

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

A61K 9/16

A61K 9/02

A61K 9/00

A61K 9/48

[21] ZL 专利号 98806046.9

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1198594C

[22] 申请日 1998.6.8 [21] 申请号 98806046.9

[30] 优先权

[32] 1997.6.10 [33] GB [31] 9711962.2

[86] 国际申请 PCT/GB1998/001673 1998.6.8

[87] 国际公布 WO1998/056356 英 1998.12.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.10

[71] 专利权人 雷克特本克斯尔保健(英国)有限公司

地址 英国伯克郡

[72] 发明人 菲奥纳·凯特·盖笛纳尔

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 黄 健 穆魁良

权利要求书 3 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 治疗用活性组合物

[57] 摘要

本发明提供一种用于治疗过敏性肠综合症的药物组合物,该组合物包含载体和香草类(vanilloid)化合物。该载体能够使香草类化合物在低 GI 道中释放。该香草类化合物具有在低 GI 道中使神经脱敏的效果,并导致过敏性肠综合症的症状减轻。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种用于治疗哺乳动物患者的过敏性肠综合症以及与过敏性肠综合症有关的病症的口服药物组合物，该组合物包含：
- 5 a) 辣椒辣素或含树脂毒素、其药学可接受的盐、和/或其衍生物；和
b) 药学可接受的载体；
其中选择成分 b) 以使成分 a) 在哺乳动物的胃和直肠之间的胃肠道中释放。
- 2、如权利要求 1 的组合物，其中成分 b) 释放 a) 只是在组合物经过胃之后。
- 3、如权利要求 1 或 2 的组合物，其是片剂、胶囊剂、凝胶剂、散剂、丸剂或颗粒剂的单位剂量形式。
- 10 4、如权利要求 3 的组合物，其中所述的单位剂量包含 0.1-20mg 的成分 a)。
- 5、如权利要求 2 的组合物，其中所述组合物是肠溶包衣的以使成分 a) 在哺乳动物的胃和直肠之间的胃肠道中释放。
- 6、如权利要求 1 的组合物，其中片剂单位剂量形式包含：
- 15 0.1-20mg 的成分 a)；
以下的任何一种或几种成分 b)：
0.1-500mg 微晶纤维素，
0.1-200mg 乳糖或等价糖，
0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐，和
20 0.1-20mg 硬脂酸盐；和
1-500 μ m 肠溶衣；
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 8、如权利要求 1 的组合物，其中胶囊剂单位剂量形式包含：
0.1-20mg 的成分 a)；
25 以下的任何一种或几种成分 b)：

- 0.1-250mg 多元醇甘油和脂肪酸酯的混合物,
0.1-500mg 微晶纤维素,
0.1-200mg 乳糖或等价糖,
0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐,
5 0.1-20mg 滑石粉, 和
0.1-20mg 硬脂酸盐; 和
1-500 μ m 肠溶衣;
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 8、如权利要求 1 的组合物, 其中丸剂单位剂量形式包含:
10 0.1-20mg 的成分 a);
以下的任何一种或几种成分 b):
0.1-500mg 微晶纤维素,
0.1-200mg 乳糖或等价糖, 和
0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐;
15 1-500 μ m 肠溶衣;
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 9、如权利要求 6 至 8 任一项的组合物, 其中所述交联羧甲基纤维素盐是
交联羧甲基纤维素钠。
- 10、如权利要求 6 或 7 的组合物, 其中所述硬脂酸盐是硬脂酸镁。
- 20 11、如权利要求 1 的组合物, 其中凝胶剂单位剂量形式包含:
0.1-20mg 的成分 a);
至少 0.1-999.99mg 的一种药学可接受的聚合物凝胶; 和
水;
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 25 12、如权利要求 11 的组合物, 其中所述水是去离子水。
- 13、如权利要求 1 的组合物, 其中散剂单位剂量形式包含:

- 0.1-20mg 的成分 a); 和
以下的任何一种或几种成分 b):
0.1-200mg 碳酸盐,
0.1-500mg 微晶纤维素, 和
5 0.1-50mg 碳酸氢盐;
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 14、如权利要求 1 的组合物, 其中颗粒剂单位剂量形式包含:
0.1-20mg 的成分 a);
以下的任何一种或几种成分 b):
10 0.1-200mg 卡波姆,
0.1-200mg 碳酸盐,
0.1-500mg 微晶纤维素, 和
0.1-50mg 碳酸氢盐;
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 15 15、如权利要求 13 或 14 的组合物, 其中所述碳酸盐是碳酸钙。
16、如权利要求 13 或 14 的组合物, 其中所述碳酸氢盐是碳酸氢钠。
17、如权利要求 1 的组合物在制造用于治疗哺乳动物过敏性肠综合症以及
与过敏性肠综合症有关的病症的药物中的用途, 其中所述药物在哺乳动物
的胃和直肠之间的胃肠道中释放。
- 20 18、一种制造如权利要求 1 的组合物的方法, 该方法包括将辣椒辣素或
含树脂毒素、其药学可接受的盐、或其衍生物与药物可接受的载体混合。

治疗用活性组合物

技术领域

本发明涉及用于治疗过敏性肠综合症(IBS)的组合物,更具体说,本发明
5 涉及在胃肠(GI)道胃后部分中有效的局部活性组合物。

背景技术

过敏性肠综合症(IBS)是通常已知的机能性胃肠病症包括非心性胸痛、非
溃疡性消化不良、和慢性便秘或腹泻疾病系列的一种。这些疾病的特征全部
是属于无法发现其结构或生化原因的慢性或复发性胃肠症状。单 UK 一国,
10 过敏性肠综合症就占有需第二期护理胃肠病病人的 30-50%。

据信 IBS 是由很多因素引起的,例如生理的、情绪的、认识的和行为的
因素,并且时常在紧张状态下发生。IBS 的诊断是一种排除法,并且基于在
任何给定病例中所观察到的症状。普遍可接受的 IBS 标准已知是“罗马”标
准,该标准包括至少 3 个月的以下连续或复发病状:

15 1、通过排便可缓减的、和/或与粪便频率变化有关的、和/或与粪便稠度
变化有关的腹部疼痛或不舒适;以及

2、以下四种中的至少一种情况持续两次或两次以上:大便频率改变;大
便形式改变;大便通道、粘液通道改变;和/或胃气胀或感觉腹部膨胀。

IBS 的常规治疗是依据每个人症状的严重度和性质,及是否包括任何心理
20 因素。IBS 的治疗可以包括以下一种或几种方式:改变生活方式、药物治疗
和心理治疗。但没有一种可适用于所有 IBS 病例的通用治疗法。

在某些病例中,建议排除使 IBS 症状恶化的食品。但这种类型的治疗只
有当 IBS 的起因是与饮食有关时才是有效的。

为治疗 IBS,通常使用药物活性剂。抗腹泻药(如洛派丁胺)、平滑肌弛缓
25 药(如美贝维林盐酸盐或阿尔维林枸橼酸盐)、或抗抑郁药可有效治疗 IBS。然
而,没有单独一种药物活性剂可完全有效地减轻症状或治愈 IBS。

IBS 治疗可利用心理因素。然而，由于并非所有的 IBS 病例均是心理因素引起的，这种治疗同样没有提供对 IBS 症状的通用治愈法。

US 专利 5431914 公开了一种小肠和大肠病理疾病的治疗方法。该专利公开了在特定区域给皮肤外敷辣椒辣素影响了皮肤的某些神经，从而导致影响
5 脊髓段。由此，提出了给脊柱神经 T12-S3 的前部和后部局部施用 0.03mg 剂量的辣椒辣素可以用来治疗 IBS。然而，该发明治疗模式的机理并不清楚。

这种自身给药的方式是不可能有效的，因为必须要将组合物涂敷到特定的部位，而这些部位对患者来说并不是必须轻易了解的。此外，当涂敷 US 专利 5431914 的组合物时，控制剂量可能是困难的，因为所说的组合物是局
10 部用敷膏的形式。

因此，目前仍需要一种能够缓减过敏性肠综合症的症状、可以单位剂量形式施用并且能够被患者自己施用的组合物，其中所说的剂型理想地是容易加工的形式。

发明内容

15 为减轻 IBS 问题，本发明的第一个方面是提供一种用于治疗哺乳动物患者、优选用于病人的过敏性肠综合症、腹泻、便秘、腹部疼痛和/或肿胀或腹部膨胀的药物组合物，该组合物包含：

i) 一种或多种香草类(vanilloid)化合物、其药学可接受的药用盐、类似物和/或衍生物(成分 a); 和

20 ii) 药学可接受的载体(成分 b),

其中选择能够使成分 a)在哺乳动物的胃和直肠之间的胃肠道中释放的成分 b)。

优选，成分 a)以缓减 IBS 症状的量存在。

25 优选，本发明的组合物包含 0.001-30wt % 药物组合物的成分 a，更优选 0.01-20wt %，首选 0.1-10wt %。

优选，本发明的组合物包含 70-99.999wt % 药物组合物的成分 b，更优选 80-99.99wt %，首选 90-99.9wt %。

本发明的第二个方面是提供一种根据本发明第一个方面所述的药物组合

物，其中还包含包封成分(a)和(b)用的肠溶衣(成分 c)。

本发明的第三个方面是提供一种缓减患者的与过敏性肠综合症(IBS)有关的疾病的方法，其中所说的患者为遭受所说病症折磨的哺乳动物、优选人，该方法包括以下步骤：

- 5 施用、优选口服施用治疗有效量的本发明上述第一个方面或第二个方面的药物组合物，以便缓减所说的与过敏性肠综合症(IBS)有关的疾病。

本发明的第四个方面是提供一种根据本发明第三个方面的方法，其中该药物组合物是持续释放的形式，该形式在受治疗患者的胃部之后和直肠之前的胃肠区域被大体上释放（即药物组合物中的至少 75%的成分 a）。

- 10 本发明中，成分 a)应当理解为是一种具有生物活性香兰基的化合物或化合物的混合物。因此，成分 a)包括天然存在的和合成的香草类化合物、该香草类化合物的药学可接受的盐(天然的或合成的)以及其药学可接受的衍生物和/或类似物(天然的和合成的)。

- 15 天然存在的香草类化合物范围包括活性香草类化合物的粗提取物和纯化提取物。

因此，适合本发明使用的天然香草类化合物的实例包括来自以下植物的活性香草类化合物的粗提取物和纯化提取物：辣椒、番椒、黑胡椒、红灯笼辣椒、桂皮、丁香、肉豆蔻衣、芥属植物、姜、姜黄、番木瓜种子、和仙人掌类植物树脂大戟(the cactus-like plant *Euphorbia resinifera*)。

- 20 合成香草类化合物例如 WO96/40079 中定义的合成辣椒辣素也可以包括在或者构成本发明组合物的成分 a)，并且将 WO96/40079 中举例说明的这种化合物的内容引入这里作为参考。

- 25 因此，本发明的组合物中可以含有含香草类化合物的粗提取物(通过提取天然产物获得)和/或纯香草类化合物本身(通过合成或者通过精炼粗提取物获得)。由此，例如当含有辣椒辣素时，还可能在粗提取物中发现有二氢辣椒辣素的存在。

就成分 a)的药学可接受的盐来说,治疗活性存在于得自香草类化合物的部分中,并且任何盐部分的特性当存在时具有较小的重要性。

为治疗和预防的目的,药学可接受的盐的实例包括得自无机酸的那些盐,例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、和硫酸;以及得自有机酸的盐,例如酒石酸、乙酸、三氟乙酸、枸橼酸(又名柠檬酸)、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、羟乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸、甲磺酸、芳基磺酸例如对甲苯磺酸。

在本发明的优选实施方案中,成分 a)的活性香草类化合物选自辣椒辣素((E)-(N)-[(4-羟基-3-甲氧苯基)-甲基]-8-甲基-6-壬烯酰胺);丁香酚(2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯酚);姜油酮(4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-2-丁酮);姜黄素(1,7-双(4-羟基-3-甲氧苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮);胡椒碱(1-[5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-氧代-2,4-戊二烯基]哌啶);含树脂毒素(resiniferatoxin)(6,7-脱环氧-6,7-二脱氢-5-脱氧-21-脱苯基-21-(苯甲基)-20-(4-羟基-3-甲氧基苯乙酸酯))或其药学有效的盐、类似物、衍生物或其等同物。更优选辣椒辣素、丁香酚和含树脂毒素,首选辣椒辣素。

本发明的成分 b)可以包含和/或包括一种或多种药学可接受的赋形剂或稀释剂。所说的赋形剂或稀释剂包括(但不限于此)多元醇甘油和脂肪酸酯的混合物,例如 Gelucire (Gattefosse 的 TM);卡波姆,例如 Carbopol 947P (Goodrich 的 TM);碳酸钙;微晶纤维素;碳酸氢钠;乳糖;交联羧甲基纤维素钠;硬脂酸镁;滑石粉;硫代琥珀酸二辛钠;羟丙基甲基纤维素;羟基苯甲酸甲酯;三(羟基甲基)甲胺;枸橼酸一水合物;椰子油;明胶;甘油和/或氢化植物油。

优选组合物是口服给药的形式。因此,本发明一个实施方案的组合物优选是以持续释放的形式口服施用,以便在低 GI 道释放成分 a)诱发脱敏感作用,从而保护患者免受与低 GI 道有关的疼痛或不舒服。

该组合物可以是以单位剂量的形式提供,如片剂、胶囊剂、凝胶剂、散剂、丸剂和/或颗粒剂。在一个特别有利的实施方案中,组合物是包敷肠溶衣

的片剂、胶囊剂、丸剂或颗粒剂。

优选，每单位剂量形式中赋形剂和/或稀释剂占 0.1-1500mg 的量，首选 10-100mg。

优选，片剂的一个单位剂量形式包含：

- 5 i) 0.01-300mg 的成分 a)；
- ii) 以下的任何一种或几种：
- 0.1-500mg 微晶纤维素；
- 0.1-200mg 乳糖或等价糖；
- 0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐，优选交联羧甲基纤维素钠；
- 10 0.1-20mg 硬脂酸盐，优选硬脂酸镁；和
- iii) 1-500 μ m 肠溶衣，

所有重量以每 1000mg 组合物计。

优选，胶囊剂的一个单位剂量形式包含：

- i) 0.01-300mg 的成分 a)；
- 15 ii) 以下的任何一种或几种：
- 0.1-250mg 多元醇甘油和脂肪酸酯的混合物；
- 0.1-500mg 微晶纤维素；
- 0.1-200mg 乳糖或等价糖；
- 0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐，优选交联羧甲基纤维素钠；
- 20 0.1-20mg 滑石粉；
- 0.1-20mg 硬脂酸盐，优选硬脂酸镁；和
- iii) 1-500 μ m 肠溶衣，

所有重量以每 1000mg 组合物计。

优选，凝胶剂的一个单位剂量形式包含：

- 25 i) 0.01-300mg 的成分 a)；
- ii) 至少 0.1-999.99mg 的一种药学可接受的聚合物凝胶；和

- iii) 水, 优选去离子水,
所有重量以每 1000mg 组合物计。
优选, 散剂单位剂量形式包含:
- 5 i) 0.01-300mg 的成分 a);
ii) 以下的任何一种或几种:
 0.1-200mg 碳酸盐, 优选碳酸钙;
 0.1-500mg 微晶纤维素; 和
 0.1-50mg 碳酸氢盐, 优选碳酸氢钠,
所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 10 优选, 丸剂单位剂量形式包含:
i) 0.01-300mg 的成分 a);
ii) 以下的任何一种或几种:
 0.1-500mg 微晶纤维素;
 0.1-200mg 乳糖或等价糖;
 0.1-90mg 交联羧甲基纤维素盐, 优选交联羧甲基纤维素钠;
- 15 iii) 1-500 μ m 肠溶衣,
所有重量以每 1000mg 组合物计。
优选, 颗粒剂单位剂量形式包含:
i) 0.01-300mg 的成分 a);
- 20 ii) 以下的任何一种或几种:
 0.1-200mg 卡波姆;
 0.1-200mg 碳酸盐, 优选碳酸钙;
 0.1-500mg 微晶纤维素; 和
 0.1-50mg 碳酸氢盐, 优选碳酸氢钠,
- 25 所有重量以每 1000mg 组合物计。
胶囊剂或丸剂可以是液体或固体填充的。其重要的特点是其给药方式能

够在低 GI 道释放、优选持续释放成分 a)。因此，其它适宜的给药形式例如骨架片和蜡骨架对本领域技术人员来说是显而易见的。

优选，每个单位剂量中每 1000mg 组合物含有 0.01-300mg、优选 0.1-25mg、首选 1-20mg 的成分 a)。

- 5 成分 a) 的所需要量取决于所用的具体香草类化合物、所治疗的疾病的严重性、口服组合物的特性、以及患者的年龄、体重和状况。

施用剂量可以最终由主治医师酌定，或者是为患者自身施用的预定量范围。但成分 a) 治疗 IBS 的有效量一般为 0.01-40mg/天，更通常为 0.1-10mg/天。这个量可以每天一剂量的形式提供，更通常是以每天多(例如二、三、四、五
10 或六)次剂量的形式，以便达到如前所述的日总剂量。

组合物中的成分 a) 的含量自然取决于成分 b) 以及成分 a) 中所含的具体香草类化合物(一种或多种)。例如，辣椒辣素比丁香酚更有效，因而，为达到与一定剂量其它香草类化合物(如丁香酚)相同的效果，所需要的辣椒辣素剂量有可能少 10 倍或 100 倍。

- 15 当香草类化合物作为盐存在时，成分 a) 的量可以按游离活性香草类化合物本身有效量的比例来确定。

如前所述，组合物可以用肠溶衣包衣，以便达到在胃和直肠之间的胃肠道中释放成分 a)。给单位剂量形式包衣的肠溶衣可以为 1-500 μ m 厚、优选 5-100 μ m、首选 20-50 μ m。

- 20 适宜的肠溶衣包括 pH 敏感性可生物降解的聚合物，如包括 Opadry Aqueous Enteric (Colorcon 制造) 的聚合物。

可以领会的是，可以使用便于成分 a) 胃后(肠)给药的其它释放机制，例如非 pH 敏感性可生物降解的聚合物，或本领域已知的用于肠给药的其它原料。

- 25 或者是，与以上方式联合，该组合物可以直肠施用给哺乳动物，例如通过灌肠剂或栓剂的方式。

优选，灌肠剂配方包含：

- i) 0.01-300 每体积百分重量 (%w/v) 的成分 a); 和
- ii) 以下的任何一种或多种:
- 0.01-10%w/v 二辛基硫代琥珀酸盐, 优选硫代琥珀酸二辛钠;
- 0.01-10%w/v 羟丙基甲基纤维素(HPMC);
- 5 0.001-10%w/v 羟基苯甲酸甲酯 ;
- 0.001-10%w/v 三(羟基甲基)甲胺;
- 0.001-10%w/v 枸橼酸一水合物; 和
- iii) 余量是水, 优选去离子水。
- 优选, 栓剂包含:
- 10 i) 0.01-300mg 成分 a); 和
- ii) 以下的任何一种或多种:
- 0.1-999.99mg 椰子油、明胶、甘油和/或氢化植物油; 和
- iii) 余量是水, 优选去离子水,
- 所有重量以每 1000mg 组合物计。
- 15 本发明的另一个方面是提供一种或多种香草类化合物、其药学可接受的盐、其类似物和/或衍生物在治疗哺乳动物过敏性肠综合症、腹泻、便秘、腹部疼痛和/或肿胀或腹部膨胀中的用途, 所说的用途包括在哺乳动物胃和直肠之间的胃肠道中释放治疗有效量的香草类化合物(一种或多种)、其药学可接受的盐、及类似物和/或衍生物。
- 20 本发明的另一个方面是提供一种或多种香草类化合物、其药学可接受的盐、及类似物和/或衍生物在制造治疗哺乳动物过敏性肠综合症、腹泻、便秘、腹部疼痛和/或肿胀或腹部膨胀用药物的用途, 其中包括在哺乳动物胃和直肠之间的胃肠道中释放治疗有效量的一种或多种香草类化合物、其药学可接受的盐、类似物和/或衍生物。
- 25 本发明的另一个方面是提供一种治疗哺乳动物过敏性肠综合症、腹泻、便秘、腹部疼痛和/或肿胀或腹部膨胀的方法, 该方法包括给所需的哺乳动物

施用治疗有效量的药物组合物，所说的药物组合物包含：

i) 一种或多种香草类化合物、其药学可接受的盐、及其类似物和/或衍生物(成分 a)；和

ii) 药学可接受的载体(成分 b)，

5 其中选择能够使成分 a)在哺乳动物的胃和直肠之间的胃肠道中释放的成分 b)。

本发明的另一个方面是提供一种本发明组合物的制造方法，该方法包括将成分 a)和成分 b)混合的步骤。

可以领会的是，该组合物可以药学领域的任何已知方法来制备，例如通
10 过使成分 a)与成分 b)、以及当存在时的赋形剂(一种或多种)和/或稀释剂结合起来。

本说明书中描述的各个原料可从各种来源商购获得。

以下实施例将举例说明本发明的组合物。

具体实施方式

15 实施例 1 — 硬明胶胶囊

该胶囊包含：

辣椒辣素 10mg

Gelucire (Gattefosse 的 TM) 53/10 90mg

20 通过加热至约 65-75°C 将该配料融化，并且用 100mg 量的融化物填充胶囊，然后进行固化。用肠溶衣包敷胶囊，以便在肠中释放。Gelucire (Gattefosse 的 TM) 由多元醇甘油和脂肪酸酯的混合物组成，辣椒辣素因而分散在这个亲脂性原料中。

实施例 2 — 生物粘合性颗粒

25 每个胶囊中含有 10mg 颗粒形式的辣椒辣素。该颗粒由以下成分制成(所给出的每种成分的重量为用以达到每个胶囊所需剂量提供足够颗粒所需要的重量)：

	辣椒辣素	10mg
	Carbopol 947P(Goodrich 的 TM)	80mg
	碳酸钙	80mg
	微晶纤维素	200mg
5	碳酸氢钠	15mg

- 将干粉形式的卡波姆、碳酸钙和微晶纤维素在高速食品加工器中混合。将辣椒辣素溶解于异丙醇，并且与所得的粉末混合物混合。然后在 20℃ 下干燥除去溶剂，加入粉末状碳酸氢钠，并且混合干物质块。用水将所得的混合物制粒，并且在流化床干燥器中于 40℃ 下干燥至含水量小于 5%w/w。将该颗粒填充到一号硬明胶胶囊中，然后包敷肠溶衣。

实施例 3 — 肠溶衣包衣的片剂

	辣椒辣素	10mg
	微晶纤维素	172mg
	乳糖	85mg
15	交联羧甲基纤维素钠	30mg
	硬脂酸镁	3mg

将配料共混，并且直接压成片。用肠溶衣包敷该药片以确保辣椒辣素在经过胃之后释放。这种肠溶衣的实例为 Opadry Aqueous Enteric (Colorcon 制造)。

20 实施例 4 — 硬明胶胶囊

	辣椒辣素	10mg
	微晶纤维素	170mg
	乳糖	85.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	30mg
25	滑石粉	3mg
	硬脂酸镁	1.5mg

将配料共混，并且填充到硬明胶胶囊中(例如 2 号)。然后用肠溶衣包敷，
例如用 Opadry Aqueous Enteric。

实施例 5 — 包在硬明胶胶囊中的挤出球状丸

	辣椒辣素	10mg
5	微晶纤维素	130mg
	乳糖	130mg
	交联羧甲基纤维素钠	15mg

将粉末共混在一起，然后在高剪切混合机/造粒机中湿聚集。将物质块通
过一个筛子(如 1mm)挤出，然后球状化。将球状物在流化床干燥器中干燥，
10 然后包敷肠溶衣，例如 Opadry Aqueous Enteric。将包衣的球状体填充到硬明
胶胶囊中(例如，2 号)。

实施例 6 — 硬明胶胶囊

胶囊包含：

	含树脂毒素	10mg
15	Gelucire (Gattefosse 的 TM) 53/10	90mg

通过加热至约 65-75°C 将成分融化，并且用 100mg 量的融化物填充胶囊，
然后进行固化。用肠溶衣包敷胶囊，使其在肠中释放。Gelucire (Gattefosse 的
TM)由多元醇甘油和脂肪酸酯的混合物组成，辣椒辣素因而分散在这个亲脂
性原料中。

20 实施例 7 — 泡沫灌肠剂

灌肠剂配方包含：

成分	%wt/v
丁香酚	0.15
硫代琥珀酸二辛钠	1.0
25 羟丙基甲基纤维素(HPMC)	1.3
羟基苯甲酸甲酯	0.15

三(羟基甲基)甲胺	0.15
枸橼酸一水合物	0.08
去离子水	至 100ml

- 将枸橼酸、三(羟基甲基)甲胺和羟基苯甲酸甲酯 溶解于 50ml 去离子水，
 5 并且搅拌。向该溶液加入 HPMC 得到 A 溶液。单独将硫代琥珀酸二辛钠溶解于 25ml 去离子水，并且向该溶液加入丁香酚得到 B 溶液。将 A 溶液和 B 溶液小心混合以避免起泡，并用去离子水配成 100ml。

实施例 8 — 栓剂

每个栓剂包含：

10	辣椒辣素	10mg
	明胶	200mg
	甘油	700mg
	去离子水	90mg

- 上述的量是对每个栓剂来说的，因此每次生产的用量应当乘以期望得到
 15 的栓剂数。

将配料混合在一起，并且在 60-70°C 间融化。将融化物倾倒入一次性塑料铸模中，其中栓剂浇铸成形，并且保持密封直至被患者取出。

实施例 9 — 对病人的 IBS 的治疗

- 通过口服或者通过直肠给药，给患有以下一种或几种病症的病人施用治
 20 疗有效量的本发明实施例 1-8 的任一种的药物组合物：腹泻、便秘、腹部疼痛、腹部肿胀、腹部膨胀、大便频率改变、大便形式改变、大便通道或粘液通道改变（与过敏性肠综合症有关的症状）(IBS)，其中用足够的频率（施用一次药物组合物，或多次施用药物组合物）施用药物组合物，以便减缓所说患者的一种或几种病症。