



(21) 申請案號：111125368 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 06 日
 (51) Int. Cl. : A61K9/56 (2006.01) A61K9/48 (2006.01)
 (30) 優先權：2021/07/06 美國 63/218,579
 (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：舒庫魯 卡魯納卡 SUKURU, KARUNAKAR (US)；方 奇 FANG, QI (US)；李海
 濤 LI, HAITAO (CN)；基納迪歐斯 亞里斯 GENNADIOS, ARIS (US)
 (74) 代理人：陳長文
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：1 共 42 頁

(54) 名稱

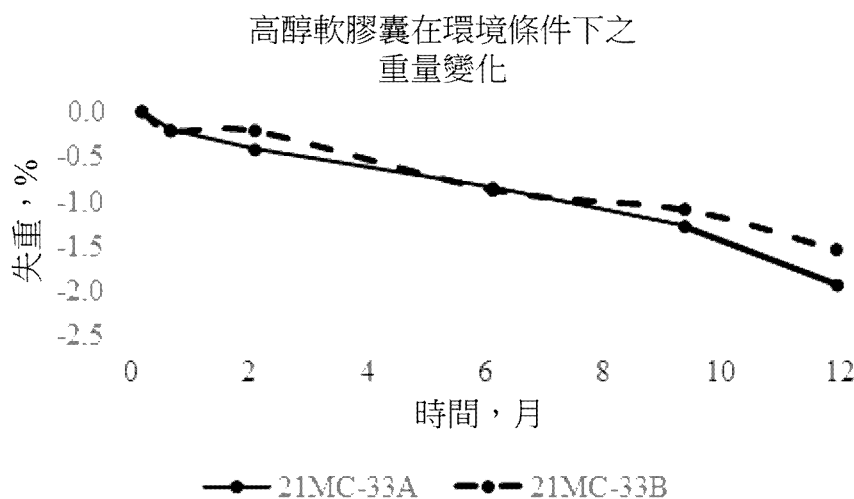
軟膠囊

(57) 摘要

本發明提供一種可與包含一高醇含量之一填充組合物一起使用之軟膠囊。該軟膠囊包含一殼組合物，該殼組合物包含一成膜聚合物及一增塑劑。該填充組合物包含至少約 20 wt% 醇。在環境條件下儲存 30 天、90 天、6 個月、9 個月或 12 個月之後，該軟膠囊具有小於約 10% 之一失重變化。

A softgel capsule is provided which can be used with a fill composition including a high alcohol content. The softgel capsule includes a shell composition including a film forming polymer and a plasticizer. The fill composition includes at least about 20 wt% alcohol. The softgel capsule has a weight loss change of less than about 10% after 30 days, 90 days, 6 months, 9 months or 12 months storage at ambient conditions.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

軟膠囊

【英文發明名稱】

SOFTGEL CAPSULE

【中文】

本發明提供一種可與包含一高醇含量之一填充組合物一起使用之軟膠囊。該軟膠囊包含一殼組合物，該殼組合物包含一成膜聚合物及一增塑劑。該填充組合物包含至少約20 wt%醇。在環境條件下儲存30天、90天、6個月、9個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【英文】

A softgel capsule is provided which can be used with a fill composition including a high alcohol content. The softgel capsule includes a shell composition including a film forming polymer and a plasticizer. The fill composition includes at least about 20 wt% alcohol. The softgel capsule has a weight loss change of less than about 10% after 30 days, 90 days, 6 months, 9 months or 12 months storage at ambient conditions.

【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】

軟膠囊

【英文發明名稱】

SOFTGEL CAPSULE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於囊封包括醇之一填充組合物之軟膠囊。更具體而言，本發明係關於一種用於囊封包括例如至少約20 wt%醇之一填充組合物之軟膠囊。

【先前技術】

【0002】 醇係見於各種醫藥產品及個人護理產品，諸如消毒劑中之一常見成分。在醫藥產品中，乙醇通常用於溶解活性醫藥成分且用來增強醫藥產品之生物利用度。在個人護理產品中，醇通常用作手用消毒劑凝膠中之一消毒劑。

【0003】 存在其中製備醫藥產品及個人護理產品之大量劑型。軟明膠膠囊(簡稱為液體凝膠或軟膠囊)係與例如片劑、硬明膠膠囊及液體之傳統劑型相比可提供明顯優勢之一獨特藥物遞送系統。一軟膠囊係通常具有一液體或半固體填充物之氣密密封、一體式膠囊。該軟膠囊通常包含兩種主要組分：殼組合物及填充組合物。一實例性殼組合物可包括諸如明膠之一成膜聚合物。填充組合物可包含各種各樣的媒劑且可為例如一溶液或一懸浮液。

【0004】 通常，一軟膠囊利用一醇來溶解一醫藥產品。已發現，在一軟膠囊之填充組合物中具有醇對於製備適於商業化之一穩定產品而言係

具挑戰性的。最近，由於持續的COVID-19大流行，存在對一次性醇基手用消毒劑之一高需求。當前一次性劑量手用消毒劑係使用塑膠或塑膠/鋁層壓膜囊來包裝以防止失醇。然而，此等包裝材料因為其等不可生物降解而帶來環境問題。此項技術繼續需要一種適於含有填充組合物之醇及環境友好且可接受的醇基產品包裝之軟膠囊。

【發明內容】

【0005】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種軟膠囊，其包括一填充組合物，該填充組合物包括醇。

【0006】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種軟膠囊，其包括一填充組合物，該填充組合物包括溶解於醇中之一活性劑。

【0007】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種軟膠囊，其包括一填充組合物，該填充組合物包括一消毒劑(例如，一手用消毒劑)。

【0008】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種製備如本文中所揭示之一軟膠囊之方法。

【0009】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種用如本文中所揭示之一軟膠囊治療一疾病或病症之方法。

【0010】 本發明之某些實施例之一目的係提供一種用本文中所揭示之一軟膠囊之一填充組合物對一表面(例如，一身體表面)進行消毒之方法。

【0011】 本發明之某些實施例可滿足本發明之上述目的之一或多者及其他目的。

【0012】 在某些實施例中，本發明係關於一種軟膠囊，其包括：一殼，其包括一成膜聚合物及一增塑劑；及一填充組合物，其包括至少約20

wt%醇。

【0013】 在某些實施例中，本發明係關於一種軟膠囊，其包括：一殼，其包括一成膜聚合物及一增塑劑；及一填充組合物，其包括至少約20 wt%醇，其中在環境條件下儲存30天、90天、6個月、9個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【0014】 在某些實施例中，本發明係關於一種治療一疾病或病症之方法，該方法包括將包括如本文中所揭示之一活性劑之一軟膠囊投與需要其之一受試者或患者。

【0015】 在某些實施例中，本發明係關於一種製備如本文中所揭示之一軟膠囊之方法，該方法包括在包括一成膜聚合物及一增塑劑之一殼中囊封包括至少約20 wt%醇之一填充組合物。

【0016】 在某些實施例中，本發明係關於一種對一表面進行消毒之方法，該方法包括自本文中所揭示之一軟膠囊施配一醇組合物及將該組合物施用至該表面。

【圖式簡單說明】

【0017】 本發明在隨附圖式之圖中以實例而非限制之方式進行繪示。

【0018】 圖1係繪示實例5之失重結果之一曲線圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0019】 本申請案主張2021年7月6日申請之美國臨時申請案第63/218,579號之優先權，該案之全部內容之全文以引用的方式併入。

【0020】 下文所闡述之詳細描述意欲於僅僅作為對本發明之目前較

佳實施例之一描述，且並非意欲於表示其中可構建或利用本發明之唯一形式。該描述結合所闡釋實施例闡述實施本發明之功能、構件及方法。然而，應理解，相同或等效功能及特徵可藉由亦意欲於涵蓋於發明申請專利範圍之精神及範疇內之不同實施例而實現。

【0021】 如本文中所使用，單數形式「一」、「一個」及「該」包含複數指涉物，除非內文另有清楚地指示。因此，例如，對「一活性醫藥成分」之引用包含單種活性醫藥成分以及兩種或更多種不同活性醫藥成分之一混合物，且對「一賦形劑」之引用包含單種賦形劑以及兩種或更多種不同賦形劑之一混合物，及類似者。

【0022】 如本文中所使用，與一量測量有關之術語「約」指代該量測量之正常變動，如一般技術者在進行量測及運用與量測之目的及量測設備之精度相稱之護理位準時所預期。在某些實施例中，術語「約」包含所列數字 $\pm 5\%$ ，使得「約10」將包含自9.5至10.5。

【0023】 除非本文中另有指示，否則本文中之值範圍之列舉僅僅意欲於用作個別地提及落入該範圍內之各單獨值之一速記方法，且各單獨值宛如其被個別地列舉於本文中般併入說明書中。除非本文中另有指示或以其他方式與內文明顯矛盾，否則本文中所描述之所有方法可以任何合適順序執行。

【0024】 本文中所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如，「諸如」)之使用僅僅意欲於闡明特定材料及方法且不對範疇構成限制。說明書中之任何語言皆不應被解釋為指示任何未主張元素對於所揭示材料及方法之實踐而言係必不可少的。

【0025】 如本文中所使用，術語「活性劑」、「活性成分」、「活性醫

藥成分」、「API」及「藥物」指代意欲於產生治療、預防或其他預期效果之任何材料，無論是否出於彼目的而被政府機構批准。關於特定試劑之此等術語包含所有醫藥上活性劑、其等所有醫藥上可接受鹽、複合物、立體異構體、結晶形式、共晶體、醚、酯、水合物、溶劑化物及其等混合物，其中該形式係醫藥上活性。

【0026】 如本文中所使用，「殼」或「殼組合物」指代囊封一填充材料之一軟膠囊之殼。

【0027】 如本文中所使用，「填充材料」或「填充物」指代由殼囊封之組合物。

【0028】 如本文中所使用，「環境條件」指代自15.0°C (59°F)至30.0°C (86°F)之一溫度範圍及20%至50%之一相對濕度範圍。

【0029】 在某些實施例中，本發明係關於一種可與具有一高醇含量(例如，大於約20%)之一填充物一起使用之軟膠囊。在某些實施例中，該軟膠囊可為球形的、橢圓形的、長方形的或扭曲的。在某些實施例中，在環境條件下儲存30天、90天、6個月、9個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【0030】 在一些實施例中，該殼可包含一成膜聚合物及視情況一增塑劑。該成膜聚合物可為一動物性聚合物、非動物性聚合物或其等組合。該動物性聚合物可包含明膠。該殼組合物中之明膠可包含(但不限於)單獨或組合使用之A型明膠、B型明膠、皮明膠、魚明膠、豬明膠及/或骨明膠。在一實施例中，該明膠係A型中至高布倫明膠。在一實施例中，該明膠係B型中至高布倫明膠。中布倫係指布倫自約70克至約160克。高布倫係指布倫約175克或以上，或自約175克至約300克。在一項實施例中，該

明膠係250布倫明膠。在另一實施例中，存在僅一種類型之明膠。在又一實施例中，該明膠係至少兩種類型之明膠之一組合。該非動物性聚合物可包含角叉菜膠。

【0031】 該增塑劑可為丙三醇、甘油、山梨糖醇、聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯或其等組合。其他合適增塑劑可包含(但不限於)糖醇增塑劑，諸如異麥芽糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇、阿東糖醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露醇；或多元醇增塑劑，諸如二甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、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、三羥甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺；及其等混合物。其他實例性增塑劑亦可包含(但不限於)低分子量聚合物、低聚物、共聚物、油、小有機分子、具有脂族羥基之低分子量多元醇、酯型增塑劑、二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸酯類增塑劑及甘油三乙酸酯。此等增塑劑可包含1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙烯二醇、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、山梨糖醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸三乙酯、單硬脂酸甘油酯、聚山梨酸酯80、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸三丁酯及乙醇酸烯丙酯，及其等混合物。

【0032】 該殼亦可包含額外組分。額外組分可包含一增稠劑、緩衝液、水或其等組合。該殼可進一步包含支鏈澱粉。

【0033】 在殼組合物中，可以自約35 wt%至約75 wt%之量包含明膠。在一些實施例中，可以自約40 wt%至約70 wt%、約45 wt%至約65 wt%或約50 wt%至約60 wt%之量包含明膠。在一些實施例中，可以至少

約30 wt%、至少約35 wt%、至少約40 wt%、至少約45 wt%、至少約50 wt%、至少約55 wt%、至少約60 wt%、至少約65 wt%、至少約70 wt%或至少約75 wt%之量包含明膠。

【0034】 在殼組合物中，可以自約5 wt%至約35 wt%、或約5 wt%至約25 wt%、或約10 wt%至約30 wt%、或約15 wt%至約25 wt%、或約18 wt%至35 wt%或約20 wt%至約30 wt%之量包含山梨糖醇溶液或山梨糖醇山梨糖醇酐溶液(POLYSORB® 85/70/00或Sorbitol Special®)。甘油(例如，無水甘油)在殼組合物中之一量亦可為自約10 wt%至約40 wt%、或約15 wt%至約40 wt%、或約10 wt%至約40 wt%、或約10 wt%至約20 wt%、或約10 wt%至約30 wt%、或約15 wt%至約30 wt%或約15 wt%至約25 wt%。海藻酸鈉亦可以自約1 wt%至約10 wt%、或約2 wt%至約9 wt%、或約3 wt%至約8 wt%、或約4 wt%至約7 wt%或約5 wt%至約6 wt%之量包含在殼組合物中。殼組合物亦可包含自約8 wt%至約25 wt%、或約8 wt%至約20 wt%、或約10 wt%至約20 wt%、或約12 wt%至約20 wt%或約10 wt%至約15 wt%之量之純淨水。

【0035】 在一些實施例中，殼組合物中之山梨糖醇溶液或山梨糖醇山梨糖醇酐溶液之量可為至少約5 wt%、至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25 wt%、至少約30 wt%或至少約35 wt%。在一些實施例中，殼組合物中之甘油(例如，無水甘油)之量可為至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25 wt%、至少約30 wt%、至少約35 wt%或至少約40 wt%。在一些實施例中，海藻酸鈉可以至少約1 wt%、至少約2 wt%、至少約3 wt%、至少約4 wt%、至少約5 wt%、至少約6 wt%、至少約7 wt%、至少約8 wt%、至少約9 wt%或至少約10 wt%

之量包含在殼組合物中。在一些實施例中，純化水之量可為至少約8 wt%、至少約10 wt%、至少約13 wt%、至少約15 wt%、至少約18 wt%、至少約20 wt%、至少約22.5 wt%或至少約25 wt%。

【0036】 增稠/成膜劑可為澱粉、澱粉衍生物或改性澱粉。澱粉或澱粉衍生物可為羥丙基化木薯澱粉、羥丙基化玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或預膠化改性玉米澱粉。改性澱粉包含諸如羥丙基化澱粉、酸稀釋澱粉及類似者之澱粉。一般而言，改性澱粉係藉由化學處理澱粉製備之產品，例如酸處理澱粉、酶處理澱粉、氧化澱粉、交聯澱粉及其他澱粉衍生物。

【0037】 緩衝液及/或鹼化劑可為(但不限於)氫氧化銨、氫氧化鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸三鈉及/或磷酸二鈉。在一項實施例中，緩衝液係磷酸二鈉。

【0038】 在一些實施例中，軟膠囊之填充組合物包含至少約20 wt%醇、至少約30 wt%醇、至少約40 wt%醇、至少約50 wt%醇、至少約60 wt%醇或至少約75 wt%醇。在一些實施例中，以自約20 wt%至約75 wt%、約25 wt%至約70 wt%、約30 wt%至約65 wt%、約35 wt%至約60 wt%、約40 wt%至約55 wt%或約45 wt%至約50 wt%，或其中之任何範圍或子範圍之量包含醇。

【0039】 填充組合物中之醇可為乙醇、乙基醇或異丙醇。在一些實施例中，乙醇可為40%乙醇、50%乙醇(100 Proof)、60%乙醇、65%乙醇、70%乙醇、75%乙醇、80%乙醇或100%乙醇(200 Proof)。在一些實施例中，乙基醇可為70%乙基醇、75%乙基醇、80%乙基醇、85%乙基醇或90%乙基醇。在一些實施例中，異丙醇可為60%異丙醇、65%異丙醇、70%異丙醇、75%異丙醇、80%異丙醇或85%異丙醇。

【0040】軟膠囊組合物之填充組合物可進一步包含額外成分。該等額外成分可為水、丙烯酸酯共聚物、黃原膠、卡波姆、甘油、丁二醇、氨基丙醇、蘆薈葉提取物、活性醫藥成分或其等組合。

【0041】在某些實施例中，本發明係關於一種軟膠囊，其包括：一殼，其包括一成膜聚合物及一增塑劑；及一填充組合物，其包括至少約20 wt%醇，其中在環境條件下儲存30天、90天、6個月、9個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【0042】在本發明之某些實施例中，在環境條件下儲存30天之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0043】在本發明之某些實施例中，在環境條件下儲存2個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0044】在本發明之某些實施例中，在環境條件下儲存6個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0045】在本發明之某些實施例中，在環境條件下儲存9個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0046】在本發明之某些實施例中，在環境條件下儲存12個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0047】在本發明之某些實施例中，在環境條件下之儲存係在一密

閉容器中。

【0048】 在本發明之其他實施例中，在環境條件下之儲存係在一敞開容器中。

【0049】 在本發明之某些實施例中，該成膜聚合物包括一動物性聚合物或一非動物性聚合物。

【0050】 在本發明之某些實施例中，該動物性聚合物包括明膠。

【0051】 在本發明之某些實施例中，該非動物性聚合物包括藻酸鹽、角叉菜膠、支鏈澱粉或其等組合。

【0052】 在本發明之某些實施例中，該醇包括乙醇、異丙醇或其等組合。

【0053】 在本發明之某些實施例中，該殼進一步包括一增稠劑。

【0054】 在本發明之某些實施例中，該殼進一步包括一緩衝液。

【0055】 在本發明之某些實施例中，該殼進一步包括一膠凝鹽。在某些實施例中，該膠凝鹽可為氯化鈣、氯化鈉、氯化鉀、檸檬酸鈉、乙酸鈣、檸檬酸鈣、葡萄糖酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈉或磷酸鉀。

【0056】 在本發明之某些實施例中，該殼進一步包括水。

【0057】 在本發明之某些實施例中，該增塑劑包括甘油、山梨糖醇、聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯或其等組合。

【0058】 在本發明之某些實施例中，該殼進一步包括支鏈澱粉。

【0059】 在本發明之某些實施例中，該增稠劑/成膜劑包括澱粉或澱粉衍生物。

【0060】 在本發明之某些實施例中，該緩衝液包括磷酸鈉。

【0061】 在本發明之某些實施例中，該殼含有自約0.1克填充組合物

至約2克填充組合物。在其他實施例中，該殼可含有自約0.1克至約1.75克、或0.25克至約1.5克、或約0.5克至約1.25克或約0.75克至約1克填充組合物。在一些實施例中，該殼可含有至少約0.1克填充組合物、至少約0.25克填充組合物、至少約0.5克填充組合物、至少約0.75克填充組合物、至少約1克填充組合物、至少約1.25克填充組合物、至少約1.5克填充組合物、至少約1.75克填充組合物或至少約2克填充組合物。

【0062】 在本發明之某些實施例中，該填充組合物進一步包括水、丙烯酸酯共聚物、黃原膠、甘油、丁二醇、氨甲基丙醇、蘆薈葉提取物或其等組合。

【0063】 在本發明之某些實施例中，在3個月、6個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。在本發明之一些實施例中，在1個月、2個月、3個月、6個月、9個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%、小於約9%、小於約8%、小於約7%、小於約6%、小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【0064】 在本發明之某些實施例中，該軟膠囊可為球形的、橢圓形的、長方形的或扭曲的。

【0065】 在本發明之某些實施例中，該軟膠囊進一步包括一活性劑。

【0066】 在本發明之某些實施例中，該活性劑溶解於該醇中。

【0067】 在本發明之某些實施例中，基於在一USP設備II中利用漿而於pH 1.2緩衝液中以50 rpm之一速度執行之一崩解測試，該膠囊在胃環境中在小於約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分鐘內崩解。

【0068】 在本發明之某些實施例中，基於在一籃架總成NT-40H模型設備中在一1000 mL燒杯中以 $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 執行之一崩解測試，該膠囊在一鹼性介質中在至少約一小時、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崩解。

【0069】 在本發明之某些實施例中，該殼包括一腸溶材料。

【0070】 在本發明之某些實施例中，基於在一USP設備II中利用槳而在0.1N HCl中，視情況與胃蛋白酶一起，或在模擬胃液中以50 rpm之一速度執行之一溶解/崩解測試，該膠囊在一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。

【0071】 在本發明之某些實施例中，基於在一USP設備II中利用槳而在pH 6.8磷酸鹽緩衝液中以50 rpm之一速度，視情況與胰酶一起，或在模擬胃液中執行之一溶解/崩解測試，該膠囊在腸道環境中在至少約10分鐘之後、在至少約15分鐘之後、在至少約20分鐘之後、在至少約25分鐘之後、在至少約30分鐘之後、在至少約35分鐘之後、在至少約40分鐘之後，或在自約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘之任一者至約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分鐘之任一者之後溶解/崩解。

【0072】 在某些實施例中，本發明係關於一種治療一疾病或病症之方法，該方法包括將如本文中所揭示之一軟膠囊投與需要其之一受試者或患者。

【0073】 在某些實施例中，本發明係關於一種製備如本文中所揭示

之一軟膠囊之方法，該方法包括在包括一成膜聚合物及一增塑劑之一殼中囊封包括至少約20 wt%醇之一填充組合物。

【0074】 在某些實施例中，本發明係關於一種對一表面進行消毒之方法，該方法包括自如本文中所揭示之一軟膠囊施配一醇組合物及將該組合物施用至該表面。

【0075】 在某些實施例中，該表面係一受試者之皮膚(例如，在一或多隻手上)。

【0076】 在某些實施例中，該表面係在一無生命物件上(例如，一反表面)。

替代實施例

【0077】 在某些實施例中，該殼包括在小於約5.5、小於約5.0、小於約4.5或小於約4.0之一pH下溶解之一pH依賴性聚合物。

【0078】 在某些實施例中，該pH依賴性聚合物係丙烯酸聚合物或纖維素聚合物。

【0079】 在某些實施例中，該pH依賴性聚合物係丙烯酸聚合物，諸如氨基甲基丙烯酸酯共聚物。

【0080】 在某些實施例中，該殼組合物包括自約1%至約90%、約2%至約60%、自約5%至約50%、自約10%至約40%或約15%至約35%之量(w/w)之pH依賴性聚合物。在其他實施例中，該殼組合物可包括至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%或至少約90%，或其中之任何子範圍或單一濃度值之量

(w/w)之pH依賴性聚合物，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0081】 在某些實施例中，該殼組合物包括自約5%至約75%、自約10%至約60%、自約15%至約50%或約20%至約40%之量(w/w)之明膠。在一些實施例中，該殼組合物可包括至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%或至少約75%，或其中之任何子範圍或單一濃度值之量(w/w)之明膠，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0082】 在某些實施例中，該殼組合物進一步包括一增溶劑，諸如一有機酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、富馬酸、馬來酸、鄰苯二甲酸、間苯二甲酸、對苯二甲酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、肉桂酸、乳酸、苯甲酸、水楊酸、沒食子酸或甲苯甲酸。在一特定實施例中，該有機酸係乳酸。

【0083】 在某些實施例中，該殼組合物包括自約0.0001%至約1%、自約0.001%至約0.5%或約0.005%或約0.1%之量(w/w)之增溶劑。在一些實施例中，該殼組合物可包括自約0.01%至約0.5%、自約0.1%至約1%或其中之任何範圍或值之量(w/w)之增溶劑。在一些實施例中，該殼組合物可包括至少約0.0001%、至少約0.001%、至少約0.005%、至少約0.01%、至少約0.05%、至少約0.1%、至少約0.2%、至少約0.3%、至少約0.4%、至少約0.5%、至少約0.6%、至少約0.7%、至少約0.8%、至少約0.9%或至少約1%，或其中之任何子範圍或單一濃度值之量(w/w)之增溶劑，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0084】 在某些實施例中，該殼組合物進一步包括例如約0.1 wt% 至約50 wt%、約5%至約45%、約10%至約40%或約15%至約35%之量 (w/w) 之一增塑劑。在一些實施例中，該殼組合物可包含至少約0.1 wt%、至少約1 wt%、至少約2.5 wt%、至少約5 wt%、至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25 wt%、至少約30 wt%、至少約35 wt%、至少約40 wt%、至少約45 wt%、至少約50 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值之量之一增塑劑，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0085】 在某些實施例中，該增塑劑選自丙三醇、甘油、山梨糖醇溶液、山梨糖醇山梨糖醇酐溶液或其等組合。

【0086】 在某些實施例中，該明膠選自A型明膠、B型明膠或其等混合物。

【0087】 在某些實施例中，該明膠選自由魚明膠、皮明膠、骨明膠或其等混合物組成之群組。

【0088】 在某些實施例中，該液體介質係水、多元醇、二元醇、醇或其等組合。該多元醇可為丙三醇；該二元醇可為聚乙二醇且該醇可為乙醇。

【0089】 在某些實施例中，該填充組合物包括至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%之量之醇。在某些實施例中，該填充組合物包括自20%至50%、約50%至約70%或約70%至約95%之量之醇。

【0090】 在某些實施例中，基於在一USP設備II中利用漿而在pH 1.2緩衝液中以50 rpm之一速度執行之一崩解測試，該膠囊在胃環境中在

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分鐘內崩解。

【0091】 在某些實施例中，基於在一籃架總成NT-40H模型設備中在一1000 mL燒杯中以 $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 執行之一崩解測試，該膠囊在一鹼性介質中在至少約一小時、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崩解。

【0092】 合適填充材料可包括額外填充組分(諸如調味劑、甜味劑、著色劑)及填充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質氧化物)。

【0093】 在一些實施例中，根據本發明之一劑型內之填充材料(具有或沒有活性劑)具有大於約3之一pH。例如，填充材料之pH大於約3、大於約4、大於約5、大於約6、大於約7、大於約8、大於約9，或約4至約14、約4至約6、約5至約7、約6至約8、約7至約9、約8至約10、約9至約11、約10至約12、約11至約13、約12至約14、約10至約14、約10至約13、約10至約12，或此等範圍內之任何個別pH或子範圍。

【0094】 在一實施例中，該殼組合物中之明膠可包含單獨或組合使用之A型明膠、B型明膠、皮或皮膚明膠及/或骨明膠。在一項實施例中，該明膠係一250布倫明膠。在另一實施例中，存在僅一種類型之明膠。在又一實施例中，該明膠係至少兩種類型之明膠之一組合。在一實施例中，該殼組合物中之明膠之量係約5 wt%至約90 wt%、約10 wt%至約80 wt%、約20 wt%至約80 wt%、約40 wt%至約80 wt%，或自約45 wt%至約75 wt%或自約50 wt%至約70 wt%。在一些實施例中，明膠之量可為至少約5 wt%、至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25

wt%、至少約30 wt%、至少約35 wt%、至少約40 wt%、至少約45 wt%、至少約50 wt%、至少約55 wt%、至少約60 wt%、至少約65 wt%、至少約70 wt%、至少約75 wt%、至少約80 wt%、至少約85 wt%或至少約90 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0095】 在一項實施例中，該殼組合物可包括右旋糖。在一實施例中，該pH依賴性膠囊殼組合物中之右旋糖之量係約0.005 wt%或約0.01 wt%至約4 wt%、或自約0.1 wt%或約0.15 wt%至約3 wt%、或自約0.15 wt%或約0.2 wt%至約2 wt%或自約0.1 wt%至約0.2 wt%。在一些實施例中，該pH依賴性膠囊殼組合物中之右旋糖之量可為至少約0.005 wt%、至少約0.01 wt%、至少約0.1 wt%、至少約0.15 wt%、至少約0.2 wt%、至少約0.5 wt%、至少約1 wt%、至少約2 wt%、至少約3 wt%或至少約4 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0096】 在一實施例中，該殼組合物中之增塑劑可包含丙三醇、甘油、山梨糖醇溶液、山梨糖醇山梨糖醇酐溶液及其等組合。其他合適增塑劑可包含(但不限於)糖醇增塑劑，諸如異麥芽糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇、阿東糖醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露醇；或多元醇增塑劑，諸如二甘油、乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、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、三羥甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺；及其等混合物。其他實例性增塑劑亦可包含(但不限於)低分子量聚合物、低聚物、共聚物、油、小有機分子、具有脂族羥基之低分子量多元醇、酯型增塑劑、二醇醚、聚(丙二

醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸酯類增塑劑及甘油三乙酸酯。此等增塑劑可包含1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙烯二醇、單丙二醇單異丙醚、丙二醇單乙醚、乙二醇單乙醚、二甘醇單乙醚、山梨糖醇乳酸、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、乙酰檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、甘油單硬脂酸酯、聚山梨酯80、乙酰檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯及乙醇酸烯丙酯，及其等混合物。

【0097】 在一實施例中，該殼組合物中之增塑劑之量係約0.1 wt%至約50 wt%、約15 wt%至約40 wt%，或自約20 wt%至約35 wt%或自約25 wt%至約30 wt%。在一些實施例中，增塑劑之量可為至少約0.1 wt%、至少約1 wt%、至少約5 wt%、至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25 wt%、至少約30 wt%、至少約35 wt%、至少約40 wt%、至少約45 wt%或至少約50 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值，其中所有wt%基於該殼組合物之總重量。

【0098】 在一實施例中，該殼組合物可視情況包括額外試劑，諸如著色劑、調味劑、甜味劑、填充劑、抗氧化劑、稀釋劑、pH調節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質氧化物。

【0099】 實例性合適著色劑可包含(但不限於)以下色彩，諸如舉例而言白色、黑色、黃色、藍色、綠色、粉色、紅色、橙色、紫羅蘭色、靛藍及棕色。在某些實施例中，該劑型之色彩可指示其中所含之內容物(例如，一或多種活性成分)。

【0100】 實例性合適調味劑可包含(但不限於)藉由提取一原材料之一部分，例如動物或植物材料，通常藉由使用諸如乙醇或水之一溶劑而獲得之「香料提取物」；藉由花朵、水果、根部等或自整株植物提取精油而

獲得之天然香精。

【0101】 可在劑型中之額外實例性調味劑可包含(但不限於)口氣清新化合物(如同薄荷醇、留蘭香及肉桂、咖啡豆、其他香料或香水，諸如水果香料(例如，櫻桃、橙、葡萄等))，尤其是用於口腔衛生之化合物，以及用於牙齒及口腔清潔之活性物質，諸如季銨鹼。可使用如同酒石酸、檸檬酸、香草醛或類似者之增味劑增強香料之效果。

【0102】 實例性甜味劑可包含(但不限於)一或多種人造甜味劑、一或多種天然甜味劑或其等組合。人造甜味劑包含例如乙酰磺胺酸及其各種鹽，諸如鉀鹽(可作為Sunett[®]購得)、阿利甜、阿斯巴甜(可作為NutraSweet[®]及Equal[®]購得)、阿斯巴甜-乙酰磺胺酸鹽(可作為Twinsweet[®]購得)、新橙皮苷二氫查耳酮、柚皮苷二氫查耳酮、二氫查耳酮化合物、紐甜、甜蜜素、糖精及其各種鹽，諸如鈉鹽(可作為Sweet'NLow[®]購得)、甜葉菊、蔗糖之氯代衍生物，諸如三氯蔗糖(可作為Kaltame[®]及Splenda[®]購得)，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、甘草甜素；甘草酸單銨鹽(以商品名MagnaSweet[®]出售)；甜葉菊(甜菊糖)、天然強化甜味劑(諸如羅漢果)、多元醇(諸如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇及類似者)。

【0103】 填充材料之囊封可以任何習知方式完成。作為一實例，可使用一旋轉模具囊封機。

【0104】 根據一實施例，一pH依賴性軟膠囊係藉由包括以下步驟之製程製備：(a)製備如本文中所揭示之填充材料，該填充材料視情況包括至少一種醫藥上活性成分；及(b)在本文中所揭示之一殼組合物中囊封步驟(a)之填充材料。根據步驟(b)之囊封製程可進一步包括藉由例如混合一

成膜聚合物及增塑劑而製備殼組合物之一子步驟。

非動物成膜劑

【0105】 在某些實施例中，該殼組合物包括一非動物成膜劑，例如角叉菜膠、支鏈澱粉、澱粉、預膠化澱粉、黃原膠、瓊脂、果膠、藻酸鹽、糖、糖衍生醇、單醣、二糖、寡糖、纖維素衍生物、纖維素聚合物、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、微晶纖維素、矽鎂土、膨潤土、糊精、藻酸鹽、高嶺土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波姆、聚羧乙烯、二氧化矽、凝膠多醣、丹麥瓊脂、白蛋白(例如，蛋或乳製品)、大豆蛋白、殼聚糖、癒創木膠、羅望子種子多醣、葡甘聚糖、甲殼素、普魯蘭、菊粉、環糊精或其等組合。

【0106】 該角叉菜膠可為I角叉菜膠、k角叉菜膠及λ角叉菜膠之至少一者。

【0107】 該澱粉可為改性澱粉或天然澱粉、甘藷澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、豌豆澱粉、羥丙基化澱粉、羥烷基化澱粉、酸處理澱粉、糊精、高直鏈非改性玉米澱粉、改性糯玉米澱粉、非顆粒澱粉、改性高直鏈玉米澱粉、預膠化米粉及其等組合。如本文中及發明申請專利範圍中所使用，術語「改性澱粉」包含諸如羥丙基化澱粉、酸稀釋澱粉及類似者之澱粉。一般而言，改性澱粉係藉由化學處理澱粉製備之產品，例如酸處理澱粉、酶處理澱粉、氧化澱粉、交聯澱粉及其他澱粉衍生物。較佳的是將改性澱粉衍生化，其中側鏈被親水或疏水基團改性以由此形成在側鏈之間具有一強相互作用之一更複雜結構。

【0108】 在某些實施例中，該非動物成膜劑在殼組合物中之量例如係約2 wt%至約20 wt%、約2 wt%至約15 wt%、約2 wt%至約40 wt%、約

10 wt% 至約 80 wt%、或約 15 wt% 至約 75 wt%、或約 20 wt% 至約 70 wt%、或約 25 wt% 至約 60 wt%、或約 25 wt% 至約 45 wt%、或約 20 wt% 至約 35 wt%、或約 30 wt% 至約 40 wt%、或約 32 wt%、或約 35 wt%、或約 38 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值，其中所有 wt% 基於該殼組合物之總重量。在一些實施例中，該非動物成膜劑在該殼組合物中之量係至少約 2 wt%、至少約 5 wt%、至少約 10 wt%、至少約 15 wt%、至少約 20 wt%、至少約 25 wt%、至少約 30 wt%、至少約 32 wt%、至少約 35 wt%、至少約 38 wt%、至少約 40 wt%、至少約 45 wt%、至少約 50 wt%、至少約 55 wt%、至少約 60 wt%、至少約 65 wt%、至少約 70 wt%、至少約 75 wt%、至少約 80 wt%，或其中之任何子範圍或單一濃度值，其中所有 wt% 基於該殼組合物之總重量。

【0109】 在一項實施例中，該非動物膠凝劑包含角叉菜膠且不包含澱粉(或改性澱粉)。在一項實施例中，該軟膠囊殼組合物實質上不含或不含澱粉(或改性澱粉)。

腸溶材料

【0110】 在某些實施例中，該殼組合物包括可以商品名 EUDRAGIT[®]、Kollicoat[®] MAE 100 P 購得之一腸溶聚合物材料(例如，丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物)及其他酸不溶性聚合物，(例如，丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物)。其他酸不溶性聚合物包含(但不限於)乙酸丁二酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(乙酸琥珀酸羥丙基纖維素)、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯(PVAP)、藻酸鹽，諸如海藻酸鈉及海藻酸鉀、硬脂酸及蟲膠。其他腸溶材料包含果膠、果膠衍生物、結蘭膠及結蘭膠衍生

物。

活性劑

【0111】 任何醫藥上活性成分可用於本發明之目的：醇溶性。合適醫藥上活性成分包含(但不限於)鎮痛劑及抗炎劑、抗酸劑、驅蟲劑、抗心律不齊劑、抗細菌劑、抗凝劑、抗糖尿病藥、抗腹瀉藥、抗癲癇藥、抗真菌藥、抗痛風藥、抗高血壓藥、抗瘧疾、抗偏頭痛藥、抗毒蕈鹼藥、抗腫瘤藥及免疫抑制劑、抗原生動物藥、抗風濕藥、抗甲狀腺藥、抗病毒藥、抗焦慮藥、鎮靜藥、催眠藥及抗精神病藥、 β 受體阻斷劑、心臟正性肌力藥、皮質類固醇、止咳藥、細胞毒素、減充血藥、利尿劑、酶、抗帕金森氏病藥物、胃腸道藥物、組胺受體拮抗劑、脂質調節劑、局部麻醉藥、神經肌肉藥、硝酸鹽及抗心絞痛藥、營養劑、阿片類鎮痛藥、經口疫苗、蛋白質、肽及重組藥物、性激素及避孕藥、殺精劑、興奮劑及其組合。

【0112】 在一些實施例中，活性醫藥成分可選自(但不限於)由下列組成之群：達比加群(dabigatran)、決奈達隆(dronedarone)、替卡格雷(ticagrelor)、伊洛立酮(iloperidone)、依伐卡托(ivacaftor)、米喏妥林(midostaurine)、阿斯馬多林(asimadoline)、倍氯米松(beclomethasone)、阿普斯特(apremilast)、薩帕他濱(sapacitabine)、林西替尼(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)、多氧骨化醇(doxercalciferol))、COX-2抑制劑(例如，塞來昔布(celecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、羅非考昔(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。

【0113】 根據某些實施例，活性劑可包含降脂劑，包含(但不限於)他汀類藥物(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))、貝特類藥物(例如，氯貝貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及吉非貝齊(gemfibrozil))、菸鹼酸、膽汁酸螯合劑、依澤替米貝(ezetimibe)、洛米他肽(lomitapide)、植物甾醇及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及前藥、前述中之任何一者之混合物，及類似物。

【0114】 合適的營養活性劑可包含(但不限於) 5-羥基色胺酸、乙醯基L-肉鹼、 α 硫辛酸、 α -酮戊二酸酯、蜂產品、甜菜鹼鹽酸鹽、牛軟骨、咖啡因、十六烷基肉豆蔻酸酯、木炭、殼聚醣、膽鹼、硫酸軟骨素、輔酶Q10、膠原蛋白、初乳、肌酸、氰鈷胺素(維生素B12)、二甲基胺基乙醇、富馬酸、七氧化二銻、腺體產品、葡萄糖胺HCl、硫酸葡萄糖胺、丁酸羥甲基酯、免疫球蛋白、乳酸、L-肉鹼、肝臟產品、蘋果酸、無水麥芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、甲基磺醯甲烷、植物甾醇、吡啶甲酸、丙酮酸、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。

【0115】 合適的營養補充活性劑可包含維生素、礦物質、纖維、脂肪酸、氨基酸、草藥補充劑或其等組合。

【0116】 合適的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維生素、生物素、脂溶性維生素、葉酸、羥檸檬酸、肌醇、抗壞血酸礦物、混合生育酚、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(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。

【0117】 合適的草藥補充活性劑可包含(但不限於)以下項：山金車、越橘、黑升麻、貓爪、洋甘菊、紫錐花、月見草油、胡蘆巴、亞麻籽、小白菊、大蒜、薑根、銀杏、人參、菊科、山楂、卡瓦-卡瓦、甘草、水飛薊、車前草、狼瘡、番瀉葉、大豆、聖約翰草、鋸棕櫚、薑黃、纈草。

【0118】 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、包覆礦物質、鈷、銅、白雲石、碘、鐵、鎂、錳、礦物質預混料、礦物質、鋁、磷、鉀、硒、鈉、鈆、蘋果酸、丙酮酸、鋅及其他礦物質。

【0119】 其他可能活性劑之實例包含(但不限於)抗組胺藥(例如，雷尼替丁(ranitidine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)及右氯苯那敏(dexchlorpheniramine maleate)、非甾體抗炎劑(例如，阿司匹林(aspirin)、塞來昔布(celecoxib)、Cox-2抑制劑、雙氯芬酸(diclofenac)、貝諾沙芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、芬諾洛芬(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)、莫洛洛芬(muroprofen)、三氧苯丙酸(trioxaprofen)、舒普洛芬(suprofen)、胺基布洛芬(aminoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、布洛西酸(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)、環氯萘酸(clidanac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、雙氟尼醛(diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、異昔康(isoxicam)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿洛昔芬(aloxiprin)、阿紫丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬(carprofen)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、依託考昔(eticoxib)、法沙明(faislamine)、苯布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indometacin)、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(methyl salicylate)、水楊酸鎂(magnesium salicylate)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、氧苯丁氮酮(oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(parecoxib)、保泰鬆(phenylbutazone)、水楊酸水楊酸酯(salicyl salicylate)、舒林酸(sulindac)、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)及對乙醯胺基酚(acetaminophen)、止吐藥(例如，胃復安(metoclopramide)、甲基納曲酮(methylnaltrexone)、抗癲癇藥(例如，苯妥英(phenytoin)、甲普羅酯(meproamate)及硝西洋(nitrazepam)、血管擴張劑(例如，硝苯地平(nifedipine)、罌粟鹼(papaverine)、地爾硫卓(diltiazem)及尼卡地平

(nicardipine))、止咳藥及祛痰藥(例如，磷酸可待因(codeine phosphate))、抗哮喘藥(例如，茶鹼(theophylline))、抗酸藥、抗痙攣藥(例如，阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine))、抗糖尿病藥(例如，胰島素)、利尿藥(例如，乙炔酸(ethacrynic acid)、苯并氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗降壓藥(例如，普萘洛爾(propranolol)、可樂定(clonidine))、降壓藥(例如，可樂定(clonidine)、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(hydrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)、潑尼松(prednisone))、抗生素(例如，四環素(tetracycline))、抗痔瘡藥(antihemorrhoidal)、催眠藥、精神藥物、止瀉藥、黏液溶解劑、鎮靜劑、減充血劑(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(phenylpropanolamine))及大麻素，及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及前藥。

【0120】 活性劑亦可為苯二氮卓類(benzodiazepine)、巴比妥酸鹽(barbiturate)、興奮劑或其混合物。術語「苯二氮卓類」係指苯二氮卓及為苯二氮卓之衍生物之藥物，其等可抑制中樞神經系統。苯二氮卓類藥物包括(但不限於)阿普唑侖(alprazolam)、溴馬西洋(bromazepam)、利眠寧(chlordiazepoxide)、氯氮卓(clorazepate)、地西洋(diazepam)、依他唑侖(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)、哌醋甲酯(methylphenidate)及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥及混合物。可用作活性劑之苯二

氮卓拮抗劑包括(但不限於)氟馬西尼(flumazenil)及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及其混合物。

【0121】 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。巴比妥類藥物包括(但不限於)阿莫巴比妥(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)、司巴比妥(secobarbital)及其醫藥上可接受之鹽、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括(但不限於)苯丙胺(amphetamine)及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及其混合物。

【0122】 術語「興奮劑」包括(但不限於)苯丙胺，諸如右旋苯丙胺樹脂複合物、右旋苯丙胺、甲基苯丙胺、哌醋甲酯，及其醫藥上可接受之鹽、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括(但不限於)苯二氮卓類藥物，及其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及其混合物。

【0123】 根據本發明之劑型包含各種活性劑及其等醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽包含(但不限於)無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及類似物；有機酸鹽，諸如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽及類似物；磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似物；胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽、天冬醯胺酸鹽、麩胺酸鹽及類似物，及金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及類似物。鹼土金屬，諸如鈣鹽、鎂鹽及類似物；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、二環己基胺鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽及類似物。

實例

【0124】現在將參考隨附實例更全面地描述本發明。然而，應理解，以下描述僅係闡釋性的且不應以任何方式視為對本發明之一限制。

實例1

【0125】製備藻酸鹽/明膠殼手用消毒劑軟膠囊。殼組合物包含無水甘油、海藻酸鈉、無水右旋糖、明膠及純淨水。殼組合物呈現於下表1中。使充氣軟膠囊乾燥並將一克手用消毒劑注射至充氣軟膠囊中，且使用相同凝膠質量密封注射孔。

表1：實施例1之殼組合物

成分	以wt%為單位之量
明膠	35至70
山梨糖醇山梨糖醇酐溶液(15%至25%水含量) POLYSORB®	5至25
無水甘油	15至40
海藻酸鈉	1至10
純淨水	8至20

【0126】手用消毒劑之成分及配方呈現於下表2中。

表2：手用消毒劑中之成分及配方之清單

成分	以wt%為單位之量
醇	75.00
水(水性)	17.35
丙烯酸酯共聚物	5.00
黃原膠	1.00
甘油	0.80
丁二醇	0.50
氨甲基丙醇	0.30
蘆薈葉提取物	0.05

【0127】 接著將經填充軟膠囊儲存至玻璃小瓶中，一半該等玻璃小瓶具有蓋，即密閉容器，且另一半沒有蓋，即敞開容器。監測軟膠囊之重量及物理變化達15天之一週期。發現，儲存於敞開容器及密閉容器兩者中之軟膠囊經歷失重。失重結果呈現於表3中。

表3：藻酸鹽/明膠殼手用消毒劑軟膠囊之失重

樣本	失重(%)	
	保持時間(天)	
	7	15
5%藻酸鹽明膠膠囊(敞開小瓶)	-46.76%	-48.09%
5%藻酸鹽明膠膠囊(密閉)	-9.44%	-13.77%

【0128】 敞開小瓶中之藻酸鹽/明膠殼手用消毒劑軟膠囊之失重顯著高於密閉小瓶中之藻酸鹽/明膠殼手用消毒劑軟膠囊之失重。此指示藻酸鹽/明膠殼對醇及水蒸氣具強滲透性。發明人懷疑但不限於理論，此可歸因於在凝膠體中使用甘油。

實例2

【0129】 製備非動物聚合物殼手用消毒劑軟膠囊。殼組合物包含改性澱粉、角叉菜膠、磷酸鈉、POLYSORB® 85/70/00、支鏈澱粉及純淨水。殼組合物呈現於下表4中。將充氣軟膠囊乾燥並將一克手用消毒劑注射至充氣軟膠囊中，且使用相同凝膠質量密封注射孔。

表4：實施例2之殼組合物

成分	以wt%為單位之量
角叉菜膠	5至20
支鏈澱粉	2至15
澱粉	20至45
山梨糖醇山梨糖醇酐溶液(15%至25水含量) POLYSORB®	18至35
無水甘油	10至20
磷酸鈉	0.5 – 2.0
純淨水	8至25

【0130】 接著將經填充軟膠囊儲存至玻璃小瓶中，一半該等玻璃小瓶具有蓋，即密閉容器，且另一半沒有蓋，即敞開容器。監測軟膠囊之重量及物理變化達30天之一週期。發現，儲存於敞開容器及密閉容器兩者中之軟膠囊經歷失重。失重結果呈現於表5中。

表5.非動物手用消毒劑軟膠囊(20MC-103，未包覆)之膠囊失重以及乙醇及水含量變化

測試	失重(保持時間(天)及容器密閉)				
	% (T=0)	% (T=14) (密閉小瓶)	% (T=30) (密閉小瓶)	% (T=14) (敞開小瓶)	% (T=30) (敞開小瓶)
膠囊失重(%)	0	-4.85	-6.04	-11.97	-13.59
填充物失重(%)	0	-8.69	-10.82	-18.84	-21.41
乙醇含量(%)	75.0 (標籤)	74.57	74.02	83.40	84.12
水含量(%)	27.07	22.22	22.69	12.99	11.93

實例3

【0131】 製備另一批次非動物手用消毒劑軟膠囊。用相同於實施例2中所描述之組合物製備該批次。此批次之一半填充有來自一商業源、未添加任何甘油或其他賦形劑之手用消毒劑，而另一半填充有來自一商業源、添加5%無水甘油之手用消毒劑。軟膠囊之理論填充重量係每粒膠囊1000 mg。在囊封之後，將軟膠囊鋪展至淺盤上且在一乾燥箱中進行乾燥。據觀察，在乾燥製程期間損失手用消毒劑填充物之一部分，從而在膠囊中產生氣泡。在乾燥之後，檢查、清洗手用消毒劑填充膠囊且包裝至密封塑膠袋中。

【0132】 實行穩定性研究以監測手用消毒劑填充軟膠囊在環境條件下儲存期間之失重。因此，在環境條件下將手用消毒劑填充軟膠囊放入敞

開及密閉玻璃小瓶中。失重係藉由對軟膠囊稱重而進行定期檢查且呈現於表6及7中。

表6. 填充有純手用消毒劑之非動物手用消毒劑膠囊之累積失重

儲存條件	失重(天)									
	0	1	2	3	6	7	9	14	21	30
密閉容器	0	-0.15%	-0.18%	-0.18%	-0.31%	-0.35%	-0.41%	-0.56%	-0.76%	-1.01%
敞開容器	0	-0.94%	-1.36%	-1.74%	-2.65%	-2.88%	-3.29%	-4.04%	-4.76%	-5.56%

表7. 填充有添加5%甘油之手用消毒劑之非動物手用消毒劑膠囊之累積失重

儲存條件	失重(天)									
	0	1	2	3	6	7	9	14	21	30
密閉容器	0	-0.28%	-0.42%	-0.52%	-0.97%	-1.09%	-1.31%	-1.86%	-2.62%	-3.55%
敞開容器	0	-0.43%	-0.67%	-0.89%	-1.53%	-1.74%	-2.07%	-2.86%	-3.76%	-5.04%

【0133】 手用消毒劑填充軟膠囊在環境條件下儲存期間持續失重。然而，在與儲存於一敞開容器中之軟膠囊之失重相比時，儲存於一密閉小瓶中之軟膠囊之失重要小得多。再者，隨著時間推移，失重之速率逐漸降低。

實例4

【0134】 亦執行一回歸分析以預測在各個時間段之後剩餘之儲存於密閉及敞開容器兩者中之手用消毒劑之百分比，如表8及9中所展示。

表8. 在儲存之後剩餘之手用消毒劑之預計百分比

預測	預計剩餘重量(%，天)					
	0	180	240	300	320	365
密閉容器	100	94.6	92.8	91.0	90.4	89.1
敞開容器	100	62.8	40.7	16.4	8.0	0.0

表9.在儲存之後剩餘之手用消毒劑之預計百分比

預測	預計剩餘重量(%，天)					
	0	180	240	300	320	365
密閉容器	100	80.2	73.6	67.0	64.8	59.8
敞開容器	100	40.1	20.2	0.4	0	0

【0135】基於外推資料，可推斷，沒有甘油軟膠囊之手用消毒劑在環境條件下可保留約90% (89.1%)之手用消毒劑填充材料達1年。相比之下，含有甘油之手用消毒劑可能不適用於將乙醇長期保留於膠囊中，此可能歸因於甘油遷移至殼中，從而增加殼滲透性以致損失揮發性填充內容物，諸如乙醇。進一步最佳化填充配方、製造製程參數(包含乾燥速率及程度以及最終散裝大小之類型以及頂部空間等)可幫助在1年保質期結束時將甚至高於90%之填充物保留於一密閉容器中。

實例5

【0136】亦執行一穩定性研究。將來自兩個不同子批次(21MC-33A及21MC-33B)之三十(30)個高乙醇(按體積計含有70%乙醇之手用消毒劑)膠囊包裝至密閉100 cc玻璃瓶中以模擬真實世界使用。21MC-33A係使用一市售手用消毒劑製造。21MC-33B係使用添加5%甘油之一市售手用消毒劑製造。該等瓶係在環境條件下儲存。以各個時間間隔(高達12個月)量測膠囊。量測結果呈現於表10及圖1中。

表10.高乙醇膠囊在環境條件下之重量變化

月	失重(%)					
	0	1	2	6	9	12
21MC-33A	0.00	-0.22	-0.43	-0.86	-1.29	-1.94
21MC-33B	0.00	-0.22	-0.22	-0.88	-1.10	-1.55

【0137】基於重量變化資料，高乙醇膠囊在儲存於密閉容器中時係穩定的且失重微不足道。再者，兩個子批次展示類似失重趨勢。因此，甘

油添加之效果並不顯著。另外，所有膠囊具有可接受的外觀，而沒有任何洩漏膠囊或其他物理缺陷。

【0138】 因此，高乙醇膠囊在儲存於密閉容器中時係穩定的且失重微不足道。再者，兩個子批次展示類似失重趨勢。因此，膠囊具有對乙醇之良好阻隔性質且為含有高百分比醇之填充材料之囊封提供一可行選項。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種軟膠囊，其包括：

一殼，其包括一成膜聚合物及一增塑劑，及

一填充組合物，其包括至少約20 wt%醇，

其中在環境條件下儲存30天之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【請求項2】

如請求項1之軟膠囊，其中該填充組合物包括至少約30 wt%醇、至少約40 wt%醇、至少約50 wt%醇、至少約60 wt%醇或至少約75 wt%醇。

【請求項3】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下儲存30天之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【請求項4】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下之該儲存係在一密閉容器中。

【請求項5】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下之該儲存係在一敞開容器中。

【請求項6】

如請求項1或2之軟膠囊，其中該成膜聚合物包括一動物性聚合物或一非動物性聚合物。

【請求項7】

如請求項5之軟膠囊，其中該動物性聚合物包括明膠。

【請求項8】

如請求項7之軟膠囊，其中以自約35 wt%至約70 wt%之一量包含該明膠。

【請求項9】

如請求項5之軟膠囊，其中該非動物性聚合物包括藻酸鹽。

【請求項10】

如請求項5之軟膠囊，其中該非動物性聚合物包括角叉菜膠。

【請求項11】

如請求項5之軟膠囊，其中該非動物性聚合物包括支鏈澱粉。

【請求項12】

如請求項11之軟膠囊，其中以自約5 wt%至約20 wt%之一量包含該角叉菜膠。

【請求項13】

如請求項1之軟膠囊，其中該醇包括乙醇。

【請求項14】

如請求項1之軟膠囊，其中該醇包括異丙醇。

【請求項15】

如請求項1之軟膠囊，其中該殼進一步包括一增稠劑。

【請求項16】

如請求項1之軟膠囊，其中該殼進一步包括一緩衝液。

【請求項17】

如請求項1、10或12中任一項之軟膠囊，其中該殼進一步包括水。

【請求項18】

如請求項17之軟膠囊，其中以自約8 wt%至約25 wt%之一量包含水。

【請求項19】

如請求項1之軟膠囊，其中該增塑劑包括甘油、山梨糖醇山梨糖醇酐溶液、聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯或其等之一組合。

【請求項20】

如請求項19之軟膠囊，其中以自約15 wt%至約40 wt%之一量包含甘油。

【請求項21】

如請求項19之軟膠囊，其中以自約5 wt%至約35 wt%之一量包含山梨糖醇山梨糖醇酐溶液。

【請求項22】

如請求項1之軟膠囊，其中該殼進一步包括支鏈澱粉。

【請求項23】

如請求項22之軟膠囊，其中以自約2 wt%至約15 wt%之一量包含支鏈澱粉。

【請求項24】

如請求項15之軟膠囊，其中該增稠劑包括澱粉或澱粉衍生物。

【請求項25】

如請求項24之軟膠囊，其中以自約20 wt%至約45 wt%之一量包含該澱粉或該澱粉衍生物。

【請求項26】

如請求項16之軟膠囊，其中該緩衝液包括磷酸鈉。

【請求項27】

如請求項26之軟膠囊，其中以自約0.5 wt%至約2.0 wt%之一量包含磷酸鈉。

【請求項28】

如請求項1之軟膠囊，其中該殼含有自約0.1克填充組合物至約10克填充組合物。

【請求項29】

如請求項1之軟膠囊，其中該填充組合物進一步包括水、丙烯酸酯共聚物、黃原膠、卡波姆、甘油、丁二醇、氨甲基丙醇、蘆薈葉提取物或其等之一組合。

【請求項30】

如請求項1之軟膠囊，其中在3個月、6個月或12個月之後，該軟膠囊具有小於約10%之一失重變化。

【請求項31】

如請求項1之軟膠囊，其中該軟膠囊可為球形的、橢圓形的、長方形的或扭曲的。

【請求項32】

如請求項1或2之軟膠囊，其進一步包括一活性劑。

【請求項33】

如請求項32之軟膠囊，其中該活性劑溶解於該醇中。

【請求項34】

如請求項1或2之軟膠囊，其中基於在一USP設備II中利用漿而在pH 1.2緩衝液中以50 rpm之一速度執行之一崩解測試，該膠囊在一胃環境中在小於約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分鐘內崩解。

【請求項35】

如請求項1或2之軟膠囊，其中基於在一籃架總成NT-40H模型設備中在一1000 mL燒杯中以 $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 執行之一崩解測試，該膠囊在一鹼性介質中在至少約一小時、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崩解。

【請求項36】

如請求項1或2之軟膠囊，其中該殼包括一腸溶材料。

【請求項37】

如請求項36之軟膠囊，其中基於在一USP設備II中利用漿而在0.1N HCl中，視情況與胃蛋白酶一起，或在模擬胃液中以50 rpm之一速度執行之一溶解/崩解測試，該膠囊在一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38】

如請求項36之軟膠囊，其中基於在一USP設備II中利用漿而在pH 6.8中磷酸鹽緩衝液中以50 rpm之一速度，視情況與胰酶一起執行之一溶解/崩解測試，該膠囊在一腸道環境中在至少約10分鐘之後、在至少約15分鐘之後、在至少約20分鐘之後、在至少約25分鐘之後、在至少約30分鐘之後、在至少約35分鐘之後、在至少約40分鐘之後，或在自約10分鐘、

約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘或約30分鐘之任一者至約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分鐘之任一者之後溶解/崩解。

【請求項39】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下儲存2個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【請求項40】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下儲存6個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【請求項41】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下儲存9個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【請求項42】

如請求項1或2之軟膠囊，其中在環境條件下儲存12個月之後，該軟膠囊具有小於約8%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.25%之一失重變化。

【請求項43】

一種治療一疾病或病症之方法，其包括將一如請求項32之軟膠囊投與需要其之一受試者或患者。

【請求項44】

一種製備一如任一前述請求項之軟膠囊之方法，該方法包括在包括一成膜聚合物及一增塑劑之一殼中囊封包括至少約20 wt%醇之一填充組合物。

【請求項45】

一種對一表面進行消毒之方法，該方法包括自一如請求項1至42中任一項之軟膠囊施配一醇組合物及將該組合物施用至該表面。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中該表面係一受試者之皮膚。

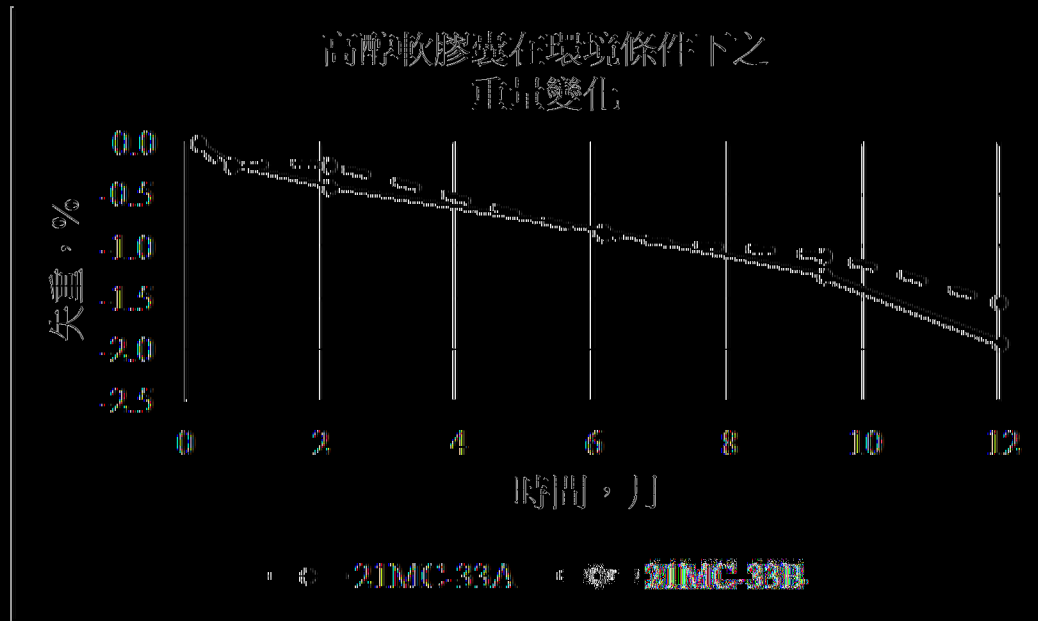
【請求項47】

如請求項46之方法，其中該皮膚係在一手上。

【請求項48】

如請求項45之方法，其中該表面係在一無生命物件上。

(發明圖式)



(圖1)