



(21)申請案號：110120024

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K9/48 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/02 美國 63/033,417

(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：54 項 圖式數：1 共 62 頁

(54)名稱

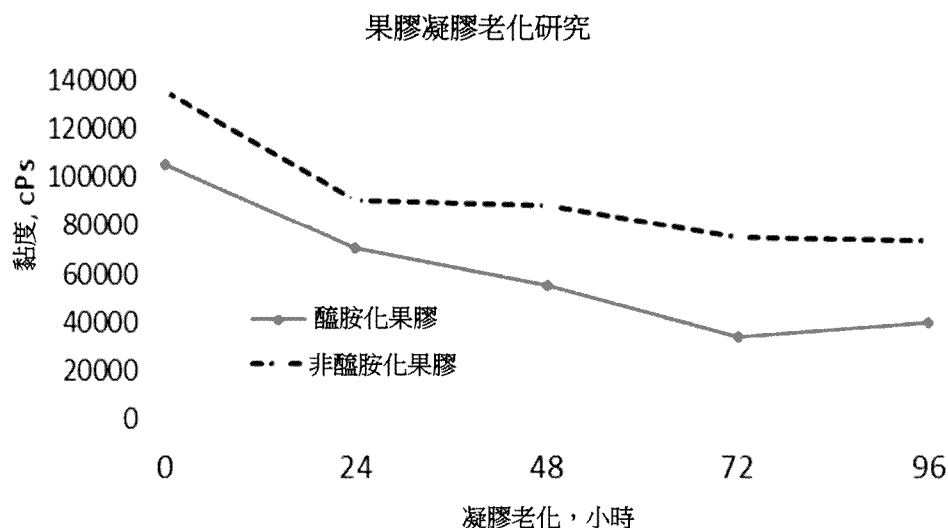
緩釋軟膠囊

(57)摘要

本發明提供緩釋軟膠囊，其包含填充材料及 pH 依賴性殼(shell)組合物，其特徵在於該等膠囊之緩釋性質可在無 pH 依賴性包衣或添加之習知 pH 依賴性聚合物下達成。本文中所述之緩釋軟膠囊特別適用於啟動活性劑於結腸環境之目標位置中之釋放。

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. The delayed release softgel capsules described herein are particularly suitable for initiating release of the active agent in a target location in the colon environment.

指定代表圖：



【圖1】



202203899

【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】

本發明提供緩釋軟膠囊，其包含填充材料及pH依賴性殼(shell)組合物，其特徵在於該等膠囊之緩釋性質可在無pH依賴性包衣或添加之習知pH依賴性聚合物下達成。本文中所述之緩釋軟膠囊特別適用於啟動活性劑於結腸環境之目標位置中之釋放。

【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. The delayed release softgel capsules described herein are particularly suitable for initiating release of the active agent in a target location in the colon environment.

【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，其中該等明膠基殼組合物具有緩釋性質而不需要pH依賴性包衣或添加習知pH依賴性合成聚合物。本文中所述之緩釋軟膠囊特別適用於結腸遞送。

【先前技術】

【0002】 軟性膠囊，特定言之軟明膠膠囊(或軟膠囊)提供更容易被患者接受之劑型，因為該等膠囊易於吞嚥且不需要為了掩蔽活性劑之不愉快味道而進行調味。藥物之軟膠囊封裝進一步提供可提高醫藥劑之生物可利用率之潛力。例如，活性成分可在明膠殼一破裂就以液體形式快速釋放。

【0003】 為創造緩釋劑型已作出努力。設計緩釋劑型以保護劑型之內容物免於胃環境影響。例如，緩釋劑型可藉由添加pH依賴性包衣至經製造之劑型(諸如錠劑或膠囊)之表面產生。此等包衣可通過對劑型噴霧，接著(通常在升高之溫度下)將劑型乾燥來施覆。將膠囊利用pH依賴性包衣塗覆之此方法可導致就性能及外觀而言之缺點。例如，該膠囊可看起來粗糙，包衣可被不均勻施覆，及/或包衣可傾向於開裂或自劑型剝落。此外，施覆pH依賴性包衣之方法極不有效。

【0004】 已開發其他緩釋劑型，其中於膠囊殼中添加習知pH依賴性

聚合物(即，酸不溶性聚合物)。然而，習知pH依賴性聚合物之添加可導致由於不充分密封所致傾向於滲漏之膠囊。

【0005】 因此，目前存在對不需要施覆pH依賴性包衣或於殼中添加習知pH依賴性聚合物之緩釋軟膠囊之需求。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於緩釋軟膠囊。該緩釋軟膠囊包含(a)填充材料及(2) pH依賴性殼組合物。根據本發明之緩釋軟膠囊不需要pH依賴性包衣或添加之習知pH依賴性聚合物。此外，該pH依賴性殼組合物消除對添加pH依賴性包衣之需要，其亦最小化在塗覆製程期間損傷膠囊之風險。本文中所述之緩釋軟膠囊特別適用於結腸遞送。

【0007】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物包含：(a)明膠，(b)右旋糖，(c)果膠，諸如低甲氧基果膠及視情況可選之(d)增塑劑。可微調/調整/修改該pH依賴性殼組合物(例如，果膠之量、右旋糖之量、明膠與果膠比率)及其製備過程(例如，固化持續時間、帶厚度)以達到該殼組合物在各種pH環境下之目標pH溶解特性(例如，於酸性介質及緩衝介質中之破裂/溶解/崩解時間)。本發明亦關於一種製備緩釋軟膠囊之方法。特定言之，可調整本文中所述之pH依賴性殼組合物中之右旋糖之量以延遲活性劑之釋放，直至其到達人類個體之結腸環境。

【0008】 本發明亦關於一種藉由向個體投與本文中所述之緩釋軟凝膠組合物中之任一者來治療病況(例如，可藉由向結腸靶向投與活性劑而治療之結腸疾病或其他病況)之方法。遞送可為用於以適用於結腸吸收之藥物治療結腸疾病或病況且亦可用於治療全身病況。

【0009】 本發明亦關於一種藉由口服投與本文中所述之緩釋軟膠囊

中之任一者來遞送活性劑至患者之結腸之方法。於某些實施例中，至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%之活性劑經遞送至患者之結腸。

【圖式簡單說明】

【0010】 本發明之以上及其他特徵，其性質，及各種優點將在結合附圖考慮下列實施方式後變得更顯然，其中：

【0011】 圖1說明具有醯胺化果膠及不具有醯胺化果膠之殼組合物之黏度成老化時間之函數關係。

【實施方式】

【0012】 本發明藉由開發達成與習知緩釋劑型相關聯之優點而不需要施覆pH依賴性包衣或於膠囊殼中添加習知pH依賴性合成聚合物之緩釋口服劑型，特定言之，緩釋軟膠囊，來推進申請專利當時之技術水平。本發明之緩釋軟膠囊於人類個體之胃之胃環境中不溶解，而是於腸中，特定言之於結腸中溶解。本文中所述之緩釋軟膠囊之溶解特性可藉由修改軟膠囊之殼組合物來微調。

【0013】 此機制對於可引起胃刺激或對胃之酸性環境敏感之活性成分之遞送有益。此機制亦對於食用封裝傾向於促進打嗝之填充材料之膠囊後減少打嗝有益。例如，打嗝通常在食用以劑型調配之維生素、礦物質、補充劑及/或醫藥產品後發生，該劑型在到達腸之前於胃中展示一些滲漏(甚至極少量)。當滲漏係與通常以軟凝膠遞送之具有有害感知之物質(諸如魚油及大蒜)相關聯時，該滲漏可特別有問題。本文中所述之緩釋軟膠囊可以最小化及/或消除於胃之胃環境中及於結腸前之胃腸道之任何其他區域中之過早滲漏(及因此膠囊之填充物之過早釋放)之方式進行調配。

【0014】如本文中所用，術語「pH依賴性」係用於係指物質之溶解或崩解抗性使得溶解或崩解於胃之胃環境中及於結腸前之胃腸道之任何其他區域中不發生或不實質上發生，例如，持續至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時或至少約5小時之時間段。於某些實施例中，此處胃之胃環境可利用0.1N HCl及視情況添加胃蛋白酶模擬。應注意，藥典方法不包含胃蛋白酶，然而，於本文中所述之某些溶解/崩解測試中添加胃蛋白酶以更好模擬/模仿活體內條件。因此，不解釋為限制性，於某些實施例中，本文中所述組合物甚至在包含胃蛋白酶(一種酶)之0.1N HCl環境(假定其為較不具有胃蛋白酶之0.1N HCl之更具侵略環境)下抗溶解/崩解持續以上概述之持續時間。

【0015】例如，本文中所述實施例包括pH依賴性殼組合物，其優先於約3.5或更高之pH中(例如，生物、人工或模擬結腸環境及/或腸液中)溶解，如與生物、人工或模擬胃液相比。例如，該pH依賴性殼組合物於至少約10分鐘後、於至少約15分鐘後、於至少約20分鐘後、於至少約25分鐘後、於至少約30分鐘後、於至少約35分鐘後、於至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者上至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者，或其中任何單值或子範圍於約3.5或更高之pH中(例如，生物、人工或模擬結腸環境及/或腸液中)溶解。於某些實施例中，此處結腸或腸環境可利用pH 6.8磷酸鹽緩衝液及視情況添加胰酶模擬。應注意，藥典方法不包含胰酶，然而，於本文中所述之某些溶解/崩解測試中添加胰酶以更好模擬/模仿活體內條件。因此，不解釋為限制性，於某些實施例中，本文中所述組合物在包含胰酶之pH 6.8緩衝環境

(假定其為較不具有胰酶之pH 6.8緩衝環境之更具侵略環境)下展示相似溶解/崩解特性。

【0016】 如本文中所用，「醫藥活性成分」、「活性劑」係指可用於診斷、治癒、減輕、治療或預防病況中之藥物或化合物。於某些實施例中，適宜「活性劑」包括營養品，諸如維生素、礦物質及補充劑(VMS)。示例性緩釋軟膠囊可包括(但不限於)含有乳酸菌、益生菌之膠囊、魚油膠囊、丙戊酸、大蒜、薄荷油、聚乙二醇、布洛芬(ibuprofen)溶液或懸浮液、質子泵抑制劑、阿司匹林(aspirin)及相似產品。

【0017】 術語「病況(condition/conditions)」係指可藉由向個體投與有效量之活性劑治療或預防之彼等醫學病況。

【0018】 如本文中所用，術語「活性成分」係指意欲產生治療性、預防性或其他預期效應之任何物質，無論是否由政府機構批准用於該目的。關於特定劑之此術語包括醫藥活性劑，及其所有醫藥上可接受之鹽、溶劑化物及晶型，其中該等鹽、溶劑化物及晶型係醫藥活性。

【0019】 出於本發明之目的，可使用任何醫藥活性成分，包括水溶性之彼等及於水中溶解不良之彼等。適宜醫藥活性成分包括(但不限於)鎮痛劑及抗發炎劑(例如，布洛芬、萘普生(naproxen)鈉、阿司匹林)、抗酸劑、驅蟲劑、抗心律不齊劑、抗細菌劑、抗凝劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、抗腹瀉劑、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、抗贅生物劑及免疫抑制劑、抗原生動物劑、抗風濕病劑、抗甲狀腺劑、抗病毒劑、抗焦慮劑、鎮靜劑、催眠劑及精神安定劑、 β -阻斷劑、心臟收縮劑、皮質類固醇、咳嗽抑制劑、細胞毒性劑、解充血劑、利尿劑、酶、抗帕金森氏病劑、胃腸劑、組胺受體拮抗

劑、脂質調節劑、局部麻醉劑、神經肌肉劑、硝酸鹽及抗心絞痛劑、營養劑、類鴉片鎮痛劑、抗驚厥劑(例如，丙戊酸)、口服疫苗、蛋白酶、肽及重組藥物、性激素及避孕藥、殺精劑、興奮劑及其組合。

【0020】於某些實施例中，含於膠囊中之活性劑可為期望遞送至小腸之任何醫藥或治療活性劑，例如，胰酶及其他蛋白水解酶、雙氯芬酸(diclofenac)、萘普生、阿司匹林、吲哚美辛(indomethacin)、奧美拉唑(omeprazole)、強心苷(cardiac glycoside)、具有鈉、鉀及鎂鹽之電解液製劑以及鈣及鐵製劑、比沙可啶(bisacodyl)製劑及丙戊酸。

【0021】於某些實施例中，該活性劑可為期望遞送至結腸之藥物，包括用於治療結腸疾病之藥物，例如5-ASA、類固醇(諸如氫化可的松(hydrocortisone)、布地奈德(budesonide))、瀉藥、奧曲肽(octreotide)、西沙必利(cisapride)、抗膽鹼能劑(anticholinergics)、鈣離子通道阻斷劑、5HT₃拮抗劑(諸如昂丹司瓊(ondansetron))及肽(諸如胰島素)。

【0022】於某些實施例中，適用於結腸遞送之活性劑為(但不限於)下列中之一或多者：抗感染劑，諸如抗生素及抗病毒劑；鎮痛劑及鎮痛劑組合；減食慾劑(anorexic)；驅蟲劑；抗關節炎劑；抗氣喘劑；抗驚厥劑；抗抑鬱劑；抗糖尿病劑；抗腹瀉劑；抗組胺劑；抗發炎劑；抗偏頭痛製劑；抗嘔吐劑；抗贅生物劑；抗帕金森氏病藥物；抗瘙癢劑；抗精神病劑；退熱劑；抗痙攣劑；抗膽鹼能劑；擬交感神經劑；黃嘌呤衍生物；心血管製劑，包括鉀及鈣離子通道阻斷劑、 β -阻斷劑、 α -阻斷劑及抗心律不齊劑；抗高血壓劑；利尿劑及抗利尿劑；血管舒張劑，包括一般冠狀動脈、外周及大腦；中樞神經系統刺激劑；血管收縮劑；咳嗽及感冒製劑，包括解充血劑；激素，諸如雌二醇(estradiol)及其他類固醇，包括皮質類

固醇；催眠劑；免疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；副交感神經阻滯劑；神經興奮劑；鎮靜劑；及鎮定劑；益生菌；抗癌劑(例如，結腸癌特異性抗癌劑或針對可利用適用於結腸吸收之抗癌劑全身治療之其他癌症類型之抗癌劑)。

【0023】 結腸癌抗癌劑之實例包括(不限於)安維汀(Avastin) (貝伐單抗(Bevacizumab))、貝伐單抗、伊立替康(Camptosar) (鹽酸伊立替康(Irinotecan))、卡培他濱(Capecitabine)、西妥昔單抗(Cetuximab)、賽拉姆(Cyramza) (雷莫蘆單抗(Ramucirumab))、樂沙啖(Eloxatin) (奧沙利鉑(Oxaliplatin))、愛必妥(Erbitux) (西妥昔單抗)、5-FU (氟尿嘧啶(Fluorouracil)注射液)、氟尿嘧啶注射液、伊匹單抗(Ipilimumab)、鹽酸伊立替康、凱特魯達(Keytruda) (派立珠單抗(Pembrolizumab))、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)鈣、朗斯氟(Lonsurf) (三氟尿苷(Trifluridine)及替吡嘧啶(Tipiracil)鹽酸鹽)、姆瓦西(Mvasi) (貝伐單抗)、納武單抗(Nivolumab)、歐狄沃(Opdivo) (納武單抗)、奧沙利鉑、帕尼單抗(Panitumumab)、派立珠單抗、雷莫蘆單抗、瑞戈非尼(Regorafenib)、斯蒂瓦爾加(Stivarga) (瑞戈非尼)、三氟尿苷及替吡嘧啶鹽酸鹽、維克替比(Vectibix) (帕尼單抗)、希羅達(Xeloda) (卡培他濱)、耶沃伊(Yervoy) (伊匹單抗)、紮爾特拉普(Zaltrap) (Ziv-阿柏西普(Aflibercept))、Ziv-阿柏西普及其任何組合。

【0024】 於一些實施例中，活性醫藥成分可選自(不限於)由以下組成之群：達比加群(dabigatran)、決奈達隆(dronedarone)、替格瑞洛(ticagrelor)、伊潘立酮(iloperidone)、伊伐卡托(ivacaftor)、米司他林(midostaurin)、阿西馬多林(asimadoline)、倍氯米松(beclomethasone)、

阿普司他(apremilast)、沙巴他濱(sapacitabine)、林賽替尼(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)、度骨化醇(doxercalciferol))、COX-2抑制劑(例如，塞來昔佈(celecoxib)、伐地昔佈(valdecoxib)、羅非昔佈(rofecoxib))、他克莫司(tacrolimus)、睪酮(testosterone)、魯比前列酮(lubiprostone)、其醫藥上可接受之鹽及其組合。

【0025】 於一些實施例中，劑型中之脂質可選自(但不限於)由以下組成之群：杏仁油、摩洛哥堅果油、鱷梨油、琉璃苣籽油、菜籽油、腰果油、蓖麻油、氫化蓖麻油、可可油、椰子油、菜油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、棒果油、大麻油、羥基化卵磷脂、卵磷脂、亞麻籽油、澳洲胡桃油、芒果脂、馬尼拉油、蒙剛果(mongongo)堅果油、橄欖油、棕櫚仁油、棕櫚油、花生油、山核桃油、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、葵花油、氫化植物油、胡桃油及西瓜籽油。其他油及脂肪可包括(但不限於)魚油(ω -3)、磷蝦油、動物或植物脂肪(例如，以其氫化形式)、游離脂肪酸及與C8-、C10-、C12-、C14-、C16-、C18-、C20-及C22-脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯、脂肪酸酯(如EPA及DHA 3)，及其組合。

【0026】 根據某些實施例，活性劑可包括降脂劑，包括(但不限於)他汀(statin) (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)、羅伐他汀(rosuvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin))、貝特(fibrate) (例如，氯

貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及吉非羅齊(gemfibrozil)、菸鹼酸、膽汁酸螯合劑、依替米貝(ezetimibe)、洛美他派(lomitapide)、植物甾醇(phytosterol)及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及前藥，上述任一者之混合物，及類似者。

【0027】 適宜營養活性劑可包括(但不限於) 5-羥基色胺酸、乙醯基L-肉毒鹼、 α 硫辛酸、 α -酮戊二酸、蜂產品、鹽酸甜菜鹼、牛軟骨、咖啡因、豆蔻酸鯨蠟酯、木炭、殼聚糖、膽鹼、硫酸軟骨素、輔酶Q10、膠原、初乳、肌酸、氰鈷胺(維生素812)、二甲胺基乙醇、富馬酸、鍺倍半氧化物、腺產品、葡糖胺HCl、硫酸葡糖胺、羥基丁酸甲酯、免疫球蛋白、乳酸、L-肉毒鹼、肝產品、蘋果酸、無水麥芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、甲基磺醯基甲烷、植物甾醇、吡啶甲酸、丙酮酸鹽、紅色酵母提取物、S-腺苷甲硫胺酸、硒酵母、鯊魚軟骨、可可鹼、硫酸氧鈣及酵母。

【0028】 適宜營養補充活性劑可包括維生素、礦物質、纖維、脂肪酸、胺基酸、草藥補充劑或其組合。

【0029】 適宜維生素活性劑可包括(但不限於)下列：抗壞血酸(維生素C)、維生素B、生物素、脂溶性維生素、葉酸、羥基檸檬酸、肌醇、礦物抗壞血酸、混合型生育酚、菸鹼酸(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(riboflavin)(維生素B2)、合成維生素、硫胺素(維生素B1)、生育三烯酚、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。

【0030】 適宜草藥補充活性劑可包括(但不限於)下列：山金車、越

桔、黑升麻、貓爪藤、甘菊、紫錐菊、月見草油、葫蘆巴、亞麻籽、野甘菊、大蒜油、薑、銀杏、人參、秋麒麟草、山楂、卡瓦胡椒(kava-kava)、甘草、奶薊草、車前草、蘿芙木、番瀉葉、大豆、聖約翰草(St. John's wort)、鋸棕櫚、薑黃、纈草。

【0031】 礦物質活性劑可包括(但不限於)下列：硼、鈣、螯合礦物質、氯化物、鉻、塗覆礦物質、鈷、銅、白雲石、碘、鐵、鎂、錳、礦物質預混料、礦物質產品、鋁、磷、鉀、硒、鈉、鈉、鈉、蘋果酸、丙酮酸鹽、鋅及其他礦物質。

【0032】 其他可能活性劑之實例包括(但不限於)抗組胺劑(例如，雷尼替丁(ranitidine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)及馬來酸右氯苯那敏)、非類固醇抗發炎劑(例如，阿司匹林、塞來昔佈、Cox-2抑制劑、雙氯芬酸、苯噁洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟佈芬(flubufen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)、普拉莫洛芬(pramoprofen)、穆羅洛芬(muroprofen)、三噁洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、胺洛芬(aminoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、佈氯酸(bucloxic acid)、吲哚美辛、蘇靈大(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)、奧克平酸(oxpinac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、二氟尼柳(diflunisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、伊索昔康

(isoxicam)、乙醯氯芬酸(aceclofenac)、阿洛普令(aloxiprin)、阿紮丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬、膽鹼水楊酸鎂、二氟尼柳、依託度酸(etodolac)、依託昔佈(etoricoxib)、費拉明(faislamine)、芬佈芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟比洛芬、布洛芬、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)、甲芬那酸(mefenamic acid)、安乃近(metamizole)、水楊酸甲酯、水楊酸鎂、納佈美通(nabumetone)、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、羥佈宗(oxyphenbutazone)、帕瑞昔佈(parecoxib)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、水楊酸水楊酯、蘇靈大、磺吡酮(sulfinpyrazone)、替諾昔康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、托美汀(tolmetin)、其醫藥上可接受之鹽及其混合物)及醋胺芬(acetaminophen)、抗催吐劑(例如，甲氧氯普胺(metoclopramide)、甲基納曲酮(methylnaltrexone))、抗癲癇劑(例如，苯妥英(phenytoin)、胺甲丙二酯(meprobamate)及硝基安定(nitrazepam))、血管舒張劑(例如，硝苯地平(nifedipine)、罌粟鹼(papaverine)、地爾硫卓(diltiazem)及尼卡地平(nicardipine))、抗咳嗽劑及祛痰劑(例如，磷酸可待因)、抗哮喘劑(例如，茶鹼)、抗酸劑、抗痙攣劑(例如，阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine))、抗糖尿病劑(例如，胰島素)、利尿劑(例如，依他尼酸(ethacrynic acid)、苧基氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗低血壓劑(例如，普萘洛爾(propranolol)、氯壓定(clonidine))、抗高血壓劑(例如，氯壓定、甲基多巴(methyldopa))、支氣管擴張劑(例如，沙丁胺醇(albuterol))、類固醇(例如，氫化可的松、曲安西龍(triamcinolone)、潑尼松(prednisone))、抗生素(例如，四環素

(tetracycline))、抗痔瘡藥、催眠藥、精神藥品、止瀉藥、黏液溶解劑、鎮靜劑、去充血劑(例如，偽麻黃鹼(pseudoephedrine))、瀉藥、維生素、興奮劑(包括食慾抑制劑，諸如苯丙醇胺)及大麻素，以及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及前藥。

【0033】 活性劑亦可為苯并二氮呋、巴比妥酸鹽、興奮劑或其混合物。術語「苯并二氮呋」係指能抑制中樞神經系統之苯并二氮呋及為苯并二氮呋之衍生物之藥物。苯并二氮呋包括(但不限於)阿普唑崙(alprazolam)、溴西洋(bromazepam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、氯拉卓酸(clorazepate)、地西洋(diazepam)、艾司唑崙(estazolam)、氟西洋(flurazepam)、哈拉西洋(halazepam)、凱他唑崙(ketazolam)、勞拉西洋(lorazepam)、硝西洋(nitrazepam)、奧沙西洋(oxazepam)、普拉西洋(prazepam)、誇西洋(quazepam)、替馬西洋(temazepam)、三唑崙(triazolam)，以及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物、前藥及混合物。可用作活性劑之苯并二氮呋拮抗劑包括(但不限於)氟馬西尼(flumazenil)以及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及混合物。

【0034】 術語「巴比妥酸鹽」係指衍生自巴比妥酸(2,4,6,-三側氧基六氫嘧啶)之鎮靜-催眠藥物。巴比妥酸鹽包括(但不限於)異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(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之鹽、水合物、溶劑化物、前藥及混合物。可用作活性劑之巴比妥酸鹽拮抗劑包括(但不限於)安非他明(amphetamine)以及其醫藥上可接受之鹽、水

合物、溶劑化物及混合物。

【0035】術語「興奮劑」包括(但不限於)安非他明，諸如右旋安非他明樹脂複合物、右旋安非他明、甲基苯丙胺、哌醋甲酯，以及其醫藥上可接受之鹽、水合物及溶劑化物及混合物。可用作活性劑之興奮劑拮抗劑包括(但不限於)苯并二氮呋，以及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及混合物。

【0036】根據本發明之劑型包含各種活性劑及其醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽包括(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、麩胺酸鹽及類似者；及金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及類似者；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽、鎂鹽及類似者；有機胺鹽，諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽及類似者。

【0037】如本文中所用，術語「治療上有效」及「有效量」係指產生所需治療結果所需之活性劑之量或投與其之速率。

【0038】如本文中所用，「殼」或「殼組合物」或「pH依賴性殼組合物」係指封裝填充材料之軟膠囊之殼。

【0039】如本文中所用，「習知pH依賴性聚合物」係指(但不限於)可以商標名稱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括(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、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯酯(PVAP)、藻酸鹽(諸如藻酸鈉及藻酸鉀)、硬脂酸及蟲膠。不認為果膠及果膠衍生物為習知pH依賴性聚合物。於一些實施例中，本發明之pH依賴性殼組合物不包含酸不溶性聚合物。換言之，於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物及pH依賴性軟膠囊「不含或實質上不含習知pH依賴性聚合物」。

【0040】 如本文中所用，「不含或實質上不含」係指包含小於約1重量%、小於約0.5重量%、小於約0.25重量%、小於約0.1重量%、小於約0.05重量%、小於約0.01重量%或0重量%之該組分之組合物。

【0041】 整篇本說明書及申請專利範圍所有提及重量%係指組分之重量相對於整個標的組合物之重量及亦可指定為w/w。

【0042】 如本文中所用，「填充材料」或「填充」係指藉由pH依賴性殼組合物封裝之組合物及含有至少一種醫藥活性成分。

【0043】 如本文中所用，「緩釋膠囊」或「緩釋軟膠囊」或「pH依賴性膠囊」或「pH依賴性軟膠囊」係指一旦將填充材料封裝於殼中且將膠囊乾燥，就具有延遲或pH依賴性之膠囊。於某些實施例中，此等術語可係指亦於乾燥後經固化之膠囊。於某些實施例中，不需要於乾燥後之另外處理步驟。於某些實施例中，不需要於固化後之另外處理步驟。

【0044】 如本文中所用，「約」係指 $\pm 10\%$ 之變化內之任何值，使得「約10」將包含9至11。如本文中所用，除非另有指定，否則「一(a/an)」或「該」係指一或多個。因此，例如，提及「一賦形劑」包含單一賦形劑以及兩種或更多種不同賦形劑之混合物，及類似者。

【0045】 除非本文中另有指定，否則本文中值之範圍之詳述僅意欲

用作個別提及落入該範圍內之各單獨值之速記法，及各單獨值併入本說明書中，如同本文中個別詳述其般。除非本文中另有指定或原本與上下文明確矛盾，否則本文中所述之所有方法可以任何適宜順序進行。

【0046】 本文中提供之任何及所有實例或示例性語言(例如，「諸如」)之使用僅意欲闡明某些材料及方法且不對範圍施加限制。本說明書中之語言不應解釋為指定任何非主張要素為所揭示材料及方法之實務必不可少。

【0047】 根據第一實施例，pH依賴性軟膠囊包含(a)填充材料及(b) pH依賴性殼組合物，其中該填充材料包含至少一種醫藥活性成分，其中該pH依賴性殼組合物包含明膠、右旋糖、pH依賴性材料(例如，低甲氧基果膠)及視情況可選之增塑劑。較佳地，該pH依賴性殼組合物不含另外pH依賴性聚合物。於某些實施例中，該pH依賴性軟膠囊或pH依賴性殼組合物經構造以於酸性介質(諸如，胃環境或模擬胃液環境)中保持完整(例如，持續至少約5小時、至少約4小時、至少約3小時、至少約2小時、至少約1小時及類似者之持續時間)，及於結腸(或模擬腸液環境)中於目標持續時間內(例如，至少約10分鐘後、至少約15分鐘後、至少約20分鐘後、至少約25分鐘後、至少約30分鐘後、至少約35分鐘後、至少約40分鐘後，或自約0分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者上至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者，或其中任何單值或子範圍)溶解/崩解。

【0048】 適宜填充材料包括至少一種醫藥活性成分及可根據已知方法製備。除了該至少一種醫藥活性成分外，適宜填充材料可包括另外填充

組分(諸如調味劑、甜味劑、著色劑及填料)或其他醫藥上可接受之賦形劑或添加劑(諸如合成染料及礦物氧化物)。醫藥活性成分及醫藥上可接受之賦形劑之適宜量可由一般技術者容易確定。

【0049】 於一實施例中，pH依賴性殼組合物中之明膠可包括單獨或組合使用之A型明膠、B型明膠、獸皮或皮膚明膠(例如，小牛皮、豬皮)及/或骨明膠(例如，小牛骨、豬骨)。於一個實施例中，該明膠為250布朗姆(Bloom)明膠。於另一實施例中，僅存在一種類型之明膠。於又一實施例中，該明膠為至少兩種類型之明膠之組合。於一實施例中，該pH依賴性殼組合物中之明膠之量為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%、自約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%，或其中任何單值或子範圍。

【0050】 於一個實施例中，該pH依賴性膠囊殼組合物包含右旋糖。於一實施例中，該pH依賴性膠囊殼組合物中之右旋糖之量為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0.05重量%或約0.1重量%至約0.4重量%或約0.5重量%，或其中任何單值或子範圍。

【0051】 可將右旋糖添加至緩釋膠囊殼中以減輕凝膠強度之潛在降低。亦可微調pH依賴性殼組合物中之右旋糖之量以達到緩釋軟膠囊之目

標溶解特性，例如，使緩釋軟膠囊溶解/崩解於胃腸道之特定位置中(例如，於結腸中)。於一個實施例中，微調pH依賴性殼組合物中之右旋糖之量以延遲緩釋軟膠囊之溶解直至其到達結腸及於結腸中達到目標溶解特性。例如，可微調pH依賴性殼組合物中之右旋糖之量以預防於酸性介質(例如，視情況與胃蛋白酶之0.1N HCl)中過早滲漏/破裂，同時控制於緩衝介質(例如，視情況與胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝液以模擬人類個體之結腸環境)中之溶解/崩解/破裂之時間。可將於緩衝階段之溶解/崩解/破裂時間控制為於至少約10分鐘後、於至少約15分鐘後、於至少約20分鐘後、於至少約25分鐘後、於至少約30分鐘後、於至少約35分鐘後、於至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘、約30分鐘中之任一者至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者，或其中任何單值或子範圍。可控制於酸性介質中之溶解/崩解/破裂時間以維持完整緩釋軟膠囊至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約45分鐘、至少約60分鐘、至少約90分鐘、至少約120分鐘或至少約150分鐘。

【0052】 不解釋為限制性，據信殼組合物中之右旋糖與明膠相互作用及引起明膠交聯。右旋糖之量對殼組合物之溶解性質之影響於實例中進一步說明。右旋糖於pH依賴性殼組合物中之濃度可係以有效量以提高凝膠強度，但是不高至使得其干擾膠囊之密封或產品性能之可製造性。

【0053】 於一些實施例中，該pH依賴性殼組合物可包含果膠，例如，低甲氧基果膠。於一實施例中，該果膠為具有低於50之酯化度之低甲酯(LM)果膠。於一些實施例中，該果膠為醯胺化果膠。於其他實施例中，該低甲氧基(LM)果膠為非醯胺化果膠。於某些實施例中，該果膠為

醯胺化果膠及非醯胺化果膠之組合。果膠之添加促進劑型之pH依賴性質。

【0054】劑型中之太多果膠可降低軟膠囊之凝膠強度，其繼而可不利影響軟膠囊之密封性。pH依賴性殼組合物中之太多果膠亦可增加殼組合物之黏度，使其自製造觀點挑戰或不可能加工。

【0055】因此，可將果膠以足夠高以形成緩釋劑型且同時足夠低以減輕凝膠強度之降低及減輕黏度增加之濃度添加至劑型中。

【0056】於一實施例中，該pH依賴性殼組合物中之果膠之量為基於乾膠囊殼組合物之總重量計約2重量%至約20重量%、約3重量%至約15重量%、約3重量%至約5.5重量%、約4重量%至約11重量%、約7重量%至約12重量%、約8重量%至約13重量%、或約5重量%至約10重量%，或其中任何單值或子範圍。

【0057】併入pH依賴性殼組合物中之果膠之酯化度可係低於約50%，或範圍可自約10%至約50%、約20%至約40%、或約25%至約35%。同樣，果膠可經醯胺化或未經醯胺化。

【0058】於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物包含穩定劑及/或包括結蘭膠之黏合劑。於某些實施例中，果膠與穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)之比率為約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。

【0059】於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物中之穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)之量為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%之穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)，或其中任何單值或子範圍。

【0060】於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物可具有範圍自約20,000 cP、約30,000 cP、約40,000 cP、約50,000 cP、約60,000 cP或約70,000 cP中之任一者至約80,000 cP、約90,000 cP、約100,000 cP、約110,000 cP、約120,000 cP、約130,000 cP、約140,000 cP或約150,000 cP中之任一者，或其中任何子範圍或單值之黏度。於一個實施例中，該pH依賴性殼組合物具有範圍自約100,000 cP至約130,000 cP、或約110,000 cP至約125,000 cP、或約115,000 cP、或約120,000 cP之黏度。該黏度係使用流變儀在60°C下量測，如於關於圖1之實例中進一步詳細描述。將凝膠質樣品(例如，本文中所述之pH依賴性殼組合物中之任一者之凝膠質樣品)裝載至流變儀之平臺，維持在60°C下。使盤在一定速度下旋轉以提供固定剪切速率。藉由量測剪切應力及剪切速率獲得黏度。

【0061】於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物可維持適用於可製造性之黏度，甚至於加熱老化至多約24小時、至多約48小時、至多約72小時、至多約96小時或至多約1週後。於某些實施例中，該pH依賴性殼組合物於加熱老化(至多約24小時、至多約48小時、至多約72小時、至多約96小時或至多約1週)後之黏度可(自在老化之前組合物之黏度值)降低至多約80%、至多約70%、至多約60%、至多約50%、至多約40%、至多約35%或至多約30%。

【0062】於一實施例中，該pH依賴性殼組合物中之增塑劑可包括甘油(glycerol/glycerin)、山梨糖醇及其組合。其他適宜增塑劑可包括(但不限於)糖醇增塑劑，諸如異麥芽(isomalt)、麥芽糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇、核糖醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露醇；或多元醇增塑劑，諸如二甘油、二丙二醇、至多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、三甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺；及其混合物。其他示例性增塑劑亦可包括(不限於)低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油、有機小分子、具有脂族羥基之低分子量聚醇、酯型增塑劑、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸酯型增塑劑及三乙酸甘油酯。此等增塑劑可包括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、乳酸山梨糖醇酯、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、聚山梨糖醇酯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。

【0063】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物中之增塑劑之量為基於乾膠囊殼組合物之總重量計約15重量%至約45重量%、約15重量%至約40重量%、約18重量%至約45重量%、約18重量%至約42重量%、約20重量%至約35重量%、約25重量%至約30重量%，或其中任何單值或子範圍。

【0064】 於某些實施例中，微調各種組分(例如，果膠、右旋糖、明膠、增塑劑)之量及各種組分之比率以控制軟膠囊跨各種pH範圍之溶解及/或崩解性質。

【0065】 例如，該pH依賴性殼組合物中之明膠與果膠w:w比率範圍可自約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1或約9:1中之任一者至約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中之任一者，或其中任何子範圍或單值。於某些實施例中，更低明膠與果膠w:w比率提供於酸性介質(例如，視情況與胃蛋白酶之0.1N HCl)中更穩定(若有，則更慢溶解)之pH依賴性殼組

約38%、約40%、約42%、約45%或約50%中之任一者之平衡相對濕度。平衡相對濕度(%)經定義為膠囊維持恆定總重量之濕度條件。其係使用維持在恆定濕度下之環境室使用飽和鹽溶液測定。

【0070】 於某些實施例中，本文中所述之pH依賴性殼組合物可具有範圍自約50 kg、約60 kg、約70 kg、約80 kg或約90 kg中之任一者至約100 kg、約110 kg、約120 kg、約130 kg、約140 kg或約150 kg中之任一者之爆裂強度。爆裂強度係使用質地分析儀測定。質地分析儀壓縮膠囊直至膠囊爆裂。使膠囊爆裂所需之力(單位kg)經定義為爆裂強度。

【0071】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物及該pH依賴性軟膠囊可不含或實質上不含習知pH依賴性聚合物及/或不含軟膠囊殼上之pH依賴性外包衣。

【0072】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物及該pH依賴性軟膠囊可包含二價陽離子鹽，諸如Ca⁺⁺ (例如，CaCl₂)或Mg⁺⁺ (例如，MgCl₂)。於另一實施例中，該pH依賴性殼組合物及該pH依賴性軟膠囊可不含或實質上不含二價陽離子鹽，諸如Ca⁺⁺ (例如，CaCl₂)或Mg⁺⁺ (例如，MgCl₂)。於另一實施例中，該pH依賴性殼組合物可不包含添加二價陽離子鹽，諸如Ca⁺⁺ (例如，CaCl₂)或Mg⁺⁺ (例如，MgCl₂)之步驟，除了可存在於其他組分中之某一量之二價陽離子鹽以外。

【0073】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物可視情況包含另外劑，諸如穩定劑或黏合劑(例如，結蘭膠)、著色劑、調味劑、甜味劑、填料、抗氧化劑、稀釋劑、pH改性劑或其他醫藥上可接受之賦形劑或添加劑，諸如合成染料及礦物氧化物。

【0074】 示例性適宜著色劑可包括(但不限於)顏料，諸如例如，白

色、黑色、黃色、藍色、綠色、粉紅色、紅色、橙色、紫色、靛藍色及棕色。於特定實施例中，劑型之顏色可指示其中含有之內容物(例如，一或多種活性成分)。

【0075】 示例性適宜調味劑可包括(但不限於)藉由通常藉由使用溶劑(諸如乙醇或水)提取原料(例如，動物或植物材料)之一部分獲得之「風味提取物」；藉由白花、果實、根等或自整株植物提取精油獲得之天然香精。

【0076】 可處於劑型中之另外示例性調味劑可包括(但不限於)呼吸清新化合物(如薄荷醇、綠薄荷及肉桂)、咖啡豆、其他風味或香料，諸如水果風味(例如，櫻桃、橙、葡萄等)，尤其用於口腔衛生之彼等，以及用於牙齒及口腔清潔之活化物(諸如第四銨鹼)。調味劑之效應可使用風味增強劑(如酒石酸、檸檬酸、香草醛或類似者)增強。

【0077】 示例性甜味劑可包括(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。人工甜味劑包括(例如)安賽蜜(acesulfame)及其各種鹽(諸如鉀鹽(以Sunett®可得))、阿力甜(alitame)、阿斯巴甜(aspartame) (以NutraSweet®及Equal®可得)、阿斯巴甜-安賽蜜之鹽(以Twinsweet®可得)、新橘皮苷二氫查爾酮、柚皮苷二氫查爾酮、二氫查爾酮化合物、紐甜、甜蜜素鈉、糖精及其各種鹽(諸如鈉鹽(以Sweet'N Low®可得))、甜葉菊、蔗糖之氯衍生物(諸如三氯蔗糖(以Kaltame®及Splenda®可得))及羅漢果苷。天然甜味劑包括(例如)葡萄糖、右旋糖、轉化糖、果糖、蔗糖、甘草甜素、甘草酸單銨(以商標名稱MagnaSweet®銷售)、甜葉菊(甜菊苷)、天然強化甜味劑(諸如Lo Han Kuo)、多元醇(諸如山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇及類似者)。

【0078】於一些實施例中，該pH依賴性殼組合物及/或該pH依賴性軟膠囊可於崩解/溶解測試中進行測試，該崩解/溶解測試於USP裝置II中利用在50 rpm之速度下之槳葉於酸性介質(例如，視情況與胃蛋白酶之pH 1.2 (0.1N HCl))，接著模擬結腸環境及/或腸液之緩衝介質(例如，視情況與胰酶(諸如約1%胰酶)之pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中進行。根據此實施例之pH依賴性軟膠囊可於酸性介質中保持完整持續至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時、或至少約5小時及可於至少約10分鐘後、於至少約15分鐘後、於至少約20分鐘後、於至少約25分鐘後、於至少約30分鐘後、於至少約35分鐘後、於至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者，或其中任何單值或子範圍於腸液及/或結腸環境中及/或於模擬腸液(諸如緩衝介質)中崩解。

【0079】雖然兩相溶解/崩解測試之緩衝介質具有pH 6.8，但是應注意，相似溶解/崩解特性可在具有約3.5或更高之pH之緩衝介質(視情況與胰酶)中達成。亦應注意，胃蛋白酶(於酸性介質中)及胰酶(於緩衝介質中)之存在或不存在為藥典方法所必需，但是本文中於某些實例中使用以模擬更佳擬似活體內條件之更侵略性環境。

【0080】於一些實施例中，可進行兩相崩解/溶解測試持續總計(包含酸性介質及緩衝介質二者)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。

【0081】 填充材料之封裝可以任何習知方式實現。作為實例，可使用旋轉模頭封裝。

【0082】 根據一實施例，pH依賴性軟膠囊係藉由包括下列步驟之方法製備：(a)製備填充材料，該填充材料包含至少一種醫藥活性成分；及(b)將步驟(a)之填充材料封裝於pH依賴性殼組合物中。根據步驟(b)之封裝方法可進一步包括藉由(例如)將明膠、右旋糖、果膠及視情況可選之增塑劑混合來製備pH依賴性殼組合物之子步驟。較佳地，其中該pH依賴性殼組合物不含另外pH依賴性聚合物(諸如習知pH依賴性合成聚合物)。

【0083】 亦可微調該pH依賴性殼組合物(如例如在旋轉模頭封裝期間使用)之帶厚度以控制最終pH依賴性軟膠囊之pH依賴性溶解特性。該pH依賴性殼組合物之帶厚度範圍可(但不限於)自約0.02英吋、約0.022英吋、約0.024英吋、約0.026英吋、約0.028英吋或約0.030英吋中之任一者至約0.032英吋、約0.034英吋、約0.036英吋、約0.038英吋、約0.04英吋、約0.042英吋、約0.044英吋或約0.050英吋中之任一者或其中任何子範圍或單值。

【0084】 於某些實施例中，該pH依賴性軟膠囊(例如，於封裝後)可經乾燥及視情況經固化。固化軟膠囊可在範圍自約25°C至約75°C、約25°C至約70°C、或約30°C至約60°C、或約35°C至50°C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，但是不高至使得將軟膠囊熔化。

【0085】 固化持續時間範圍可自約12小時至約168小時、約18小時至約120小時、約24小時至約72小時、約24小時、約48小時、約72小時、

或其中任何子範圍或單值。於一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行約24小時。於一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行約48小時。於一實施例中，軟膠囊之固化可在約40°C之溫度下進行約72小時。於某些實施例中，該固化可於空氣(關於氮氣或氧氣之含量或濕度無任何特定控制)中發生。於某些實施例中，該固化可在惰性條件(例如，於氮氣中)下發生。

【0086】 於一實施例中，用於製備pH依賴性軟凝膠之方法包括以下，基本上由以下組成，或由以下組成：a)製備本文中所述之填充材料中之任一者；b)將來自步驟a)之填充材料封裝於本文中所述之pH依賴性殼組合物中之任一者中(例如，經由旋轉模頭封裝)；c)將經封裝之pH依賴性軟膠囊乾燥(例如，藉由滾筒乾燥或於於籃中定期乾燥而不用滾轉)；及視情況d)根據本文中所述之固化條件中之任一者將pH依賴性軟膠囊固化。

【0087】 於某些實施例中，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。

【0088】 於某些實施例中，本文應區分提及之乾燥及固化。將本文中所述之緩釋軟膠囊乾燥之目的在於封裝後立即自緩釋軟膠囊移除過量水。因此，該等膠囊將係物理穩定。將本文中所述之緩釋軟膠囊固化之目的在於增強緩釋軟膠囊之緩釋性質。因此，乾燥步驟之存在與固化步驟不相同及類似地，固化步驟之存在與乾燥步驟不相同。

【0089】 於某些實施例中，具有本文中所述之pH依賴性殼組合物之緩釋軟膠囊係化學及物理穩定的。

【0090】 例如，其化學穩定性可藉由活性劑於填充材料中之含量(例

如，當填充材料包括魚油時，魚油成分之含量)來證明。於某些實施例中，填充材料成分之含量於儲存長達12個月、長達6個月、長達3個月或長達1個月(針對此等持續時間中之任一者，在環境條件下或在40°C及75%相對濕度之壓力條件下)後如與在儲存之前之原料相比實質上相似(或於規格內)。

【0091】 於某些實施例中，緩釋軟膠囊之物理穩定性可藉由膠囊於酸性介質中及於緩衝介質中之溶解特性來證明。例如，膠囊於酸性介質中及於緩衝介質中之溶解特性於儲存長達12個月、長達6個月、長達3個月或長達1個月(針對此等持續時間中之任一者，在環境條件下或在40°C及75%相對濕度之壓力條件下)後如與膠囊在儲存之前之溶解特性相比實質上相似(或於規格內)。

【0092】 術語「實質上相似」可係指特定值在對應比較值之約30%內、約25%內、約20%內、約15%內、約10%內、約5%內、或約1%內。百分比係基於比較值之面值計算。例如，可認為27分鐘至33分鐘之溶解時間範圍於30分鐘之比較溶解時間之10%內。

【0093】 於某些實施例中，本發明亦可關於一種使本文中所述之緩釋軟膠囊中之任一者穩定之方法。該方法可包括藉由將本文中所述之填充材料中之任一者(包含至少一種活性劑)封裝於本文中所述之pH依賴性殼組合物中之任一者中來保護本文中所述之填充材料中之任一者(例如，免於氧化或化學降解之另一潛在來源)。

【0094】 於某些實施例中，本文中所述之pH依賴性殼組合物產生穩健緩釋軟膠囊，其於酸性環境(例如，胃環境或模擬胃環境，諸如模擬胃酸，0.1N HCl視情況與胃蛋白酶)中具有幾乎沒有過早釋放填充材料持續

至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時或至少約5小時。例如，本文中所述之緩釋軟膠囊可於暴露於酸性環境中長達約150分鐘、長達約120分鐘、長達約105分鐘、長達約90分鐘、長達約75分鐘、長達約60分鐘、長達約45分鐘、長達約30分鐘、長達約15分鐘、長達約10分鐘、或長達約5分鐘後釋放基於酸性環境中之填充材料之總重量計至多約10重量%、至多約9重量%、至多約8重量%、至多約7重量%、至多約6重量%、至多約5重量%、至多約4重量%、至多約3重量%、至多約1重量%或0重量%之填充材料。

【0095】 於某些實施例中，固化本文中所述之緩釋軟膠囊(即，利用pH依賴性殼組合物封裝者)可減少或消除展示於酸性環境中於約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時或約5小時，或此等持續時間內之任何子範圍任何量後之過早釋放之膠囊數。例如，展示於酸性環境中過早釋放之固化膠囊數(於暴露於酸性環境中長達約5小時、長達約4小時、長達約3小時、長達約150分鐘、長達約120分鐘、長達約105分鐘、長達約90分鐘、長達約75分鐘、長達約60分鐘、長達約45分鐘、長達約30分鐘、長達約15分鐘、長達約10分鐘或長達約5分鐘後)可為佔批次中膠囊總數目之至多約30%、至多約25%、至多約20%、至多約15%、至多約10%、至多約5%、至多約3%、至多約2%、至多約1%或0%。

【0096】 相比之下，無固化下，展示於酸性環境中過早釋放之膠囊(具有相同組成)之數目(於暴露於酸性環境中長達約5小時、長達約4小時、長達約3小時、長達約150分鐘、長達約120分鐘、長達約105分鐘、

長達約90分鐘、長達約75分鐘、長達約60分鐘、長達約45分鐘、長達約30分鐘、長達約15分鐘、長達約10分鐘或長達約5分鐘後)可大於批次中膠囊總數之約2%、約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。

【0097】於某些實施例中，本文中所述之固化緩釋軟膠囊(即，利用pH依賴性殼組合物封裝者)可減少或消除自展示於酸性環境中(例如，於暴露於酸性環境中長達約5小時、長達約4小時、長達約3小時、長達約150分鐘、長達約120分鐘、長達約105分鐘、長達約90分鐘、長達約75分鐘、長達約60分鐘、長達約45分鐘、長達約30分鐘、長達約15分鐘、長達約10分鐘或長達約5分鐘後)之一些過早釋放之膠囊所釋放之填充材料之量。

【0098】例如，自展示於酸性環境中(例如，於暴露於酸性環境中至多約5小時、至多約4小時、至多約3小時、至多約150分鐘、至多約120分鐘、至多約105分鐘、至多約90分鐘、至多約75分鐘、至多約60分鐘、至多約45分鐘、至多約30分鐘、至多約15分鐘、至多約10分鐘或至多約5分鐘後)之一些過早釋放之固化膠囊所釋放之填充材料之量可為膠囊中之填充材料之總重量的至多約5重量%、至多約4重量%、至多約3重量%、至多約2重量%、至多約1重量%或0重量%。

【0099】相比之下，無固化下，自展示於酸性環境中(例如，於暴露於酸性環境中長達約5小時、長達約4小時、長達約3小時、長達約150分鐘、長達約120分鐘、長達約105分鐘、長達約90分鐘、長達約75分鐘、長達約60分鐘、長達約45分鐘、長達約30分鐘、長達約15分鐘、長達約10分鐘或長達約5分鐘後)過早釋放之膠囊(具有相同組成)所釋放之填充材

料之量可大於膠囊中之填充材料之總重量的約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約15重量%、或約20重量%。

【0100】 於某些實施例中，本文中所述之pH依賴性殼組合物產生穩健緩釋軟膠囊，其於酸性環境(例如，胃環境或模擬胃環境，諸如模擬胃酸，0.1N HCl視情況與胃蛋白酶)中保持完整持續至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時、或至少約5小時，但是於結腸環境(或其模擬環境，諸如pH 6.8緩衝介質視情況與胰酶)中於此結腸或模擬結腸環境中至少約10分鐘、至少約15分鐘、至少約20分鐘、至少約25分鐘、至少約30分鐘、至少約35分鐘、至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者上至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者，或其中任何單值或子範圍釋放基於填充材料之總重量計至少約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%之填充材料。

【0101】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物包含：(a)明膠，(b)右旋糖，(c) pH依賴性聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)，(d)增塑劑(例如，甘油、山梨糖醇及其組合)，及視情況可選之(e)穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)。此等組分之量及wt:wt比率可依照上文所述之值或範圍中之任一者。

【0102】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物基本上由以下組成：

(a)明膠，(b)右旋糖，(c) pH依賴性聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)，(d)增塑劑(例如，甘油、山梨糖醇、結蘭膠及其組合)，及視情況可選之(e)穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)。此等組分之量及wt:wt比率可依照上文所述之值或範圍中之任一者。

【0103】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物由以下組成：(a)明膠，(b)右旋糖，(c) pH依賴性聚合物(例如，果膠，諸如低甲氧基果膠)，(d)增塑劑(例如，甘油、山梨糖醇、結蘭膠及其組合)，及視情況可選之(e)穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)。此等組分之量及wt:wt比率可依照上文所述之值或範圍中之任一者。

【0104】 於一實施例中，該pH依賴性殼組合物包含：(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%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%、或自約0.15重量%至約0.25重量%、或自約0.2重量%至約0.4重量%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% pH依賴性聚合物(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%增塑劑，及視情況可選之(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%穩定劑及/或黏合劑(例

如，結蘭膠)。所有重量%係基於乾pH依賴性殼組合物之總重量計。

【0105】於一實施例中，該pH依賴性殼組合物基本上由以下組成：
(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%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%、或自約0.15重量%至約0.25重量%、或自約0.2重量%至約0.4重量%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% pH依賴性聚合物(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%增塑劑，及視情況可選之(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%穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)。所有重量%係基於乾pH依賴性殼組合物之總重量計。

【0106】於一實施例中，該pH依賴性殼組合物由以下組成：(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%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%、或自約0.15重量%至約0.25重量%、或自約0.2重量%至約0.4重量%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% pH依賴性聚合物(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%增塑劑，及視情況可選之(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%穩定劑及/或黏合劑(例如，結蘭膠)。所有重量%係基於乾pH依賴性殼組合物之總重量計。

實例

【0107】 本發明之特定實施例現將藉由參考下列實例證實。應瞭解，此等實例僅僅經由說明本發明揭示且不應認為以任何方式限制本發明之範圍。

實例1——右旋糖濃度對製造組合物之影響

【0108】 製備具有變化濃度之右旋糖之pH依賴性殼組合物以研究右旋糖濃度對組合物之可製造性之影響。該等pH依賴性殼組合物闡述於表1中。

表1——乾殼組合物

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

pH依賴性殼組合物中之右旋糖之變化量對在pH 6.8下破裂時間之影響係於表2中。

表2

組編號	右旋糖 (重量%)	在T = 0時之溶解結果		在T=6個月時之溶解結果	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)
1	0.01	通過 (完整持續2小時)	通過 (於8分鐘內破裂)	通過 (完整持續2小時)	於25分鐘內破裂
2	0.05	通過 (完整持續2小時)	通過 (於4分鐘內破裂)	通過 (完整持續2小時)	無破裂持續60分鐘
3	0.1	通過 (完整持續2小時)	通過 (於3分鐘內破裂)	通過 (完整持續2小時)	無破裂持續60分鐘
4	0.15	通過 (完整持續2小時)	通過 (於11分鐘內破裂)	通過 (完整持續2小時)	無破裂持續60分鐘
5	無	失敗 (於90分鐘內破裂)	N/A	通過 (完整持續2小時)	於28分鐘內破裂

【0109】 右旋糖為還原糖且據信其藉由引起明膠交聯與明膠相互作用。當明膠交聯時，其溶解度降低。顯示右旋糖使果膠軟膠囊於酸性介質中穩定(即，減少滲漏)。右旋糖亦可促進在緩衝介質下釋放之活性劑(維

生素、礦物質、補充劑或醫藥成分)之量以及活性劑於緩衝介質中之溶解時間。此就來自以下實例7中之表2之樣品3及4進行說明。

【0110】雖然表2顯示一些膠囊(例如，組2、3及4)於pH 6.8磷酸鹽緩衝液中不破裂持續60分鐘，但是在添加胰酶至緩衝介質中(據信其更佳地模擬活體內條件)後，該殼組合物於小於45分鐘內溶解，如下實例7中所示。

實例2——固化對膠囊釋放性質之影響

【0111】製備pH依賴性殼組合物以研究固化對膠囊之釋放性質之影響。該等pH依賴性殼組合物闡述於表3中。

表3——乾膠囊殼中之凝膠質調配物(單位重量%)

成分	批次1	批次2	批次3
非醯胺化果膠	7.0至12.0	8.0至12.0	8.0至12.0
右旋糖	0.02至0.10	0.10至1.0	0.10至1.0
甘油	28至45	28至45	28至45
明膠	45至65	45至65	45至65
水	8至15	8至15	8至15
總計	100	100	100
另外性質			
非醯胺化果膠重量與明膠重量比率	1:7	1:7.5	1:7.5
甘油重量與明膠重量比率	1:2	1:2	1:2
凝膠質黏度(cP)	115,000	121,000	121,000
在固化之前具有過早釋放之膠囊%	67%	42%	50%

【0112】現有市售產品展示於大量膠囊中之過早釋放，增加量之過早釋放之填充材料，及於一些實例中，幾乎100重量%之填充材料於10分鐘持續時間內於酸性介質中釋放。

【0113】考慮包衣軟膠囊，但是彼等於緩衝介質中不溶解達延長之

持續時間(長於約60分鐘及於一些實例中，長達120分鐘)。據信，於緩衝介質中之長久溶解表明，包衣軟膠囊將為非生物可利用的。此連同兩步驟製造過程之挑戰鼓勵探索pH依賴性殼組合物以形成無單獨包衣之緩釋軟膠囊。

【0114】 表3中闡述之pH依賴性殼組合物係用於形成果膠軟膠囊，其在一定程度上降低過早釋放之發生率及過早釋放之填充材料之量(如與現有市售產品相比)。

【0115】 然而，在固化之前，於各批次中之軟膠囊之顯著部分仍繼續展示填充材料於酸性環境(例如，0.1N HCl)中之一些過早釋放，如表3中於「在固化之前具有過早釋放之膠囊%」中所概述。測試來自各批次之約60至約72個膠囊以評估在固化之前具有過早釋放之膠囊%。

【0116】 於某些實施例中，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。於某些實施例中，大於10重量%之填充材料或小於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。

【0117】 如將於隨後實例中顯示，固化降低過早釋放之發生率，在過早釋放發生時所釋放之填充材料之量，及於一些實例中，完全地消除過早釋放。

【0118】 將果膠軟膠囊固化以增強其於酸性環境(例如，0.1N HCl)中之穩定性。將果膠軟膠囊包裝於紙箱(針對散裝)或高密度聚乙烯(HDPE)瓶中及放入加熱至40°C之烘箱中。不使用濕度控制。跨樣品之唯一變量為固化時間。批次1、2及3之固化研究結果概述於下表4中。

表4 —— 固化研究之結果

樣品	在固化之前	測試之膠囊數量	固化後溶解		
	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量(總膠囊之%)	pH 6.8緩衝液(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

【0119】 固化後之溶解係根據針對適用於未包衣腸軟膠囊之二階段腸溶解測試之USP腸測試方法評估。除非另有指定，否則酸性介質、緩衝介質、裝置及針對整個此描述之所有溶解測試之溶解測試條件係根據此二階段腸溶解測試進行。

【0120】 在50 rpm之槳葉速度下在37°C下使用具有槳葉之USP裝置II。酸性階段介質為0.1N HCl。緩衝階段介質為pH 6.8磷酸鹽緩衝液。針對維生素、礦物質、補充劑及/或營養產品，腸膠囊應於酸性介質中保持完整持續至少60分鐘以通過第一階段及於緩衝階段介質中於45分鐘內破裂以通過第二階段。針對醫藥產品，腸膠囊應於酸性介質中保持完整持續至少120分鐘以通過第一階段及於緩衝階段介質中於45分鐘內破裂以通過第二階段。

【0121】 在24小時、48小時、72小時、120小時、168小時及288小時時評估軟膠囊之固化。雖然本文中僅呈現至多72小時之資料。

【0122】 表5描述在固化之前及固化後，於酸性介質中按照USP腸測試標準在2小時結束時填充材料自批次3之果膠軟膠囊之過早釋放之量。

所釋放之填充材料之最大量為5%。批次3之果膠軟膠囊包含魚油(其包括二十二碳六烯酸(DHA)及二十碳五烯酸(EPA))於填充材料中。

表5 —— 批次3 – 按照USP腸測試標準填充材料於酸性介質(0.1N HCl)中之過早釋放之量

容器編號	在固化之前，於0.1N HCl中2小時後之溶解		於固化72小時後，於0.1N HCl中2小時後之溶解	
	% 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

【0123】 固化資料顯示，固化顯著減少或消除於酸性介質中填充材料自果膠膠囊之過早釋放，從而導致具有穩健腸性質之膠囊及高品質腸產品。

【0124】 應注意，於表5中測試之所有果膠軟膠囊於15分鐘內於pH 6.8緩衝液中溶解。

實例3——於具有胃蛋白酶之模擬胃液(SGF)中之腸溶解資料

【0125】 使具有表6A中概述之凝膠質配方之經固化果膠膠囊經受腸破裂測試，針對二階段腸溶解研究，使用SGF (0.1N HCl)與胃蛋白酶 (以模擬人類中之活體內條件)。

表6A——乾膠囊殼中之凝膠質調配物(單位重量%)

成分	批次4	批次5
非醃胺化果膠	7.0至11.0	8.0至13.0
右旋糖	0.02至0.08	0.02至0.08
甘油	18至42	18至42
明膠	45至65	45至65
水	8至15	8至15
總計	100	100

表6B——來自表6A之果膠軟膠囊於具有及不具有胃蛋白酶之酸性介質中之溶解

批次編號	0.1N HCl	0.1N HCl與胃蛋白酶
批次4	完整持續120分鐘	完整持續120分鐘
批次5	完整持續120分鐘	完整持續120分鐘

【0126】 當使用適宜殼組合物(例如，明膠與果膠比率)時，胃蛋白酶不影響果膠殼於0.1N HCl介質中之溶解。於表6A及6B中說明之批次4及5中，明膠與果膠w:w比率為7:1。不解釋為限制，據信，果膠軟凝膠係穩健及明膠-果膠網路係足夠強以抵擋胃蛋白酶之影響，如由果膠軟膠囊於0.1N HCl中，甚至在存在胃蛋白酶(其代表生物相關介質，與不包含酶之藥典方法不同)下保持完整持續120分鐘所證明。因此，據信，果膠軟膠囊於活體內亦將足夠穩健。

實例4——藉由改變明膠與果膠比率來調整果膠膠囊於腸介質中之破裂時間

【0127】 利用變化之明膠與果膠比率來製備果膠軟膠囊。各批次之組成概述於下表7B中。果膠膠囊於具有胃蛋白酶之SGF (0.1N HCl)中之

破裂時間隨著變化之明膠與果膠比率而變化，如下表7A中所概述。

表7A

批次編號	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	完整持續120分鐘
批次1	7:1	完整持續120分鐘

表7B——用於明膠-果膠比率研究之基於乾殼組合物之凝膠質配方(重量%)

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

【0128】 來自表7A之所有果膠軟膠囊於pH 6.8緩衝液中於45分鐘內破裂。表7A說明，果膠軟膠囊於酸性介質中之破裂時間可藉由改變明膠與果膠比率來調整。

實例5——軟凝膠帶厚度對果膠軟膠囊之腸性能之影響

【0129】 利用變化之帶厚度製備果膠軟膠囊。針對利用變化之帶厚度製造之批次之乾pH依賴性殼組合物之組成概述於下表8A中。評價於固化約72至96小時後，具有變化之帶厚度之果膠膠囊於SGF (0.1N HCl)中及於pH 6.8緩衝液中之溶解。結果概述於下表8B中。

表8A——用於帶厚度研究之基於乾殼組合物之凝膠質配方(重量%)

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

表8B——具有變化帶厚度之經固化果膠軟膠囊之溶解

批次編號	帶厚度 (英吋)	關於經固化果膠軟膠囊之溶解	
		0.1N HCl (120分鐘)	pH 6.8緩衝液 (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

【0130】 述於表8B中之溶解結果說明，具有範圍自0.028英吋至0.038英吋之帶厚度之果膠軟膠囊顯示於固化後穩健且顯示滿足醫藥產品及VMS (維生素、礦物質、補充劑)產品之腸標準。此厚度範圍不應解釋為限制。於某些實施例中，亦可利用更厚帶或更薄帶。

實例6——在老化時之pH依賴性殼組合物黏度

【0131】 果膠及明膠彼此相互作用以形成促進圖1中所示之凝膠質黏度顯著增加之網路。據信，果膠與明膠之間之相互作用促進膠囊殼組合物之緩釋性質。然而，如圖1中所見，該pH依賴性殼組合物之凝膠質之黏

度隨時間減少。黏度及降低%概述於下表9中。

【0132】 此實例及整篇描述中之黏度係使用流變儀(Thermo Fisher 之HAAKE Rheostress 6000)在60°C下量測。在環境條件下進行該等測試。將凝膠質樣品裝載至維持在60°C下之流變儀之平臺上。40 mm盤在0.1 Hz之頻率下振盪以提供固定剪切速率。藉由量測剪切應力及剪切速率獲得黏度。

表9——老化之pH依賴性殼組合物之黏度

	老化時間(小時)	黏度(cP)	自0小時之老化時間之黏度降低%
非醯胺化果膠	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%
醯胺化果膠	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%

【0133】 如自表9可見，於在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小時後非醯胺化果膠之黏度如與醯胺化果膠之黏度相比減少更小百分比。

【0134】 據信，黏度降低係由果膠及明膠之分子鏈長度之熱降解引起。儘管此黏度降低，但是pH依賴性殼組合物之凝膠質維持適用於可製造性及機械加工性之黏度，甚至於保持組合物於60°C下加熱中持續4天後。此外，利用老化凝膠製造之軟膠囊仍具有令人滿意之pH依賴性緩釋

性質。

實例7——在存在胰酶下右旋糖添加對於緩衝介質中之溶解時間之影響

【0135】 評價於pH依賴性殼組合物中具有變化右旋糖量之果膠軟膠囊於酸性介質(0.1N HCl, pH=1.2)中及於緩衝介質(具有1%胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中之溶解。根據於以上實例2中所述之兩步驟腸溶解測試評價此等果膠軟膠囊之溶解。結果概述於下表10中。

表10——右旋糖添加對於緩衝介質中之溶解時間之影響

組	右旋糖%		2階段溶解測試						
			V1	V2	V3	V4	V5	V6	Avg
F3 (40°C/75%RH)	0.10%	酸階段 (pH=1.2)	完整	完整	完整	N/A	N/A	N/A	完整
		緩衝階段 (pH=6.8) w/ 1%胰酶	25分鐘	23分鐘	29分鐘	N/A	N/A	N/A	25.7分鐘
F4 (40°C/75%RH)	0.15%	酸階段 (pH=1.2)	N/A	N/A	N/A	完整	完整	完整	完整
		緩衝階段 (pH=6.8) w/ 1%胰酶	N/A	N/A	N/A	43分鐘	39分鐘	35分鐘	39.0分鐘

【0136】 評價來自上表1及2 (實例1)之組3及4各者之三樣品及概述平均值。如表10中所見，來自組3之樣品(0.1重量%右旋糖含於pH依賴性殼組合物中)於酸性介質(0.1N HCl, pH 1.2)中保持完整持續120分鐘及於緩衝介質(具有1%胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中於約25.7分鐘(平均值)內破裂。來自組4之樣品(0.15重量%右旋糖含於pH依賴性殼組合物中)於酸性介質(0.1N HCl, pH 1.2)中保持完整持續120分鐘及於緩衝介質(具有1%胰酶之pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中於約39.0分鐘(平均值)內破裂。

【0137】 因此，如表10中所示，可微調pH依賴性殼組合物中之右旋糖之量以達到於具有胰酶之緩衝介質中之目標溶解/崩解/破裂時間。此可用於活性劑(諸如維生素、礦物質、補充劑或醫藥成分)之靶向結腸遞送。

實例8——果膠軟膠囊之化學穩定性

【0138】 下表11描述根據本文中所述實施例，於環境條件下及在40°C及75%相對濕度(RH)下儲存6個月後封裝於果膠pH依賴性殼組合物中之魚油之化學穩定性。可接受膠囊應具有EPA TG ≥ 160 mg/g，DHA TG ≥ 100 mg/g，過氧化物 ≤ 5 meq O₂/kg，對胺基苯甲醚 ≤ 20 ，於0.1N HCl (pH 1.2)中大於120分鐘之溶解時間，及於緩衝介質(pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中至多45分鐘之溶解時間。針對對照(魚油原料)、在環境條件下儲存6個月之緩釋果膠軟膠囊、及在40°C及75% RH下儲存6個月之緩釋果膠軟膠囊之此等參數之值概述於表11中。

表11——緩釋軟膠囊之化學穩定性

樣品 19PP-59批次 10	EPA TG (≥ 160 mg/g)	DHA TG (≥ 100 mg/g)	過氧化物 (≤ 5 meq O ₂ /kg)	對胺基苯 甲醚 (≤ 20)	溶解	
					0.1N HCl pH 1.2	pH 6.8磷酸 鹽緩衝液
魚油原料	172	124	0.9	11.0	N/A	N/A
在T=6個月時 環境	174	123	2.4	12.9	通過(完 整持續 120分鐘)	15分鐘
在T=6個月時 40°C/75%RH	174	123	2.5	14.8	通過(完 整持續 120分鐘)	25分鐘

【0139】 加速穩定性資料(概述於表11中)證實，根據實施例之抗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(在環境條件下以及在40°C及75% RH之壓力條件下) 6個月後過氧化物及對胺基苯甲

醜值及EPA及DHA檢定如與原料相比之無意義/實質相似性所證實。

實例9——丙戊酸果膠軟膠囊

【0140】 下表12A描述根據本文中所述實施例，在T=0時、於40°C及75%相對濕度(RH)下儲存3個月後(T=3個月)、及於40°C及75% RH下儲存6個月後(T=6個月)，封裝於果膠pH依賴性殼組合物(乾殼組合物之凝膠配方概述於表12B中)中之丙戊酸之溶解特性的穩定性。如表12A中所證實，於40°C及75% RH下儲存3個月後及於40°C及75% RH下儲存6個月後，pH依賴性殼組合物之溶解特性保持與T=0時之溶解特性實質上相似。

表12A –封裝於果膠pH依賴性殼組合物中之丙戊酸之溶解

批次編號	填充材料	T = 0		T = 3個月 40°C/75% RH		T = 6個月 40°C/75% RH	
		酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝階段 (pH 6.8磷 酸鹽緩衝 液)	酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝階段 (pH 6.8 磷 酸鹽緩衝 液)	酸階段 (0.1N HCl, pH 1.2)	緩衝階段 (pH 6.8 磷 酸鹽緩衝 液)
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12B——乾膠囊殼中之凝膠質調配物(單位重量%)

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

實例10——果膠軟膠囊之物理屬性

【0141】 具有本文中所述之pH依賴性殼組合物之緩釋軟膠囊係穩健，如基於下表13中所概述之物理屬性所證實。

表13 緩釋軟膠囊之物理屬性

參數	典型規格
澱濕氣率(%)	6至15
硬度(牛頓)	7至14
平衡相對濕度(%)	30至45
爆裂強度(kg)	60至120

[(0142)] 澱濕氣率係藉由乾燥失重法測定。將1至2 g pU依賴性膠囊澱組合物樣品放入105°C烘箱中持續17小時。記錄樣品之初始重量。於將樣品於烘箱中在105°C下乾燥17小時後，記錄樣品之最終重量。將根據以下方程式計算之失重%定義為澱濕氣率：

$$\%失重 = \frac{(\text{初始TWT}) - (\text{最終TWT})}{(\text{初始TWT})} \times 100\%$$

[(0143)] 膠囊硬度係使用硬度測試儀測定。將引起膠囊之2.0 mm變形所需之力(單位牛頓)定義為膠囊硬度。

[(0144)] 將平衡相對濕度(%)定義為膠囊維持恆定總重量之濕度條件。其係使用維持在恆定濕度下之環境室使用飽和鹽溶液測定。

[(0145)] 爆裂強度係使用質地分析儀測定。質地分析儀壓縮膠囊直至膠囊爆裂。使膠囊爆裂所需之力(單位kg)經定義為爆裂強度。

實例11 果膠及結菌膠緩釋軟膠囊之示例性組成

[(0146)] 製備包含果膠及結菌膠之組合之緩釋軟膠囊。基於乾澱組合物之調配物概述於下表14中。

表14——乾膠囊殼中之凝膠質調配物(單位重量%)

成分	批次15
果膠	7.0至10.5
右旋糖	0.02至0.5
甘油	15至25
明膠	35至50
山梨糖醇溶液	25至32
結蘭膠	0.1至2.0
水	6至15
總計	100

實例12——根據本文中所述實施例之凝膠質組合物之穩定性研究

【0147】 評價根據本文中所述實施例之凝膠質組合物之穩定性。製備含有各種含量之右旋糖之三種凝膠質。自該等凝膠質，製備含有1000 mg魚油之軟膠囊。將軟膠囊乾燥及包裝至HDPE瓶中，然後藉由感應密封。各凝膠質之配方(基於乾殼質量)闡述於表15中。如表15中所示，基本凝膠配方相同，其中右旋糖之量改變為0.05重量%、0.10重量%及0.15重量%。

表15——用於穩定性評價之凝膠質組合物

條項描述	19MC-03	19MC-02	19MC-05
	重量%	重量%	重量%
明膠	59.4	59.4	59.4
甘油	32.3	32.3	32.3
果膠	8.3	8.3	8.3
右旋糖	0.05	0.10	0.15
總計	100.05	100.10	100.15

【0148】 將包裝於HDPE瓶中之所有三個批次之軟膠囊放入40°C/75%相對濕度穩定性室中。在3及6個月時間點取出樣品及測試。在

穩定性測試期間，添加酶，之後開始緩衝階段。穩定性及測試結果概述於表16A至16D中。結果顯示，含有約0.05重量%至約0.10重量%之量之右旋糖之調配物在加速條件下在約6個月時維持穩定性。當包含胰酶時，含有0.15重量%之右旋糖之調配物顯示在加速條件下在6個月時之良好穩定性。

表16A——表15中所述之軟膠囊調配物在0及1個月時之穩定性

批次編號	右旋糖 重量%	T = 0		T = 1個月 40°C/75% RH	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	通過 (完整持續2 小時)	通過 (於4分鐘內破 裂)	通過 (完整持續2小 時)	通過 (於10分鐘內破 裂)
19MC-02	0.10	通過 (完整持續2 小時)	通過 (於3分鐘內破 裂)	通過 (完整持續2小 時)	通過 (於4分鐘內破 裂)
19MC-05	0.15	通過 (完整持續2 小時)	通過 (於11分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小 時)	通過 (於15分鐘內破 裂)

表16B——表15中所述之軟膠囊調配物在0及3個月時之穩定性

批次編號	右旋糖 重量%	T = 0		T = 3個月 40°C/75% RH	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	通過 (完整持續2小 時)	通過 (於4分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小 時)	通過 (於24分鐘內 破裂)
19MC-02	0.10	通過	通過	通過	通過

批次編號	右旋糖 重量%	T = 0		T = 3個月 40°C/75% RH	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)
		(完整持續2小時)	(於3分鐘內 破裂)	(完整持續2小時)	(於12分鐘內 破裂)
19MC-05	0.15	通過 (完整持續2小時)	通過 (於11分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小時)	失敗 (於60分鐘內 不破裂)

表16C——表15中所述之軟膠囊調配物在0及6個月時之穩定性

批次編號	右旋糖 重量%	T = 0		T = 6個月 40°C/75% RH	
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)
19MC-03	0.05	通過 (完整持續2小時)	通過 (於4分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小時)	失敗 (於60分鐘內 不破裂)
19MC-02	0.10	通過 (完整持續2小時)	通過 (於3分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小時)	失敗 (於60分鐘內 不破裂)
19MC-05	0.15	通過 (完整持續2小時)	通過 (於11分鐘內 破裂)	通過 (完整持續2小時)	失敗 (於60分鐘內 不破裂)

表16D——表15中所述之軟膠囊調配物在胰酶下在0及6個月時之穩定性

批次編號	右旋糖 重量%	T = 0		T = 6個月 40°C/75% RH		
		酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (pH 6.8)	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (1%胰酶 pH 6.8)	緩衝階段 (1%胰酶 pH 8.5)
19MC-03	0.05	通過	通過	通過	通過	N/A

		(完整持續2小時)	(於4分鐘內破裂)	(完整持續2小時)	(於26分鐘內破裂)	
19MC-02	0.10	通過 (完整持續2小時)	通過 (於3分鐘內破裂)	N/A	N/A	N/A
19MC-05	0.15	通過 (完整持續2小時)	通過 (於11分鐘內破裂)	通過 (完整持續2小時)	通過 (於39分鐘內破裂)	通過 (於22分鐘內破裂)

【0149】 表17概述在環境條件下儲存2年之軟膠囊之穩定性結果。

表17——軟膠囊在環境條件下之穩定性結果

批次編號	T = 24個月 環境條件		
	酸階段 (0.1N HCl)	緩衝階段 (1%胰酶pH 6.8)	緩衝階段 (1%胰酶 pH 8.5)
19MC-03	通過	通過	通過
	(完整持續2小時)	(於18分鐘內破裂)	(於11分鐘內破裂)
19MC-05	通過	通過	通過
	(完整持續2小時)	(於23分鐘內破裂)	(於13分鐘內破裂)

【0150】 如表17中所示，含有約0.05重量%至約0.1重量%之右旋糖之調配物在室溫條件下2年具有良好穩定性。總之，各種量之右旋糖之添加改善果膠軟膠囊之腸性質之穩健性，其提供達成某些藥物分子之結腸遞送之可能性。

【0151】 為了簡單解釋，本發明之方法之實施例經描繪及描述為一系列動作。然而，根據本發明之動作可以各種順序及/或同時發生，及具有本文中未呈現及描述之其他動作。此外，並非可需要所有說明之動作來實施根據所揭示標的之方法。此外，熟習此項技術者應理解及瞭解，該等方法或者可表示為經由狀態圖之一系列相關狀態或事件。

【0152】 於以上描述中，闡述許多具體細節(諸如具體材料、尺寸、製程參數等)以提供對本發明之徹底理解。該等特定特徵、結構、材料或特性可以任何適宜方式組合於一或多個實施例中。本文中使用的詞語「實例」或「示例性」意指用作實例、情況或說明。本文中描述為「實例」或「示例性」之任何態樣或設計不一定解釋為較之其他態樣或設計更佳或有利。而是，詞語「實例」或「示例性」之使用意欲以具體方式表示概念。如本申請案中所用，術語「或」意在意指包含「或」，而非排除「或」。即，除非另有指定，或自上下文明確，否則「X包含A或B」意在意指天然包含排列中之任一者。即，若X包含A；X包含B；或X包含A及B二者，則在上述情況中之任一者下滿足「X包含A或B」。整篇本說明書提及「一實施例」、「某些實施例」或「一個實施例」意指結合該實施例所述之特定特徵、結構或特性包含於至少一個實施例中。因此，短語「一實施例」、「某些實施例」或「一個實施例」於整篇本說明書之各種地方中之出現不一定全部係指相同實施例。

【0153】 已參考其特定示例性實施例描述本發明。因此，認為說明書及圖示為說明性而非限制意義。除了本文中所示及所述彼等以外之本發明之各種修改將對熟習此項技術者變得顯然及意欲落入隨附申請專利範圍之範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種緩釋軟膠囊，其包含：

(a) 一填充材料；及

(b) 一pH依賴性殼組合物，

其中該填充材料包含至少一種醫藥活性成分，

其中該pH依賴性殼組合物包含明膠、果膠及右旋糖，及

其中該pH依賴性殼組合物於結腸環境中溶解/崩解/破裂。

【請求項2】

如請求項1之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物進一步包含一增塑劑。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該果膠為低甲氧基果膠。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該果膠係選自由醯胺化果膠、非醯胺化果膠及其組合組成之群。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物重量計約40重量%至約80重量%之明膠。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物重量計約2重量%至約20重量%之果膠。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物重量計約0.01重量%至約4重量%之右旋糖。

【請求項8】

如請求項2至7中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物重量計約15重量%至約40重量%之增塑劑。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，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。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該明膠係選自由魚膠、皮膠、骨膠及其混合物組成之群。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該果膠為非醯胺化果膠。

【請求項12】

如請求項2至11中任一項之緩釋軟膠囊，其中該增塑劑係選自由甘油、山梨糖醇及其組合組成之群。

【請求項13】

如請求項12之緩釋軟膠囊，其中該增塑劑為甘油。

【請求項14】

如請求項5之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾

pH依賴性殼組合物之總重量計自約45重量%至約75重量%之明膠。

【請求項15】

如請求項14之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物之總重量計自約45重量%至約65重量%之明膠。

【請求項16】

如請求項6之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性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依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性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至17中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物之總重量計自約20重量%至約35重量%之增塑劑。

【請求項19】

如請求項18之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物之總重量計自約25重量%至約30重量%之增塑劑。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物包含基於該乾pH依賴性殼組合物之總重量計自約0.05重量%至約3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依賴性殼組合物包含基於該乾

pH依賴性殼組合物之總重量計自約0.1重量%至約2重量%之右旋糖。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之緩釋軟膠囊，其中基於一溶解/崩解測試，該膠囊於腸環境中在至少約10分鐘後、至少約15分鐘後、至少約20分鐘後、至少約25分鐘後、至少約30分鐘後、至少約35分鐘後、至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者上至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者溶解/崩解，該溶解/崩解測試於USP裝置II中利用在50 rpm之速度下之槳葉於pH 6.8磷酸鹽緩衝液中視情況利用胰酶進行。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之緩釋軟膠囊，其中基於一溶解/崩解測試，該膠囊於酸性介質中在至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時或至少約5小時內溶解/崩解，該溶解/崩解測試於USP裝置II中利用在50 rpm之速度下之槳葉於0.1N HCl中視情況利用胃蛋白酶進行。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其不含有另外pH依賴性聚合物。

【請求項25】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物具有自約110,000 cP至約125,000 cP範圍之黏度。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物具有自約2:1至約20:1或自約6:1至約18:1範圍之明膠與果膠w:w比率。

【請求項27】

如前述請求項中任一項之緩釋軟膠囊，其中該pH依賴性殼組合物具有自約5:1至約1:5範圍之增塑劑與明膠w:w比率。

【請求項28】

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) 製備包含活性劑之一填充材料；及
- (b) 將該填充材料用一pH依賴性殼組合物封裝。

【請求項29】

如請求項28之方法，其進一步包括將該經封裝之緩釋軟膠囊乾燥。

【請求項30】

如請求項28至29中任一項之方法，其進一步包括將該緩釋軟膠囊固化。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中固化在自約25°C至約75°C、自約30°C至約60°C或自約35°C至約60°C範圍之溫度下發生。

【請求項32】

如請求項30至31中任一項之方法，其中該固化發生持續自約12小時至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小時範圍之持續時間。

【請求項33】

如請求項28至32中任一項之方法，其進一步包括製備該pH依賴性殼組合物。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中製備包括將一明膠、右旋糖、果膠及視情況可選之增塑劑混合以形成一pH依賴性殼組合物帶。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該pH依賴性殼組合物帶具有自約0.020英吋至約0.050英吋範圍之厚度。

【請求項36】

一種微調包含封裝於一pH依賴性殼組合物中之一填充材料之一緩釋軟膠囊之pH依賴性溶解特性的方法，該方法包括調整果膠及右旋糖於該pH依賴性殼組合物中之量以達到於酸性介質及/或緩衝介質中之一目標pH依賴性溶解特性。

【請求項37】

如請求項36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38】

如請求項36至37中任一項之方法，其進一步包括調整該pH依賴性殼組合物中之明膠與果膠之wt:wt比率。

【請求項39】

如請求項36至38中任一項之方法，其進一步包括調整右旋糖於該pH依賴性殼組合物中之量。

【請求項40】

如請求項36至39中任一項之方法，其進一步包括調整該pH依賴性殼組合物之帶厚度。

【請求項41】

一種治療病況之方法，其包括向有需要個體投與如請求項1至27中任一項之緩釋軟膠囊。

【請求項42】

一種降低打嗝發生率之方法，其包括向有需要個體投與包含以下之緩釋軟膠囊：

(a) 一填充材料；及

(b) 一 pH依賴性殼組合物，

其中該填充材料包含至少一種醫藥活性成分，

其中該pH依賴性殼組合物包含明膠、果膠及右旋糖，及

其中該pH依賴性殼組合物於結腸環境中溶解/崩解/破裂。

【請求項43】

如請求項42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44】

如請求項42至43中任一項之方法，其中基於溶解/崩解測試，該緩釋軟膠囊於酸性介質中在至少約15分鐘、至少約30分鐘、至少約1小時、至少約2小時、至少約3小時、至少約4小時或至少約5小時內溶解/崩解，該溶解/崩解測試於USP裝置II中利用在50 rpm之速度下之槳葉於0.1N HCl中視情況利用胃蛋白酶進行。

【請求項45】

如請求項42至44中任一項之方法，其中基於一溶解/崩解測試，該緩釋軟膠囊於腸環境中在至少約10分鐘後、至少約15分鐘後、至少約20分鐘後、至少約25分鐘後、至少約30分鐘後、至少約35分鐘後、至少約40分鐘後，或自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘中之任一者上至約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘、約55分鐘、約60分鐘、約75分鐘或約90分鐘中之任一者溶解/崩解，該溶解/崩解測試於USP裝置II中利用在50 rpm之速度下之槳葉於pH 6.8磷酸鹽緩衝液中視情況利用胰酶進行。

【請求項46】

如請求項1至27中任一項之緩釋軟膠囊，其進一步包含習知pH依賴性聚合物。

【請求項47】

如請求項1至27中任一項之緩釋軟膠囊，其中該緩釋軟膠囊實質上不包含或不包含習知pH依賴性聚合物。

【請求項48】

一種緩釋軟膠囊，其包含：

- (a) 一填充材料；及
- (b) 一 pH依賴性殼組合物，

其中該填充材料包含至少一種醫藥活性成分，

其中該pH依賴性殼組合物包含明膠、pH依賴性聚合物及右旋糖，

及

其中該pH依賴性殼組合物於結腸環境中溶解/崩解/破裂。

【請求項49】

一種將藥物遞送至患者之結腸之方法，其包括口服投與包含以下之緩釋軟膠囊：

(a) 一填充材料；及

(b) 一 pH 依賴性殼組合物，

其中該填充材料包含至少一種醫藥活性成分，

其中該 pH 依賴性殼組合物包含明膠、pH 依賴性聚合物及右旋糖。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中至少80%之該醫藥活性成分經遞送至結腸。

【請求項51】

如請求項49之方法，其中至少85%之該醫藥活性成分經遞送至結腸。

【請求項52】

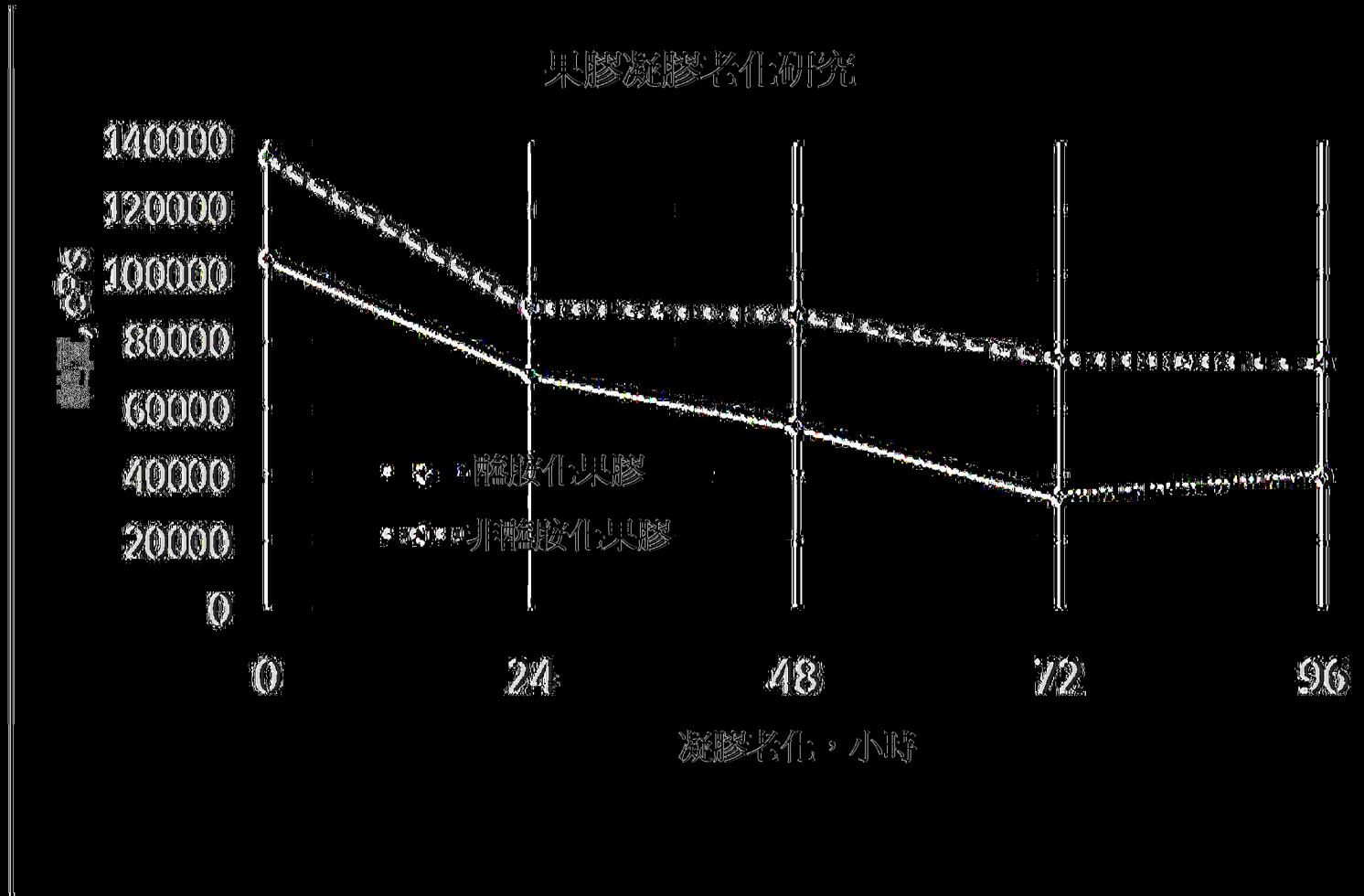
如請求項49之方法，其中至少90%之該醫藥活性成分經遞送至結腸。

【請求項53】

如請求項49之方法，其中至少95%之該醫藥活性成分經遞送至結腸。

【請求項54】

如請求項49之方法，其中至少99%之該醫藥活性成分經遞送至結腸。



(圖1)