[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 9/48

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97115558.5

[43]公开日 1998 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 1172642A

[22]申请日 97.6.27

[30]优先权

[32]96.6.28 [33]US[31]671979

[71]申请人 麦克尼尔-PPC公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·R·霍伊

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 多相软明胶药物剂型

[57]摘要

本发明涉及一种含有聚合物普通包封的药物剂型。此包封含有含活性组分的多相半固体填充物。

权 利 要 求 书

1. 一种药物剂型，其中含有:

聚合物普通的包封;

含有第一半固体填充物的第一相;

含有第二半固体填充物的第二相; 且

所述第一相和第二相中的至少一个含有活性组份，所述第一和第二相分别置于所述包装的独立区域在至少一个界面互相接触，所述第一和第二相的组成不同并且至少一个所述相的浊度小于1300NTU。

2. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述第一和第二相中都含有活性组份。

3. 权利要求1所述的药物剂型，其中第一相是基本上不透明的而所述第二相是基本上半透明的并且其浊度小于1300NTU。

4. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述第一和第二活性组份是相同的。

5. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述第一和第二活性组份是不同的。

6. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述第一和第二相以层邻排列置于所述壳中。

7. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述第一和第二相被随机置于所述壳中。

8. 权利要求1所述的药物剂型，其中所述包封是明胶胶囊壳。

9. 权利要求7所述的药物剂型，其中所述包封是软明胶胶囊壳。

10. 权利要求所述的药物剂型，其中活性组份是一种药物。

11. 一种药物剂型，其中包含:

明胶胶囊壳;

含有第一半固体的第一相，其中含有平均分子量约600或更小的聚二醇和用量能有效增稠聚二醇的纤维素醚，一种溶解或混悬于所述第一半固体的治疗有效量的第一药物并且所述半固体的浊度小于约1300NTU;

含有第二半固体填充物的第二相，其中含有平均分子量约00至约20000的聚二醇和存在于所述半固体中的治疗有效量的第二药物; 并且

所述第一和第二相分别置于所述壳中的独立区域并在至少一个界面上接触。

12. 权利要求11所述药物剂型，其中所述第一半固体中的聚二醇是聚乙二醇。

13. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一半固体的浊度小于约200NTU。

14. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一半固体还含有丙二醇。

15. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一半固体按照重量计含有:

约35至约99％的聚二醇;

0至约10％丙二醇;

0至10％的水; 及

约0. 1至约10％的纤维素醚。

16. 权利要求15所述的药物剂型，其中所述第一半固体含有平均分子量约200至约600的聚二醇。

17. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一半固体中的纤维素醚是羟丙基纤维素。

18. 权利要求17所述的药物剂型，其中所述第一半固体中的纤维素醚是分子量约80000至1150000的羟丙基纤维素。

19. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一药物选自扑热息痛、法莫替丁、扑尔敏、假麻黄碱、美沙芬、苯海拉明、溴苯吡胺、氯苯苄咯、苯丙醇胺、丁苯哌丁醇、苄苯哌咪唑、氯雷他定、氯苯哌酰胺、氯苯哌酰胺－N－氧化物、雷尼替丁、甲腈咪胍、反胺苯环醇、西沙必利、乙酰水杨酸、琥珀酸苯吡甲醇胺、其药用盐及它们的混合物。

20. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第一半固体含有平均分子量约300至约400的聚乙二醇和羟丙基纤维素。

21. 权利要求20所述的药物剂型，其中所述第一半固体按重量计含有:

约85至99％平均分子量约300至约400的聚乙二醇;

0至约8％丙二醇; 和

约0. 25至约3. 5％平均分子量约300000至约1200000的羟丙基纤维素。

22. 权利要求21所述的药物剂型，其特征是所述第一半固体在25℃粘度为至少30000厘泊。

23. 权利要求22所述的药物剂型，其中所述第一半固体按重量计含有：

约1至约3％盐酸氯苯哌酰胺；

约92至约99％平均分子量约400的聚乙二醇；

0至约8％的水；

0至约8％丙二醇；和

约0.5至约3％羟丙基纤维素。

24. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体中的聚二醇是聚乙二醇。

25. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体在25℃粘度为约10000至约2500000厘泊。

26. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体进一步含有选自丙二醇、聚二硬脂酸－6－甘油酯、油酸甘油酯和羟丙基纤维素的半固体形成辅剂。

27. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体按照重量计含有：

约30至约70％的聚乙二醇；

约30至约70％抗气胀药。

28. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体含有约0.25至约5％(重量)平均分子量约600或更低的聚乙二醇和约45至约50％(重量)平均分子量大于约600至约10000的聚乙二醇。

29. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体含有抗气胀药且其消泡时间小于约15秒。

30. 权利要求11所述的药物剂型，其所述第二半固体的注射能力小于约0.5g。

31. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体的抗气胀药选自聚二甲硅氧烷和二甲硅油。

32. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体按重量计含有：

约40至60％平均分子量约400至约3350的聚乙二醇和

约40至约60％聚二甲硅氧烷。

33. 权利要求32所述的药物剂型，其特征是所述第二半固体在25℃粘度约400000至约2000000厘泊。

34. 权利要求11所述的药物剂型，其中所述第二半固体按重量计含有：

约40至约60％聚二甲硅氧烷；

约1至约3％平均分子量约300至约400的聚乙二醇；和

约40至约60％平均分子量约1450至约4600的聚乙二醇。

35. 权利要求34所述的药物剂型，其中所述第二半固体在25℃粘度为约900000至约1000000厘泊，消泡时间小于约8秒，注射能力小于约0.5g。

说　　明　　书

多相软明胶药物剂型

本发明涉及具有分离相或区域、含活性成分的半固体填充物的明胶胶囊。

本发明也涉及普通转让的美国专利申请系列号：08/366945（1994年12月29日申请、题目为“软明胶药物剂型”）；08/366271（1994年12月29日申请、题目为“聚乙二醇的胶凝剂”）；系列号（代理人档案号MCP-155），申请日____，题目为“软明胶药物剂型的填充物质”；系列号（代理人档案号MCP-160），申请日____，题目为“含有抗气胀药的软明胶药物剂型的填充物质”，将所有这些在此引作参考。

近年来，软明胶或软弹性明胶胶囊成为治疗剂（特别是凭付款传票购买的药物）口服给药的普遍剂型。这些胶囊一般填充有含活性成分的液体。因其软、弹性特性，一些病人认为这些胶囊比常规片剂或硬明胶胶囊更易于吞咽。因为这种剂型一般是吞咽的，不需要矫正或掩盖药物常有的令人不愉快的味道。软明胶胶囊也优于大量液体，因为这样易于运输且避免了要求患者服药前衡量处方规定的液体量。

用于软明胶胶囊的填充物质一般含有溶解或分散于与胶囊壁相容的载体中的药物。除了液体外，美国专利4935243（L. Borkan等）建议填充物质可以为半固体、固体或凝胶形式。含有活性成分的常规片剂或丸剂是固体填充物质的实例，可将其包封于软明胶胶囊内。

半固体（分散液）填充物质在D. Shah等的美国专利4486412中已讨论。含有口服给药抗酸盐的填充物分散于含一大部分一种或多种聚二醇及一小部分C2－C5多元醇（如丙二醇或甘油）的无水、液体载体中。此载体形成抗酸盐的稳定分散液并包被抗酸颗粒，以便使其与软明胶胶囊不反应。分散液可以含有Dow Corning胀气释放剂（如二甲硅油）作为任选的组份。这种任选组份含量占总分散液重量的约0－5％。

Cohen等的美国专利专利4708834提出了一种控释药物剂型，其中含包封水溶性或在水中可分散的凝胶状聚合物基质的软明胶胶囊。填充物包含

多糖胶的水溶液或分散液、药物活性成分及任选醇。液体填充物被引入含阳离子胶凝剂的软明胶胶囊内，液体填充物掺混入胶囊壳内后，此阳离子将该液体填充物凝胶化。用于填充物中的醇包括液体聚乙二醇、低级烷醇、C2－C4多元醇及其混合物。

M. Yu等的美国专利5071643也讨论了聚乙二醇（PEG）作为软明胶剂型中填充物的用途。平均分子量在400－600之间、800－10000之间、10000－100000之间的PEGs分别是优选的液体、半固体和固体填充物。

Reminton's Pharmaceutical Sciences，18版，第83章，1539－40页（1990）报告用于制备药物或化妆品用凝胶的胶凝剂包括藻酸钠和三乙醇胺。

PCT申请WO91/07950描述了一种含有溶于或混悬于凝胶中的苯并二氮杂䓬的软或两节硬明胶胶囊壳。该凝胶含有至少63%（重量）的聚乙二醇600、至少4%（重量）的聚乙二醇4000或6000及至少21%（重量）聚乙二醇600－4000。此凝胶填充物在室温不易被注射器抽出，因而避免了所报道的静脉吸毒者对液体填充胶囊的滥用。

一般通过将油状物如二甲硅油与标准片剂赋形剂在制片前混合将抗气胀药掺混进压制的片剂中。Valentine等的美国专利5073384描述了一种含有二甲硅油和一种水溶性麦芽糖糊精附聚物的适于压片的组合物。据称所得结合物可自由流动并具有消泡活性。

1991年1月28日公开的匈牙利专利203477描述了一种抗气胀药，在一种水溶性载体中含有聚（二甲基硅氧烷）作为分散相的固体分散液。此分散液也含有一种晶格形成和/或一种交联的、增加粘度的大分子辅剂如聚氯乙烯、聚丙烯酸或聚乙烯吡咯烷酮和/或无机固化剂如磷酸三钙、硫酸钙半水合物或磷酸氢钙。实施例1报告了一种含有60g聚乙二醇6000、15g聚氯乙烯和25g聚二甲硅氧烷的固体物质，可将其研磨并填充入固体明胶胶囊中或将其制成片剂。

1989年6月9日公开的法国专利申请2624012涉及一种含在高粘度惰性载体中的水合氯醛混悬液或溶液的软明胶胶囊。用于该胶囊中的适宜的载体包括矿物或植物油的油性溶剂，如橄榄油、花生油、石蜡油、凡士林油或

几种油的混合物；液体硅油如二甲硅油或聚二甲硅氧烷；聚合物如聚乙二醇600、800或1200；及多元醇如乙二醇、丙二醇或甘油。

聚二甲硅氧烷以被用于糖浆或澄明基质液体口服制剂中。A. Banga等在“聚二甲硅氧烷掺混入糖浆或澄明基质液体口服液中（Incorporation of Simethicone into Syrup or Clear Base Liquid Orals）” Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(5), 691-704页（1989）描述了聚二甲硅氧烷的多种载体，但是报告与中和的CARBOPOL®（羧基聚亚甲基）树脂与甘油和丙二醇合用得到最好的结果。

Schonmann等的美国专利4772472和4894978涉及在两种不同载体物质中含至少两种相同的活性组份和在两种相同的载体物质中含至少两种不同的活性组份的明胶胶囊。此载体物质以层邻的关系不用隔膜或分离壁存在于胶囊中。

存在对含治疗有效量药物的多相或区域的半固体填充物的明胶胶囊的需求。至少一个区域或相应基本上半透明以便提供独立的可视外观。该半固体填充物应足够粘稠以防止用注射器将其由胶囊壳中抽出以便将产品的损害降至最小。

本发明提供了含聚合物普通包封的药物剂型。此包封含有第一和第二相，它们存在于包封的分离区域并且在至少一个界面互相接触。第一和第二相分别含有半固体填充物，其中至少一个相中含有活性组份。第一和第二相组成不同且至少一个相的浊度小于1300NTU（比浊浊度单位）。

在本发明的另一实施方案中，此聚合物的普通包封是基本上半透明的含第一相的软明胶胶囊和不透明的第二相，它给药物剂型带来了独立的外观。

在本发明的另一实施例中，形成第一相和第二相的半固体足够粘稠，使得在室温用注射器（优选带有16号或更小针头的）不能将其由药物制剂中抽出。

本发明涉及含聚合物普通包封的药物剂型。此包封可以是软明胶胶囊或两节硬明胶胶囊形式。此聚合物的包封包括组成基质在质和/或量上不同的多相。在本发明中，相旨在定义一种半固体填充物，它可以含有活性组份。这些相可以以不同方式或顺序置于包封中。一般来说，这些相是以层

邻的方式排列的，它们互相间至少在一个界面上接触。或者，这些相以非层状或大理石花纹状随机分布在包封内。

每个相的组份取决于药物剂型将来的用途。实际上此相可含有任何活性组份如药物、维生素和矿物质。这些活性组份（一种或多种）以治疗有效量存在于相中，本领域技术人员可以容易地确定。在确定这些量时，必须考虑所使用的特定化合物、此化合物的生物利用度、给药方案、患者的年龄和体重及其它因素。因为这些相是半固体的形式，故两个相邻的相中可以含有互相不相容的活性组份，这是因为层与层之间的扩散极小。这些相中也可以含有包封的或用其它方式处理的以提供延迟释放或缓释的活性组份。例如，立即释放形式的止痛药可以配制在第一相而带有延迟释放包衣的同一止痛药用于第二相。给药时，药物剂型提供了缓释或延迟释放的特性。除影响溶解速率的包衣外，可以使用肠溶或其它包衣来控制活性组份在体内的释放部位。

出于美学原因，可能需要配制一个或多个相，以便其中不含有任何活性组份。然后将此安慰剂相配制成需要的外观，如半透明的、不透明的或着色的。

在本发明中，所谓半固体是由被液体包封、渗透的浓缩物质组成的至少两种成分的系统。在本发明的相中使用的该半固体填充物足够粘稠以便显著量的填充物（小于约1g，优选小于约0.5g）在室温不被带16号或更小号针头的注射器抽出。这些相的视觉外观也可以根据常用来形成半固体填充物的配方加以控制。此药物剂型可以包含一个不透明相和半透明相或两个半透明相。如果使用两个半透明相，可以加入着色剂来形成具有不同颜色的区域。在本发明优选的形式中，此多相药物剂型具有不透明和半透明相。

在本发明的另一优选形式中，药物剂型包括含抗气胀药（如聚二甲硅氧烷 或二甲硅油）的第一不透明相及含有抗腹泻剂（如盐酸氯苯哌酰胺）。由于这些活性组份被置于分离的相中，从而避免了聚二甲硅氧烷对盐酸氯苯哌酰胺溶解性的有害作用。具体地讲，不用使用普通转让的欧洲专利0571217（1993年11月24日公开）中提出的障碍层就克服了此问题。

以下说明了本发明可能使用的半透明和不透明相。

半透明相

本发明的半透明半固体含有平均分子量约600或更小的液体聚二醇。此聚二醇作为药物的溶剂。适宜的聚二醇是聚乙二醇。聚乙二醇优选具有平均分子量约200至约600，并更优选约300至约400。此半透明半固体一般含有约35％至约99％，优选约85％至99％（重量）的溶剂。除非另外说明，本文引述的百分数是占半固体填充物（即半固体和活性成分）总重量的重量百分数。

此半透明半固体是通过用纤维素醚增稠溶剂形成的。适宜的纤维素醚是羟丙基纤维素。优选增稠剂是分子量约80000至约1150000的羟丙基纤维素，NF。羟丙基纤维素，NF以商标KLUCEL®由Aqualon, Inc.购进，优选的级别为分子量约370000至约1150000的KLUCEL GF、MF和HF。也可使用分子量约80000至约140000的低分子量的羟丙基纤维素，包括KLUCEL EF、LF和JF，但是一般比高分子量级别的使用浓度高。

在一个优选的实施方案中，增稠剂的用量足以有效地形成基本上半透明且足够粘稠使其在室温不能用16号或更小号针头的注射器抽出的半固体。一般半固体含有约0.10％至约10％，优选约0.25％至约3.5％（重量）的一种或多种纤维素醚。

除了液体聚二醇外，半固体可以含有能提高活性成分在半固体中的溶解度或分散性的增溶剂。适宜的试剂包括丙二醇、甘油、乙醇、N－甲基－2－吡咯烷酮、异山梨醇二甲酯、聚乙烯基吡咯烷酮（PVP）、泊洛沙姆、其它药用表面活性剂及其混合物。优选的泊洛沙姆（聚（氧乙烯）－聚（氧丙烯）共聚物）是：Poloxamer 124，由BASF以商标PLURONIC L 44提供。此半固体一般含有0至约8％、优选0至约6％的增溶剂。此外，此半固体可以含有0至约10％的水。

如果扑热息痛、法莫替丁、雷尼替丁、甲腈咪胍或其它易于氧化的物质用作活性成分，则其中需要包含一种抗氧剂来排除降解或脱色，如扑热息痛的“变为粉红色”。

药物活性成分（一种或多种）以治疗有效量存在于剂型的半透明相中。适于本发明的药物包括扑热息痛、法莫替丁、扑尔敏、假麻黄碱、美沙芬、苯海拉明、溴苯吡胺、氯苯苄咯、苯丙醇胺、丁苯哌丁醇、阿司咪唑、氯雷他定、氯苯哌酰胺、氯苯哌酰胺－N－氧化物、雷尼替丁、甲腈咪胍、反胺苯环醇、西沙必利、乙酰水杨酸、琥珀酸苯吡甲醇胺、其药用盐及它们的混合物。通常，此药物含量占总半固体组合物重量的约0.1％至约40％，优选约0.2至约30％。

在该半固体填充物中可以包含多种其它药用赋形剂，例如，防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、着色剂、矫味剂、润滑剂、助流剂、抗氧剂、表面活性剂、增塑剂、填充助剂及其它制备所需最终产品的化合物、试剂以及组份。此半透明半固体填充物的浊度一般小于约1300，优选小于约200NTU。

在一个优选的实施方案中，一种含有约180mg/ml 扑热息痛的半透明填充物，按重量计含有约10％至约40％的扑热息痛，约40％至约90％平均分子量为约400（PEG 400）的聚乙二醇，0至约8％水，0至约8％丙二醇及约2至约8％羟丙基纤维素。

在另一个优选的实施方案中，一种含有约10－40mg/ml 法莫替丁的半透明填充物，按重量计含有约0.5％至约4％的法莫替丁，约60％至约99％PEG 400，0至约8％水，0至约8％丙二醇及约2至约8％羟丙基纤维素。

在另一个优选的实施方案中，一种含有17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的半透明填充物，按重量计含有约1％至约3％的盐酸氯苯哌酰胺，约92％至约99％PEG 400，0至约8％水，0至约8％丙二醇及约0.5至约3％羟丙基纤维素。

不透明相

本发明的不透明半固体也含有聚二醇。适宜的聚二醇包括平均分子量约400至约20000（优选约400至约3350）的聚乙二醇（PEG）。此不透明半固体一般含有约30％至约70％，优选约40％至60％（重量）的聚二醇。除非

另外说明，本文引述的百分数是占不透明半固体填充物（即半固体和抗气胀药）总重量的重量百分数。

不同分子量的PEG混合物也可用于本发明的不透明半固体填充物。此混合物一般含有平均分子量约600或更低的低分子量PEG并混合有平均分子量大于约600至约10000的高分子量PEG，其用量足以制备半固体。优选这种混合物含有约0.25至约5％的低分子量PEG和约45至约50％的高分子量PEG。

除液体聚二醇外，此不透明半固体可含有一种或多种半固体形成辅剂，用量如下（占半固体重量的％）：

％	组份
0.05-10	丙二醇
0.05-15	Plurol Stearic（聚二硬脂酸－6－甘油酯）
0.05-10	Peceol（油酸甘油酯）
0.05-5	羟丙基纤维素，NF

此半固体可以含有0至约10％的水。

此抗气胀药以治疗有效量存在于不透明相中。适用于本发明的抗气胀药包括聚二甲硅氧烷和二甲硅油。一般此抗气胀药在总半固体填充物重量的约30至70％，优选约40至约60％。含有抗气胀药的半固体填充物的消泡时间优选少于15秒，更优选小于9秒。

在该不透明半固体填充物中可以包含多种其它药用赋形剂，例如，防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、着色剂、矫味剂、润滑剂、助流剂、抗氧剂、湿润剂（甘油）、表面活性剂、增塑剂、填充助剂及其它制备所需最终产品的化合物、试剂以及组份。

在一个优选的实施方案中，含有547mg/ml聚二甲硅氧烷的不透明半固体填充物中含有约40至60％（重量）聚二甲硅氧烷、约1至约3％平均分子量约300至约400的液体聚乙二醇和约40至约60％的平均分子量约1450至约4600的固体聚乙二醇。此半固体在25℃优选粘度为约900000至约1000000厘泊，消泡时间小于约8秒（通过下述USP方法检测）而可注射能力小于0.5g（按照下述方法检测）。

本发明的填充物可用于市售软明胶胶囊，如购自R. P. Scherer或Banner Pharmacaps的。可以使用不同大小、形状及颜色的胶囊来适合不同水平的活性成分。胶囊壁具有基本上半透明或澄明的外观。当本发明的不透明填充物引入胶囊形成半固体时，所得药物剂型相应的区域具有白色不透明外观，或者可以加入着色剂得到任何需要的颜色。当半透明填充物被引入胶囊形成半固体时，所得药物剂型的相应区域具有优雅的、半透明或澄明的外观。此半透明填充物也可用着色剂着色。

因为低于40℃时粘度高，故在将填充物装入胶囊前，加热填充物。充气软明胶胶囊可以用注射器手工填充。将热的填充物吸入注射器。注射器上的针头通常穿刺入软明胶胶囊的一端以便可以手工注射适量的填充物。对每种半固体填充物重复此步骤，以便所得药物剂型具有层邻关系的分离的层或相。或者，两个或多个独立的半固体填充物被随机引入来制备随机排列形式的半固体相。将装有填充物的胶囊冷却。

也可以使用本领域已知的包囊设备将填充物引入此软明胶胶囊中，如Schonmann的美国专利4772472和4894978描述的，在此将其引作参考。如上所述的手工填充技术，在填充操作中填充物的温度必须保持在约40℃以上以便它们容易地流入胶囊中。因此，填充物可以存储在包有护套的容器中并通过恒温控制的填料管输入包囊设备中。

本发明的具体实施例通过以下实施例举例说明。本发明不限于在这些实施例中给出的具体界限，而是限定于后面权利要求的范围。除非另有声明，以下的百分比和比率按照占半固体填充物总组合物的重量计。

在下列实施例中用流变测定流体分光计（Rheometrics Fluids Spectrometer） 8400在25℃测量粘度。用25mm平行盘和10％的固定张力，进行频率扫描。在1.0弧度/秒的频率记录粘度。

使用美国药典（23修订本）国家处方集（18版）的说明书和步骤在下列实施例中进行消泡试验. 消泡溶液由1％辛基聚醇(Octoxynal)－9和0.0005％FD&C Blue#1水溶液组成. 试验设备包括半径（由轴心至底部中央）在13.3±0.4mm的重力混合器。将一份20mg聚二甲硅氧烷移至装有100ml消泡溶液的预先加热至37℃的瓶中。将该瓶盖住并以弧度为10度以频率为300±30冲程

/分钟摇动10秒。记录出现无泡沫液体部分所需的时间。USP限值为NMT 15秒。

在下列实施例中进行的注射能力试验检测在一定时期内注射每个制剂的能力。此试验被当作填充物阻力的标准。使用带16号针头的1.5英寸长的10cc注射器。将此注射器置于制剂中，将向外拉栓并保持10秒。记录抽入注射器中填充物的重量。

在下列实施例中描述的填充物的浊度是用Hach Ratio/XR比浊计测量的。美国药典规定浊度值为混悬颗粒的光散射作用而浊度为测量每单位长度所给混悬液入射光密度的降低。此仪器能测量0.00至2000NTU范围内的浊度。作为参考值，水的浊度被定为0。将约8ml的填充物样品在制备后立即转移至Fisher牌 13×100mm培养管中。将预先制备好数天的填充物样品在室温保存。在即将测量浊度前，每个样品培养管的外表面用硅油处理。样品的浊度在室温测量。选两个样品管测量每个填充物的浊度并报告其结果的平均值。

在下列实施例中，用美国药典（USP）I型 筛篮（baskets set）以100rpm和含胃蛋白酶的醋酸盐缓冲液（pH4.7）介质中进行的溶解试验。体积为500ml，USP的界限值是在30分钟内NMT80%。在一切为二的软明胶胶囊中，检测相当于盐酸氯苯哌酰胺 4.0mg剂量的制剂量。

实施例 1

本实施例提供了与PCT公开专利WO 91/07950中所述相似的PEG混合物的比较。制备下列混合物:

组份	量（%w/w）	
	样品A	样品B
PEG 600	64.40	64.40
PEG 1450	26.20	26.20
PEG 3500	-	4.20
PEG 8000	4.20	-
甘油	5.20	5.20

此样品的制备如下:

1) 称量各种PEG和甘油。

2) 将混合物设置于最高设置的预热的加热板装置上。加热（约75℃）混合直至得到澄明的溶液。

3) 停止加热混合物并搅拌。将加热温度设置至69℃并进行声处理。冷却至室温形成凝胶时，两个样品都具有不透明的白色外观，其浊度超过2000NTU。

实施例 2

本实施例公开了本发明含有约180mg/ml 扑热息痛的填充物。此填充物含有:

组份	量（%w/w）
扑热息痛	29.0
PEG－400（400MW）	66.7
羟丙基纤维素（KLUCEL GF; 300000MW）	4.3

此样品按如下制备:

1) 将PEG－400加热至110－120℃，在搅拌的同时缓慢加入扑热息痛。

2) 扑热息痛进入溶液后，在搅拌的同时加入羟丙基纤维素。

3) 在所得混合物为澄明溶液后，将其冷却至室温。

实施例 3

此实施例公开了含10mg/ml 法莫替丁的本发明的半透明的半固体填充物. 此填充物含有:

组份	量（%w/w）
法莫替丁	1.6
PEG 400（400MW）	91.3
羟丙基纤维素（KLUCEL GF; 300000MW）	7.1

此样品按如下制备:

1) 将PEG－400加热至110－120℃，在搅拌的同时缓慢加入羟丙基纤维素。

2) 羟丙基纤维素进入溶液后，将制剂冷却至70℃。

3) 搅拌的同时，加入法莫替丁。

4) 在所得混合物为澄明溶液后，将其冷却至室温得到澄明的半固体。所得样品的浊度为14.6NTU。

实施例 4

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的本发明的半透明半固体填充物。此填充物含有:

组份	量（%w/w）	
	A	B
羟丙基纤维素（KLUCEL HF; 1150000MW）	0.5	0.5
丙二醇	－	6.0
PEG 400	98.0	92.0
盐酸氯苯哌酰胺	1.5	1.5

此样品按如下制备:

1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。

2) 在设置于约120℃的加热板上高速混合，直至聚合物彻底溶解。

3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺，混合直至溶解。所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

实施例 5

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的本发明的半透明半固体填充物。此填充物含有:

组份	量（%w/w）	
	A	B
羟丙基纤维素（KLUCEL MF; 850000MW）	3.0	3.0
丙二醇	-	6.0
PEG 400	95.5	89.5
盐酸氯苯哌酰胺	1.5	1.5

此样品按如下制备:

1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
2) 在设置于约120℃的加热板上高速混合，直至聚合物彻底溶解。
3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺，混合直至溶解。所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

实施例 6

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的本发明的半透明半固体填充物。此填充物含有:

组份	量（%w/w）
羟丙基纤维素（KLUCEL HF; 1150000MW）	1.5
丙二醇	5.5
PEG 400	91.5
盐酸氯苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
2) 在设置于约120℃的加热板上高速混合，直至聚合物彻底溶解。
3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺，混合直至溶解。所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

实施例 7

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的本发明的半透明半固体填充物。

组份	量（%w/w）
羟丙基纤维素（KLUCEL MF; 850000MW）	2.7
丙二醇	5.5
PEG 400	90.3
盐酸氯苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
2) 在设置于约120℃的加热板上高速混合，直至聚合物彻底溶解。
3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺，混合直至溶解。所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

下面概括了实施例1和3－7样品的试验结果:

样品	注射能力（g）	澄明度（NTU）	粘度（cPs）
1A	–	>2000	–
1B	–	>2000	–
3	–	14.6	–
4	0.06	–	69810
5A	0.08	34	18200
5B	0.06	21	87870
6	0.32	5.5	78070
7	0.23	10.2	156900
Robitussin® Liqui-Gels®	1.6	–	–
Drixoral® Cough Liqui-gels®	3.2	–	–
水	11.5	–	–

实施例 8

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明不透明半固体填充物。制备了下列样品:

	量（%w/w）				
组份	A	B	C	D	E
PEG 1450	50.0	–	–	–	–
PEG 3350	–	50.0	–	–	–
PEG 4600	–	–	50.0	–	–
PEG 8000	–	–	–	50.0	–
PEG 20000	–	–	–	–	50.0
聚二甲硅氧烷（Dow Corning）	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0

此样品的制备如下:

1) 称量PEG。

2) 在约80℃加热板熔化并搅拌PEG至澄明。

3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌约20分钟。

4) 除去热源并在不搅拌情况下让其冷却。所得样品是不透明的半固体。

实施例 9

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明的不透明半固体填充物。制备了下列样品:

	量（%w/w）			
组份	A	B	C	D
PEG 400	0.5	0.5	0.5	0.5
PEG 1450	49.5	–	–	–
PEG 3350	–	49.5	–	–
PEG 4600	–	–	49.5	–
PEG 8000	–	–	–	49.5
聚二甲硅氧烷（Dow Corning）	50.0	50.0	50.0	50.0

此样品的制备如下:

1) 称量PEG。

2) 在约80℃加热板熔化并搅拌PEG至澄明。

3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌约20分钟。

4) 除去热源并在不搅拌情况下让其冷却。所得样品是不透明的半固体。

实施例 10

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明不透明半固体填充物。制备了下列样品:

	量 (%w/w)			
组份	A	B	C	D
PEG 400	3.0	3.0	3.0	3.0
PEG 1450	47.0	–	–	–
PEG 3350	–	47.0	–	–
PEG 4600	–	–	47.0	–
PEG 8000	–	–	–	47.0
聚二甲硅氧烷 (Dow Corning)	50.0	50.0	50.0	50.0

使用实施例9的方法制备制备这些样品。所得样品为不透明半固体。

实施例 11

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明不透明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)
PEG 400	2.5
PEG 3350	47.5
聚二甲硅氧烷 (Dow Corning)	50.0

使用实施例9的方法制备这些样品。所得样品为不透明半固体。

下面概括了实施例8－11和聚二甲硅氧烷对照样品试验结果:

样品	注射能力（g）	消泡时间（秒）	粘度（cps）
1A	0.047	11	3009000
8B	0.091	5	1420566
8C	0.180	9	331700
8D	0.216	5	213420
9E	0.030	8	9069
9A	–	–	–
9B	0.054	6	2856000
9C	–	–	–
9D	–	–	–
10A	–	–	–
10B	0.039	10	301000
10C	–	–	–
10D	0.165	7	116350
11	0.347	6	1025633
聚二甲硅氧烷（Dow Corning）	1.675	9	612

如果对同一制剂进行了重复试验，则上述数据是该制剂测量值的平均值。本发明的半固体消泡时间等于或快于聚二甲硅氧烷对照。此外，本发明的半固体的注射能力明显小于聚二甲硅氧烷对照而消泡时间小于或基本上等于聚二甲硅氧烷对照。

实施例 12

此实施例公开了填充有含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的半透明半固体填充物和含547mg/ml聚二甲硅氧烷的不透明半固体填充物的软明胶胶囊。

半透明相的制备:

组份	量（%w/w）
羟丙基纤维素（KLUCEL MF; 850000MW）	2.7
丙二醇	5.5
PEG 400	90.3
盐酸氯苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
2) 在设置于约120℃的加热板上高速混合，直至聚合物彻底溶解。
3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺，混合直至溶解。

所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体，其浊度约7.0NTU，在30分钟内溶解约95％盐酸氯苯哌酰胺且注射能力约0.40g。

不透明相的制备:

组份	量（%w/w）
PEG 400	2.5
PEG 3350	47.5
聚二甲硅氧烷（Dow Corning）	50.0

此样品的制备如下:

1) 称量PEG。
2) 在约80℃加热板熔化并搅拌PEG至澄明。
3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌。
4) 除去热源并在不搅拌情况下让其冷却。

所得制剂为不透明半固体，其消泡时间约6秒，粘度3000000cP。

两相（半透明/不透明）软明胶胶囊制剂

将半固体填充物加温，使其可以都能流动，然后按照如下步骤将其填充入疏水和亲水软明胶胶囊中:

1) 将聚二甲硅氧烷制剂充入一个10cc不带针头的注射针管。

2) 装上16号针头并将其刺入已称重的充气软明胶胶囊中。

3) 将125mg聚二甲硅氧烷小心地注入充气胶囊。

4) 第二个不带针头的10cc注射器筒中填入盐酸氯苯哌酰胺制剂。

5) 装上16号针头并及其插入已充入聚二甲硅氧烷的软明胶胶囊中。

6) 将2mg 盐酸氯苯哌酰胺小心地注射进聚二甲硅氧烷层中。

7) 用热烙铁将充气胶囊的顶部密封。

所得软明胶胶囊具有与基本上半透明层（盐酸氯苯哌酰胺）为层邻关系的独立的不透明层（聚二甲硅氧烷）。

实施例 13

本实施例报告了对实施例7和11以层邻排列的制剂及两种对照制剂进行溶解和消泡试验的结果。在所有试验中，将不带明胶胶囊壳的半固体引入试验仪器中。

为了模仿本发明的多相药物剂型，将实施例7和11的半固体以层邻的排列引入试验仪器中。这两种半固体互相在至少一个界面接触，但两个制剂不互相混合。此实施例7的半固体以能提供2mg盐酸氯苯哌酰胺的量存在而实施例11的半固体以能提供125mg聚二甲硅氧烷的量存在。

也制备了两种对照样品。通过将能提供2mg盐酸氯苯哌酰胺量的实施例7半固体和能提供125mg聚二甲硅氧烷量的实施例11混合来制备对照A。然后将这两种半固体彻底混合并将所得混合物引入试验仪器。引入该仪器的此混合物基本上是均匀的并不表现出半固体的独立的相或层。

通过将能提供2mg盐酸氯苯哌酰胺量的实施例7半固体和125mg聚二甲硅氧烷混合制备对照B，然后将所得混合物引入试验仪器。消泡和溶解试验的结果报告如下:

样品	盐酸氯苯哌酰胺溶解百分率		消泡时间
	15分钟	30分钟	
对照A	59	85	16秒
对照B	3	3	>1分钟
实施例13	75	91	7秒

正如上述数据表明，当与两种制剂彻底混合（对照A）或聚二甲硅氧烷与盐酸氯苯哌酰胺半固体混合的制剂（对照B）相比，以层邻排列使用本发明的半固体使氯苯哌酰胺的溶解显著提高。此数据也表明与对照组相比，层邻排列方式的本发明的半固体的消泡时间明显要短。此实施例表明层邻排列方式的本发明制剂基本上消除了聚二甲硅氧烷对盐酸氯苯哌酰胺溶解的有害作用。

在不背离本发明的基本和范围的情况下，可以对上述实施例进行多种改变。