



(21)申請案號：109118670

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K9/52 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/42 (2017.01)

(30)優先權：2019/06/03 美國

62/856,601

(71)申請人：美商 R P 先靈爾科技公司(美國) R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (US)
美國

(72)發明人：方 奇 FANG, QI (US)；舒庫魯 卡魯納卡 SUKURU, KARUNAKAR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：1 共 54 頁

(54)名稱

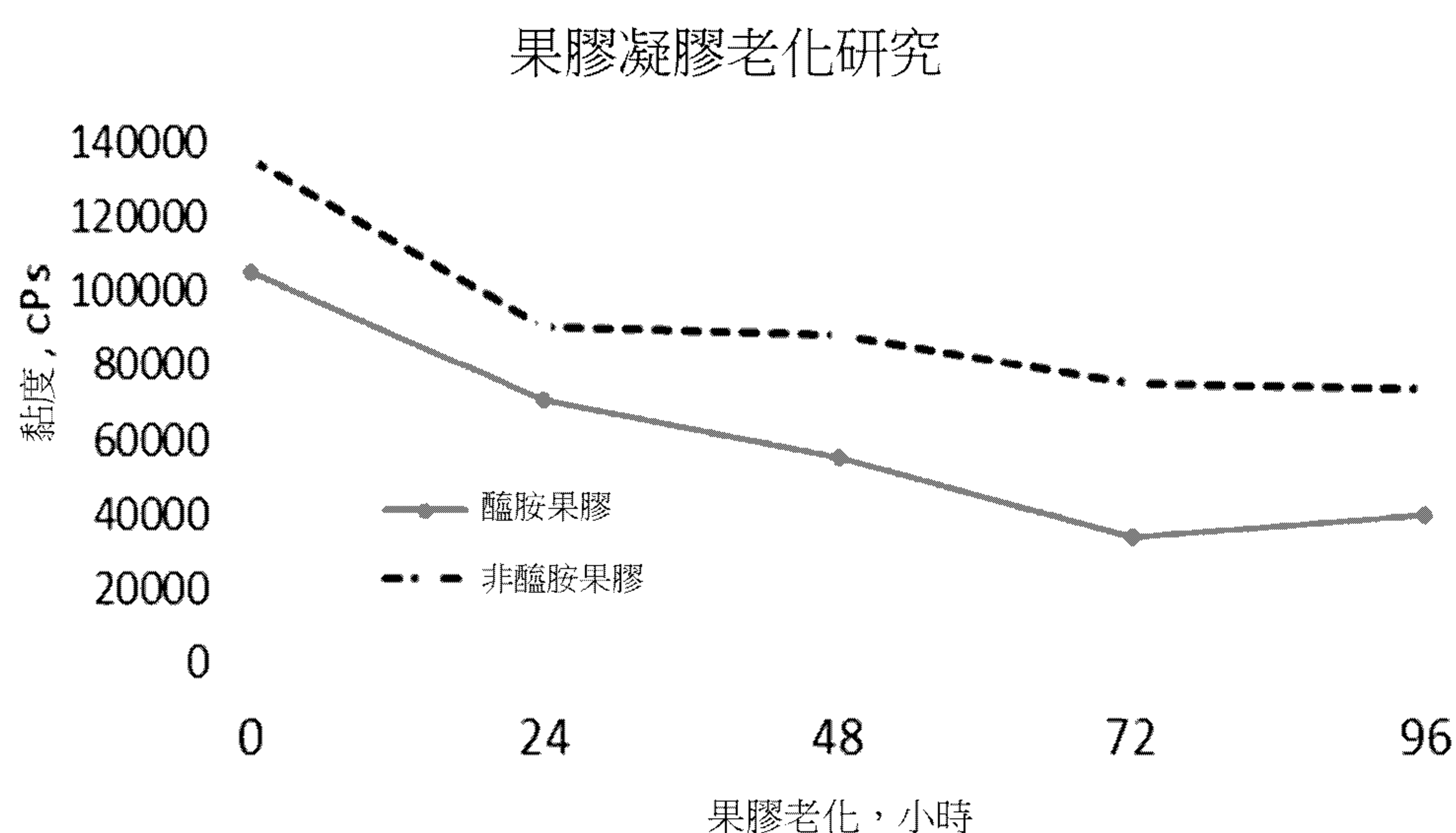
緩釋軟膠囊

(57)摘要

本發明揭示一種緩釋軟膠囊，其包括填充材料及 pH 相依殼組合物，其特徵在於該等膠囊之緩釋性質可在不使用 pH 相依塗層或經添加習知 pH 相依聚合物之情況下達成。

Delayed release softgel capsules comprise a fill material and a pH dependent shell composition, characterized in that the delayed release nature of the capsules may be achieved without a pH dependent coating or added conventional pH dependent polymers.

指定代表圖：



【圖1】



202110426

【發明摘要】

【中文發明名稱】

緩釋軟膠囊

【英文發明名稱】

DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES

【中文】

本發明揭示一種緩釋軟膠囊，其包括填充材料及pH相依殼組合物，其特徵在於該等膠囊之緩釋性質可在不使用pH相依塗層或經添加習知pH相依聚合物之情況下達成。

【英文】

Delayed release softgel capsules comprise a fill material and a pH dependent shell composition, characterized in that the delayed release nature of the capsules may be achieved without a pH dependent coating or added conventional pH dependent polymers.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

緩釋軟膠囊

【英文發明名稱】

DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於緩釋軟膠囊，其中基於明膠之殼組合物具有緩釋性質而無需pH相依塗層或習知pH相依合成聚合物之添加。

【先前技術】

【0002】 軟膠囊(soft capsule)(尤其軟明膠膠囊(或軟膠囊(softgel capsule)))提供更容易由病患接受之劑型，因為膠囊容易吞嚥且不需要調味以便遮蓋活性劑之任何令人不愉快的味道。藥物之軟膠囊囊封進一步提供改良藥劑之生物利用度之潛力。例如，一旦明膠殼破裂，活性成分便可以液體形式快速地釋放。

【0003】 已努力製造緩釋劑型。緩釋劑型經設計以保護劑型之內容物免於胃條件影響。例如，緩釋劑型可藉由將pH相依塗層添加至經製造劑型(諸如錠劑或膠囊)之表面而生產。此等塗層可透過噴射劑型，接著通常在高溫下使劑型乾燥而施覆。使用pH相依塗層塗佈膠囊之此方法可導致效能及外觀方面之缺點。例如，膠囊可看上去粗糙，塗層可未均勻地施覆及/或塗層可易於開裂或自劑型剝離。另外，施覆pH相依塗層之方法非常低效。

【0004】 已發開其中在膠囊殼中添加習知pH相依聚合物(即，酸不溶性聚合物)之其他緩釋劑型。然而，習知pH相依聚合物之添加可導致歸

因於不足密封而易於洩漏之膠囊。

【0005】 因此，當前需要不需要pH相依塗層之施覆或習知pH相依聚合物在外殼中之添加之緩釋軟膠囊。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於緩釋軟膠囊。該等緩釋軟膠囊包括：(a)填充材料；及(2)pH相依殼組合物。根據本發明之該等緩釋軟膠囊不需要pH相依塗層或經添加習知pH相依聚合物。因此，該pH相依殼組合物無需添加pH相依塗層，此亦最小化在塗佈方法期間損害膠囊之風險。

【0007】 在一實施例中，該pH相依殼組合物包括：(a)明膠；(b)右旋糖；(c)果膠諸如低甲氧基果膠；及視情況(d)塑化劑。該pH相依殼組合物(例如，果膠之量、右旋糖之量、明膠對果膠比率)及其製備方法(例如，固化持續時間、條帶厚度)可經調諧/調整/修改以獲得該殼組合物在各種pH環境(例如，在酸性介質中及在緩衝劑介質中之破裂/溶解/崩解時間)下之目標pH溶解曲線。本發明亦係關於一種製造緩釋軟膠囊之方法。

【0008】 本發明亦係關於一種藉由將本文中描述之緩釋軟膠囊組合物之任何者投予至個體來治療病狀之方法。

【圖式簡單說明】

【0009】 在考量結合隨附圖式進行之以下詳細描述之後將變得更明白本發明之上文及其他特徵、其等性質及各種優點，其中：

【0010】 圖1繪示具有醯胺果膠及不具有醯胺果膠之殼組合物隨老化時間而變化之黏度。

【實施方式】

相關申請案

【0011】 本申請案主張2019年6月3日申請之美國臨時專利申請案第62/856,601號之優先權，該案以全文引用的方式併入本文中。

【0012】 本發明藉由開發達成與習知緩釋劑型相關聯之優點而無需施覆pH相依塗層或在膠囊殼中添加習知pH相依合成聚合物之緩釋口服劑型(尤其緩釋軟膠囊)而推進當前最先進技術。本發明之緩釋軟膠囊在胃之胃環境中不溶解，而在約3.5或更高之pH中(例如，十二指腸區域中及/或腸中)溶解。本文中描述之緩釋軟膠囊之溶解曲線可藉由修改軟膠囊之殼組合物而經調諧。

【0013】 此機制對於遞送可引起胃刺激或對胃之酸性環境敏感之活性成分係有益的。此機制亦對於減少在食用囊封趨於促成噯氣之填充材料之膠囊之後之噯氣有益。例如，噯氣通常在食用維生素、礦物質、補充劑及/或以在到達腸之前在胃中展現一些洩漏(即使具有一非常小的量)之劑型調配之藥品之後發生。當噯氣與通常以軟膠囊遞送之具有惡臭感知之物質(諸如魚油及大蒜)相關聯時，洩漏可尤其有問題。本文中描述之緩釋軟膠囊可以最小化及/或消除胃之胃環境中之過早洩漏(及因此，膠囊之填料之過早釋放)之方式調配。

【0014】 如本文中使用，術語「pH相依」用於指物質之抗溶解或崩解性質使得溶解或崩解不發生或實質上不發生於胃之胃環境中達(例如)至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約一小時、至少約兩小時、至少約三小時、至少約四小時或至少約五小時之時間段。在某些實施例中，此處使用0.1N HCl及視情況胃蛋白酶之添加模擬胃之胃環境。應注意，藥典方法不包含胃蛋白酶，然而，在本文中描述之某些溶解/崩解測試中添加胃蛋白酶以更佳模擬/模仿活體內條件。因此，在不解釋為限制性之情況

下，在某些實施例中，甚至在包含胃蛋白酶之0.1N HCl環境下(假定其係比無胃蛋白酶之0.1N HCl更具侵蝕性之環境)，本文中描述之組合物抗溶解/崩解達上文概述之持續時間。

【0015】 例如，本文中描述之實施例包含相較於生物、人工或模擬胃液，在約3.5或更高之pH中(例如，在生物、人工或模擬十二指腸環境及/或腸液中)優先溶解之pH相依殼組合物。在某些實施例中，此處可使用具有或不具有胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝劑模擬腸環境。例如，本文中描述之pH相依殼組合物在約3.5或更高之pH中(例如，在生物、人工或模擬十二指腸環境及/或腸液(諸如視情況具有胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝劑)中)在小於約60分鐘、小於約45分鐘、小於約30分鐘、小於約20分鐘、小於約10分鐘或小於約5分鐘內溶解。應注意，藥典方法不包含胰酶，然而，在本文中描述之某些溶解/崩解測試中添加胰酶以更佳模擬/模仿活體內條件。因此，在不解釋為限制性之情況下，在某些實施例中，本文中描述之組合物在包含胰酶之pH 6.8緩衝劑環境(假定其係比不具有胰酶之pH 6.8緩衝劑環境更具侵蝕性之環境)下展現類似溶解/崩解曲線。

【0016】 如本文中使用，「醫藥上活性成分」、「活性劑」係指可用於病狀之診斷、治癒、緩解、治療或預防之藥物或化合物。在某些實施例中，適合「活性劑」包含保健營養品，諸如維生素、礦物質及補充劑(VMS)。例示性緩釋軟膠囊可包含(但不限於)含有乳酸菌、益生菌、魚油膠囊、丙戊酸、大蒜、薄荷油、聚乙二醇、伊布洛芬溶液或懸浮液、氫離子泵抑制劑、阿司匹靈及類似產品之膠囊。

【0017】 術語「病狀」或「若干病狀」係指可藉由將具有一有效量之活性劑投予至個體而治療或防止之彼等醫療病狀。

【0018】如本文中使用的術語「活性成分」係指旨在產生治療、預防或其他預期效果(無論該目的是否由政府機構批准)之任何材料。相對於特定試劑之此術語包含醫藥上活性劑，及其全部醫藥上可接受鹽、溶劑合物及結晶形式，其中鹽、溶劑合物及結晶形式係醫藥上活性。

【0019】任何醫藥上活性成分可用於本發明之目的，包含水溶性之活性成分及水溶性差之活性成分。適合醫藥上活性成分包含(但不限於)止痛劑及抗炎劑(例如，伊布洛芬、萘普生鈉、阿司匹靈)、抗酸劑、驅蟲劑、抗心律不齊劑、抗菌劑、抗凝劑、抗憂鬱劑、抗糖尿病藥、抗腹瀉藥、抗癲癇藥、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾藥、抗偏頭痛劑、抗蕁毒膽鹼劑、抗腫瘤劑及免疫抑制劑、抗原蟲劑、抗風濕藥、抗甲狀腺劑、抗病毒藥、抗焦慮藥、鎮靜劑、安眠藥及抗精神病藥、 β -阻斷劑、強心劑、皮質類固醇、止咳藥、細胞毒性劑、去充血劑、利尿劑、酶、抗帕金森病劑、胃-腸劑、組織胺受體拮抗劑、調脂劑、局部麻醉藥、神經肌肉劑、硝酸鹽及抗心絞痛劑、營養劑、類鴉片止痛劑、抗痙攣劑(例如，丙戊酸)、口服疫苗、蛋白質、肽及重組藥、性激素及避孕藥、殺精劑、興奮劑及其組合。

【0020】在一些實施例中，活性醫藥成分可選自(但不限於)由以下項組成之群組：達比加群(dabigatran)、決奈達隆(dronedarone)、替卡瑞洛(ticagrelor)、伊洛呱酮(iloperidone)、伊潘立酮(ivacaftor)、依伐他酮(midostaurine)、美司他丁(asimadoline)、阿司美多林(beclomethasone)、倍氯米松(apremilast)、阿普司他濱(sapacitabine)、利西替尼(linsitinib)、阿比特龍(abiraterone)、維生素D類似物(例如，骨化二醇(calcifediol)、骨化三醇(calcitriol)、帕立骨化醇(paricalcitol)、多

索骨化醇(doxercalciferol)、COX-2抑制劑(例如,塞來昔布(celecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、他克莫司(tacrolimus)、睪固酮(testosterone)、魯比前列酮(lubiprostone)、其等醫藥上可接受鹽及其組合。

【0021】 在一些實施例中,劑型中之脂可選自(但不限於)由以下項組成之群組:杏仁油、阿甘油、鰐梨油、琉璃苣籽油、芥花油、腰果油、蓖麻油、氫化蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、麻油、羥基化卵磷脂、卵磷脂、亞麻籽油、澳洲堅果油、芒果油、馬尼拉油、蒙剛果堅果油、橄欖油、棕櫚仁油、棕櫚油、花生油、胡桃油、紫蘇油、松子油、開心果油、罌粟籽油、南瓜籽油、薄荷油、米糠油、紅花油、芝麻油、乳木果油、大豆油、向日葵油、氫化植物油、核桃油及西瓜籽油。其他油脂可包含(但不限於)魚油(Ω -3)、磷蝦油、動物脂肪或植物脂肪(例如,以其氫化形式)、游離脂肪酸及具有C8-、C10-、C12-、C14-、C16-、C18-、C20-及C22-脂肪酸之單-、二-及三-甘油酯、脂肪酸酯(如同EPA及DHA 3)及其等之組合。

【0022】 根據某些實施例,活性劑可包含降脂劑,包含(但不限於)斯他汀類(例如,洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin))、貝特類(例如,克氯吩貝(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯扎貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及吉非羅齊(gemfibrozil))、菸鹼、膽酸扣押劑、依澤替米貝(ezetimibe)、洛美他啶(lomitapide)、植物固醇及其可接受鹽、水合物、溶劑合物及前藥、前述之任何者之混合物及類似者。

【0023】 適合保健營養品活性劑可包含(但不限於) 5-羥基色胺酸、乙醯L-肉鹼、 α -硫辛酸、 α -酮戊二酸、蜂產品、甜菜鹼鹽酸鹽、牛軟骨、咖啡因、肉豆蔻酸十六烷基酯、木炭、殼聚糖、膽鹼、硫酸軟骨素、輔酶Q10、膠原蛋白、初乳、肌酸、氰鈷胺（維生素B12）、二甲胺乙醇、富馬酸、七氧化二鋇、腺製品、鹽酸葡萄糖胺、硫酸葡萄糖胺、羥基丁酸甲酯、免疫球蛋白、乳酸、L-肉鹼、肝製品、蘋果酸、無水麥芽糖、甘露糖（D-甘露糖）、甲基磺醯甲烷、植物固醇、吡啶甲酸、丙酮酸鹽、紅酵母提取物、S-腺苷甲硫胺酸、硒酵母、鯊魚軟骨、可可鹼、硫酸氧鈣及酵母。

【0024】 適合營養補充活性劑可包含維生素、礦物質、纖維、脂肪酸、胺基酸、草藥補充劑或其組合。

【0025】 適合維生素活性劑可包含(但不限於)以下項：抗壞血酸(維生素C)、B群維生素、生物素、脂溶性維生素、葉酸、羥檸檬酸、肌醇、礦物質抗壞血酸鹽、混合生育酚、菸酸(維生素B3)、乳清酸、對胺基苯甲酸、泛酸鹽、泛酸(維生素B5)、鹽酸吡哆醇(維生素B6)、核黃素(維生素B2)、合成維生素、硫胺素(維生素B1)、參雙鍵生殖酚、維生素A、維生素D、維生素E、維生素F、維生素K、維生素油及油溶性維生素。

【0026】 適合草藥補充活性劑可包含(但不限於)以下項：山金車花、山桑、黑升麻、鉤藤、洋甘菊、紫馬蘭菊、月見草油、胡蘆巴、亞麻籽、小白菊、大蒜油、薑根、銀杏葉、人參、鼠尾草、山楂、卡瓦胡椒、甘草、奶薊草、車前子、蘿芙木(rauwolfia)、番瀉葉、大豆、聖約翰草、沙巴棕、薑黃、纈草。

【0027】 礦物質活性劑可包含(但不限於)以下項：硼、鈣、螯合礦

物質、氯化物、鉻、經塗佈礦物質、鈷、銅、白雲石、碘、鐵、鎂、錳、礦物預混合物、礦產、鋁、磷、鉀、硒、鈉、鈇、蘋果酸、丙酮酸、鋅及其他礦物質。

【0028】 其他可能活性劑之實例包含(但不限於)抗組織胺藥(例如，雷尼替丁(ranitidine)、氯茶鹼二苯安明、苯海拉明、氯菲安明及馬來酸右撲爾敏)、非類固醇抗炎劑(例如，阿司匹靈、塞來昔布、Cox-2抑制劑、雙氯芬酸(diclofenac)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟布芬(flubufen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、普拉莫洛芬(pramoprofen)、莫洛芬(muoprofen)、三噁唑洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、胺基洛芬(aminoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、佐美酸(zomepirac)、硫平酸(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯萆酸(clidanac)、奧平酸(oxpinac)、甲氯芬酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、雙氟利沙爾(diflurisal)、氟苯沙酸(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、異索西康(isoxicam)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿洛昔平(aloxiprin)、阿紫丙酮(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬、水楊酸膽鹼鎂、雙氟尼酸(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、依託昔布(etoricoxib)、法伊斯明(faislamine)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟比洛芬、伊布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、洛索洛芬

(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、美芬那酸(mefenamic acid)、安乃近(metamizole)、水楊酸甲酯、水楊酸鎂、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、氧苯丁氮酮(oxyphenbutazone)、帕雷西布(parecoxib)、苯丁氮酮(phenylbutazone)、水楊酸、舒林酸、亞磺吡唑酮(sulfinpyrazone)、替諾西康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、托美汀(tolmetin)、其醫藥上可接受鹽及其混合物)，及乙醯胺酚、止吐藥（例如，胃複安(metoclopramide)、甲基納曲酮(methylnaltrexone))、抗癲癇藥(例如，苯妥英(phenytoin)、甲丙胺脂(meprobamate)及硝基安定(nitrazepam))、血管擴張藥(例如，硝苯地平(nifedipine)、罌粟鹼(papaverine)、地爾硫卓(diltiazem)及尼卡地平(nicardipine))、鎮咳劑及祛痰藥(例如，磷酸可待因)、抗哮喘藥(例如，茶鹼)、抗酸劑、抗痙攣藥(例如，阿托品(atropine)、莨菪鹼(scopolamine))、抗糖尿病藥(例如，胰島素)、利尿劑(例如，埃酒克林酸(ethacrynic acid)、苧氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗低血壓藥(例如，普萘洛爾(propranolol)、可樂定(clonidine))、抗高血壓劑(例如，可樂定、甲基多巴(methyldopa))、支氣管擴張藥(例如，沙丁胺醇(albuterol))、類固醇(例如，氫化可的松、曲安奈德(triamcinolone)、強的松)、抗生素(例如，四環素)、抗痔藥、安眠藥、精神藥物、抗腹瀉藥、稀痰劑、鎮靜劑、去充血劑(例如，擬麻黃鹼)、緩瀉劑、維生素、興奮劑(包含食慾抑制劑，諸如苯丙醇胺)及大麻素以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物及前藥。

【0029】 活性劑亦可係苯二氮平類藥物、巴比妥酸鹽、興奮劑或其混合物。術語「苯二氮平類藥物」係指係苯二氮平及係能夠抑制中央神經

系統之苯二氮平之衍生物之藥物。苯二氮平類藥物包含(但不限於)阿普唑侖(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、氯地西泮(chlordiazepoxide)、氯安定(clorazepate)、安定(diazepam)、司他唑侖(estazolam)、氟西泮(flurazepam)、哈拉西泮(halazepam)、氯胺唑安定(ketazolam)、蘿拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、奧西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)、安定(quazepam)、替馬西泮(temazepam)、三唑侖阿普唑侖(triazolam)以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物、前藥及混合物。可用作活性劑之苯二氮平拮抗劑包含(但不限於)福瑪珍以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

【0030】術語「巴比妥酸鹽」係指自巴比妥酸(2,4,6,-三側氧基六氫嘧啶)衍生之鎮靜劑-安眠藥物。巴比妥酸鹽包含(但不限於)異戊巴比妥(amobarbital)、阿普巴比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、仲丁比妥(butalbital)、美索比妥(methohexital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物、前藥及混合物。可用作活性劑之巴比妥酸鹽拮抗劑包含(但不限於)安非他命以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

【0031】術語「興奮劑」包含(但不限於)安非他命，諸如右旋苯丙胺樹脂複合物、右旋苯丙胺、甲基安非他命、派醋甲酯以及其醫藥上可接受鹽、水合物及溶劑合物及混合物。可用作活性劑之興奮劑拮抗劑包含(但不限於虎)苯二氮平類藥物以及其醫藥上可接受鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

【0032】 根據本發明之劑型包含各種活性劑及其醫藥上可接受鹽。醫藥上可接受鹽包含(但不限於)無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及類似者；有機酸鹽，諸如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽及類似者；磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似者；胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、谷胺酸鹽及類似者；及金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及類似者；鹼土金屬，諸如鈣鹽、鎂鹽及類似者；有機胺鹽，諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、甲吡啶鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽及類似者。

【0033】 如本文中使用的，術語「治療有效」及「有效量」係指產生所要治療結果所需之活性劑之量或投予其之速率。

【0034】 如本文中使用的，術語「殼」或「殼組合物」係指囊封填充材料之軟膠囊之殼。

【0035】 如本文中使用的，術語「習知pH相依聚合物」係指(但不限於)可以商品名EUDRAGIT®購得之丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及其他習知酸不溶性聚合物，例如，丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。其他習知酸不溶性聚合物包含(但不限於)乙酸琥珀酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素)、鄰苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(PVAP)、藻酸鹽(諸如藻酸鈉及藻酸鉀)、硬脂酸及蟲膠。果膠及果膠衍生物不應被視為習知pH相依聚合物。在一些實施例中，本發明之pH相依殼組合物不包含酸不溶性聚合物。換言之，在某些實施例中，pH相依殼組合物及pH相依軟膠囊係「不含或實質上不含習知pH相依聚合物」。

【0036】 如本文中使用的，「不含或實質上不含」係指組合物包括少

於約1重量%、少於約0.5重量%、少於約0.25重量%、少於約0.1重量%、少於約0.05重量%、少於約0.01重量%或0重量%之該成分。

【0037】貫穿本說明書及申請專利範圍對重量%之全部提及係指參考整個標的組合物之重量之成分之重量且亦可標示為w/w。

【0038】如本文中使用，「填充材料」或「填料」係指由pH相依膠囊殼囊封且含有至少一種醫藥上活性成分之組合物。

【0039】如本文中使用，「緩釋膠囊」或「緩釋軟膠囊」或「pH相依膠囊」或「pH相依軟膠囊」係指一旦填充材料被囊封於殼中，且膠囊乾燥，便具有延遲或pH相依性質之膠囊。在某些實施例中，此等術語可係指在乾燥之後已經固化之膠囊。在某些實施例中，在乾燥之後不需要進一步處理步驟。在某些實施例中，在固化之後不需要進一步處理步驟。

【0040】如本文中使用，「約」係指在 $\pm 10\%$ 之變動內之任何值，使得「約10」將包含自9至10。如本文中使用，「一(a/an)」或「該」係指一或多個，除非另外指定。因此，例如，提及「一賦形劑」包含單一賦形劑以及兩種或兩種以上不同賦形劑之混合物及類似者。

【0041】本文中對值之範圍之敘述僅旨在用作個別地提及落在範圍內之各單獨值之一速記方法，除非本文中另外指示，且各單獨值併入說明書中宛如其在本文中經個別地敘述。本文中描述之全部方法可以任何適合順序進行，除非在本文中另外指示或與背景內容另外明確衝突。

【0042】本文中提供之任何及全部實例或例示性語言(例如，「諸如」)之使用僅旨在闡明某些材料及方法且不限制範圍。本說明書中之語言不應解釋為指示任何所主張元件對於所揭示材料及方法之實踐係必要的。

【0043】 根據一第一實施例，pH相依軟膠囊包括：(a)填充材料；及(b)pH相依殼組合物，其中填充材料包括至少一種醫藥上活性成分，其中pH相依殼組合物包括明膠、右旋糖、pH相依材料(例如，低甲氧基果膠)及視情況塑化劑。較佳地，pH相依殼組合物不含額外pH相依聚合物。

【0044】 適合填充材料包括至少一種醫藥上活性成分且可根據已知方法製造。除至少一種醫藥上活性成分之外，適合填充材料亦可包括額外填充成分，諸如風味劑、甜味劑、著色劑及填料或其他醫藥上可接受賦形劑或添加劑，諸如合成染料及礦物氧化物。醫藥上活性成分及醫藥上可接受賦形劑之適合量可由一般技術者容易地判定。

【0045】 在一實施例中，pH相依殼中之明膠可包含單獨或組合使用之A型明膠、B型明膠、生皮或皮膚明膠(例如，小牛皮、豬皮)及/或骨明膠(例如，小牛骨、豬骨)。在一項實施例中，明膠係250博魯姆克(Bloom)明膠。在另一實施例中，僅存在一種類型之明膠。在又一實施例中，明膠係至少兩種類型之明膠之組合。在一實施例中，pH相依殼組合物中之明膠之量係基於乾膠囊殼組合物之總重量計自約30重量%至約85重量%、自約30重量%至約75重量%、自約30重量%至約65重量%、自約30重量%至約55重量%、自約30重量%至約40重量%、約40重量%至約80重量%、自約45重量%至約65重量%、自約45重量%至約75重量%或自約50重量%至約70重量%或其中之任何單一值或子範圍。

【0046】 在一項實施例中，pH相依膠囊殼組合物包括右旋糖。在一實施例中，pH相依膠囊殼組合物中之右旋糖之量係基於乾膠囊殼組合物之總重量計自約0.001重量%至約1.0重量%、自約0.002重量%至約0.008重量%、自約0.005重量%或約0.01重量%至約4重量%、自約0.1重量%或

約0.15重量%至約3重量%、自約0.1重量%至約1重量%、自約0.1或約0.15重量%或約0.2重量%或約0.25重量%至約2重量%、自約0.1重量%至約0.2重量%、自約0.1重量%至約0.4重量%或其中之任何單一值或子範圍。可將右旋糖添加至緩釋膠囊殼以緩解凝膠強度之潛在降低。在不解釋為限制性之情況下，據信，右旋糖與殼組合物中之明膠相互作用且引起明膠交聯。在實例中進一步繪示右旋糖之量對殼組合物之溶解性質之影響。PH相依殼組合物中之右旋糖之濃度可係呈用於改良凝膠強度但不高至使得其干擾膠囊之密封或可製造性或產品效能之一有效量。

【0047】 在一些實施例中，pH相依殼組合物可包括果膠，例如，低甲氧基果膠。在一實施例中，果膠係具有低於50之酯化程度之低甲酯(LM)果膠。在一些實施例中，果膠係醃胺果膠。在其他實施例中，低甲氧基(LM)果膠係非醃胺果膠。在某些實施例中，果膠係醃胺果膠及非醃胺果膠之組合。果膠之添加促成劑型之pH相依性質。

【0048】 劑型中之太多果膠可降低軟膠囊之凝膠強度，此可繼而不利地影響軟膠囊之可密封性。pH相依殼組合物中之太多果膠亦可增加殼組合物之黏度，從而使處理自一製造立場來說具有挑戰性或不可能。

【0049】 因此，果膠可以足夠高以形成緩釋劑型且同時足夠低以緩解凝膠強度之減低且緩解黏度增加之濃度添加至劑型。

【0050】 在一實施例中，pH相依殼組合物中之果膠之量係基於乾膠囊殼組合物之總重量計約2重量%至約20重量%、自約3重量%至約15重量%、自約3重量%至約5.5重量%、自約4重量%至約11重量%、自約7重量%至約12重量%、自約8重量%至約13重量%或自約5重量%至約10重量%或其中之任何單一值或子範圍。

【0051】 併入pH相依殼組合物中之果膠之酯化程度可低於約50%，或可在自約10%至約50%、自約20%至約40%或自約25%至約35%之範圍內。又，果膠可係醯胺化或非醯胺化。

【0052】 在某些實施例中，pH相依殼組合物包括穩定劑及/或包括結冷膠之黏結劑。在某些實施例中，果膠對穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)之比率係約1:10至約50:1；約1:5至約40:1；約1:1至約25:1；或約10:1至約24:1。

【0053】 在某些實施例中，pH相依殼組合物中之穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)之量係基於乾膠囊殼組合物之總重量計約0.05重量%至約5重量%、約0.1重量%至約3重量%或約0.2重量%至約2重量%或其中之任何單一值或子範圍之穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。

【0054】 在某些實施例中，pH相依殼組合物可具有在自約20,000 cPs、約30,000 cPs、約40,000 cPs、約50,000 cPs、約60,000 cPs或約70,000 cPs之任何者至約80,000 cPs、約90,000 cPs、約100,000 cPs、約110,000 cPs、約120,000 cPs、約130,000 cPs、約140,000 cPs或約150,000 cPs之任何者之範圍內或其中之任何子範圍或單一值之黏度。在一項實施例中，pH相依殼組合物具有在自約100,000 cPs至約130,000 cPs，或自約110,000 cPs至約125,000 cPs，或約115,000 cPs，或約120,000 cPs之範圍內之黏度。黏度係使用流變儀在60°C如與圖1相關之實例中進一步詳細描述般量測。將(例如，本文中描述之pH相依殼組合物之任何者之)一凝膠質量樣品裝載至維持於60°C下之流變儀之平台上。一盤按一特定速度旋轉以提供一固定剪切速率。黏度係藉由量測剪切應力及剪切速率而獲得。

【0055】 在某些實施例中，pH相依殼組合物可維持甚至在熱老化達高達約24小時、高達約48小時、高達約72小時、高達約96小時或高達約1週之後適用於可製造性之黏度。在某些實施例中，pH相依殼組合物之黏度在熱老化(達高達約24小時、高達約48小時、高達約72小時、高達約96小時或高達約1週)之後可(自老化之前組合物之黏度值)降低達高達約80%、高達約70%、高達約60%、高達約50%、高達約40%、高達約35%或高達約30%。

【0056】 在一實施例中，pH相依殼組合物中之塑化劑可包含甘油、丙三醇、山梨醇及其組合物。其他適合塑化劑可包含(但不限於)糖醇塑化劑(諸如異麥芽酮糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇、核糖醇、半乳糖醇、新戊四醇或甘露糖醇)；或多元醇塑化劑，諸如二甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、三縮四乙二醇、二丙二醇、高達10,000 MW之聚乙二醇、新戊二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、三羥甲丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺及其混合物。其他例示性塑化劑亦可包含(但不限於)低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油、有機小分子、具有脂肪族羥基之低分子量多元醇、酯型塑化劑、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸鹽酯型塑化劑及甘油三乙酸酯。此等塑化劑可包含1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙二醇、單丙二醇單異丙醚、丙二醇單乙醚、乙二醇單乙醚、二乙二醇單乙醚、山梨醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、乙醯基檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、單硬脂酸甘油酯、聚山梨酸酯80、乙醯基檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯及乙醇酸烯丙酯及其混合物。

【0057】 在一實施例中，pH相依殼組合物中之塑化劑之量係基於乾

膠囊殼組合物之總重量計自約15重量%至約45重量%、自約15重量%至約40重量%、自約18重量%至約45重量%、自約18重量%至約42重量%、自約20重量%至約35重量%、自約25重量%至約30重量%或其中之任何單一值或子範圍。

【0058】 在某些實施例中，各種成分(例如，果膠、右旋糖、明膠、塑化劑)之量及各種成分之比率經調諧以跨各種pH範圍控制軟膠囊之溶解及/或崩解性質。

【0059】 例如，pH相依殼組合物中之明膠對果膠w:w比率可在自約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1之任何者至約10:1、約11:1、約12:1、約13:1、約14:1、約15:1、約16:1、約17:1、約18:1、約19:1或約20:1之任何者之範圍內或其中之任何子範圍或單一值。在某些實施例中，較低明膠對果膠w:w比率提供在酸性介質(例如，視情況具有胃蛋白酶之0.1N HCl)中更穩定(若溶解，則溶解更緩慢)之pH相依殼組合物，而較高明膠對果膠w:w比率提供在酸性介質(例如，視情況具有胃蛋白酶之0.1N HCl)中更不穩定(溶解更快)之pH相依殼組合物。明膠對果膠w:w比率可經調諧以獲得軟膠囊在酸性介質中之特定溶解時間(例如，約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約90分鐘等)。

【0060】 pH相依殼組合物中之明膠對塑化劑w:w比率亦可經調諧以獲得特定膠囊硬度位準且可在自約5:1至約1:5、自約4:1至約1:4、自約3:1至約1:3、自約2:1至約1:2之範圍內、約1:1或其中之任何單一值或子範圍。

【0061】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物可具有在

自約5 N、約6 N、約7 N、約8 N、約9 N或約10 N之任何者至約11 N、約12 N、約13 N、約14 N或約15 N之任何者之範圍內之硬度。膠囊硬度係使用一硬度測試器判定。將引起以牛頓為單位之膠囊之2.0 mm變形所需之力定義為膠囊硬度。

【0062】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物可具有在自約5%、約6%、約7%、約8%、約9%或約10%之任何者至約11%、約12%、約13%、約14%或約15%之任何者之範圍內之殼水分。殼水分由乾燥方法上之損耗判定。1至2公克之pH相依膠囊殼組合物樣品放置於105°C烘箱中達17小時。記錄樣品之初始重量。在烘箱中在105°C下乾燥樣品達17小時之後，記錄樣品之最後重量。將根據下文之方程式計算之重量損耗之百分比定義為殼水分：

$$\text{重量損耗\%} = \frac{(\text{初始重量}) - (\text{最後重量})}{(\text{初始重量})} \cdot 100\%$$

【0063】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物可具有在自約25%、約28%、約30%、約32%、約34%或約35%之任何者至約38%、約40%、約42%、約45%或約50%之任何者之範圍內之平衡相對濕度。將平衡相對濕度(%)定義為膠囊在其下維持恆定總重量之濕度條件。其係使用維持於恆定濕度下(使用飽和鹽溶液)之環境腔室判定。

【0064】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物可具有在自約50 kg、約60 kg、約70 kg、約80 kg或約90 kg之任何者至約100 kg、約110 kg、約120 kg、約130 kg、約140 kg或約150 kg之任何者之範圍內之爆裂強度。爆裂強度係使用一紋理分析器判定。紋理分析器壓縮膠囊直至膠囊爆裂。將使膠囊爆裂所需之以公斤為單位之力定義為爆裂強度。

【0065】 在一實施例中，pH相依殼組合物及pH相依軟膠囊可不含或實質上不含習知pH相依聚合物及/或在軟膠囊殼上方不含pH相依保護膜。

【0066】 在一實施例中，pH相依殼組合物及pH相依軟膠囊可包含二價氧離子鹽，諸如 Ca^{++} (例如， CaCl_2)或 Mg^{++} (例如， MgCl_2)。在另一實施例中，pH相依殼組合物及pH相依軟膠囊可不含或實質上不含二價氧離子鹽，諸如 Ca^{++} (例如， CaCl_2)或 Mg^{++} (例如， MgCl_2)。在一進一步實施例中，pH相依殼組合物可不包含除可存在於其他成分中之一定量之二價氧離子鹽之外添加二價氧離子鹽(諸如 Ca^{++} (例如， CaCl_2)或 Mg^{++} (例如， MgCl_2))之步驟。

【0067】 在一實施例中，pH相依殼組合物可視情況包括額外試劑，諸如穩定劑或黏結劑(例如，結冷膠)、著色劑、風味劑、甜味劑、填料、抗氧化劑、稀釋劑、pH調節劑或其他醫藥上可接受賦形劑或添加劑，諸如合成染料及礦物氧化物。

【0068】 例示性適合著色劑可包含(但不限於)色彩，諸如(例如)白色、黑色、黃色、藍色、綠色、粉色、紅色、橙色、紫色、靛藍及棕色。在特定實施例中，劑型之色彩可指示其中含有之內容物(例如，一或多種活性成分)。

【0069】 例示性適合風味劑可包含(但不限於)藉由提取原始材料(例如，動物或植物材料)之一部分(通常藉由使用溶劑，諸如乙醇或水)而獲得之「風味提取物」；藉由自花、水果、根等或自整個植物提取精油而獲得之天然香精。

【0070】 可在劑型中之額外例示性風味劑可包含(但不限於)口氣清

新化合物，如同薄荷醇、綠薄荷及肉桂、咖啡豆、其他風味或芳香，諸如水果風味(例如，櫻桃，橙，葡萄等)，尤其是用於口腔衛生之風味或方向，以及用於牙科及口腔清潔之活性劑，諸如四級銨鹼。可使用風味增強劑(如同酒石酸、檸檬酸、香草精或類似者)增強風味之效果。

【0071】 例示性甜味劑可包含(但不限於)一或多種人工甜味劑、一或多種天然甜味劑或其組合。人工甜味劑包含(例如)乙醯磺胺及其各種鹽諸如鉀鹽(可以 Sunett® 購買)、阿利他明(alitame)、阿斯巴甜(可以 NutraSweet®及Equire®購買)、阿斯巴甜-乙醯磺胺鹽(可以 Twinsweet®購買)、新橘皮苷二氫查酮、柚皮苷二氫查酮、二氫查酮化合物、紐甜、賽克拉美鈉、糖精及其各種鹽諸如鈉鹽(可以 Sweet'N Low®購買)、甜菊糖、蔗糖之氯代衍生物，諸如三氯蔗糖(可以 Kaltame®及Splenda®購買)及羅漢果苷。天然甜味劑包含(例如)葡萄糖、右旋糖、轉化糖、果糖、蔗糖、甘草素；甘草酸單銨(以商品名 MagnaSweet®出售)；甜葉菊(甜菊苷)、天然強化甜味劑(諸如羅漢果(Lo Han Kuo))、多元醇(諸如山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇)及類似者。

【0072】 在一些實施例中，pH相依殼組合物及/或pH相依軟膠囊可在一USP設備II中使用攪棒以50 rpm之速度在酸性介質(視情況具有胃蛋白酶之pH 1.2 (0.1N HCl))中接著在緩衝劑介質(視情況具有胰酶之pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑)中進行之崩解/溶解測試中測試。根據此實施例之pH相依軟膠囊可在酸性介質中保持完整達至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約一小時、至少約兩小時、至少約三小時、至少約四小時或至少約五小時且可在緩衝劑介質中在約60分鐘或更少內、在約45分鐘或更少內、在約30分鐘或更少內、在約20分鐘或更少內、在約15分鐘或更

少內、在約10分鐘或更少內或在約5分鐘或更少內崩解。

【0073】 雖然雙階段溶解/崩解測試之緩衝劑介質具有pH 6.8，但應注意，可在具有約3.5或更高之pH之緩衝劑介質(視情況具有胰酶)下獲得類似溶解/崩解曲線。應注意，胃蛋白酶(在酸性介質中)及胰酶(在緩衝劑介質中)之存在對於藥典方法並非必要但在本文中在某些例項中用於模擬更佳模仿活體內病狀之更侵蝕性環境。

【0074】 在一些實施例中，雙階段溶劑/崩解測試崩解/溶解測試可進行達總共(包含酸性介質及緩衝劑介質兩者)約420分鐘、約360分鐘、約300分鐘、約240分鐘、約210分鐘、約180分鐘、約150分鐘、約120分鐘、約105分鐘、約90分鐘、約75分鐘、約60分鐘、約45分鐘、約30分鐘、約15分鐘、約10分鐘或約5分鐘。

【0075】 填充材料之囊封可以任何習知方式完成。作為一實例，可使用旋轉模囊封。

【0076】 根據一實施例，pH相依軟膠囊係藉由包括以下步驟之方法製備：(a)製備填充材料，該填充材料包括至少一種醫藥上活性成分；及(b)將步驟(a)之填充材料囊封於pH相依殼組合物中。根據步驟(b)之囊封方法可進一步包括藉由(例如)混合明膠、右旋糖、果膠及視情況塑化劑而製備pH相依殼組合物之一子步驟。較佳地，其中pH相依殼組合物不含額外pH相依聚合物(諸如習知pH相依合成聚合物)。

【0077】 pH相依殼組合物(如例如在旋轉模囊封期間使用)之條帶厚度亦可經調諧以控制最後pH相依軟膠囊之pH相依溶解曲線。pH相依殼組合物之條帶厚度可(但不限於)在自約0.02吋、約0.022吋、約0.024吋、約0.026吋、約0.028吋或約0.030吋之任何者至約0.032吋、約0.034吋、約

0.036吋、約0.038吋、約0.04吋、約0.042吋、約0.044吋之任何者之範圍內或其中之任何子範圍或單一值。

【0078】 在某些實施例中，pH相依軟膠囊(例如，在囊封之後)可經乾燥且視情況固化。使軟膠囊固化可在自約25°C至約75°C、約25°C至約70°C、自約30°C至約60°C或自約35°C至50°C之範圍內之溫度下進行。固化溫度應足夠高以增強軟膠囊之緩釋性質但不高至使得其將熔化軟膠囊。

【0079】 固化之持續時間可在自約12小時至約168小時，自約18小時至約120小時，自約24小時至約72小時之範圍內、約24小時、約48小時、約72小時或其中之任何子範圍或單一值。在一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行達約24小時。在一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行達約48小時。在一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行達約72小時。在某些實施例中，固化可在空氣中發生(無關於氮或氧或濕度之含量之任何特定控制)。在某些實施例中，固化可在惰性條件下(例如，在氮氣中)發生。

【0080】 在一實施例中，用於製備pH相依軟膠囊之方法包括以下步驟、基本上由或由以下步驟組成：a)製備本文中描述之填充材料之任何者；b) (例如，經由旋轉模囊封)將來自步驟a)之填充材料囊封於本文中描述之pH相依殼組合物之任何者中；c) (例如，藉由翻轉乾燥或在一籃子中常規乾燥而不翻轉)乾燥經囊封pH相依軟膠囊；及視情況d)根據本文中描述之固化條件之任何者使pH相依軟膠囊固化。

【0081】 在某些實施例中，乾燥係在約10°C至約50°C、約15°C至約40°C或約20°C至約35°C下在約5%至約40%、約10%至約30%或約15%至約25%之相對濕度下進行。

【0082】 在某些實施例中，對乾燥及固化之提及此處應區分。本文中描述之乾燥緩釋軟膠囊之目的係在囊封之後立即自緩釋軟膠囊移除過量水。因此，膠囊將實體上穩定。本文中描述之使緩釋軟膠囊固化之目的係增強緩釋軟膠囊之緩釋性質。因此，乾燥步驟之存在不同於固化步驟且類似地，固化步驟之存在不同於乾燥步驟。

【0083】 在某些實施例中，本文中描述之具有pH相依殼組合物之緩釋軟膠囊化學上及實體上穩定。

【0084】 例如，其等化學穩定性可藉由填充材料中之活性劑之含量(例如，當填充材料包含魚油時魚油成分之含量)證明。在某些實施例中，相較於在儲存之前之原始材料，在儲存達高達12個月、高達6個月、高達3個月或高達1個月(在環境條件下或在40°C及75%相對濕度之應力條件下達此等持續時間之任何者)之後，填充材料成分之含量實質上類似(或在規範內)。

【0085】 在某些實施例中，緩釋軟膠囊之實體穩定性可由膠囊在酸性介質中及在緩衝劑介質中之溶解曲線證明。例如，如相較於儲存之前之膠囊之溶解曲線，在儲存達高達12個月、高達6個月、高達3個月或高達1個月(在環境條件下或在40°C及75%相對濕度之應力條件下達此等持續時間之任何者)之後，膠囊在酸性介質中及在緩衝劑介質中之溶解曲線實質上類似(或在規範內)。

【0086】 術語「實質上類似」可係指在一對應比較值之約30%內、約25%內、約20%內、約15%內、約10%內、約5%內、約1%內之一特定值。百分比係基於比較值之面值計算。例如，27分鐘至33分鐘之溶解時間範圍可被視為在30分鐘之比較溶解時間之10%內。

【0087】 在某些實施例中，本發明亦可係關於一種穩定本文中描述之緩釋軟膠囊之任何者之方法。方法可包含藉由將本文中描述之填充材料(包含至少一種活性劑)之任何者囊封於本文中描述之pH相依殼組合物之任何者中而保護本文中描述之任何填充材料(例如，免於氧化或化學降解之另一潛在源)。

【0088】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物產生填充材料在酸性環境(例如，胃環境)中較少或不過早釋放之穩健緩釋軟膠囊。例如，本文中描述之緩釋軟膠囊可在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後在酸性環境中釋放基於填充材料之總重量計高達約10重量%、高達約9重量%、高達約8重量%、高達約7重量%、高達約6重量%、高達約5重量%、高達約4重量%、高達約3重量%、高達約1重量%或0重量%之填充材料。

【0089】 在某些實施例中，本文中描述之使緩釋軟膠囊(即，使用pH相依殼組合物囊封之緩釋軟膠囊)固化可減少或消除展現酸性環境中之任何量之過早釋放之膠囊之數目。例如，(在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後)展現酸性環境中之過早釋放之經固化膠囊之數目可係批次中之膠囊之總數之高達約30%、高達約25%、高達約20%、高達約15%、高達約10%、高達約5%、高達約3%、高達約2%、高達約1%或0%。

【0090】 相較之下，在不固化之情況下，(在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後)展現酸性環境中之過早釋放之膠囊(具有相同組合物)之數目可係批次中之膠囊之總數之大於約2%、大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約30%、大於約40%、大於約50%、大於約60%、大於約70%、大於約80%或大於約90%。

【0091】 在某些實施例中，本文中描述之使緩釋軟膠囊(即，使用pH相依殼組合物囊封之緩釋軟膠囊)固化可減少或消除自(例如，在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後)展現酸性環境中之過早釋放之膠囊釋放之填充材料之量。

【0092】 例如，自(例如，在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後)展現酸性環境中之過早釋放之經固化膠囊釋放之填充材料之量可係膠囊中之填充材料之總重量之高達約5重量%、高達約4重量%、高達約3重量%、高達約2重量%、高達約1重量%或0%。

【0093】 相較之下，在不固化之情況下，自(例如，在曝露至酸性環境達高達約150分鐘、高達約120分鐘、高達約105分鐘、高達約90分鐘、高達約75分鐘、高達約60分鐘、高達約45分鐘、高達約30分鐘、高達約15分鐘、高達約10分鐘或高達約5分鐘之後)展現酸性環境中之過早釋放之

膠囊(具有相同組合物)釋放之填充材料之量可係膠囊中之填充材料之總重量之大於約1重量%、大於約2重量%、大於約3重量%、大於約4重量%、大於約5重量%、大於約6重量%、大於約7重量%、大於約8重量%、大於約9重量%、大於約10重量%、大於約15重量%或大於約20重量%。

【0094】 在某些實施例中，本文中描述之pH相依殼組合物產生穩健緩釋軟膠囊，該穩健緩釋軟膠囊在酸性環境(例如，胃環境或模擬胃環境，諸如模擬胃液、視情況具有胃蛋白酶之0.1N HCl)中保持完整達至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約一小時、至少約二小時、至少約三小時、至少約四小時或至少約五小時，但在約3.5或更高之pH中(例如，在十二指腸區域中及/或在腸或其模擬環境中，諸如視情況具有胰酶之pH 6.8之緩衝劑介質)在高達約5分鐘、高達約10分鐘、高達約15分鐘、高達約20分鐘、高達約25分鐘、高達約30分鐘、高達約35分鐘、高達約40分鐘、高達約45分鐘或高達約60分鐘內基於填充材料之總重量計釋放填充材料之至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約96重量%、至少約97重量%、至少約98重量%或至少約98重量%。

【0095】 在一實施例中，pH相依殼組合物包括：(a)明膠；(b)右旋糖；(c)pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)；(d)塑化劑(例如，甘油、山梨醇及其組合)；及視情況(e)穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。此等成分之量及wt:wt比率可係根據上文描述之值或範圍之任何者。

【0096】 在一實施例中，pH相依殼組合物基本上由以下項組成：(a)明膠；(b)右旋糖；(c)pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果

膠)；(d)塑化劑(例如，甘油、山梨醇、結冷膠及其組合)；及視情況(e)穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。此等成分之量及wt:wt比率可係根據上文描述之值或範圍之任何者。

【0097】 在一實施例中，pH相依殼組合物基本上由以下項組成：(a)明膠；(b)右旋糖；(c)pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)；(d)塑化劑(例如，甘油、山梨醇、結冷膠及其組合)；及視情況(e)穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。此等成分之量及wt:wt比率可係根據上文描述之值或範圍之任何者。

【0098】 在一實施例中，pH相依殼組合物包括：(a)約30重量%至約85重量%、約30重量%至約75重量%、約30重量%至約65重量%、約30重量%至約55重量%、約30重量%至約40重量%、約40重量%至約80重量%、約45重量%至約65重量%、約45重量%至約75重量%或約50重量%至約70重量%之明膠；(b)約0.01重量%至約4重量%、或自約0.1重量%至約3重量%、自約0.2重量%至約2重量%、或自約0.01重量%至約0.1重量%、或自約0.05重量%至約0.5重量%、或自約0.1重量%至約0.2重量%之右旋糖；(c)約2重量%至約20重量%、約3重量%至約15重量%、約7重量%至約15重量%、約3重量%至約5.5重量%或約7重量%至約12重量%之pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)；(d)約15重量%至約45重量%、約15重量%至約40重量%、約20重量%至約35重量%或約25重量%至約30重量%之塑化劑；及視情況(e)約0.05重量%至約5重量%、約0.1重量%至約3重量%或約0.2重量%至約2重量%之穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。全部重量%係基於乾pH相依殼組合物之總重量計。

【0099】 在一實施例中，pH相依殼組合物基本上由以下項組成：

(a)約30重量%至約85重量%、約30重量%至約75重量%、約30重量%至約65重量%、約30重量%至約55重量%、約30重量%至約40重量%、約40重量%至約80重量%、約45重量%至約65重量%、約45重量%至約75重量%或約50重量%至約70重量%之明膠；(b)約0.01重量%至約4重量%、或自約0.1重量%至約3重量%、或自約0.2重量%至約2重量%、或自約0.01重量%至約0.1重量%、或自約0.05重量%至約0.5重量%、或自約0.1重量%至約0.2重量%之右旋糖；(c)約2重量%至約20重量%、約3重量%至約15重量%、約7重量%至約15重量%、或約3重量%至約5.5重量%、或約7重量%至約12重量%之pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)；(d)約15重量%至約45重量%、約15重量%至約40重量%、約20重量%至約35重量%或約25重量%至約30重量%之塑化劑；及視情況(e)約0.05重量%至約5重量%、約0.1重量%至約3重量%或約0.2重量%至約2重量%之穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。全部重量%係基於乾pH相依殼組合物之總重量計。

【0100】 在一實施例中，pH相依殼組合物由以下項組成：(a)約30重量%至約85重量%、約30重量%至約75重量%、約30重量%至約65重量%、約30重量%至約55重量%、約30重量%至約40重量%、約40重量%至約80重量%、約45重量%至約65重量%、約45重量%至約75重量%或約50重量%至約70重量%之明膠；(b)約0.01重量%至約4重量%、或自約0.1重量%至約3重量%、或自約0.2重量%至約2重量%、或自約0.01重量%至約0.1重量%、或自約0.05重量%至約0.5重量%、或自約0.1重量%至約0.2重量%之右旋糖；(c)約2重量%至約20重量%、約3重量%至約15重量%、約7重量%至約15重量%、或約3重量%至約5.5重量%、或約7重量%至約12

重量%之pH相依聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)；(d)約15重量%至約45重量%、約15重量%至約40重量%、約20重量%至約35重量%或約25重量%至約30重量%之塑化劑；及視情況(e)約0.05重量%至約5重量%、約0.1重量%至約3重量%或約0.2重量%至約2重量%之穩定劑及/或黏結劑(例如，結冷膠)。全部重量%係基於乾pH相依殼組合物之總重量計。

實例

【0101】 現將藉由參考以下實例證實本發明之特定實施例。應理解，此等實例僅藉由繪示本發明而揭示且不應以任何方式視為限制本發明之範疇。

實例1-右旋糖濃度對組合物之製造之影響

【0102】 製備具有不同濃度之右旋糖之pH相依殼組合物以研究右旋糖濃度對組合物之可製造性之影響。在表1中闡述pH相依殼組合物。

表1-乾殼組合物

成分	1號群組	2號群組	3號群組	4號群組	5號群組
	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
果膠	8-12	7-11	7-12	8-13	6-9
明膠	45-65	38-58	38-58	38-58	38-58
甘油	28-45	25-35	25-35	25-35	25-35
水	8-15	6-15	6-15	6-15	6-15
右旋糖	0.02-0.10	0.01-0.06	0.10-0.20	0.10-0.30	無
總計	100	100	100	100	100

PH相依殼組合物中之不同量之右旋糖在pH 6.8下對破裂時間之影響在表2中。

表2

群組號	右旋糖 (重量 %)	在T = 0下之溶解結果		在T = 6個月下之溶解結果	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝劑階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝劑階段 (pH 6.8)
1	0.01	通過 (完整達2小時)	通過 (在8分鐘內破裂)	通過 (完整達2小時)	在25分鐘內破裂
2	0.05	通過 (完整達2小時)	通過 (在4分鐘內破裂)	通過 (完整達2小時)	無破裂達60分鐘
3	0.1	通過 (完整達2小時)	通過 (在3分鐘內破裂)	通過 (完整達2小時)	無破裂達60分鐘
4	0.15	通過 (完整達2小時)	通過 (在11分鐘內破裂)	通過 (完整達2小時)	無破裂達60分鐘
5	無	失敗 (在90分鐘內 破裂)	--	通過 (完整達2小時)	在28分鐘內破裂

【0103】 右旋糖係還原糖且據信藉由引起明膠交聯而與明膠相互作用。當明膠經交聯時，其可溶性降低。據展示，右旋糖在酸性介質中使果膠軟膠囊穩定(即，減少洩漏)。右旋糖亦可促成在pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑下釋放之活性劑(維生素、礦物質、補充劑或醫藥成分)之量。如表2中展示，一些膠囊(例如，群組2、3及4)在pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑中不破裂達60分鐘。

實例2- 固化對膠囊釋放性質之影響

【0104】 製備pH相依殼組合物以研究固化對膠囊之釋放性質之影響。在表3中闡述pH相依殼組合物。

表3-乾膠囊殼中按重量%之凝膠質量調配物

成分	批次1	批次2	批次3
非醯胺果膠	7.0 - 12.0	8.0 - 12.0	8.0 - 12.0
右旋糖	0.02 – 0.10	0.10 – 1.0	0.10 – 1.0
甘油	28 - 45	28 - 45	28 - 45
明膠	45 - 65	45 - 65	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15
總計	100	100	100
額外性質			
非醯胺果膠重量對明膠重量比率	1:7	1:7.5	1:7.5
甘油重量對明膠重量比率	1:2	1:2	1:2
凝膠質量黏度(cPs)	115,000	121,000	121,000
在固化之前具有過早釋放之膠囊 %	67%	42%	50%

【0105】 現有商業產品展現大量膠囊中之過早釋放、增加量之填充材料被過早釋放且在一些例項中，幾乎一100重量%之填充材料在酸性介質中在10分鐘持續時間內被釋放。

【0106】 預期經塗佈軟膠囊但其等在緩衝劑介質中不溶解達一延長持續時間(長於約60分鐘且在一些例項中，長達120分鐘)。據信，緩衝劑介質中之長溶解表明經塗佈軟膠囊將無生物可用性。此連同雙步驟製造方法之挑戰鼓勵用於形成無單獨塗層之緩釋軟膠囊之pH相依殼組合物之探

索。

【0107】 表3中闡述之pH相依殼組合物用於形成將過早釋放之發生及被過早釋放之填充材料之量降低至一特定程度(相較於現有商業產品)之果膠軟膠囊。

【0108】 然而，在固化之前，各批次中之顯著部分之軟膠囊仍繼續展現填充材料在酸性環境(例如，0.1N HCl)中之一些過早釋放，如表3中在「在固化之前具有過早釋放之膠囊%」中概述。自各批次測試約60至72個膠囊以評定在固化之前具有過早釋放之膠囊%。

【0109】 在某些實施例中，約10重量%之填充材料自在固化之前具有過早釋放之膠囊釋放。在某些實施例中，多於10重量%之填充材料或少於10重量%之填充材料自在固化之前具有過早釋放之膠囊釋放。

【0110】 如在後續實例中將展示，固化減少過早釋放之發生、在過早釋放發生時釋放之填充材料之量及在一些例項中完全消除過早釋放。

【0111】 使果膠軟膠囊固化以增強其等在酸性環境(例如，0.1N HCl)中之穩定性。果膠軟膠囊封裝於紙箱(用於散裝)中或高密度聚乙烯(HDPE)瓶中且放置於加熱至40°C之一烘箱中。不使用濕度控制。跨樣品之唯一變量係固化時間。在下文之表4中概述批次1、2及3之固化研究結果。

表4-固化研究之結果

樣品	在固化之前	經測試膠囊之數目	固化之後之溶解		
	具有過早釋放之膠囊 %		固化時間	0.1N HCl 具有過早釋放之膠囊數目(自總經測試膠囊之 %)	pH 6.8緩衝劑 (破裂時間)
批次1	67 %	12	24小時	3 (25 %)	8分鐘
		36	48小時	無	7分鐘
批次2	42 %	60	48小時	1 (1.7 %)	7分鐘
		72	72小時	無	9分鐘
批次3	50 %	60	48小時	無	7分鐘
		60	72小時	無	7分鐘

【0112】 根據USP腸溶測試方法針對適用於未塗佈腸溶軟膠囊之一雙階段腸溶測試評定固化之後之溶解。除非另外指定，否則用於本說明書通篇中之全部溶解/崩解/破裂結果及/或性質之酸性介質、緩衝劑介質、設備及溶解測試條件係如本文中關於雙階段腸溶測試描述。

【0113】 使用運用以50 rpm之攪棒速度在37°C下之攪棒之一USP設備II。酸性階段介質係0.1N HCl。緩衝劑階段介質係pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑。針對維生素礦物質補充劑及/或保健營養品產品，腸溶膠囊應在酸性介質中保持完整達至少60分鐘以通過第一階段且在緩衝劑階段介質中在45分鐘內破裂以通過第二階段。針對藥品，腸溶膠囊應在酸性介質中保持完整達至少120分鐘以通過第一階段且在緩衝劑階段介質中在45分鐘內破

裂以通過第二階段。

【0114】 在24小時、48小時、72小時、120小時、168小時及288小時評定軟膠囊之固化。雖然本文中僅呈現至多72小時之資料。

【0115】 表5描繪在固化之前及固化之後在酸性介質中遵循USP腸溶測試準則在2小時之結束時來自批次3之果膠軟膠囊之填充材料之過早釋放之量。經釋放之填充材料之最大量係5%。批次3中之果膠軟膠囊在填充材料中包含魚油(其包含二十二碳六烯酸(DHA)及二十碳五烯酸(EPA))。

表5-批次3-遵循USP腸溶測試準則在酸性介質(0.1N HCl)中過早釋放之填充材料之量

容器號	在固化之前在2小時之後在 0.1N HCl中之溶解		在固化達72小時之後之2小時之後 在0.1N HCl中之溶解	
	% EPA	% DHA	% EPA	% DHA
V1	5	4	0	0
V2	3	3	0	0
V3	3	3	0	0
V4	3	3	0	0
V5	1	1	0	0
V6	3	3	0	0

【0116】 固化資料展示固化顯著降低或消除填充材料在酸性介質中自果膠膠囊之過早釋放，從而導致具有穩健腸溶性質及高品質腸溶產品之膠囊。

【0117】 應注意，在表5中測試之全部果膠軟膠囊在pH 6.8之緩衝劑中在15分鐘內溶解。

實例3-具有胃蛋白酶之模擬胃液(SGF)中之腸溶資料

【0118】 具有在表6A中概述之凝膠質量配方之經固化果膠膠囊經受使用具有胃蛋白酶(用於模擬人體內之活體內條件)之SGF (0.1N HCl)之腸溶破裂測試用於雙階段腸溶研究。

表6A-乾膠囊殼中按重量%之凝膠質量調配物

成分	批次4	批次5
非鹽胺果膠	7.0 - 11.0	8.0 - 13.0
右旋糖	0.02 – 0.08	0.02 – 0.08
甘油	18 - 42	18 - 42
明膠	45 - 65	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15
總計	100	100

表6B-來自表6A之果膠軟膠囊在具有及不具有胃蛋白酶之酸性介質中之溶解

批次號	0.1N HCl	具有胃蛋白酶之0.1N HCl
批次4	完整達120分鐘	完整達120分鐘
批次5	完整達120分鐘	完整達120分鐘

【0119】 當使用適當殼組合物(例如，明膠對果膠比率)時，胃蛋白酶不影響果膠殼在0.1N HCl介質中之溶解。在表6A及6B中繪示之批次4及5中，明膠對果膠w:w比率係7:1。在不解釋為限制性之情況下，據信，果膠軟膠囊穩健且明膠-果膠網狀結構足夠強以耐受胃蛋白酶之影響，如由果膠軟膠囊在0.1N HCl中甚至在存在表示生物相關介質之胃蛋白酶之情況下(不同於不包含酶之藥典方法)仍保持完整達120分鐘證明。因此，

據信，果膠軟膠囊在活體內亦將充分穩健。

實例4-藉由改變明膠對果膠比率而調變腸溶介質中之果膠膠囊破裂時間

【0120】 使用不同明膠對果膠比率製備果膠軟膠囊。在下文之表7B中概述各種批次之組合物。果膠膠囊在具有胃蛋白酶之SGF (0.1N HCl)中之破裂時間隨著不同明膠對果膠比率變動，如下文之表7A中概述。

表7A

批次號	明膠-果膠比率	具有胃蛋白酶之0.1N HCl
批次6	18:1	在12分鐘時破裂
批次7	12:1	在36分鐘時破裂
批次8	8:1	完整達120分鐘
批次1	7:1	完整達120分鐘

表7B-用於明膠-果膠比率研究(重量%)之基於乾殼組合物計之凝膠質量配方

成分	批次6	批次7	批次8	批次1
果膠	非醯胺果膠 3.0 - 8.0	醯胺果膠 6.0 - 10.0	非醯胺果膠 8.0 - 15.0	非醯胺果膠 7.0 - 12.0
右旋糖	0	0	0.02 – 0.10	0.02-0.10
甘油	8 - 15	21 - 41	8 - 15	28 – 45
山梨醇	21 - 32	0	21 - 32	0
明膠	44 - 65	42 - 61	44 - 65	45 – 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 – 15
總計	100.0	100.0	100.0	100.0

【0121】 來自表7A之全部果膠軟膠囊在pH 6.8之緩衝劑中在45分鐘內破裂。表7A繪示果膠軟膠囊在酸性介質中之破裂時間可藉由改變明膠對果膠比率而調變。

實例5-軟膠囊條帶厚度對果膠軟膠囊之腸溶效能之影響

【0122】 使用不同條帶厚度製備果膠軟膠囊。在下文之表8A中概述針對使用不同條帶厚度製造之批次之乾pH相依殼組合物之組成。評估具有不同條帶厚度之果膠膠囊在固化達約72至96個小時之後在SGF (0.1N HCl)中及在pH 6.8之緩衝劑中之溶解。在下文之表8B中概述結果。

表8A-用於條帶厚度研究之基於乾殼組合物計之凝膠質量配方(重量%)

成分	批次9	批次10	批次11	批次12	批次13	批次14
果膠	醃胺果膠 6.5 – 10.0	非醃胺果膠 8.0 - 12.0	醃胺果膠 6.5 – 10.0	非醃胺果膠 7.0 - 11.0	非醃胺果膠 8.0 - 12.0	非醃胺果膠 8.0 - 13.0
右旋糖	無	0.020 – 0.15	無	0.02 – 0.06	0.020 – 0.15	0.02 – 0.10
甘油	22 - 40	21 - 41	22 - 40	18 - 42	21 - 41	18 - 42
明膠	42 - 58	44 - 61	42 - 58	45 - 65	44 - 61	45 - 65
水	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15	8 - 15
總計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表 8B-具有不同條帶厚度之經固化果膠軟膠囊之溶解

批次號	條帶厚度 (吋)	經固化果膠軟膠囊之溶解	
		0.1N HCl (120分鐘)	pH 6.8之緩衝劑 (破裂時間，分鐘)
批次9	0.028	完整	7
批次10	0.030	完整	1
批次11	0.032	完整	8
批次12	0.034	完整	5
批次13	0.036	完整	3
批次14	0.038	完整	7

【0123】 表8B中描繪之溶解結果繪示具有在自0.028吋至0.038吋之範圍內之條帶厚度之果膠軟膠囊在固化之後經展示為穩健且經展示為滿足藥品及VMS（維生素、礦物質、補充劑)產品之腸溶準則。此厚度範圍不應解釋為限制性。在某些實施例中，亦可利用更厚條帶或更薄條帶。

實例6- 在老化之後之pH相依殼組合物黏度

【0124】 果膠及明膠彼此相互作用以形成促成圖1中展示之凝膠質量黏度之顯著增加之網狀結構。據信，果膠與明膠之間之相互作用促成膠囊殼組合物之緩釋性質。然而，如圖1中所見，pH相依殼組合物之凝膠質量之黏度隨著時間降低。在下文表9中概述黏度及降低%。

【0125】 在此實例中且描述通篇中之黏度係使用一流變儀(賽默飛世爾(Thermo Fisher)之Theostress 6000)在60°C下量測。測試係在環境條件下進行。將凝膠質量樣品裝載至維持於60°C下之流變儀之平台上。40 mm盤按0.1 Hz之頻率振盪以提供固定剪切速率。藉由量測剪切應力及剪

切速率而獲得黏度。

表9-老化pH相依殼組合物之黏度

	老化時間(小時)	黏度 (cPs)	自0小時之老化時間之黏度 降低%
非醯胺果膠	0	140,000	N/A
	在60°C下24小時	90,000	約36%
	在60°C下48小時	90,000	約36%
	在60°C下72小時	75,000	約46%
	在60°C下96小時	75,000	約46%
醯胺果膠	0	105,000	N/A
	在60°C下24小時	70,000	約33%
	在60°C下48小時	55,000	約48%
	在60°C下72小時	35,000	約67%
	在60°C下96小時	40,000	約62%

【0126】 如自表9可見，相較於醯胺果膠之黏度，在60°C下老化48小時、在60°C下老化72小時及在60°C下老化96小時之後，非醯胺果膠之黏度降低一更小百分比。

【0127】 據信，黏度之降低由果膠及明膠之分子鏈長度之熱降解引起。儘管有此黏度降低，pH相依殼組合物之凝膠質量即使在保持組合物在60°C下加熱達4天之後仍維持適合於可製造性及可機械加工性之黏度。此外，使用老化凝膠製造之軟膠囊仍具有令人滿意的pH相依緩釋性質。

實例7-果膠軟膠囊之化學穩定性

【0128】 下文之表10描繪根據本文中描述之實施例之囊封於果膠pH

相依殼組合物中之魚油在環境條件下且在40°C及75%之相對濕度(RH)下儲存達6個月之後之化學穩定性。可接受膠囊應具有EPA TG ≥ 160 mg/g、DHA TG ≥ 100 mg/g、過氧化物≤ 5毫當量O₂/kg、對甲氧苯胺≤ 20、在0.1N HCl (pH 1.2)中多於120分鐘之溶解時間及在緩衝劑介質(pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑)中高達45分鐘之溶解時間。此等參數之值在表10中概述用於控制(魚油原始材料)、儲存於環境條件下達6個月之緩釋果膠軟膠囊及儲存於40°C及75%之RH下達6個月之緩釋果膠軟膠囊。

表10-緩釋軟膠囊之化學穩定性

樣品 批次10	EPA TG (≥ 160 mg/g)	DHA TG (≥ 100 mg/g)	過氧化物 (≤ 5毫當量 O ₂ /kg)	對甲氧苯 胺 (≤ 20)	溶解	
					0.1N HCl pH 1.2	pH6.8之 磷酸鹽緩 衝劑
魚油原材料	172	124	0.9	11.0	N/A	N/A
在T=6個月下 環境條件	174	123	2.4	12.9	通過(完 整達120 分鐘)	15分鐘
在T=6個月下 40°C/75%之 RH	174	123	2.5	14.8	通過(完 整達120 分鐘)	25分鐘

【0129】 經加速穩定性資料(在表10中概述)證實根據實施例之耐pH果膠殼組合物保護填充材料(例如，魚油成分)免於氧化，如自相較於原始材料，(在環境條件以及40°C及75%之RH之應力條件下) 6個月之後之過氧化物及對甲氧苯胺值以及EPA及DHA分析中之不顯著/實質類似性顯而易

見。

實例8-丙戊酸果膠軟膠囊

【0130】 下文之表11A描繪根據本文中描述之實施例之囊封於果膠pH相依殼組合物(在表11B中概述乾殼組合物之凝膠配方)中之丙戊酸在T=0下、在40°C及75%之相對濕度(RH)下儲存達3個月(T=3個月)之後及在40°C及75%之RH下儲存達6個月(T=6個月)之後之溶解曲線之穩定性。如在表11A中證明，pH相依殼組合物在40°C及75%之RH下儲存達3個月之後及在40°C及75%之RH下儲存達6個月之後之溶劑曲線保持實質上類似於在T=0下之溶解曲線。

表11A-囊封於果膠pH相依殼組合物中之丙戊酸之溶解

批次號	填充材料	T = 0		T = 3個月 40°C/75%之RH		T = 6個月 40°C/75%之RH	
		酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝劑階段 (pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑)	酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝劑階段 (pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑)	酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝劑階段 (pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑)
批次15	丙戊酸	完整 (120分鐘)	通過 (9分鐘)	完整 (120分鐘)	通過 (12分鐘)	完整(120分鐘)	通過 (11分鐘)

表11B-乾膠囊殼中之按重量 % 之凝膠質量調配物

成分	批次15
醃胺果膠	6.5 - 8.0
右旋糖	無
甘油	20 - 45
明膠	42 - 56
水	8 - 15
總計	100

實例9- 果膠軟膠囊之實體屬性

【0131】 具有本文中描述之pH相依殼組合物之緩釋軟膠囊係穩健的，如基於下文之表12中概述之實體屬性證明。

表12-緩釋軟膠囊之實體屬性

參數	典型規範
殼水分(%)	6 - 15
硬度(牛頓)	7 - 14
平衡相對濕度(%)	30 - 45
爆裂強度(kg)	60 - 120

【0132】 殼水分由乾燥方法上之損耗判定。將1至2公克之pH相依膠囊殼組合物樣品放置於一105°C烘箱中達17小時。記錄樣品之初始重量。在烘箱中在105°C下乾燥樣品達17小時之後，記錄樣品之最後重量。將根據下文之方程式計算之重量損耗之百分比定義為殼水分：

重量損耗% =
$$\frac{(\text{初始重量}) - (\text{最後重量})}{(\text{初始重量})} \cdot 100\%$$

【0133】 使用一硬度測試器判定膠囊硬度。將引起以牛頓為單位之

膠囊之2.0 mm變形所需之力定義為膠囊硬度。

【0134】 將平衡相對濕度(%)定義為膠囊在其下維持一恆定總重量之濕度條件。其係使用維持於恆定濕度下(使用飽和鹽溶液)之環境腔室判定。

【0135】 使用一紋理分析器判定爆裂強度。紋理分析器壓縮膠囊直至膠囊爆裂。將使膠囊爆裂所需之以公斤為單位之力定義為爆裂強度。

實例10-果膠及結冷膠緩釋軟膠囊之例示性組合物

【0136】 製備包含果膠及結冷膠之組合之緩釋軟膠囊。在下文之表13中概述基於乾殼組合物計之配方。

表13-乾膠囊殼中之按重量%之凝膠質量調配物

成分	批次15
果膠	7.0 – 10.5
右旋糖	0.02 – 0.5
甘油	15 - 25
明膠	35 - 50
山梨醇溶液	25 - 32
結冷膠	0.1 – 2.0
水	6 - 15
總計	100

【0137】 為了解釋之簡潔起見，將本發明之方法之實施例描繪並描述為一系列動作。然而，根據本發明之動作可以各種順序及/或同時發生，且具有本文中未呈現及描述之其他動作。此外，可並不需要全部經繪示動作以實施根據所揭示標的物之方法。另外，熟習此項技術者將理解且

瞭解，方法可替代地經由一狀態圖或事件表示為一系列互相關狀態。

【0138】 在前述描述中，闡述多個特定細節(諸如特定材料、尺寸、方法參數等)以提供本發明之透徹理解。可在一或多項實施例中以任何適合方式組合特定特徵、結構、材料或特性。字詞「實例」或「例示性」在本文中使用以意謂用作一實例、例項或圖解。本文中描述為「實例」或「例示性」之任何態樣或設計不一定解釋為相較於其他態樣或設計較佳或有利。而是，字詞「實例」或「例示性」之使用旨在以一具體方式呈現概念。如本申請案中使用，術語「或」旨在意謂包含性「或」而非排他性「或」。亦即，除非另外指定或自背景內容顯而易見，否則「X包含A或B」旨在意謂自然包含性排列之任何者。亦即，若X包含A；X包含B；或X包含A及B兩者，則「X包含A或B」在前述例項之任何者下被滿足。本說明書通篇中對「一實施例」、「某些實施例」或「一項實施例」之提及意謂結合該實施例描述之一特定特徵、結構或特性包含於至少一項實施例中。因此，片語「一實施例」、「某些實施例」或「一項實施例」在本說明書通篇中之各個地方之出現不一定全部係指相同實施例。

【0139】 已參考本發明之特定例示性實施例描述本發明。因此，說明書及圖式應視為闡釋性意義而非限制性意義。除本文中展示及描述之修改之外，本發明之各種修改亦將對於熟習此項技術者變得顯而易見且旨在落在隨附發明申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種緩釋軟膠囊，其包括：

(a)填充材料；及

(b)pH相依殼組合物，

其中該填充材料包括至少一種醫藥上活性成分，且

其中該pH相依殼組合物包括明膠、果膠及右旋糖。

【請求項2】

如請求項1之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物進一步包括塑化劑。

【請求項3】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該果膠係低甲氧基果膠。

【請求項4】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該果膠係選自由醃胺果膠、非醃胺果膠及其組合組成之群組。

【請求項5】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物重量計約40重量%至約80重量%之明膠。

【請求項6】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物重量計約2重量%至約20重量%之果膠。

【請求項7】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾

pH相依殼組合物重量計約0.01重量%至約4重量%之右旋糖。

【請求項8】

如請求項2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物重量計約15重量%至約40重量%之塑化劑。

【請求項9】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該明膠係選自由A型明膠、B型明膠及其混合物組成之群組。

【請求項10】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該明膠係選自由魚明膠、生皮明膠、骨明膠及其混合物組成之群組。

【請求項11】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該果膠係非醯胺果膠。

【請求項12】

如請求項2之緩釋軟膠囊，其中該塑化劑係選自由甘油、山梨醇及其組合組成之群組。

【請求項13】

如請求項12之緩釋軟膠囊，其中該塑化劑係甘油。

【請求項14】

如請求項5之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約45重量%至約75重量%之該明膠。

【請求項15】

如請求項14之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約45重量%至約65重量%之該明膠。

【請求項16】

如請求項6之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約3重量%至約15重量%之果膠。

【請求項17】

如請求項16之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約7重量%至約15重量%之果膠。

【請求項18】

如請求項2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約20重量%至約35重量%之該塑化劑。

【請求項19】

如請求項18之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約25重量%至約30重量%之該塑化劑。

【請求項20】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約0.05重量%至約0.5重量%之右旋糖。

【請求項21】

如請求項20之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物包括基於該乾pH相依殼組合物之總重量計自約0.1重量%至約0.2重量%之右旋糖。

【請求項22】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中基於在一USP設備II中使用攪棒以50 rpm之速度在視情況具有胰酶之pH 6.8之磷酸鹽緩衝劑中進行之溶解/崩解測試，該膠囊在腸環境中在小於約60分鐘、小於約45分鐘、小於約30分鐘、小於約20分鐘、小於約10分鐘或小於約5分鐘內溶解/崩解。

【請求項23】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中基於在一USP設備II中使用攪棒以50 rpm之速度在視情況具有胃蛋白酶之0.1N HCl中進行之溶解/崩解測試，該膠囊在酸性介質中在至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約一小時、至少約兩小時、至少約三小時、至少約四小時或至少約五小時內溶解/崩解。

【請求項24】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其不含額外pH相依聚合物。

【請求項25】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物具有在自約110,000 cPs至約125,000 cPs之範圍內之黏度。

【請求項26】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物具有在自約2:1至約20:1或自約6:1至約18:1之範圍內之明膠對果膠w:w比率。

【請求項27】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該pH相依殼組合物具有在自約5:1至約1:5之範圍內之塑化劑對明膠w:w比率。

【請求項28】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其進一步包括習知pH相依聚合物。

【請求項29】

如請求項1或2之緩釋軟膠囊，其中該緩釋軟膠囊實質上不含或不含習知pH相依聚合物。

【請求項30】

一種製備如請求項1至27中任一項之緩釋軟膠囊之方法，其包括以下步驟：

(a)製備包括活性劑之填充材料；及

(b)使用pH相依殼組合物囊封該填充材料。

【請求項31】

如請求項30之方法，其進一步包括乾燥該經囊封緩釋軟膠囊。

【請求項32】

如請求項30至31之方法，其進一步包括使該緩釋軟膠囊固化。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中固化係在自約25°C至約75°C、自約30°C至約60°C或自約35°C至約60°C之範圍內之溫度下發生。

【請求項34】

如請求項32之方法，其中該固化發生達在自約12小時至約168小時、自約18小時至約120小時、自約24小時至約72小時、約24小時、約48小時或約72小時之範圍內之持續時間。

【請求項35】

如請求項30或31之方法，其進一步包括製備該pH相依殼組合物。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中製備包括混合明膠、右旋糖、果膠及視情況塑化劑以形成pH相依殼組合物條帶。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該pH相依殼組合物條帶具有在自約0.020吋至約0.050吋之範圍內之厚度。

【請求項38】

一種用於調諧包括囊封於pH相依殼組合物中之填充材料之緩釋軟膠囊之pH相依溶解曲線之方法，該方法包括調整該pH相依殼組合物中之果膠之量以獲得酸性介質中及/或緩衝劑介質中之目標pH相依溶解曲線。

【請求項39】

如請求項38之方法，其進一步包括調整該緩釋軟膠囊之固化持續時間。

【請求項40】

如請求項38或39之方法，其進一步包括調整該pH相依殼組合物中之明膠對果膠之wt:wt比率。

【請求項41】

如請求項38或39之方法，其進一步包括調整該pH相依殼組合物中之右旋糖之量。

【請求項42】

如請求項38或39之方法，其進一步包括調整該pH相依殼組合物之條帶厚度。

【請求項43】

一種治療病狀之方法，其包括將如請求項1至27中任一項之緩釋軟膠囊投予至需要其之個體。

【請求項44】

一種降低噯氣之發生率之方法，其包括將緩釋軟膠囊投予至需要其之個體，該緩釋軟膠囊包括：

(a)填充材料；及

(b)pH相依殼組合物，

其中該填充材料包括至少一種醫藥上活性成分，且

其中該pH相依殼組合物包括明膠、果膠及右旋糖。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該填充材料包括魚油、磷蝦油、大蒜油或其組合。

【請求項46】

如請求項44或45之方法，其中基於在一USP設備II中使用攪棒以50 rpm之速度在視情況具有胃蛋白酶之0.1N HCl中進行之溶解/崩解測試，該緩釋軟膠囊在酸性介質中在至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約一小時、至少約兩小時、至少約三小時、至少約四小時或至少約五小時內溶解/崩解。

【請求項47】

一種緩釋軟膠囊，其包括：

(a)填充材料；及

(b)pH相依殼組合物，

其中該填充材料包括至少一種醫藥上活性成分，且

其中該pH相依殼組合物包括明膠、pH相依聚合物及右旋糖。

【請求項48】

一種用於增強軟膠囊之緩釋性質之方法，其包括：

將包括至少一種活性劑之填充材料囊封於包括明膠、pH相依聚合物及右旋糖之pH相依殼組合物中；及

使該軟膠囊固化。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中增強緩釋性質包括：減少該填充材料之過早洩漏之發生、減少填充材料洩漏之量或其組合。

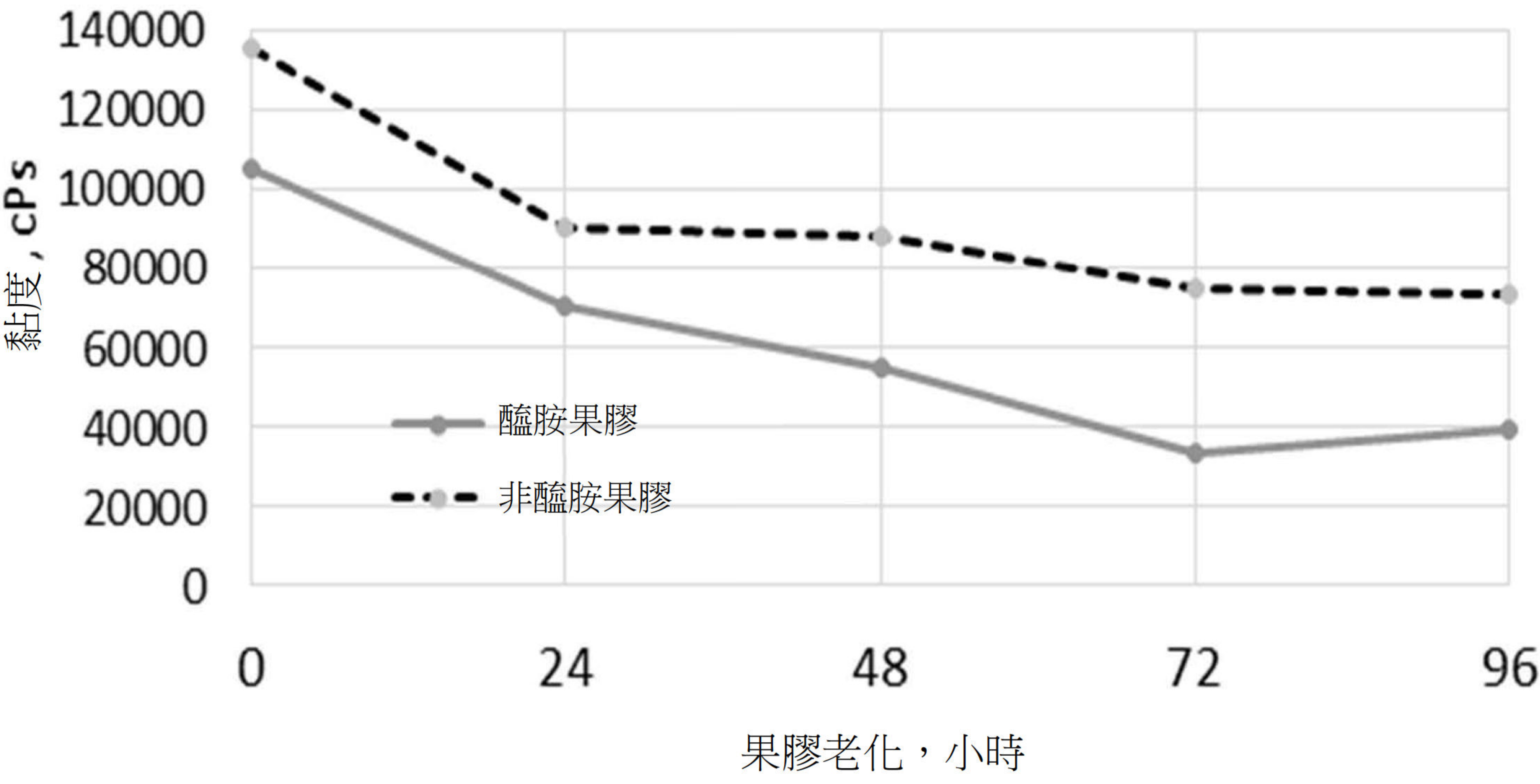
【請求項50】

一種穩定緩釋軟膠囊之方法，其包括：

藉由將包括至少一種活性劑之填充材料囊封於包括明膠、pH相依聚合物及右旋糖之pH相依殼組合物中而保護該填充材料免於氧化；及使該軟膠囊固化。

【發明圖式】

果膠凝膠老化研究



【圖1】