

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680039675.0

[43] 公开日 2008 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 101296690A

[22] 申请日 2006.10.11

[21] 申请号 200680039675.0

[30] 优先权

[32] 2005.10.24 [33] US [31] 11/257,432

[86] 国际申请 PCT/US2006/039761 2006.10.11

[87] 国际公布 WO2007/050294 英 2007.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.24

[71] 申请人 伊士曼化工公司

地址 美国田纳西州

[72] 发明人 袁静华 N·M·克利普斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 黄可峻

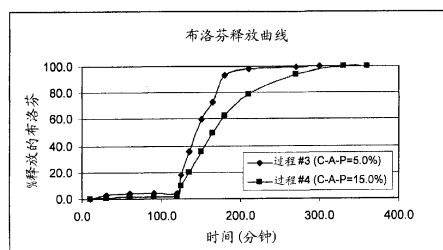
权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图 3 页

[54] 发明名称

具有延迟释放然后缓释的肠溶性质的液体剂型

[57] 摘要

本发明涉及在液体剂型中含有肠溶性聚合物的药物制剂和方法。本制剂和方法提供了延迟释放然后缓释的肠溶性性质，且不需昂贵的压片或包衣过程。



1. 一种装入胶囊用于口服给药的液体剂型药物制剂,其含有如下物质的混合物:

(1) 当给药时足以提供治疗效果的量的需要肠溶性保护的药物活性物质,例如非甾体抗炎药;

(2) 浓度为按重量计占制剂总重量的 5%至 15%的醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P);

(3) 包括分子量从 200 到 600 的聚乙二醇和/或碳酸丙烯酯的溶剂,其中聚乙二醇的浓度为按重量计占剂型总重量的 50%至 80%,碳酸丙烯酯浓度为按重量计占剂型总重量的 0%至 15%; 和

(4) 浓度为 C-A-P 重量的 0%至 30%的三醋精。

2. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中当给药时活性物质在 pH 为 3.5 或更小的 pH 介质中延迟释放,使得释放 5%或更少的活性物质;然后在 pH 为 5.0 或更大的介质中缓释,使得活性物质在 2 小时以上或更长时间完全释放。

3. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中的聚乙二醇具有 400 的平均分子量。

4. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中所得混合物具有 400cp 至 25, 500cp 的粘度。

5. 制备根据权利要求 1 所述的药物制剂的方法,包括将活性物质与溶剂混合而得到混合物,将 C-A-P 掺入溶剂混合物中,并在 C-A-P 溶解时将三醋精加入溶剂混合物中。

6. 制备根据权利要求 1 所述的药物制剂的方法,包括将 C-A-P 与溶剂混合而得到混合物,将活性物质掺入溶剂混合物中,并在活性物质溶解时将三醋精加入溶剂混合物中。

7. 一种口服剂型,包括如下物质的混合物:

当给药时足以提供治疗效果的量的药物活性物质;

包含如下一一种或多种的溶剂: 丙酮、乙酸乙酯、乙醇、丙二醇、分子量为 200 至 2000 的聚乙二醇、或碳酸丙烯酯,其浓度为按重量计占剂型总重量的 20%至 98%;

包含一种或多种纤维素聚合物衍生物、乙烯基聚合物衍生物、或丙烯酸类聚合物衍生物的肠溶性聚合物,其浓度为按重量计占剂型总重量

的 2%至 80% ; 和

包含一种或多种邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、己二酸酯、酒石酸酯、癸二酸酯、琥珀酸酯、甘醇酸酯、甘油酯、苯甲酸酯或肉豆蔻酸酯的增塑剂, 其浓度为肠溶性聚合物重量的 0%至 30%;

其中在给药时, 在 pH 为 3.5 或更小的 pH 介质中释放 5%或更少的活性物质。

8. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中所得的组合物是适合用于口服给药的液体, 并包封于药用胶囊中。

9. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中在给药时, 活性物质在 pH 为 5.0 或更高的 pH 介质中, 在 2 小时以上或更长时间完全释放。

10. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中活性物质的释放曲线能够通过调节组合物中的组分浓度来改变。

11. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中药物活性物质是下列的一种或多种: 镇痛药, 抗炎药, 驱虫药, 抗心律失常药, 抗菌药, 抗病毒药, 抗凝血药, 抗抑郁药, 抗糖尿病药, 抗癫痫药, 抗癌药, 抗真菌药, 抗痛风药, 抗高血压药, 抗疟药, 抗偏头痛药, 抗毒蕈碱药, 抗肿瘤药, 勃起功能障碍改善药, 免疫抑制药, 抗原虫药, 抗甲状腺药, 抗焦虑药, 镇静药, 安眠药, 安定药, β -阻断药, 强心药, 皮质类固醇药, 利尿药, 抗帕金森病药, 胃肠药物, 组胺受体拮抗剂, 脂质调节药, 抗心绞痛药, 环氧合酶-2 抑制剂, 抗氧化剂, 白三烯抑制剂, 大环内酯类, 肌肉松弛药, 营养药, 阿片类止痛药, 蛋白酶抑制剂, 性激素, 兴奋剂, 肌肉松弛药, 抗骨质疏松药, 抗肥胖药, 认知增强剂, 抗尿失禁药, 营养油, 抗良性前列腺肥大药, 激素, 类固醇, 类固醇拮抗剂, 维生素, 营养补充剂, 必需脂肪酸或非必需脂肪酸。

12. 根据权利要求 7 所述的口服剂剂, 其中聚乙二醇分子量为 200 至 600。

13. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中聚乙二醇包括聚乙二醇 400。

14. 根据权利要求 7 所述的口服剂型, 其中溶剂系统是一种或多种分子量为 200 至 600 的聚乙二醇或碳酸丙烯酯。

15. 根据权利要求 14 所述的口服剂型, 其中溶剂系统包含浓度为按重量计 50%至 80%的聚乙二醇和浓度为按重量计 0%至 15%的碳酸丙烯

酯。

16. 根据权利要求 14 所述的口服剂型，其中配方中碳酸丙烯酯浓度越高，活性物质释放速率越慢。

17. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中肠溶性聚合物是下列物质的一种或多种：醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)、醋酸偏苯三甲酸纤维素(C-A-T)、醋酸琥珀酸纤维素(C-A-S)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的共聚物、或甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯的三元共聚物。

18. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中肠溶性聚合物是醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)。

19. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中肠溶性聚合物的浓度为按重量计 5%至 50%。

20. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中肠溶性聚合物的浓度为按重量计 10%至 30%。

21. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中配方中肠溶性聚合物的浓度越高，活性物质释放速率越慢。

22. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中改性剂任选加入肠溶性聚合物中。

23. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中增塑剂是下列物质的一种或多种：邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、乙酰基单甘油酯、丁基邻苯二甲酰甘醇酸丁酯、柠檬酸三丁酯或柠檬酸三乙酯。

24. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中增塑剂是三醋精。

25. 根据权利要求 7 所述的口服剂型，其中所得混合物的粘度为 400 至 25,500 cp。

26. 制备根据权利要求 7 所述的口服剂型的方法，包括将活性物质与溶剂系统混合以得到混合物，将肠溶性聚合物掺入混合物中，和当肠溶性聚合物溶解时任选将增塑剂加入混合物中。

27. 一种液体剂型，包括下列物质的混合物：

当给药时足以提供治疗效果的量的需要肠溶性保护的药物活性物质；

包含下列一种或多种的肠溶性聚合物：醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)、醋酸偏苯三甲酸纤维素(C-A-T)、醋酸琥珀酸纤维素(C-A-S)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的共聚物、或甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯的三元共聚物，其浓度为按重量计占剂型总重量的 5%至 50%；和

包含如下一一种或多种的溶剂：碳酸丙烯酯、分子量为 200 至 600 的聚乙二醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醇或丙二醇，其浓度为按重量计占剂型总重量的 50%至 95%，

其中当给药时，活性物质在 pH 为 3.5 或更小的 pH 介质中释放 5% 或更少；然后在 pH 为 5.0 或更大的 pH 介质中在 2 小时以上或更长时间完全释放。

28. 根据权利要求 7 所述的药物制剂，其中包含如下一一种或多种物质的增塑剂被加入至混合物中：邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、乙酰基单甘油酯、丁基邻苯二酰甘醇酸丁酯、柠檬酸三丁酯或柠檬酸三乙酯，该增塑剂浓度是肠溶性聚合物重量的 0% 至 30%。

具有延迟释放然后缓释的肠溶性质的液体剂型

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，尤其是延迟释放然后缓释的肠溶性质的液体剂型。

背景技术

肠溶性聚合物表现出一种在水性介质中的 pH 依赖性溶解度，并常用于制备口服剂型中的片剂和颗粒包衣中。肠溶性聚合物提供对胃液的耐受，但它们在肠液中易溶。这样，肠溶性聚合物使药物制剂中的活性药物成分在胃中不分解，一旦剂型进入小肠，药物制剂中的活性物质就释放出来。因而，适于肠溶包衣的聚合物材料典型的是在 pH 低于 3.5 的低 pH 介质中不溶，但在 pH 高于 5.0 的高 pH 介质中可溶。

当：1) 胃内的胃液影响活性物质；2) 活性物质对胃有刺激；3) 需要将活性物质输送到肠内特定部位；4) 需要提供延迟释放；或 5) 需要掩盖口味时，肠溶性保护是需要的。目前被用来对药物剂型包衣的肠溶性聚合物包括纤维素、乙烯基和丙烯基衍生物。

应用肠溶性聚合物的技术在药学应用中是已知的。例如：“Polymers For Enteric Coating Applications”，作者 G. Agyilirah 和 G.S. Banker，提供在“Polymers For Controlled Drug Delivery” (P.J. Tarcha, 编辑, CRS Press, 1991)第三章；“Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms”，第二版, J. McGinity 编辑 (Marcel Dekker, NY, 1997), 特别是“The chemistry and applications of cellulosic polymers for enteric coatings of solid dosage forms”一章，作者 Wu 等。另外，还参见 Palmieri 在 Drug Development and Industrial Pharmacy(26(8), 837-845, 2000)中的题为“Polymers with pH dependent solubility: Possibility of use in the formulation of gastroresistant and controlled-release matrix tablets”的论文。

打算应用于口服给药的药物成分典型的是固体剂型（如片剂）或液体制剂（如溶液剂或悬浮剂）。液体口服药物成分需要合适的溶剂或载体系统将活性剂溶解或分散，以使该成分能够给药于患者。如上所示，

提供肠溶性保护的现有系统涉及最初是干燥或固体状态下的在剂型中的活性物质的递送。仅有几个提供具有肠溶性保护的液态系统或将在胃中保留一段时间。典型的肠溶性保护液体制剂是以肠溶性聚合物包衣的胶囊提供,例如美国专利 No. 6,635,281 和美国专利 No.6,120,803。

JP 59193816 公开了一种通过将明胶溶解在含有成膜物质如 C-A-P 的碱性溶液中制备的肠溶性软胶囊的制备。Banner 还报道了一种以旋转模封装技术制备的透明软胶囊,其将肠溶性保护掺入胶囊的壳中 (Controlled Release Society annual meeting, 2004)。

美国专利 No. 4,727,109 公开了一种含有在水和胃液中具有低溶解性的活性物质的药物制剂,其具有初始液体载体系统。在该载体系统中,辅料被加入以在载体系统的液滴周围形成膜。该膜的形成引起活性物质的延迟释放并产生延迟作用药效。然而,在该载体系统中,需要疏水性成分和稳定剂

本领域仍需要具有延迟释放和/或缓释的肠溶性质,而不需要昂贵的压片或包衣工艺的液体剂型。

发明简述

本发明涉及被装入胶囊用于口服给药的液体剂型的药物制剂,含有如下物质的混合物: (1) 具有当给药时足以提供治疗效果的量的需要肠溶性保护作用的药学活性物质,例如非甾体抗炎药; (2) 醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P),浓度为按重量计占制剂总重量的 5%至 15%; (3) 溶剂,包含分子量为 200 至 600 的聚乙二醇,和/或碳酸丙烯酯,其中聚乙二醇的浓度为按重量计占制剂总重量的 50%至 80%,碳酸丙烯酯的浓度为按重量计占制剂总重量的 0%至 15%; 和 (4) 浓度为 C-A-P 总重量 0%至 30%的三醋精。

本发明还涉及口服剂型,含有如下物质的混合物: 具有当给药时足以提供治疗效果的量的药学活性物质; 溶剂,包含下列的一种或多种: 丙酮、乙酸乙酯、乙醇、丙二醇、分子量为 200 至 2000 的聚乙二醇或碳酸丙烯酯,浓度为按重量计占剂型总重量的 20%至 98%; 肠溶性聚合物,包含一种或多种纤维素聚合物的衍生物、乙烯基聚合物衍生物、或丙烯酸聚合物衍生物,重量为按重量计占剂型总重量的 2%至 80%; 和增塑剂,包含一种或多种邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、己二酸酯、

酒石酸酯、癸二酸酯、琥珀酸酯、甘醇酸酯、甘油酯、苯甲酸酯或肉豆蔻酸酯，浓度为肠溶性聚合物重量的 0%至 30%；其中当给药时，在 pH 为 3.5 或更低的 pH 介质中，释放出 5%或更少的活性物质。

本发明的另一方面涉及液体剂型，其包含如下物质的混合物：具有当给药时足以提供治疗效果的量的需肠溶性保护的药学活性物质；肠溶性聚合物，包含一种或多种下列物质：醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)、醋酸偏苯三甲酸纤维素(C-A-T)、醋酸琥珀酸纤维素(C-A-S)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的共聚物、或甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯的三元共聚物，其浓度为按重量计占剂型总重量的 5%至 50%；溶剂，其包含如下的一种或多种：碳酸丙烯酯、分子量在 200 至 600 的聚乙二醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醇或丙二醇，其浓度为按重量计占剂型总重量的 50%至 95%。其中当给药时，在 pH 为 3.5 或更低的 pH 介质中，释放出 5%或更少的活性物质；然后在 pH 为 5.0 或更高的 pH 介质中，活性物质在大于 2 小时或更长时间内完全释放。

附图说明

图 1. 给出实验过程#3 和#4 的布洛芬释放曲线

图 2. 给出实验过程#4 和#5 的布洛芬释放曲线

图 3. 给出实验过程#2 和#8 的布洛芬释放曲线

发明详述

参考下文本发明优选实施方案的详细说明以及其中包括的实施例可以更容易地了解本发明。

在公开和描述本发明制剂和组成前，需理解本发明不局限于特定方法或特定制剂，其当然可以变化。还需理解本文所用术语仅用于描述具体实施方案，而不用用于限制。

本说明书中，除非另外明确指明，单数形式的“a”“an”和“the”包含复数形式。

定义

以下列出的是用于描述本发明的各个术语的定义。除非在具体的例

子中另外指明，这些定义适用于说明书通篇所使用的所述术语。

本文中，术语“混合物”是指产生溶液、分散液或悬浮液的两种或多种物质的结合。

本文中，术语“溶液”是指含有一种或多种溶解在溶剂中的可溶性活性物质的液体制剂。

本文中，术语“分散液”是指含有分散在溶剂中的经细致分割的活性物质的液体制剂。

本文中，术语“悬浮液”是含有悬浮在溶剂中的经细致分割的不溶解的活性物质的液体制剂。

本文中，术语“药用胶囊”指任何溶于水或胃液，包含但不限于明胶或非明胶的硬或软胶囊。

本文中，术语“液体剂型”指活性物质或任选与药学可接受的成分如肠溶性聚合物或溶剂相结合的活性物质在液体中的溶液、悬浮液或分散液。

本文中，术语“延迟释放然后缓释”指本发明的有关的剂型在胃中时是延迟释放，只有非常少量活性物质释放出来；在进入小肠后是缓释，因为活性成分被缓慢释放出来。

本文中，术语“释放曲线”指活性物质释放的速率。

本文中，术语“口服给药”指通过胶囊、液体悬浮剂或口服喂饲等给药。

本文中，术语“活性物质”指提供某些药理学效果，经常是有益的效果的药剂、药物、化合物或其它物质，或其组合物和混合物。指出具体的活性物质时应包括该活性物质或其药学可接受的盐在哪里适用。

本文中术语“治疗有效量”指实现希望的药理效果（常为有益的效果）的活性物质的需要用量。

活性物质以治疗有效量存在于剂型中；该剂量在口服给药时产生预期治疗响应，并且可以被本领域技术人员容易地确定。如本领域已知的，在确定所述剂量时，要给药的具体活性物质、该活性物质的生物利用度特性、给药方案、患者的年龄和体重及其它因素必须加以考虑。典型的，有效成分占剂型总重量的 0.1% 至 80 重量%，例如，活性物质可以占 2 重量% 至 75 重量%，或者 5 重量% 至 50 重量%。

例如在人或其它动物中，本发明的剂型得到应用。为本发明的目的，

使用环境是液体环境，主要包括胃、上部肠道或小肠的液体环境。在治疗过程中可以向主体给药单个剂型或多个剂型。

在本发明中，可以应用多种肠溶性聚合物。当根据本发明使用时，该聚合物提供了不需要昂贵的包衣或压片过程而实现一些肠溶包衣的性质的药物制剂和方法。我们发现，当配制在液体制剂中以向制剂提供肠释放性质时，肠溶性聚合物例如醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)特别有用，下面将进一步阐述。

本发明因此提供了一种液体剂型的药物制剂，其含有药物活性物质、溶剂、肠溶性聚合物和任选的增塑剂。

肠溶性聚合物可通过各种方法配制在液体剂型中，例如：(i)将治疗有效量的活性物质与溶剂混合以得到混合物，和(ii)将肠溶性聚合物掺入混合物中。依照本发明，液体剂型也可通过将肠溶性聚合物溶解在溶剂中获得混合物，然后将活性物质掺入溶剂混合物中而制备。增塑剂可以在肠溶性聚合物溶解后加入至混合物中。得到的混合物的粘度依赖于所选择的组成和方法而变化，可能低至 400cp，但也可高至 25,500cp 或更高。最终的混合物适于口服给药和包封于药用胶囊中。最终的混合物也可以悬浮剂口服给药或经口填喂。

不希望被任何理论所束缚，在本发明的液体剂型中，肠溶性聚合物看来是用作相变剂。当与水或胃液接触时，胶囊溶解，填充的混合物中的肠溶性聚合物似乎凝结并与被截留或保留在其中的活性物质形成固体物质，这样，典型的只有少量活性物质会预期在胃中释放。比如少至 5% 或更少的活性物质会被释放。然后当暴露于更高 pH 值，比如肠道，肠溶性聚合物开始逐层分解，逐渐释放出活性物质。典型的，活性物质完全释放需要 2 小时以上。例如：根据组合物中的组分浓度，活性物质可能需要 7 个小时或更长时间完全释放。此外，不被任何理论所束缚，可以实现延迟释放然后缓释作用。

适当的肠溶性聚合物包括那些典型的在低于 3.5 的 pH 介质中不溶，但在高于 5.0 的较高 pH 的介质中可溶的聚合物。例如：纤维素、乙烯基和丙烯基衍生物是合适的肠溶性聚合物。示例性的肠溶性聚合物可以包含下列中的一种或多种：醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)、醋酸偏苯三甲酸纤维素(C-A-T)、醋酸琥珀酸纤维素(C-A-S)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸琥珀酸羟丙基甲

基纤维素(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯共聚物、或甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯三元共聚物等。尤其适合的肠溶性聚合物是醋酸邻苯二甲酸纤维素(C-A-P)。

本发明的另一方面,可任选将改性剂加入肠溶性聚合物以改变活性物质的释放曲线。美国专利 No. 4,077,407 描述了可用作肠溶性聚合物以及肠溶性包衣的改性剂的具体聚合物及其衍生物,相关部分在此引入作为参考。

示例性的改性剂包含以下一种或多种:醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、三乙酰基纤维素(cellulose triacrylates)、三戊酸纤维素(cellulose trivalerates)、三月桂酸纤维素、三棕榈酸纤维素、三琥珀酸纤维素、三庚酸纤维素、纤维素三辛酸酯(cellulose tricaprylates)、三辛酸纤维素(cellulose trioctanoates)、三丙酸纤维素、聚合纤维素酯和共聚合纤维素酯,如单、二或三纤维素酰化物、纤维素二酯,如二乙酰基纤维素、二琥珀酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二辛酸纤维素、纤维素二辛酸酯或二戊酸纤维素、或由酰基酸酐或酰基酸制备的酯类,如醋酸纤维素戊酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、丙酸纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素辛酸酯、戊酸纤维素棕榈酸酯、醋酸纤维素棕榈酸酯或醋酸纤维素庚酸酯。

肠溶性聚合物或肠溶性聚合物与改性剂的浓度可以在较宽的范围内变化,如按重量计占剂型总重量的 2%至 80%,或 5%至 50%,或 10%至 30%。

能够溶解肠溶性聚合物的任何溶剂或溶剂混合物适合用于本发明中。例如,丙酮、乙酸乙酯、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯或它的混合物均为合适的溶剂。聚乙二醇、碳酸丙烯酯及它们的混合物是尤其适宜的溶剂。例如平均分子量在 200 至 2000 的聚乙二醇是适宜的。平均分子量在 200 至 600 的聚乙二醇是尤其适宜的。然而,对于在室温下不典型的是液体或平均分子量大于 600 的聚乙二醇,可使用共溶剂例如丙酮、乙酸乙酯、乙醇、或平均分子量在 200 至 600 的聚乙二醇来预先溶解高分子量的聚乙二醇。溶剂或溶剂混合物的浓度可以在较宽范围内变化,如按重量计占剂型总重量的 20% 至 98%、或 50% 至 95%、或 50% 至 80%。适宜的溶剂也包括溶剂混合物,如聚乙二醇 400 与碳酸

丙烯酸酯的混合物,其中聚乙二醇 400 的浓度例如为按重量计 50%至 80%,碳酸丙烯酯的浓度为按重量计 0%至高达 15%。

多种药物活性物质可用于本发明。典型的,任何需要肠溶性保护的 药物活性物质均是适用的。因此,任意一种或多种下列物质均适用作 药物活性物质:镇痛药、抗炎药、驱虫药、抗心律失常药、抗菌药、抗 病毒药、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病、抗癫痫药、抗癌药、抗真菌 药、抗痛风药、抗高血压药、抗疟药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗肿 瘤药、勃起功能障碍改善药、免疫抑制药、抗原虫药、抗甲状腺药、抗 焦虑药、镇静药、安眠药、安定药、 β -阻断药、强心药、皮质类固醇 药、利尿药、抗帕金森病药、胃肠药、组胺受体拮抗剂、脂质调节药、 抗心绞痛药、环氧合酶-2 抑制剂、抗氧化剂、白三烯抑制剂、大环内酯 类、肌肉松弛药、营养药、阿片类止痛药、蛋白酶抑制剂、性激素、兴 奋剂、肌肉松弛药、抗骨质疏松药、抗肥胖药、认知增强剂、抗尿失禁 药、营养油、抗良性前列腺肥大药、激素、类固醇、类固醇拮抗剂、维 生素、营养补充剂、必需脂肪酸或非必需脂肪酸。这些药物活性物质可 使用当给药时足以提供治疗效果的任何量使用。依据选择的活性物质, 其浓度会从按重量计占剂型总重量的低至 0.1%, 或从 1%至高达 50%, 或甚至高达 75%或更高。

在本发明的另一方面,可能会使用增塑剂。未被任何理论所束缚, 在相转变为固态物质期间,增塑剂可增强肠溶性聚合物的弹性。当固态 物质形成时,增塑剂可阻止固态物质内的裂缝或其它缺陷形成。因此, 活性物质可更均匀地被截留在所得固体中,从而提高活性物质的释放曲 线。

增塑剂可在活性物质和肠溶性聚合物均溶解在溶剂混合物中之后 加入其中。适当的增塑剂包括:邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、己 二酸酯、酒石酸酯、癸二酸酯、琥珀酸酯、甘醇酸酯、甘油酯、苯甲酸 酯、肉豆蔻酸酯、及其混合物。美国专利 No. 4,077,407 描述了适用于 肠溶性包衣的具体的增塑剂,其相应部分在此引入本文作为参考。

示例性的增塑剂包括:邻苯二甲酸二烷基酯、邻苯二甲酸二环烷基 酯、邻苯二甲酸二芳基酯和邻苯二甲酸混合烷基芳基酯,其代表为:邻 苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二丙酯、邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯、 邻苯二甲酸二异丙基酯、邻苯二甲酸二戊酯和邻苯二甲酸二辛酯;烷基

和芳基磷酸盐,如磷酸三丁酯、磷酸三辛酯、磷酸三甲苯酯、磷酸三辛酯、磷酸三甲苯酯和磷酸三苯酯;烷基柠檬酸酯和柠檬酸酯,如:柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯和柠檬酸乙酰基三乙酯;烷基己二酸酯,如:己二酸二辛酯、己二酸二乙酯和己二酸二(2-甲氧基乙基)酯;二烷基酒石酸酯,如:酒石酸二乙酯和酒石酸二丁酯;烷基癸二酸酯,如:癸二酸二乙酯、癸二酸二丙酯和癸二酸二壬酯;烷基琥珀酸酯,如:琥珀酸二乙酯和琥珀酸二丁酯;烷基甘醇酸酯、烷基甘油酯、乙二醇酯和甘油酯,如:二醋酸甘油酯、三醋酸甘油酯、单乳酸二醋酸甘油酯、甲基邻苯二甲酰基甘醇酸乙酯(methyl phythayl ethyl glycolates)、丁基邻苯二甲酰基甘醇酸丁酯、二乙酸乙二醇酯、二丁酸乙二醇酯、二醋酸三甘醇酯、二丁酸三甘醇酯或二丙酸三甘醇酯。例如,可以使用一种或多种邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、乙酰基单甘油酯、丁基邻苯二甲酰基甘醇酸丁酯、柠檬酸三丁酯或柠檬酸三乙酯。我们已发现三醋精尤其适宜。应用的增塑剂的用量依选择的肠溶性聚合物而变。通常,增塑剂的用量为肠溶性聚合物重量的0%至高达30%。

参考以下实施例可更利于理解本发明。当然,一旦本发明被完全公开,有许多本发明的其它变体对于本领域技术人员是显而易见的。因而需要认识到,这些实施例是仅用来说明目的,不能以任何方式被解释为是对本发明范围的限制。

实施例

在如下的实施例中,布洛芬(DASTECH International, Harrison, NJ)因为其为非甾体抗炎药(NSAID)而被选为模型活性物质。本研究使用的制剂中还含有C-A-P NF小球(Eastman Chemical Company, Kingsport, TN)、三醋精(Eastman Chemical Company, Kingsport, TN)、PEG 400(Sigma-Aldrich, St Louis, Mo),和碳酸丙烯酯(Sigma-Aldrich)。

用以下方法制备填充胶囊的混和物

在8盎司玻璃瓶中,称量规定量的PEG400和碳酸丙烯酯,然后在室温下,在搅拌下向溶剂中逐步加入需要量布洛芬。向溶液中加入布洛芬后,逐渐向溶剂混合物中加入规定量C-A-P。当C-A-P溶解时,向混合物中加入三醋精。得到相对澄清、均一的混合物。混合物的粘度是在

400 至 25, 500cp 范围内。然后将混合物保持在室温下使其中的气泡脱去。脱气后, 所得混合物适用于包封在药用胶囊中。

按如下方法制备软胶囊

本研究中用到了空气填充的椭圆形六边形扭转软胶囊 (Air filled oval hex twist soft capsule) (Banner Pharmacaps, Chatsworth, CA)。当扭开胶囊的接头 (tab) 后, 得到一个开口。用 5ml 注射器 (Becton, Dickson and Company, Franklin Lakes, NJ) 和 21 号针头 (Becton, Dickson and Company) 将上述制备的混合物填充入胶囊中。通过将扭下来的接头融化在水中、然后以水和热来调整混合物的粘度来制备填充后的胶囊的开口的密封物。

溶出试验:

溶出度仪 (dissolution system 2100A, DISTEK, North Brunswick, NJ) 和美国药典 (USP) 测定方法用装置 II 被用来测定布洛芬在 pH 1.2 和 6.8 缓冲液中的释放曲线。缓冲液根据 USP25/NF20 (USP, 2002) 中描述的方法制备。pH 1.2 的溶液是 0.1N 盐酸 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany); pH 6.8 缓冲液是通过用 3: 1 的 0.1N 盐酸: 0.2N 正磷酸钠 (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) 制备。必要时, pH 6.8 缓冲液以 2.0N 氢氧化钠溶液 (VWR, West Chester, PA) 调节。对于每一个配方, 照上述过程准备 6 粒软胶囊。

溶出试验在 37°C 下进行, 浆速度设为 50rpm。胶囊在 750ml pH 1.2 酸溶液中测定 2 小时。测试介质通过加入 250ml 0.2N 正磷酸钠溶液转换成 pH 6.8。在测试介质的 pH 转换的过程中, 试验胶囊一直保持在测定容器中, 并依据配方不同, 在高 pH 介质中进行另外 2 小时到 7 小时试验。溶出试验当所有 C-A-P 均溶解, 且被截留的活性物质进入溶液中时停止。于不同时间, 取出 1ml 样品, 以 HPLC 法测定布洛芬的浓度。

我们发现在 pH1.2 的溶液中, 释放出 1.8% 至 7.0% 的布洛芬。在 pH6.8 缓冲液中, 依据不同配方, 在 2-7 小时内, 布洛芬完全释放。总之, 我们发现, 配方中 C-A-P 的量越多, 布洛芬的释放越慢。

实施例 1

在室温下, 搅拌下将 30.00g 布洛芬溶解在 132.01g 的 PEG400 和 15.01g 的碳酸丙烯酯混合物中。布洛芬溶解后, 将 20.00g 的 C-A-P 逐渐

加入至混合物中。当 C-A-P 溶解后，加入 3.00g 三醋精。在被灌封入药用胶囊前，将填充混合物脱气。

实施例 2

制备了一系列配方。表 1 列出了进行实验的配方。

表 1 进行的实验

过程	PEG 400 (g)	碳酸丙烯酯 (g)	C-A-P (g)	三醋精 (g)	布洛芬 (g)
1	132.01	15.01	20.00	3.00	30.00
2	157.02	0.00	10.01	3.02	30.01
3	130.01	30.02	10.00	0.00	30.00
4	110.01	30.00	30.01	0.00	30.00
5	101.01	30.02	30.00	9.02	30.01
6	132.00	15.00	20.00	3.01	30.01
7	140.00	0.00	30.01	0.00	30.00
8	127.01	30.01	10.00	3.00	30.01
9	160.00	0.00	10.02	0.00	30.01
10	131.01	0.00	30.01	9.02	30.00
11	132.00	15.01	20.00	3.01	30.00

实施例 3

上面制备的每个配方（如表 1 所列出）的填充混合物粘度用布氏粘度计（Brookfield Viscometer）(DV -I+型)进行了测定。粘度数据见表 2。

表 2 填充混合物的粘度数据

过程	转子	速度/RPM	温度	体积	Wt./ g	粘度(cp)
1	27	6.0	37℃	10.5	11.57	3,609
2	27	30.0	37℃	10.5	11.7	685.9
3	27	30.0	37℃	10.5	12.07	457.0
4	27	0.6	37℃	10.5	12.05	15,700
5	27	1.5	37℃	10.5	11.87	12,230
6	27	6.0	37℃	10.5	12.05	3,487
7	27	0.6	37℃	10.5	11.95	25,390
8	27	0.6	37℃	10.5	11.7	425.8
9	27	30.0	37℃	10.5	11.48	695.3
10	27	0.6	37℃	10.5	12.26	22,110
11	27	6.0	37℃	10.5	11.78	3,136

实施例 4

对 11 个配方进行了溶出试验。试验在 pH 1.2 酸溶液中进行两个小时，然后在 pH 6.8 缓冲液中依据配方进行了另外的 2 至 7 小时。该实验当所有固态 C-A-P 均表现为溶解，且截留的活性物质释放时停止。表 3 列出了溶出试验结果。

表3 溶出结果

过程#	C-A-P (g)	三醋精 (g)	碳酸丙烯酯 (g)	时间 (分钟)	布洛芬释放%
1	20.00	3.00	15.01	10.0	0.0
				30.0	0.4
				60.0	1.4
				90.0	2.6
				120.0	3.6
				127.0	13.4
				136.0	24.4
				150.0	41.6
				165.0	58.4
				180.0	75.3
				210.0	94.6
				270.0	100.0
				300.0	98.6
				360.0	102.2
				420.0	100.0
2	10.01	3.02	0.00	10.0	0.1
				30.0	1.6
				60.0	3.6
				90.0	3.9
				120.0	5.6
				125.0	22.4
				135.0	40.1
				150.0	65.3
				165.0	83.0
				180.0	92.8
				210.0	98.6
				270.0	103.0
				300.0	100.0

3	10.00	0.00	30.02	10.0	0.2
				30.0	2.4
				60.0	4.0
				90.0	4.1
				120.0	4.4
				125.0	17.5
				135.0	35.9
				150.0	59.8
				165.0	72.6
				180.0	93.3
				210.0	98.1
				270.0	99.4
				300.0	100.0
4	30.01	0.00	30.00	10.0	0.0
				30.0	0.6
				60.0	1.2
				90.0	1.7
				120.0	2.0
				125.0	9.6
				135.0	20.1
				150.0	36.0
				165.0	49.5
				180.0	62.4
				210.0	78.6
				270.0	94.0
				330.0	100.1
				360.0	100.0

5	30.00	9.02	30.02	10.0	0.0
				30.0	0.7
				60.0	1.4
				90.0	2.0
				120.0	2.7
				125.0	9.7
				135.0	21.5
				150.0	38.9
				165.0	56.2
				180.0	66.8
				210.0	81.3
				270.0	98.9
				310.0	99.2
				340.0	100.0
6	20.00	3.01	15.00	10.0	0.0
				30.0	1.0
				60.0	2.1
				90.0	2.7
				120.0	4.9
				125.0	12.6
				135.0	24.3
				150.0	40.7
				165.0	60.5
				180.0	76.8
				210.0	94.7
				270.0	100.0

7	30.01	0.00	0.00	10.0	0.0
				40.0	0.7
				80.0	1.6
				120.0	1.8
				125.0	7.2
				135.0	11.5
				150.0	20.4
				165.0	28.0
				180.0	34.1
				210.0	45.5
				270.0	63.2
				360.0	84.1
				504.0	100.0
8	10.00	3.00	30.01	10.0	0.4
				30.0	2.2
				60.0	3.7
				90.0	4.8
				120.0	4.7
				125.0	16.1
				135.0	28.7
				150.0	48.4
				165.0	65.9
				180.0	78.4
				210.0	91.9
				270.0	98.2
				330.0	100.0

9	10.02	0.00	0.00	10.0	0.1
				30.0	1.8
				60.0	7.9
				90.0	6.8
				120.0	7.1
				125.0	21.8
				135.0	37.2
				150.0	58.3
				165.0	75.0
				180.0	86.4
				210.0	96.7
				270.0	99.7
				330.0	100.0
10	30.01	9.02	0.00	10.0	0.0
				40.0	0.8
				80.0	1.4
				120.0	1.8
				125.0	4.9
				135.0	8.7
				150.0	15.6
				165.0	22.2
				180.0	28.3
				210.0	38.2
				270.0	54.3
				330.0	67.4
				450.0	86.6
				570.0	97.7
				660.0	100.0

11	20.00	3.01	15.01	10.0	0.0
				40.0	1.2
				80.0	2.5
				120.0	3.5
				125.0	11.1
				135.0	19.4
				150.0	34.0
				165.0	49.9
				180.0	65.4
				210.0	87.4
				270.0	100.1
				330.0	99.7
				350.0	100.0

实施例 5

下面的实施例说明了配方中成分的浓度影响活性物质的释放曲线。例如，图 1 显示了实验过程#3 和#4 的布洛芬释放曲线。两次实验过程的配方具有相同的 0.0%的三醋精浓度和 15.0%的碳酸丙烯酯浓度，但 C-A-P 浓度从 5.0-15.0%不同。如图 1 所示，在配方中 C-A-P 越多，释放速率越慢。

图 2 显示了实验过程#4 和#5 的活性物质的释放曲线。这些配方含有 15.0%的 C-A-P，15.0%的碳酸丙烯酯，三醋精为 C-A-P 重量的 0.0-30.0%。如图 2 所示，在这些配方中三醋精似乎对布洛芬的释放曲线没有明显影响；然而，三醋精的确表现出对形成的固体物质的性质具有影响。因此，在具有不同活性成分、溶剂、肠溶性聚合物和增塑剂的其它配方中，可能观查到对释放曲线的更显著影响。

图 3 显示了实验过程#2 和#8 的布洛芬释放曲线。在两实验过程中，C-A-P 浓度保持在 5.0%，三醋精保持为 C-A-P 重量的 30.0%，碳酸丙烯酯浓度为 0.0-15.0%。如图 3 所示，碳酸丙烯酯浓度也对布洛芬的释放曲线有影响。配方中碳酸丙烯酯越多，释放速率越慢。

实施例 6

进行了以下研究用于确定填充混合物的稳定性。混合物的稳定性通过分析配方中 C-A-P 的水解速率确定，显示为邻苯二甲酸量的增加。混合物置于玻璃瓶中，放置于 40 °C，相对湿度 75% 的烘箱中三个月。这些条件设计为模拟在周围环境下贮存期两年。说明书中邻苯二甲酸在商品 C-A-P 中少于 3.0%。水解数据见表 4。

表 4 C-A-P 水解数据

样品 I.D.	放入烘箱前邻苯二甲酸%	放入烘箱后邻苯二甲酸%
1	2.0	3.3
2	1.6	3.0
3	2.2	4.0
4	2.2	3.4
5	2.7	4.0
6	2.4	3.6
7	2.5	4.1
8	2.6	4.4
9	2.4	4.2
10	2.6	3.5
11	2.4	4.1

需要注明的是，在进行烘箱稳定性试验前，配方样品已在室温下放置了 6 个月。进行这些试验用于确定随着 C-A-P 的水解，布洛芬的释放曲线怎样变化。基于三个月的烘箱稳定性试验，水解的 C-A-P 样品中的邻苯二甲酸最大量为 4.4%。

表 5 列出了含有 15.0% C-A-P 和 15.0% 碳酸丙烯酯的配方在 4.4% C-A-P 水解时的布洛芬释放曲线。

表 5 在 4.4% C-A-P 水解 时布洛芬的释放曲线

时间 (分钟)	释放的布洛芬% (烘箱试验前)	释放的布洛芬% (烘箱试验后)	变化%
120	0.0	0.0	0.0
130	16.2	16.5	2.0
140	29.8	30.3	1.8
150	41.2	41.8	1.6
160	50.7	51.4	1.5
170	58.7	59.5	1.3
180	65.4	66.2	1.2
190	71.0	71.8	1.1
200	75.7	76.4	1.0
210	79.6	80.3	0.9
220	82.9	83.6	0.8
230	85.7	86.3	0.7
240	88.0	88.6	0.6
250	90.0	90.4	0.5
260	91.6	92.0	0.5
270	93.0	93.3	0.4
280	94.1	94.4	0.4
290	95.1	95.4	0.3
300	95.9	96.1	0.3
310	96.5	96.8	0.3
320	97.1	97.3	0.2
330	97.6	97.7	0.2
340	98.0	98.1	0.2
350	98.3	98.4	0.1
360	98.6	98.7	0.1
370	98.8	98.9	0.1
380	99.0	99.1	0.1
390	99.2	99.2	0.1
400	99.3	99.4	0.1
410	99.4	99.5	0.1
420	99.5	99.6	0.1

上述数据表明，布洛芬释放速率的差别在 0.0-2.0%之间。因此，可得出所有配方在特定测定条件下是基本稳定的结论。

在图和说明书中，已公开了本发明的典型优选实施方案，并且，虽然应用了具体术语，它们仅是一般性和描述性地使用，而不是限制的目的，本发明的范围在随后的权利要求中列出。已通过具体参考本发明的优选实施方案详细描述了本发明，但应当理解在本发明的精神和范围内可实现各种变体和修改。

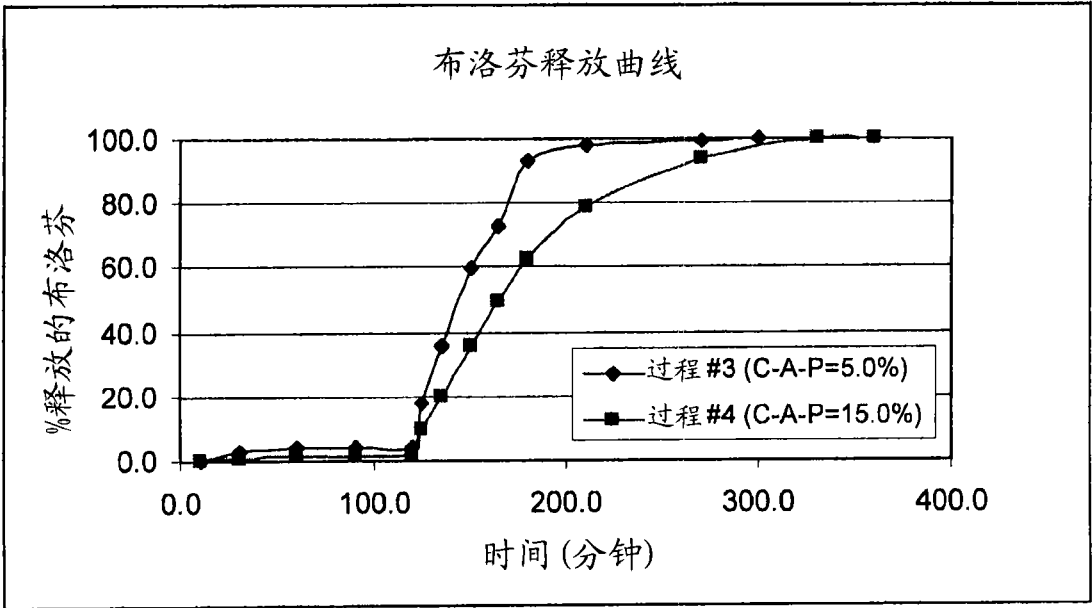


图 1

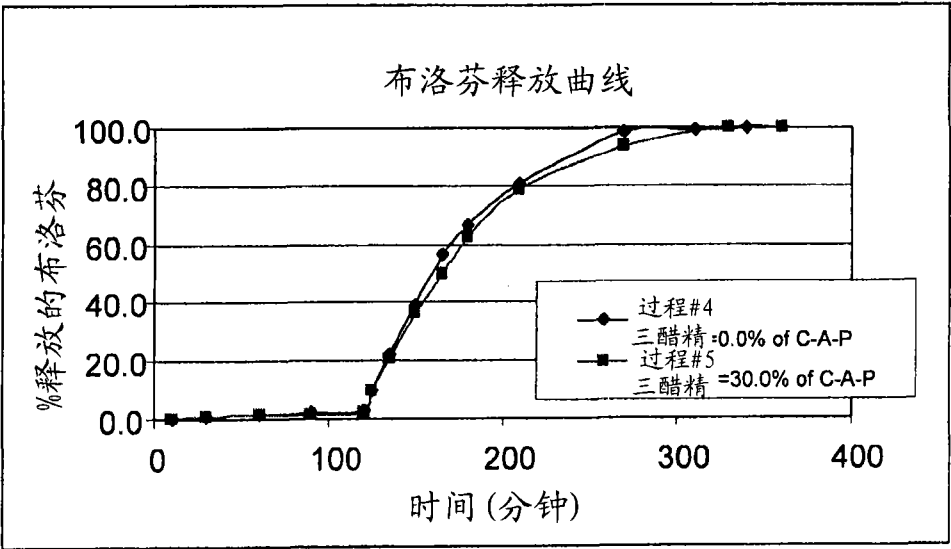


图 2

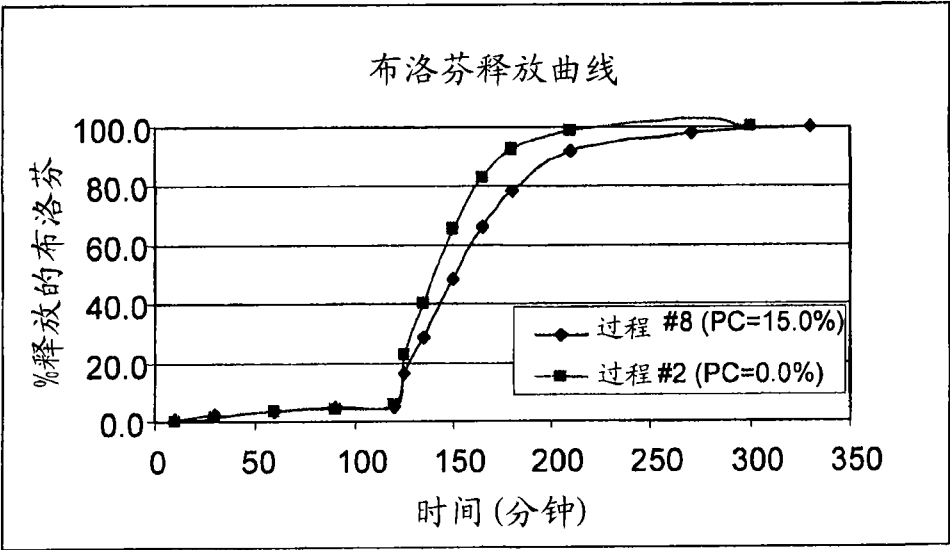


图 3