细胞和IL-10依赖性机制防止过敏反应(The Journal of Immunology,2004,173:6346-6356)。

[0307] 哮喘是一种特应性气道炎症疾病,表现为提高的气道高反应性(AHR)、气道嗜曙红细胞浸润以及导致间歇性气道阻塞的粘液分泌过多。哮喘的免疫病因学复杂,但特异性个体的遗传和免疫学分析揭示,Th2-型细胞因子与变态反应的发生有关,2型细胞因子应答表现为(Th2)细胞产生增加并产生IL-4、-5、-9和-13,导致IgE产生、粘液增生和嗜酸粒

细胞增多。

[0308] Fallon 实验室提出，曼氏血吸虫感染能够通过蠕虫诱导的调控机制保护小鼠免于发生过敏反应。在评价曼氏血吸虫感染小鼠是否改变了动物对 OVA 诱导的 AHR 的敏感性的研究中，小鼠是血吸虫病免疫生物学研究的优选动物模型，也广泛用作评价人肺部炎症的模型。已经证明，曼氏血吸虫感染的蠕虫阶段可调节小鼠使其耐受 AHR。这是第一次正式指出人体寄生虫用于抑制变应原诱导的气道炎症的机制。

[0309] 本发明将开发包含完整寄生虫或其片段的制剂，包括肠道蠕虫如曼氏血吸虫、胃肠线虫 (H. polygyrus) 等，所述制剂包括任何共价或非共价修饰的形式，含有或不含佐剂或渗透促进剂，包封在单层或多层内，各层或其聚合物 包衣经修饰以确保在沿肠道或结肠 / 直肠的最适当位置释放。结果是优化、可调且模块式口服给予的抗变应原性递送技术。除了上述已经研究的疾病之外，本发明也适合更广泛的应用，例如但不限于哮喘、乳糜泻、食物变态反应和更普通的变态反应。

[0310] 共轭亚油酸 (CLA) 的靶向递送

[0311] 共轭亚油酸 (CLA) 是一种统称，用于描述一种或多种亚油酸（一种必需脂肪酸）的位置或几何异构体。近来对 CLA 的关注可由这种独特的脂肪酸多种潜在健康益处来解释。

[0312] 源自反刍动物的乳制品和其他食品是主要的 CLA 的饮食来源。顺 -9，反 -11 异构体是牛乳脂以及整个人体饮食中最主要的生物活性 CLA 异构体。近来也研究了其他异构体，尤其是反 -10，顺 -12 异构体的的生物活性。

[0313] 许多因素（例如饮食）可能影响乳脂中 CLA 的含量。因为乳制品中 CLA 的含量与其脂肪含量相关，相对于脂肪含量较低的产品，脂肪含量较高的产品中 CLA 的水平较高。对于各种饮食控制可提高乳脂中的 CLA 含量的发现则开启了富含 CLA 的乳类食品的开发。

[0314] 体外和实验动物研究记载，CLA 存在越来越多的潜在的健康效果。这些效果包括：抗癌作用 - CLA 能抑制一些癌症的增殖，例如乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌和胃癌。实际上，所有研究均采用 CLA 的合成混合物。第一次揭示了食品（黄油）中天然来源 CLA 的抗癌作用；抗动脉粥样硬化作用 - CLA 能降低总胆固醇和 LDL 胆固醇以及甘油三酯水平并降低实验动物主动脉粥样硬化病变的严重性；机体组成改变 - 在一些类型的生长期动物中摄取 CLA 可降低体脂并提高瘦体重；增强免疫功能 - CLA 有利于实验动物的选择性免疫应答，同时对抗免疫诱导的恶病质或身体消耗；增加骨质形成 - 生长期动物摄取 CLA 通过影响调控骨质代谢的因素而提高骨质形成速率；抗糖尿病作用 - CLA 在遗传上处于糖尿病风险的实验动物中可改善葡萄糖利用并逆转糖尿病症状。

[0315] 关于 CLA 产生各种生理学作用的潜在机制仍然有许多未知。可能涉及多种机制。CLA 广泛的生物学作用可部分地解释为特定 CLA 异构体的独特 生物学作用。虽然顺 -9，反 -11 异构体似乎与 CLA 的许多潜在的健康效果有关，但新发现提示 CLA 对脂质代谢和机体组成的作用在较大程度上是由于反 -10，顺 -12 异构体。

[0316] 本发明将开发包含 CLA 或其片段或衍生物的制剂，所述制剂包括任何共价或非共价修饰的形式，含有或不含佐剂或渗透促进剂，并且包封在单层或多层内，各层或其聚合物包衣经修饰以确保在沿肠道或结肠 / 直肠的最恰当位置释放。结果是优化、可调且模块式口服给予的产品，以提高全身治疗剂的全身吸收或递送至 GIT 特定区域来治疗局部肠病或

结肠疾病。

[0317] 本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少一组含活性成分的微囊，给予患者后，在整个胃肠道中或者沿胃肠道在预定区域显示单峰、双峰或多峰释放概况。

[0318] 多微囊或微球调节释放的组合物可包含至少两组含活性成分的微囊，给予患者后，显示双峰或多峰释放概况，从而导致血浆概况在治疗有效药动学参数内。

[0319] 在一种情况下，本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含活性成分的微囊，给予患者后显示脉冲式释放概况。

[0320] 在另一种情况下，本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含活性成分的微囊，给予患者后产生脉冲式血浆概况。

[0321] 本发明还提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含活性成分的微囊，给予患者后产生的血浆概况基本类似于依次给予两种或多种 IR 剂型产生的血浆概况。

[0322] 本发明还提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含活性成分的微囊，第一组微囊中的一种或多种活性成分的量是组合物中一种或多种活性成分含量的一小部分，一组或多组其他微囊中的一种或多种活性成分的量占组合物中一种或多种活性成分含量的主要部分。

[0323] 本发明的另一方面提供了一种多微囊调节释放的组合物，其中每种微囊包含结合在微囊芯体、外壳或包衣中的一种或多种活性成分，或各自独立存在，以便通过调节芯体配方、外壳或微囊包衣来实现持续或零级药动学概况。

[0324] 本发明还提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含不同活性成分的微囊，其中两种或多种活性剂并行释放。

[0325] 或者，本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物，其包含至少两组含不同活性成分的微囊，其中两种或多种活性剂依次释放。

[0326] 本发明的另一目的是提供一种多微囊调节释放的组合物来保护对酸不稳定的物质。

[0327] 本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物以保护酶降解性敏感活性成分，并在肠上皮细胞壁近处或结肠中，在小肠或结肠内腔中或上皮细胞壁近处释放该活性物质。

[0328] 在一种情况下，本发明提供了一种多微囊调节释放的组合物，使得一种或多种活性剂在回肠或结肠中释放，活性剂不吸收但可具有局部活性。

[0329] 在本发明中，微囊芯体组合物可包含液体形式的赋形剂，联用或不依赖外壳或包衣而实现控释或缓释。这种剂型可包含各种基质结构或熔融挤压的聚合物，或温度调节的脂基赋形剂，包括但不限于饱和甘油三酯的 Gattefosse Gelucire®类，Witepsol®饱和甘油三酯的 Sasol 类，接触胃肠道环境时具有相当的缓释效果。

[0330] 微囊芯体组合物可包含半液体或固体形式的赋形剂，联用或不依赖外壳或包衣而实现控释或缓释，或者芯体构成完整微囊或微球。

[0331] 药学上可接受的赋形剂可选自：载体、填充剂、增量剂 (extender)、粘合剂、湿润剂、崩解剂、溶解延缓剂、吸收加速剂、润湿剂、吸收剂、润滑剂、稳定剂、着色剂、缓冲剂、分散剂、防腐剂、有机酸和有机碱。

[0332] 本发明调节释放的组合物可包含速释芯和半透膜。在一些实施方式中，本发明调

节释放的组合物可包含调节释放的半固体芯和半透膜。

[0333] 本发明还提供了通过制剂的靶向释放而可能易于在小肠中吸收但结肠吸收有限的药物的缓释，其中药物或其他实体是预先溶解的。这种药物的例子包括他克莫司、卡维地洛、环孢霉素和氯沙坦。

[0334] 本发明实现了与肼屈嗪并行或依次给予的卡维地洛的缓释，用于治疗某些心血管疾病，包括但不限于充血性心力衰竭、原发性高血压等等。

[0335] 本发明提供了与肼屈嗪并行或依次给予的卡维地洛的缓释制剂，用于防 止或降低某些心血管疾病，包括但不限于充血性心力衰竭、原发性高血压等的风险。

[0336] 本发明还开发了与抗氧化剂或核因子 κB 抑制剂组合的他克莫司或环孢霉素缓释制剂，所述抗氧化剂或核因子 κB 抑制剂包括但不限于类姜黄色素，例如但不限于姜黄素，以降低肾毒性或提高炎性肠病的治疗有效性或提高糖尿病相关肾病的治疗效力。

[0337] 本发明还开发了与霉酚酸吗乙酯和 / 或其他免疫调节剂组合的他克莫司、西罗莫司、环孢霉素缓释制剂以提高对移植后治疗的控制。

[0338] 本发明还包括治疗炎性肠病的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含一定剂量的环孢霉素、西罗莫司、他克莫司或其药学上可接受的盐、酯和前药，以及至少一种药学上可接受的赋形剂。优选开发这种制剂以确保在回肠和 / 或结肠中释放。

[0339] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含有效的羟化酶抑制剂，包括 PHD 抑制剂和天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂，例如但不限于肼屈嗪、DMOG 等或共价或非共价修饰的活性或无活性物质，包括一氧化氮供体 (NO- 供体)。

[0340] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含有效的钙通道阻断剂，例如但不限于尼莫地平、维拉帕米，包括各种盐或对映异构体或共价或非共价修饰的活性或无活性物质，包括一氧化氮供体 (NO- 供体)。

[0341] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含核因子 κB(NFκB) 激活剂，包括但不限于 DMOG、肼屈嗪、BAY117082、姜黄素等等和 / 或其共价或非共价衍生物，包括但不限于共价连接的一氧化氮供体基团，该组合物也可抑制凋亡，其释放靶向回肠或结肠。

[0342] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含他克莫司或环孢霉素 A 和类姜黄素，例如但不限于姜黄素，其释放靶向回肠或结肠。

[0343] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含 TNFα 抑制剂，包括小分子以及抗体或其他生物药和 / 或其共价或非共价衍生物，其释放靶向回肠或结肠。

[0344] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含 κBα (IKκBα) 激酶抑制剂和 / 或其共价或非共价衍生物，其释放靶向回肠或结肠。

[0345] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给

予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含烟碱和 / 或其衍生物，其释放靶向回肠或结肠。

[0346] 本发明的另一实施方式涉及治疗炎性肠病或肠易激综合征的方法，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含一定剂量的 NO 供体，例如但不限于 NOC5[3-(2- 羟基 -1-(甲基乙基)-2- 亚硝基肼基)-1- 丙胺]，NOC12[N- 乙基 -2- 乙基 - 羟基 -2- 亚硝基肼基 - 乙胺]，硝基甘油或经修饰包含偶联的 NO 供体的其他治疗剂。

[0347] 本发明的另一实施方式涉及将天然植物、海洋或其他提取物与或不与植物提取物一起靶向递送，前一提取物包括精油，例如印楝油、真芦荟制品和 ω 类多不饱和油，包括 EPA、DHA 和 CLA，后一提取物包括但不限于浆果提取物、三法耳 (tripala)、姜黄 (tumeric)、白藜芦醇、间苯二酚 / 酚类脂质、类黄酮及其任何天然或合成衍生物。

[0348] 本发明的另一实施方式涉及一种药物组合物，其包含沿胃肠道任意部位释放的任意上述实例的组合。

[0349] 在另一实施方式中，本发明涉及治疗其他结肠疾病的方法，这些疾病包括但不限于结肠和 / 或直肠的癌、息肉和 / 或囊肿，该方法包括给予需要的对象一种药物组合物，该组合物包含一定剂量的 COX-II 抑制剂，例如但不限于西乐葆或抗代谢剂如甲氨蝶呤。

[0350] 在本发明的另一实施方式中，包括优先由结肠或胃肠道其他部分中的淋巴组织吸收的小分子或大分子 (包括疫苗和免疫抑制剂) 的制剂的靶向释放。

[0351] 本发明的另一实施方式中，实现单独给予或联用的治疗肝硬化或其他纤维化相关疾病的制剂的靶向释放，所述制剂包含钙通道阻断剂，例如但不限 于硝苯地平或羟化酶抑制剂，例如但不限于羟化酶或一氧化氮供体或其衍生物。这种活性剂可与优先靶向肝脏的物质 (包括偶联的环糊精或其衍生物) 配制在一起。

[0352] 另一实施方式是共同给予速释近端小管利尿剂和延迟释放的远端小管利尿剂，例如但不限于甘露醇、乙酰唑胺 (acetazoloamide)、呋塞米、螺内酯、阿米洛利、氨苯蝶啶、布美他尼、依他尼酸、或噻嗪类，用于治疗高血压或其他肾相关疾病。

[0353] 本发明的另一实施方式是用于治疗糖尿病或糖尿病相关并发症的单一或组合产品，其包含胰岛素、胰岛素增敏剂、磺胺、胰高血糖素 - 样肽等中的一种或多种，按需要同时释放或依次释放。

[0354] 本发明的另一实施方式是用于治疗一种或多种心血管疾病的单一或组合产品，包括一种药物制剂，该制剂包含他汀类、胆酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂、脂质吸收抑制剂、抗氧化剂、阿司匹林、贝特类、ACE 抑制剂、ATII 受体抑制剂、一氧化氮供体、β 阻断剂、钙通道阻断剂等中的一种或多种，按需要同时释放或依次释放。

[0355] 本发明的另一实施方式是包含抗体 (包括其片段) 的制剂的胃肠道靶向释放，以尽可能增加全身生物利用度或提高局部肠道效力。

[0356] 本发明的另一实施方式是包含核酸治疗剂 (包括反义寡核苷酸、siRNA 和基因治疗构建物) 的制剂的胃肠道靶向释放，以尽可能增加全身生物利用度或提高局部肠道效力。

[0357] 本发明的另一实施方式是包含肽、蛋白质或糖 (包括修饰或偶联的构建物) 的制剂的胃肠道靶向释放，以尽可能增加全身生物利用度或提高局部肠道效力。

[0358] 本发明的另一实施方式涉及药物与载体的非共价复合物，所述载体包括例如环糊

精、麦芽糊精、糊精或其改性形式，这些物质沿胃肠道靶向释放到特定部位。

[0359] 本发明的另一具体实施方式涉及与提高稳定性和/或增加活性药物分子亲水性的物质偶联的小分子或生物药物分子（包括siRNA构建物），这种偶联物在小肠或结肠中靶向释放。

[0360] 具体说，本发明的另一实施方式涉及与提高稳定性和/或增加肠壁渗透性的亲水性物质偶联的小分子或生物药物分子（包括siRNA构建物），这种偶联药物的释放靶向沿胃肠道的特定部位以尽可能增加吸收，从而提高全身效力，或者尽可能增加局部肠道活性。

[0361] 本发明的另一实施方式是包含偶联药物的制剂的胃肠道靶向释放，所述偶联可防止吸收进入全身或淋巴脉管系统但又保留局部肠道治疗效力。

[0362] 本发明的另一实施方式是制剂的胃肠道靶向释放，所述制剂包含用其他赋形剂、渗透促进剂，例如但不限于十二烷酸钠（C12）、癸酸钠（C10）和/或棕榈酸钠（C16）配制在一起的溶解性差的活性剂，包括小分子和生物药。

[0363] 本发明的另一实施方式是包含活生物体或减毒活生物体（包括细菌或遗传修饰的细菌和/或活病毒或减毒活病毒）的制剂的胃肠道靶向释放。

[0364] 在本发明中，开发炎性肠病疗法的过程中，活性药物成分是可以互换的，包括以下任一种或其组合：环孢霉素A、他克莫司、西罗莫司、胼屈嗪、DMOG、丙基-和/或天冬酰胺酰基羟化酶抑制剂、EPA、DHA、天然植物提取物、天然海洋提取物或其他生物和活性物质，包括siRNA构建物。

[0365] 在本发明中，开发移值物抗宿主疾病疗法的过程中，活性药物成分是可以互换的，包括以下任一种或其组合：环孢霉素A、他克莫司、西罗莫司、EPA、DHA、天然植物提取物、天然海洋提取物或其他生物和活性物质，包括siRNA构建物。

[0366] 在本发明中，免疫调节性物质，包括抗原、佐剂、乳化剂、油和小分子物质可互换，可用于开发疫苗、口服耐受调节剂和变应原调节剂，其包括siRNA构建物。

[0367] 本发明能够开发包括一层或多层的固体、半固体或液体填充的微囊，使用常规无缝微囊工艺、改良的熔融挤压、独特的包衣、独特的药物分层或能够制备所需剂型的其他工艺进行生产。

[0368] 本发明允许施加各种类型的控释聚合物包衣。包衣材料可包括市售丙烯酸-、甲基丙烯酸-、乙基纤维素基聚合物的任意组合（例如但不限于Eudragit™和Surelease®类），以及其他聚合物和天然多糖，包括但不限于直链淀粉、果胶、藻酸盐、支链淀粉、壳聚糖、半乳甘露聚糖、瓜尔胶及其任 意衍生物的任意组合，能够定制药物如何、在哪里和何时从下面或包埋的固体、半固体或液体形式释放。在本说明书所引用的所有实施例中，根据考虑的优选最佳治疗结果，任何具体的聚合物可与任何其他聚合物互换或组合以实现所需释放概况。

[0369] 本发明提供了一种固体口服剂型，其包含本发明的多微囊调节释放组合物，所述微囊为一层或多层。两层微囊具有胶凝剂与控释聚合物或其他包衣材料构成或者由控释聚合物或其他材料构成的外壳。

[0370] 本发明还提供了一种囊剂，其包含本发明的多微囊调节释放组合物，以便给予儿童、老人或其他吞咽困难的患者。

[0371] 通过以下实施例将更清楚地理解本发明。

实施例

[0372] 图 1-4 示意性地显示了本发明采用的各种微囊或微球形式。可采用一组或多组这种微囊或微球结构来配制活性药物成分。

[0373] 图 1 - 具有控释聚合物包衣的液体填充的微囊。该形式包括用合适的胶凝剂包封的活性成分，进一步包衣以实现沿胃肠道的控释或靶向释放。活性成分是溶解性或渗透性提高的形式。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（称为形式 1）；

[0374] 图 2 - 具有控释聚合物包衣的半固体或固体填充的微囊 / 微球。该形式包括用合适的胶凝剂包封的活性成分，活性成分在加工温度下为液体，进一步包衣以实现沿胃肠道的控释或靶向释放。活性成分是溶解性或渗透性提高的形式。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（称为形式 2）；

[0375] 图 3 - 胶凝剂包封溶解性或渗透性提高的活性成分，包括微米化或纳米化形式、结晶或是无定形形式的活性成分。所得固体球状结构可进一步包衣以实现沿胃肠道的控释或靶向释放。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（称为形式 3）；

[0376] 图 4 - 与可挤出或其他聚合物掺混的结晶或无定形形式的活性成分经熔融挤出、药物分层、滚圆或其他工艺处理，可进一步包衣以实现沿胃肠道的 控释或靶向释放，或者固有地控释。空心箭头表示药物分子释放进入外部介质，释放时药物分子完全溶解（称为形式 4）。

[0377] 实施例 1

[0378] 如图 1 所示，实施例 1 代表形式 1 类控释的液体填充的微囊。根据以下内容制备芯体制剂。将他克莫司溶解在适当体积的乙醇中。溶解后，将该溶液与拉普菲 (Labrafil) 和橄榄油的合适混合物进行掺混。根据以下方法制备外壳溶液：将适量明胶和山梨糖醇加入水中，加热至 70℃直到形成溶液。使用 Spherex Labo 制备微囊，得到 2 层微囊，其芯体包含溶解度和渗透性提高的他克莫司制剂。此外，芯体制剂确有一定程度的缓释作用。

[0379]

成分	% w/w
芯体组成	
他克莫司	3.25
拉普菲	36.4
橄榄油	47.65
乙醇	12.7
外壳组成	
明胶	90.0
山梨糖醇	10.0

[0380] 表 1：每天一次的他克莫司

[0381] 实施例 2

[0382] 他克莫司从实施例 1 未包衣微囊（形式 1）的释放：图 5 的溶出曲线显示如下所述的他克莫司从微囊的释放情况，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内小于 55％；4 小时内

小于 80％ ;12 小时内小于 90％,24 小时内小于或等于 100％。

[0383] 实施例 3

[0384] 他克莫司从依次用增重 12.5％的 Eudragit™ RS30D 和增重 25％的 Eudragit™ FS30D 包衣的实施例 1 微囊（形式 1）的释放 :图 6 的溶出曲线显示如下所述的他克莫司从微囊的释放情况,以微囊总含量的百分比表示 :1 小时内小于 10％ ;4 小时内小于 30％ ;12 小时内小于 75％,24 小时内小于或 等于 100％。这适合每天一次的全身吸收产品或回肠 / 结肠特异性产品。

[0385] 实施例 4

[0386] 他克莫司从依次用增重 15％的 Eudragit™ RS30D 和增重 25％的 Eudragit™ FS30D 包衣的实施例 1 微囊（形式 1）的释放 :图 7 的溶出曲线显示如下所述的他克莫司从微囊的释放情况,以微囊总含量的百分比表示 :1 小时内小于 10％ ;4 小时内小于 30％ ;12 小时内小于 75％,24 小时内小于或等于 100％。这适合每天一次的全身吸收产品,或者更具体是回肠 / 结肠特异性产品。

[0387] 实施例 5

[0388] 如图 2 所示,实施例 5 代表形式 2 类控释的液体填充的微囊。为开发半固体或固体填充的胶囊,如下所述制备芯体制剂 :将卵清蛋白 (OVA) 溶解于合适体积的卵磷脂和饱和甘油三酯（硬质脂肪 - Witespol® H15) 的混合物中,加热并搅拌形成溶液。

[0389] 如下所述制备外壳溶液 :将适量明胶、氢氧化钠、HP-55 和水混合,搅拌并加热至 70℃直到形成溶液。

[0390] 使用 Spherex Labo 制备微囊,得到 2 层微囊,其芯体包含溶液形式的卵清蛋白。

[0391]

制剂		制剂1
外壳溶液的配方 (W t%)	水	82.5
	明胶	10.5
	甘油	1.75
	壳聚糖	1.75
	HP-55	3.15
	NaOH	0.35
芯体溶液的配方 (W t%)	硬质脂肪	88
	卵磷脂	10
	卵清蛋白	2

[0392] 表 2 :口服疫苗

[0393] 卵清蛋白（抗原）和壳聚糖（佐剂）从未包衣微囊的释放情况如下 :1 小时内 0％释放,8 小时内 100％释放。

[0394] 实施例 6

[0395] 如图 2 所示,实施例 6 代表形式 2 类控释的液体填充的微囊。为开发半固体或固体填充的微囊,如下所述制备芯体制剂 :将卵清蛋白与 Algel（明矾 (Alum) 佐剂）和聚 I:C（肌苷 :胞嘧啶）甲基化 - 寡核苷酸混合,溶解在合适体积的卵磷脂和饱和甘油三酯（硬质脂肪 - Witespol® H15) 的混合物中,加热并搅拌直到形成溶液。

[0396] 如下所述制备外壳溶液 :将适量明胶、氢氧化钠、HP-55 和水混合,搅拌并加热至

70℃直到形成溶液。

[0397] 使用Spherex Labo制备微囊，得到2层微囊，其芯体包含溶液形式的卵清蛋白。为实现小肠和结肠递送，用12.5%Surelease®进行包衣。为实现粘膜粘性，微囊外壳包含壳聚糖。

[0398]

制剂		%w/w
外壳溶液的配方(W t%)	水	82.5
	明胶	10.5
	甘油	1.75
	壳聚糖	1.75
	HP-55	3.15
	NaOH	0.35
芯体溶液的配方 (W t%)	硬质脂肪 (a)	81.45
	卵磷脂	9.05
	卵清蛋白	1
	Algel	7.5
	聚 IC	1

[0399] 表3：具有聚I:C和明矾佐剂的口服疫苗

[0400] 卵清蛋白（抗原）和壳聚糖（佐剂）从未包衣微囊的释放情况如下：1小时内释放0%，12小时内100%释放。

[0401] 实施例7

[0402] 图8代表用实施例5和实施例6所述微囊进行免疫的小鼠的免疫应答。给予含100μg卵清蛋白和佐剂聚I:C的微囊制剂诱导血清IgG应答。第0周连续3天对小鼠进行免疫，然后在第2周进行相同系列的加强免疫。加强免疫前和加强免疫后一周收集血清样品，通过ELISA评价抗原特异性IgG。用OVA或具体是OVA和聚I:C免疫接种在初始一系列免疫接种、尤其是加强 免疫后可诱导强效血清IgG应答。

[0403] 实施例8

[0404] 图9代表用实施例5和实施例6所述微囊进行免疫的小鼠的免疫应答。给予卵清蛋白的包衣微囊制剂在诱导粘膜IgA(免疫球蛋白A)应答方面比给予OVA和佐剂聚I:C更有效。第0周连续3天对小鼠进行免疫，然后在第2周进行相同系列的加强免疫。加强免疫后一周收集肠洗液并通过ELISA评价抗原特异性IgA和IgG。这表明微囊化保护OVA免于蛋白水解可提高对粘膜IgA应答的诱导。粘膜抗体响应IgG。根据肠洗液中抗原特异性IgG的滴度，用OVA溶液或OVA和聚I:C进行免疫的小鼠中检测到的应答最高。

[0405] 实施例9

[0406] 图10代表用实施例5和实施例6所述微囊进行免疫的小鼠的免疫应答。按照实施例5和6，用OVA免疫可诱导脾细胞产生强效抗原特异性IFN-γ。第0周连续3天对小鼠进行免疫，然后在第2周进行相同系列的加强免疫。加强免疫后7天用抗原再次刺激脾细胞并在3天后通过ELISA方法测定IL-17和IFN-γ浓度。OVA与壳聚糖的肠给药在用抗原进行再次刺激时可诱导强效IFN-γ应答。

[0407] 实施例10

[0408] 图11代表用实施例5和实施例6所述微囊进行免疫的小鼠的免疫应答。按照实施例5和6，用OVA免疫可诱导脾细胞产生强效抗原特异性IL-4和IL-10。第0周连续3

天对小鼠进行免疫，然后在第 2 周进行相同系列的加强免疫。加强免疫后 7 天用抗原再次刺激脾细胞并在 3 天后通过 ELISA 方法测定 IL-4、IL-5 和 IL-10 浓度。用未包衣微囊（实施例 5）免疫的小鼠的应答比用包衣微囊（实施例 6）免疫的情况弱，提示颗粒上的肠包衣可保护 OVA，以便诱导更强效的 T 细胞应答。

[0409] 实施例 11

[0410] 图 12 代表用实施例 5 和实施例 6 所述微囊进行免疫的小鼠的免疫应答。用未包衣微囊（实施例 5）中的 OVA 免疫可诱导肠系膜淋巴结细胞产生强效抗原特异性 IFN-γ。第 0 周连续 3 天对小鼠进行免疫，然后在第 2 周进行相同系列的加强免疫。加强免疫后 7 天用抗原再次刺激脾细胞并在 3 天后通过 ELISA 方法测定 IL-17 和 IFN-γ 浓度。在诱导分泌 IL-4、IL-5 和 IFN-γ 的抗原特异性 T 细胞方面，未包衣制剂（实施例 5）比包衣制剂（实施例 6）更有效。

[0411] 实施例 12

[0412] 按照上述图 3，实施例 12 是微米化（或纳米化）药物的分散体，在这种情况下是微米化的他克莫司分散在固体胶凝剂中，是形式 3 的典型形式。固体微囊（微球）的制备过程如下：将适量微米化的他克莫司、明胶和山梨糖醇加入水中，加热至 80℃，持续搅拌直到形成均匀溶液。然后以适当的流速和振动频率将该溶液加工成固体微球。所得微球在油中冷却。收集冷却的微球，离心以去除残留的油，干燥过夜。

[0413]

成分	% w/w
芯体组成	
他克莫司(微米化)	2.5
明胶	87.5
山梨糖醇	9.7

[0414] 表 4：1- 层微米化的他克莫司微囊（微球）

[0415] 为开发每天一次或者回肠和结肠特异性的产品，用各种缓释聚合物，即增重各异(0-30％）的Surelease®，或增重各异的Surelease®加上各种浓度的果胶对微囊进行包衣。

[0416] 实施例 13

[0417] 他克莫司从按照实施例 12 制备的未包衣微囊的释放情况如下。图 13 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放大于 90％，4 小时时小于或等于 100％。

[0418] 实施例 14

[0419] 他克莫司从用增重 10％的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 14 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放小于 10％，4 小时内小于 95％，8 小时时小于或等于 100％。

[0420] 实施例 15

[0421] 他克莫司从用增重 15％的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 15 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放小于 10％，4 小时内小于 25％，8 小时时小于或等于 100％。

[0422] 实施例 16

[0423] 他克莫司从用增重 20％的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 16 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放小于 10％，4 小时内小于 20％，8 小时内小于 95％，12 小时时小于或等于 100％。

[0424] 实施例 17

[0425] 他克莫司从用增重 25％的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 17 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放小于 10％，4 小时内小于 20％，8 小时内小于 70％，12 小时内小于 95％，24 小时时小于或等于 100％。

[0426] 实施例 18

[0427] 他克莫司从用增重 30％的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 18 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的释放情况如下，以微囊总含量的百分比表示：1 小时内释放小于 10％，4 小时内小于 10％，8 小时内小于 30％，12 小时内小于 90％，24 小时时小于或等于 100％。

[0428] 实施例 19

[0429] 他克莫司从用增重各异（增重 0-30％）的Surelease®包衣的按照实施例 12 制备的微囊的释放情况如下。图 19 的溶出曲线表明他克莫司从微囊的各种释放情况，以微囊总含量的百分比表示。

[0430] 实施例 20

[0431] 根据上述图 3，实施例 20 是经挤压的乳液药物混悬剂（在这种情况下是胂屈嗪）的一个例子，是形式 4 的典型形式。将明胶与水混合，加热至 65℃，搅拌直到溶解。将胂屈嗪加入热明胶溶液中，搅拌该混合物直到形成均质溶液（溶液 1）。将角鲨烯、吉尔涩(Gelucire)44/14 和拉普菲 MS 1944CS 加热并混合直到形成均质溶液（溶液 2）。然后将溶液 1 和溶液 2 混合并匀浆化，形成乳化的混悬液。然后用单喷嘴微囊加工机或挤压机，施加振动力，在冷却浴或空气中挤压和冷却该乳化的混悬液。

[0432]

成分	Wt (g)
芯体组成	
胂屈嗪	0.1
明胶	10
水	40
角鲨烯	0.16
吉尔涩 44/14	0.16
拉普菲 MS 1944 CS	0.8

[0433] 表 5：挤出的胂屈嗪乳液混悬剂

[0434] 所得球形挤出珠粒的含量为 36mg/g，加工产率超过 90％。珠粒易于溶解，可进行包衣以提供任何所需的释放概况。

[0435] 实施例 21

[0436] 在饮用水中加入 2.5％ DSS，诱导小鼠结肠炎。采用两种不同包衣的实施例 20 的 DMOG 微囊，即 DSS- 珠粒 (0.25 毫克 - 速释）和 DSS- 包衣珠粒（用 22％Surelease®包衣

的 DSS 包衣珠粒 - DMOG :0.25 毫克 / 天),并与未处理 的 DSS- 诱导的结肠炎小鼠和每隔一天 IP 给予 8mg DMOG 进行处理的小鼠进行比较。用上述实施例 20 的方法制备微囊。

[0437] 已知 DMOG 能提高红细胞生成素的产生,预计在全身性 DMOG 的存在下,血细胞压积将增加。血细胞压积 (PCV) 是细胞占血液比例的度量。该值表示为血中细胞百分比或分数。当血红细胞数量增加时,PCV 增加。图 20 表明,第 7 天,IP 给予时,DMOG 导致 PCV 增加,尽管这些小鼠显示高的 DAI 且单独的 DSS 导致 PCV 降低。值得注意的是,未包衣的 DSS DMOG 珠粒或结肠特异性包衣的 DMOG 珠粒均未导致 PCV 升高,尽管结肠特异性包衣的 DMOG 珠粒可改善 DSS 处理小鼠的健康状况并且这些小鼠的 DAI 得到改善。因此结论是,在肠或结肠内腔给予时,以低剂量发挥局部作用而全身可得浓度可忽略。

[0438] 实施例 22

[0439] 参照图 21,根据重量减轻、粪便稠度和粪便含血量的评分总和计算疾病活性指数 (DAI)。正常粪便 = 成形团粒 ;疏松粪便 = 不能粘着于肛门的糊状半成形粪便 ;腹泻 = 不能粘着于肛门的液体粪便。这种复合评分系统清楚表明,每天给予结肠特异性 DMOG(用 22% Surelease® 包衣的 DSS- 包衣珠粒 - DMOG :0.25 毫克 / 天),0.25mg DMOG 可产生明显保护作用以对抗诱导 DSS 处理小鼠发生结肠炎。采用上文实施例 20 所述的方法制备微囊。

[0440] 实施例 23

[0441] 参照图 22,第 7 天从小鼠取出结肠,观察到虽然 DSS 仍然对结肠长度产生缩短作用,但 IP 给予 DMOG(每隔一天 8mg DMOG) 和结肠特异性包衣的 DMOG 珠粒 (用 22% Surelease® 包衣的 DSS- 包衣珠粒 - DMOG :0.25 毫克 / 天) 可显著降低结肠缩短作用,提示 DMOG 产生对抗 DSS- 诱导的结肠炎的保护作用。DSS- 诱导的结肠炎的主要症状是重量减轻。由图 21 可知,每隔一天 IP 给予 (DSS-DMOG) 时,与未处理小鼠 (DSS) 相比,8mg DMOG 具有明显的保护作用。类似地,每天给予 0.25mg 结肠特异性珠粒形式的 DMOG(用 22%Surelease® 包衣的 DSS- 包衣珠粒 - DMOG :0.25 毫克 / 天),产生显著保 护作用。每天给予 0.25mg 速释剂型的 DMOG(DSS- 珠粒) 产生轻微保护作用。数据集合提示,以低浓度每天特异性给予结肠时,DMOG 对 DSS- 诱导的结肠炎具有明显的保护作用。根据上文实施例 20 所述的方法制备微囊。

[0442] 本发明并不限于上文所述的这些实施方式,其中的细节可以变化。

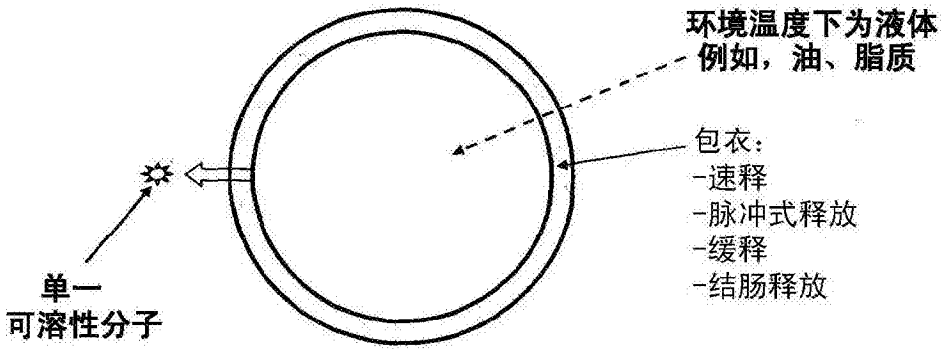

环境温度下为液体
例如，油、脂质
包衣：
-速释
-脉冲式释放
-缓释
-结肠释放
单一
可溶性分子

图 1

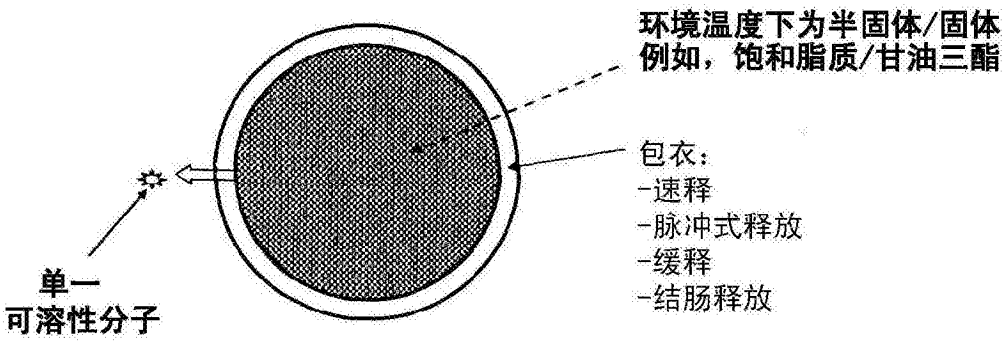

环境温度下为半固体/固体
例如，饱和脂质/甘油三酯
包衣：
-速释
-脉冲式释放
-缓释
-结肠释放
单一
可溶性分子

图 2

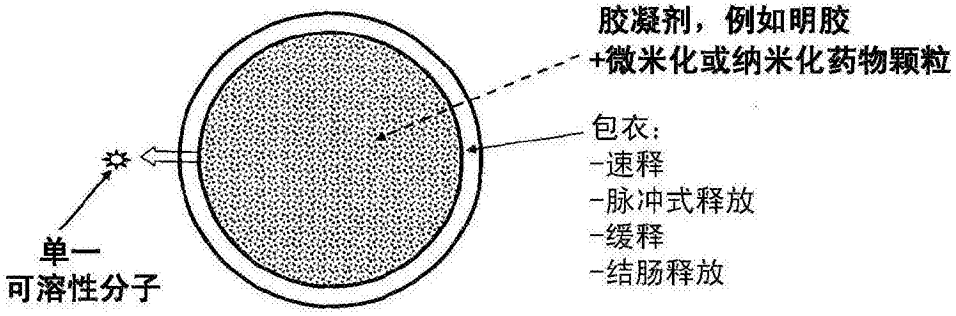

胶凝剂，例如明胶
+微米化或纳米化药物颗粒
包衣：
-速释
-脉冲式释放
-缓释
-结肠释放
单一
可溶性分子

图 3

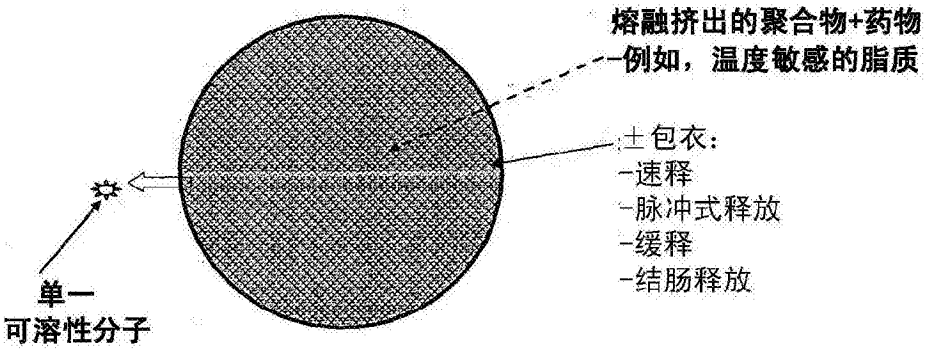

熔融挤出的聚合物+药物
-例如，温度敏感的脂质
±包衣：
-速释
-脉冲式释放
-缓释
-结肠释放
单一
可溶性分子

图 4

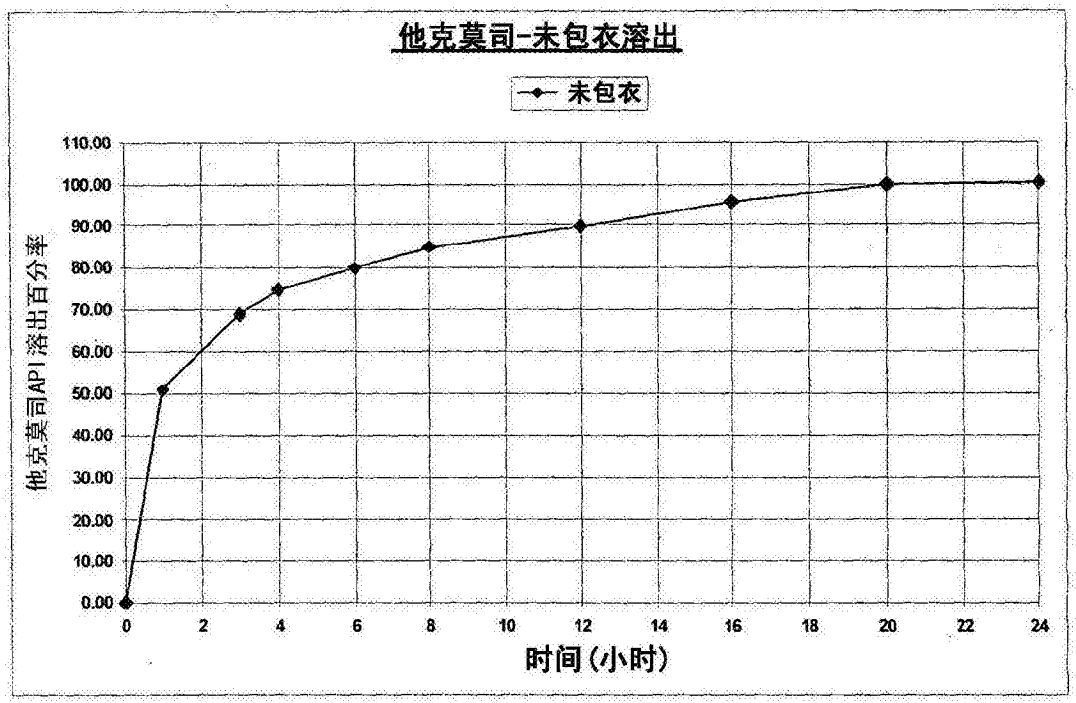

他克莫司-未包衣溶出
未包衣
他克莫司API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 5

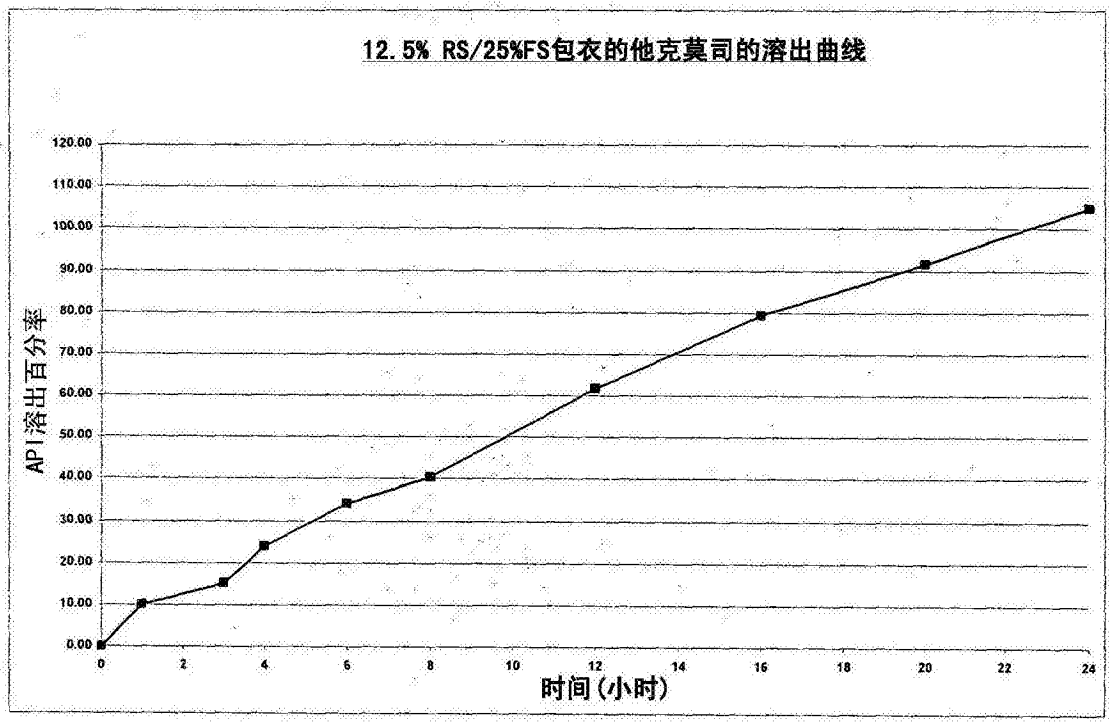

12.5% RS/25%FS包衣的他克莫司的溶出曲线
API溶出百分率
120.00
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 6

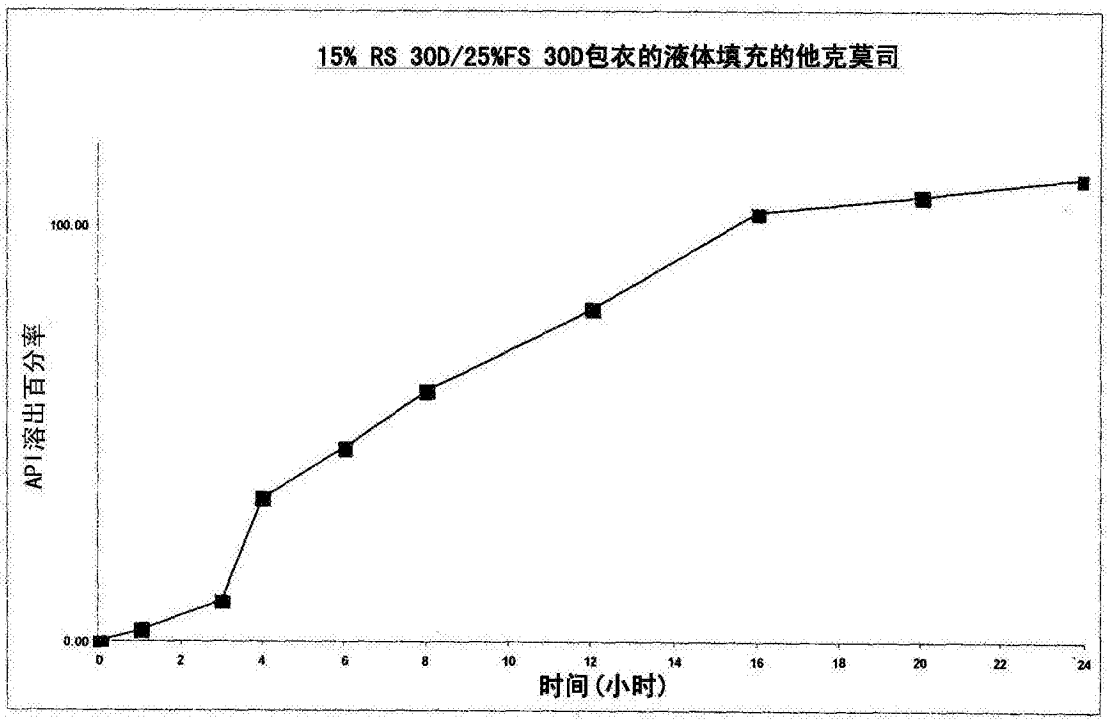

15% RS 30D/25%FS 30D包衣的液体填充的他克莫司
API溶出百分率
100.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 7

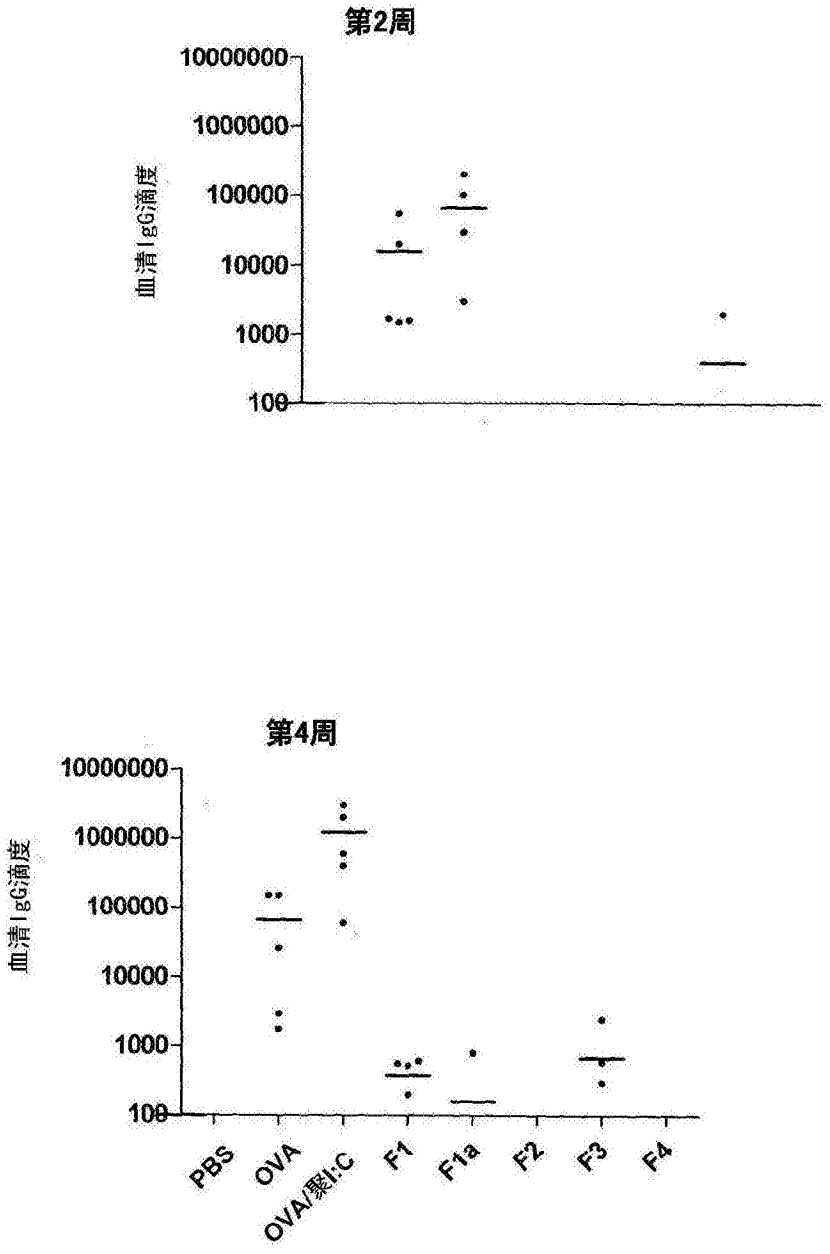

第2周
血清IgG滴度
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
第4周
血清IgG滴度
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
PBS
OVA
OVA/聚I:C
F1
F1a
F2
F3
F4

图 8

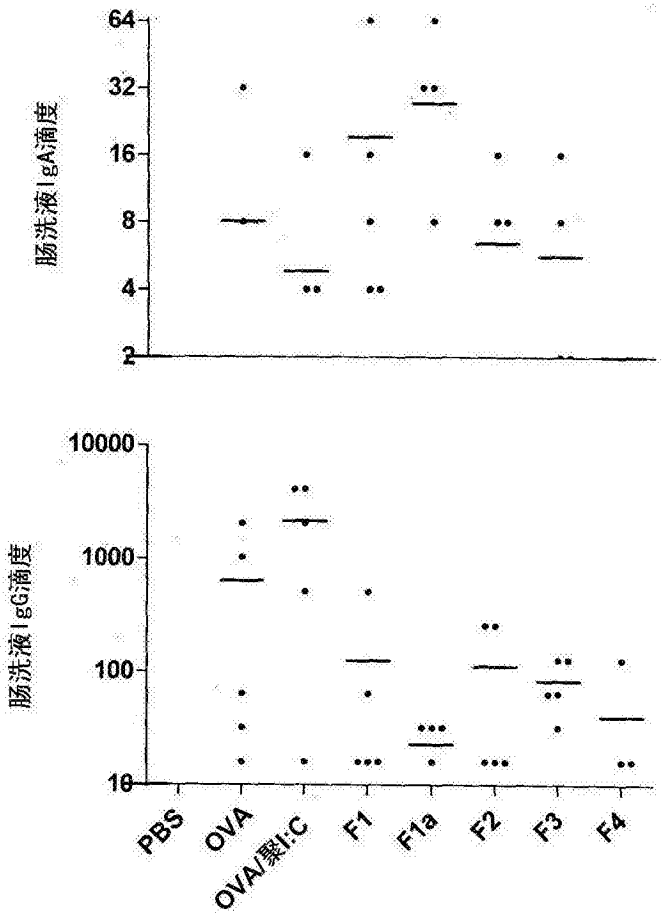

肠洗液IgA滴度
64
32
16
8
4
2
肠洗液IgG滴度
10000
1000
100
10
PBS
OVA
OVA/聚I:C
F1
F1a
F2
F3
F4

图 9

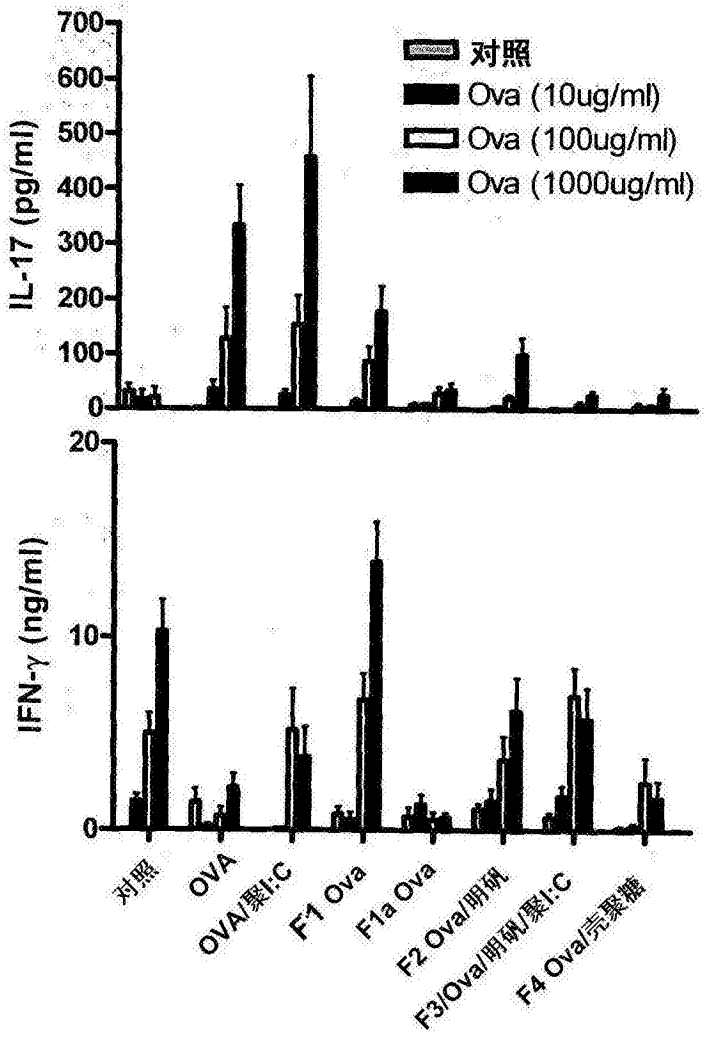

IL-17 (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
对照
Ova (10ug/ml)
Ova (100ug/ml)
Ova (1000ug/ml)
IFN-γ (ng/ml)
20
10
0
对照
OVA
OVA/聚I:C
F1 Ova
F1a Ova
F2 Ova/明矾
F3/Ova/明矾/聚I:C
F4 Ova/壳聚糖

图 10

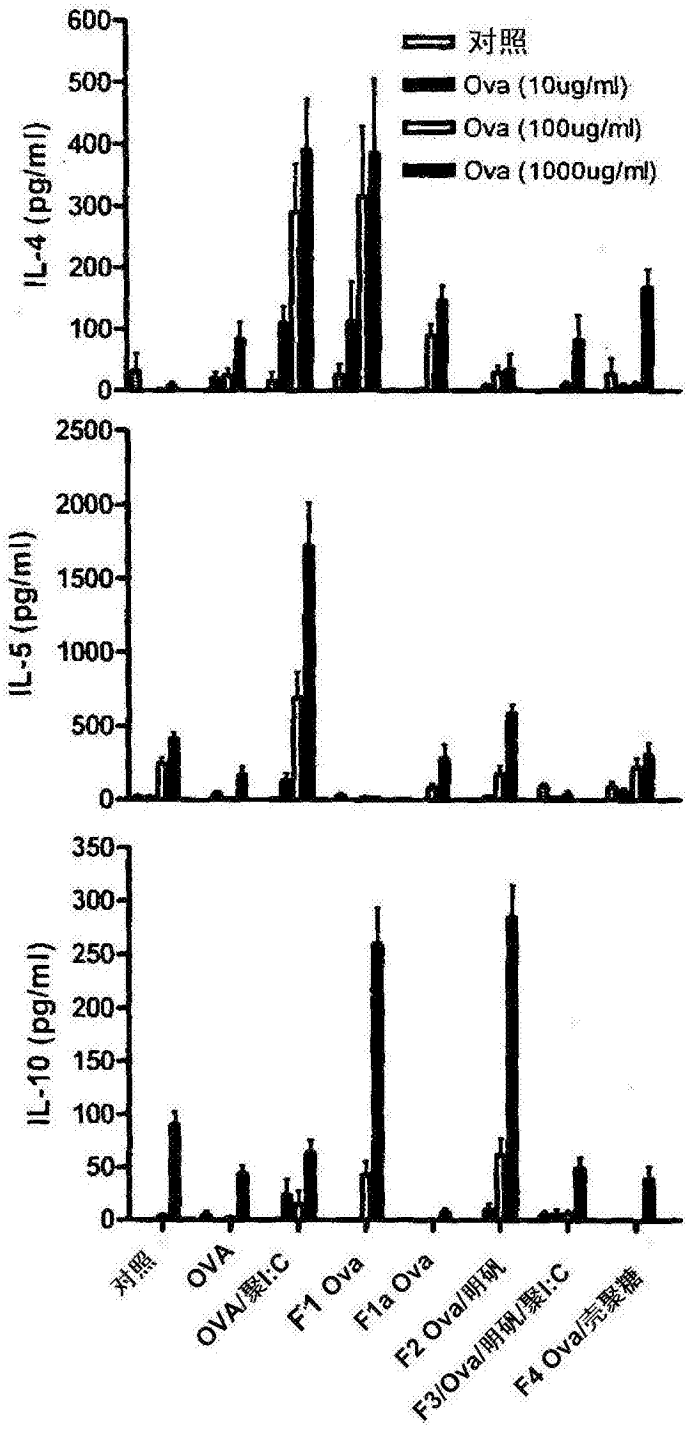

对照
Ova (10ug/ml)
Ova (100ug/ml)
Ova (1000ug/ml)
IL-4 (pg/ml)
IL-5 (pg/ml)
IL-10 (pg/ml)
对照
OVA
OVA/聚I:C
F1 Ova
F1a Ova
F2 Ova/明矾
F3/Ova/明矾/聚I:C
F4 Ova/壳聚糖

图 11

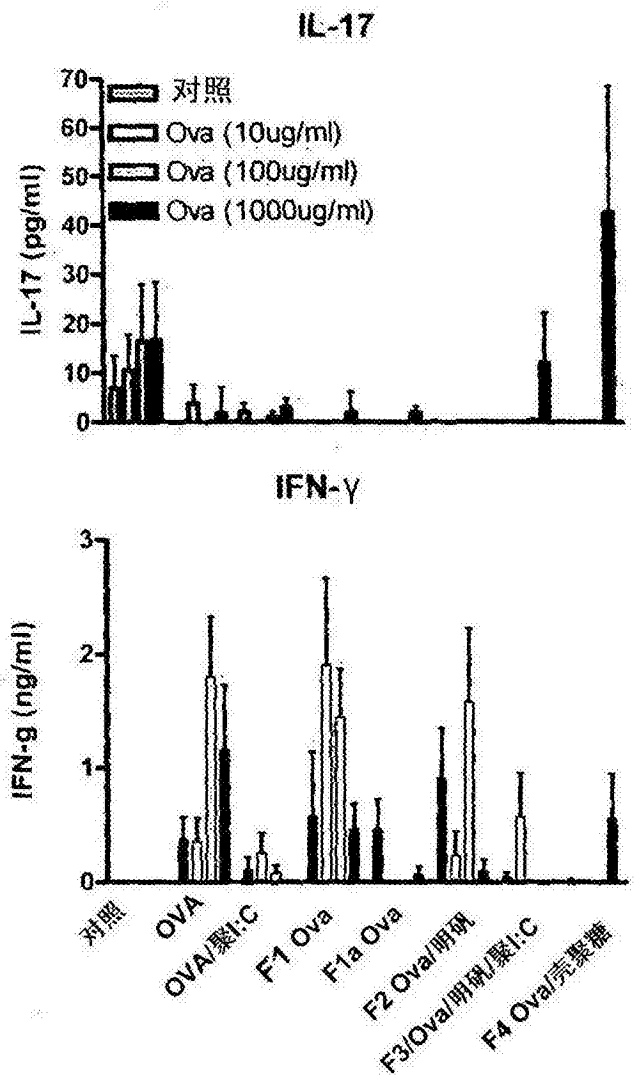

IL-17
对照
Ova (10ug/ml)
Ova (100ug/ml)
Ova (1000ug/ml)
IL-17 (pg/ml)
70
60
50
40
30
20
10
0
IFN-γ
IFN-g (ng/ml)
3
2
1
0
对照
OVA
OVA/聚I:C
F1 Ova
F1a Ova
F2 Ova/明矾
F3/Ova/明矾/聚I:C
F4 Ova/壳聚糖

图 12

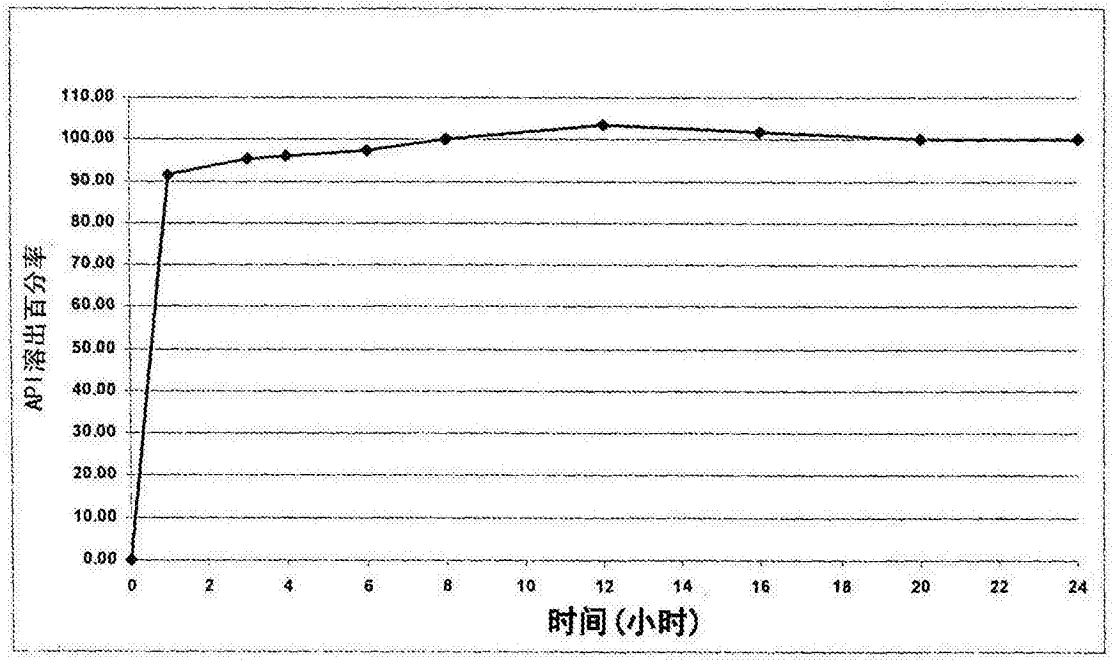

110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
API溶出百分率
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 13

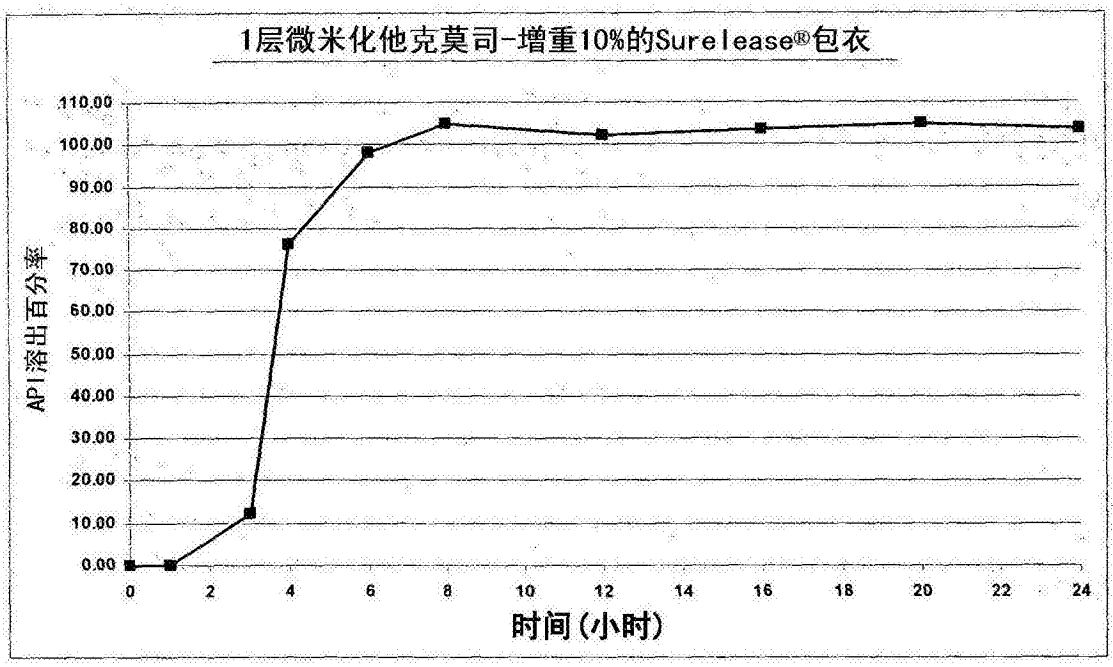

1层微米化他克莫司-增重10%的Surelease®包衣
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
API溶出百分率
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 14

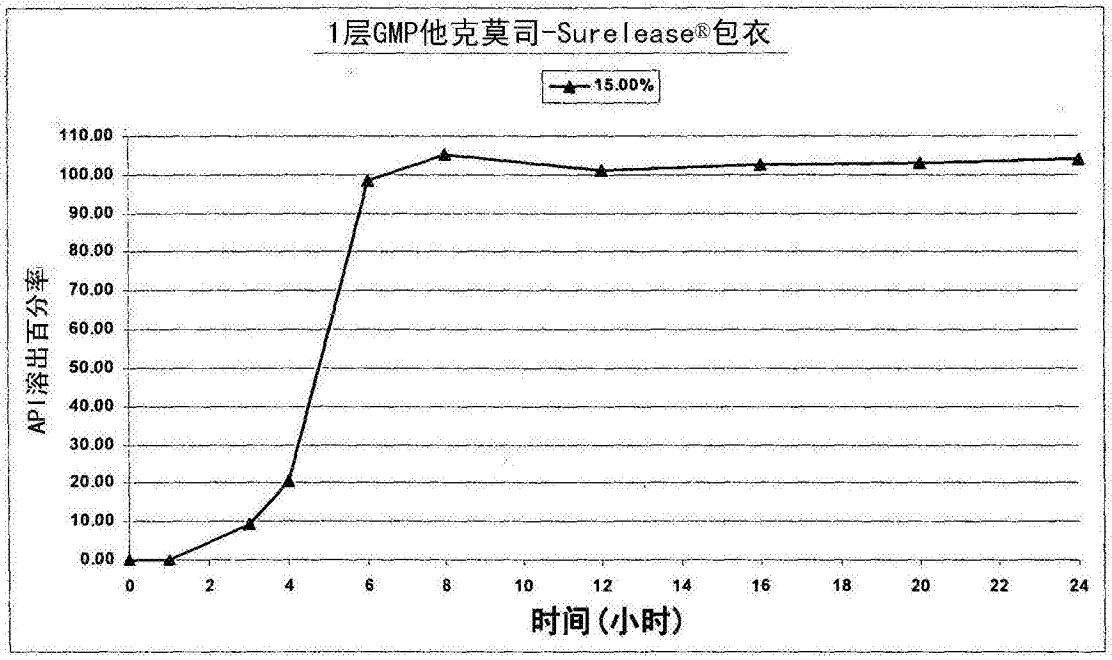

1层GMP他克莫司-Surelease®包衣
15.00%
API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 15

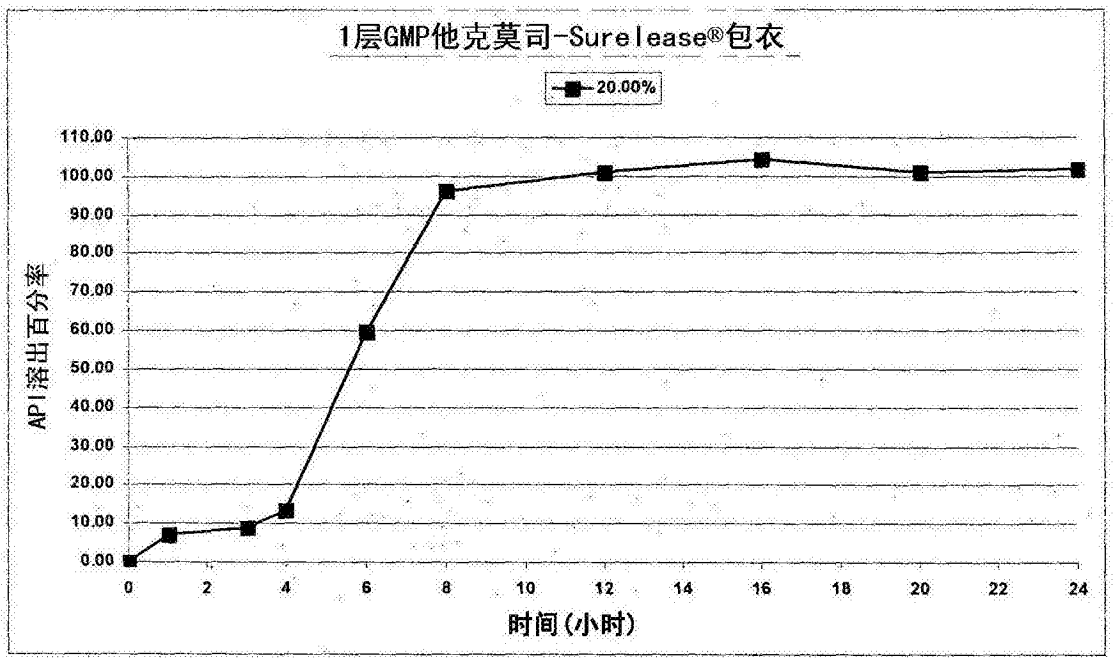

1层GMP他克莫司-Surelease®包衣
20.00%
API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 16

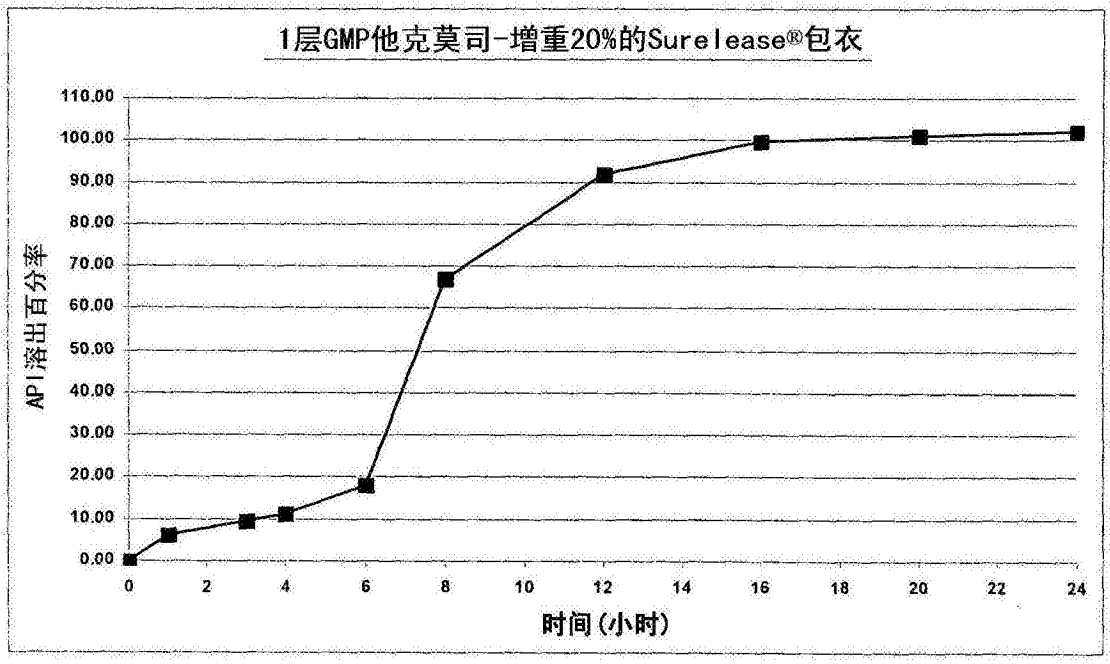

1层GMP他克莫司-增重20%的Surelease®包衣
API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 17

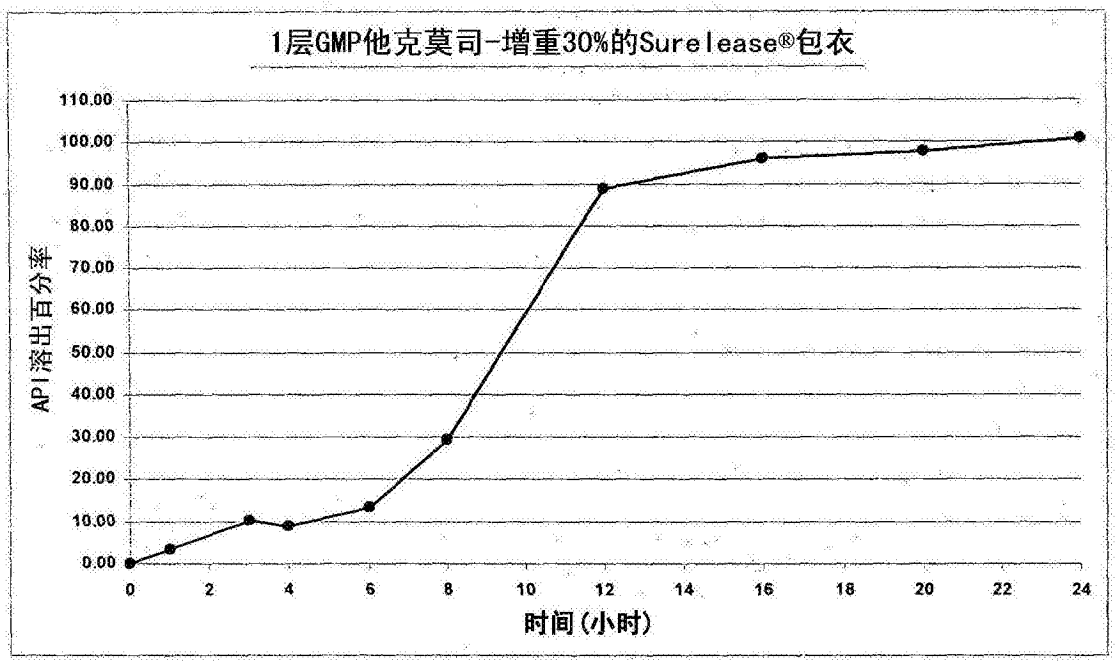

1层GMP他克莫司-增重30%的Surelease®包衣
API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 18

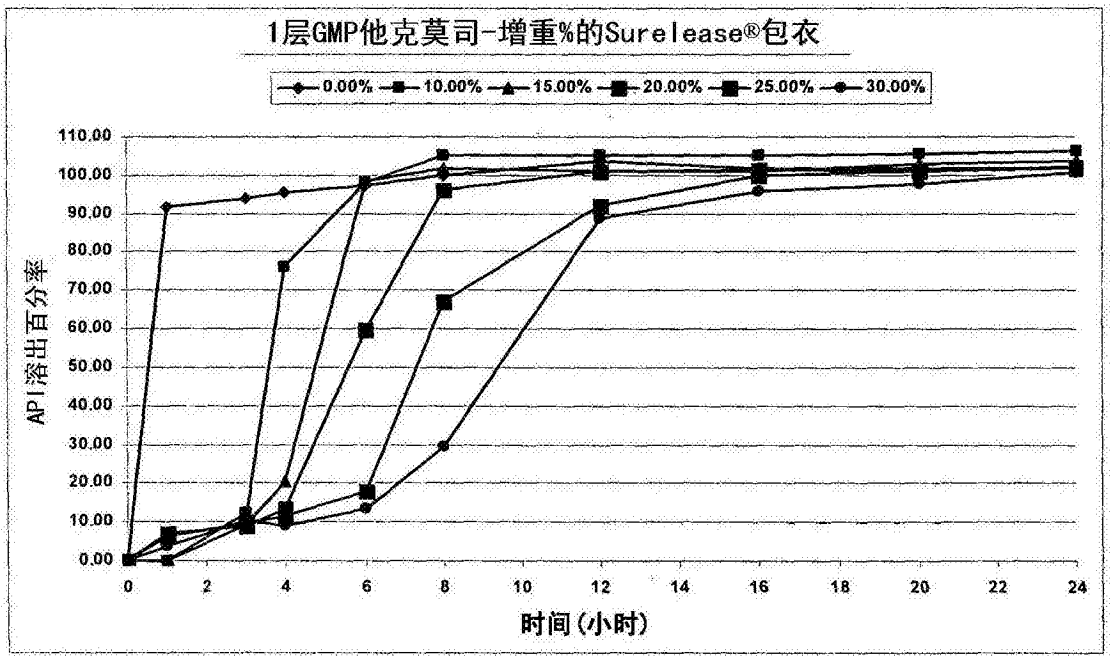

1层GMP他克莫司-增重%的Surelease®包衣
0.00%
10.00%
15.00%
20.00%
25.00%
30.00%
API溶出百分率
110.00
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间(小时)

图 19

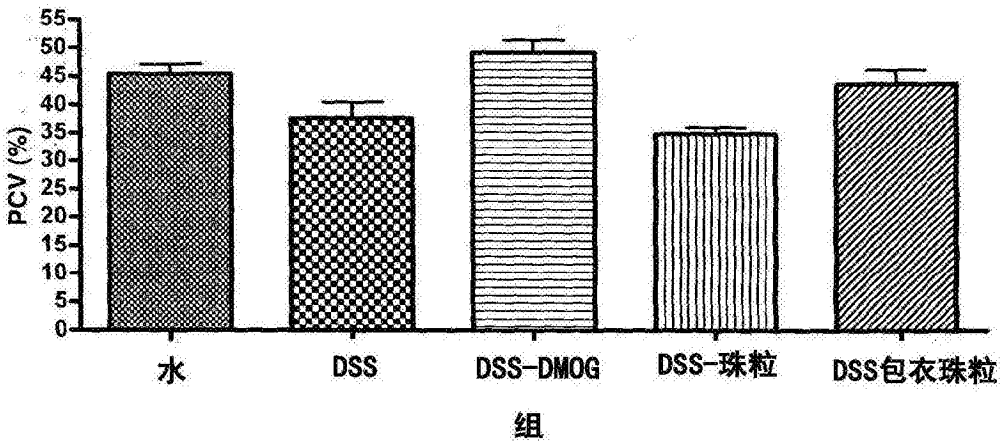

PCV (%)
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
水
DSS
DSS-DMOG
DSS-珠粒
DSS包衣珠粒
组

图 20

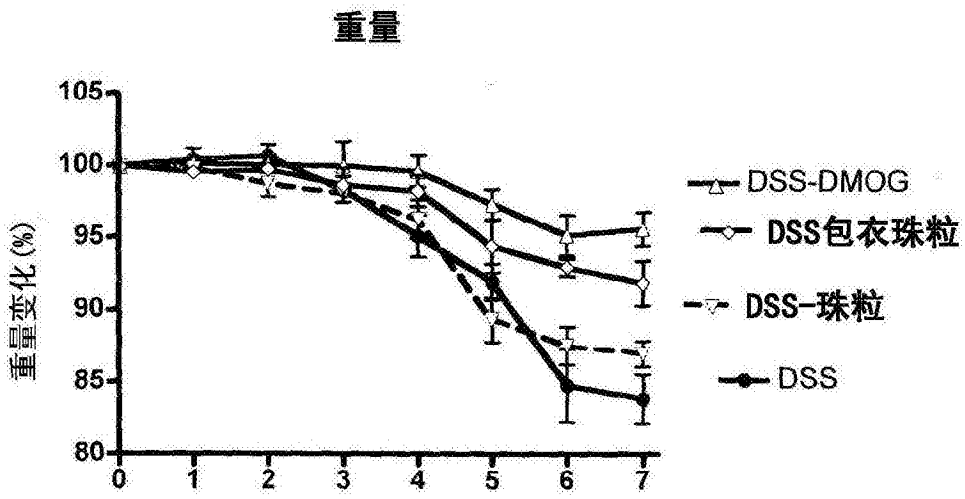
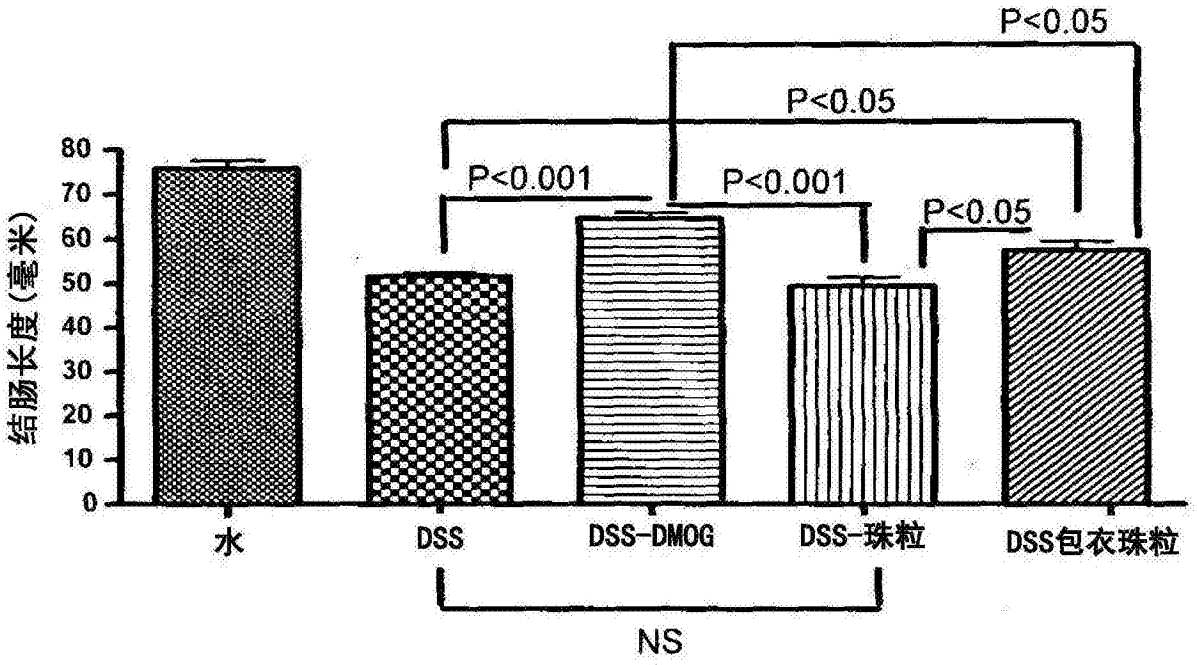


图 21



第0、2、4和6天ip给予DMOG(8 mg)

"珠粒"和"包衣珠粒"，各自×2，每天

第0-5天给予2.5%DSS，第6-7天给予水

每组6只小鼠

给予水的组中的PCV额外小鼠，其他组的Hct管中有一些血凝块

图 22