



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119907662 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 29

(21) 申请号 202380058701.8

(22) 申请日 2023.08.11

(30) 优先权数据

63/397,554 2022.08.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.02.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/030042 2023.08.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/035911 EN 2024.02.15

(71) 申请人 R·P·谢勒技术有限公司

地址 美国内华达州

(72) 发明人 S·A·金 Q·方 K·苏库鲁

A·格纳迪奥斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

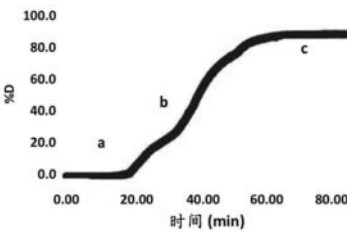
权利要求书2页 说明书18页 附图10页

(54) 发明名称

快速溶解软凝胶胶囊

(57) 摘要

在某些实施方案中公开了一种包含非明胶生物基聚合物的软凝胶胶囊膜,当使用USP装置II以75RPM的桨叶在37°C的900ml 0.1N HCL和去离子水中进行溶出时,该膜在少于30分钟内完全溶解。



1. 软凝胶胶囊膜,其包括:
非明胶生物基聚合物,其中根据使用USP装置桨叶II在75rpm进行的溶出测试,所述膜在少于20分钟内溶解。
2. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非明胶生物基聚合物包括硬脂酸、麦芽糊精、普鲁兰多糖或其组合。
3. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其还包括合成聚合物。
4. 根据权利要求3所述的软凝胶胶囊膜,其中所述合成聚合物为聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚维酮、表面活性剂、非离子三嵌段共聚物或其组合。
5. 根据权利要求4所述的软凝胶胶囊膜,其中所述合成聚合物为非离子三嵌段共聚物。
6. 根据权利要求5所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非离子三嵌段共聚物包括聚环氧乙烷和聚环氧丙烷嵌段。
7. 根据权利要求4所述的软凝胶胶囊膜,其中所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠。
8. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其还包括非动物源胶凝剂。
9. 根据权利要求8所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非动物源胶凝剂包括角叉菜胶、淀粉、预胶化淀粉、黄原胶、琼脂、果胶、糖、糖衍生醇、纤维素衍生物、纤维素聚合物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆、卡波普、二氧化硅、凝胶多糖、红藻胶、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、壳聚糖或其组合。
10. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其还包括增塑剂。
11. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其还包括缓冲剂。
12. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中所述膜在少于15分钟、少于10分钟或少于5分钟内溶解。
13. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非动物源胶凝剂包括角叉菜胶、淀粉或其组合。
14. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中角叉菜胶与淀粉的比例为约1:1至约1:10、约1:1至约1:8、约1:1至约1:5或约1:2.5至约1:4.5。
15. 根据权利要求13所述的软凝胶胶囊膜,其中所述角叉菜胶包括 ι 角叉菜胶、 κ 角叉菜胶、 λ 角叉菜胶或其组合。
16. 根据权利要求13所述的软凝胶胶囊膜,其中所述淀粉包括改性淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基化淀粉、羟烷基化淀粉、酸处理淀粉、糊精及其组合。
17. 根据权利要求8所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非动物胶凝剂不包括淀粉。
18. 根据权利要求8所述的软凝胶胶囊膜,其中所述非动物胶凝剂的量为膜的约15%至约60% (w/w)。
19. 根据权利要求13所述的软凝胶胶囊膜,其中所述角叉菜胶的量为约5%至约20% (w/w)。
20. 根据权利要求13所述的软凝胶胶囊膜,其中所述淀粉的量为约0至约45% (w/w)。
21. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其包含少于10%、少于5%或少于1%的动物源胶凝剂。

22. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中所述膜不含有动物源胶凝剂。
23. 根据权利要求10所述的软凝胶胶囊膜,其中所述增塑剂包括甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨坦溶液、三醋汀、聚山梨醇酯或其组合。
24. 根据权利要求23所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚山梨醇酯包括吐温20、吐温80或其组合。
25. 根据权利要求10所述的软凝胶胶囊膜,其中所述增塑剂的量为膜的约15%至约40% (w/w)。
26. 根据权利要求11所述的软凝胶胶囊膜,其中所述缓冲剂的量为膜的约0.1至约5% (w/w)。
27. 根据权利要求11所述的软凝胶胶囊膜,其中所述缓冲剂选自磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾及其组合。
28. 根据权利要求1所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚合物的量为膜的约1至约25% (w/w)、约3至约22% (w/w)、约5至约20% (w/w)、约7.5至约17.5% (w/w) 或约10至约15% (w/w)。
29. 根据权利要求2所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚合物是普鲁兰多糖。
30. 根据权利要求29所述的软凝胶胶囊膜,其中普鲁兰多糖的量为膜的约1至约20% (w/w)、约2至约18% (w/w)、约4至约16% (w/w)、约5至约15% (w/w) 或约7.5至约12.5% (w/w)。
31. 根据权利要求2所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚合物是硬脂酸。
32. 根据权利要求31所述的软凝胶胶囊膜,其中硬脂酸的量为膜的约0.5至约5% (w/w)、约1至约4% (w/w) 或约2至约3% (w/w)。
33. 根据权利要求2所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚合物是普鲁兰多糖和硬脂酸。
34. 根据权利要求33所述的软凝胶胶囊膜,其中所述聚合物的量为膜的约1.5至约25% (w/w)、约2至约20% (w/w)、约3至约18% (w/w)、约5至约15% (w/w) 或约7.5至约12.5% (w/w)。
35. 根据权利要求3所述的软凝胶胶囊,其中所述合成聚合物的量为膜的约4%至约8% (w/w),或约5% (w/w)。
36. 立即释放软凝胶胶囊,其包括由膜组合物包封的填充材料,其中所述膜组合物包括非明胶生物基聚合物,其中根据使用USP装置桨叶II在75rpm进行的溶出测试,所述膜在少于20分钟内溶解。
37. 根据权利要求36所述的立即释放软凝胶胶囊,其中所述填充材料包括活性剂。
38. 立即释放软凝胶胶囊,其包括由膜组合物包封的填充材料,其中所述膜组合物包括非明胶生物基聚合物,其中至少80%的填充材料在30分钟内释放。
39. 根据权利要求38所述的立即释放软凝胶胶囊,其中所述填充材料包括活性剂。

快速溶解软凝胶胶囊

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年8月12日提交的美国临时专利申请号63/397,554的优先权,其全部内容整体并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及软凝胶胶囊,包括软凝胶胶囊膜。软凝胶胶囊膜包括非明胶生物基聚合物。软凝胶胶囊还包括含有活性剂的填充材料。

背景技术

[0004] 软凝胶胶囊在制药和营养保健品行业中广泛应用。明胶是软凝胶胶囊壳中最常用的成分,因为它具有高水溶性、柔韧性和机械强度等优点。如今,明胶需求量很大,这导致供应不足,无法满足日益增长的需求。为了减轻对明胶的依赖,人们使用角叉菜胶(海藻提取物)与淀粉组合开发了植物基软凝胶胶囊。

[0005] 为了使化合物在软凝胶胶囊应用中充当壳材料,它必须满足两个重要标准:(1)壳必须足够坚固以容纳填充物和形状,物理稳定性;(2)壳需要可溶于水性介质(生理介质),以便在服用时释放活性药物成分。对于立即释放(immediate release)药物剂型,预期至少80%的内容物在30分钟内释放。

[0006] 已经发现,使用淀粉和角叉菜胶很难实现这种药物的立即释放,由于它们的水溶性较差。这种方法的一个缺点是淀粉的水溶性较差,从而限制了其在立即释放剂型中的使用。

[0007] 因此,需要改进的非明胶软凝胶胶囊制剂,其具有更高的水溶性,以满足或超过立即释放剂型溶出要求并适合高速制备,其可作为明胶基软凝胶胶囊的可靠且商业上可行的替代品。

[0008] 发明概述

[0009] 根据各种实施方案,本文公开了包含非明胶生物基聚合物的软凝胶胶囊膜。在某些实施方案中,使用USP装置II以75 RPM的桨叶在37摄氏度的900 ml 0.1N HCL和去离子水中溶出时,膜在20分钟内完全溶解。

[0010] 根据进一步的实施方案,本文公开了一种软凝胶胶囊,其包含填充材料,所述填充材料包含活性剂,所述活性剂被包含非明胶生物基聚合物的膜包封,以及其制造和处理方法。

附图说明

[0011] 图1为根据实施例1的对乙酰氨基酚在含有2% SDS的溶出介质中的代表性释放曲线及各阶段的相应照片;

[0012] 图2为根据实施例1的22MC-01和明胶胶囊的代表性液体对乙酰氨基酚释放曲线;

[0013] 图3为根据实施例1的22MC-40胶囊的代表性布洛芬释放曲线;

[0014] 图4为根据实施例2的22MC-02、22MC-46和明胶胶囊的代表性布洛芬释放曲线；
[0015] 图5为根据实施例3的21MC-96、22MC-41和明胶胶囊的代表性布洛芬释放曲线；
[0016] 图6A-6C为T12M稳定性研究后22MC-01的物理性质和溶出性能的汇总数据集；
[0017] 图7A-7F为T12M稳定性研究后22MC-02、22MC-46的物理性质和溶出性能的汇总数据集；

[0018] 图8A-8F为T6M和T12M稳定性研究后21MC-96和22MC-41的物理性质和溶出性能的汇总数据集。

[0019] 发明详述

[0020] 本文描述了软凝胶胶囊膜和制剂的各种实施方案及其制备和使用方法。应当理解,本发明不限于以下描述中阐述的构造细节或工艺步骤。本发明可以有其他的实施方式并且可以以多种方式实践或执行。

[0021] 本说明书中对“一个实施方案”、“某些实施方案”、“一个或多个实施方案”或“实施方案”的引用意味着与该实施方案相关地描述的特定特征、结构、材料或特性包含在本发明的至少一个实施方案中。因此,本说明书中各处出现的诸如“在一个或多个实施方案中”、“在某些实施方案中”、“在一个实施方案中”或“在实施方案中”等短语不一定指本发明的同一实施方案。此外,特定特征、结构、材料或特性可以在一个或多个实施方案中以任何合适的方式组合。

[0022] 如本文所用,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。因此,例如提及的“软凝胶胶囊”包括单一软凝胶胶囊以及两粒或多粒软凝胶胶囊。

[0023] 如本文所用,“不含或基本上不含”是指组合物包含少于约1重量%、少于约0.5重量%、少于约0.25重量%、少于约0.1重量%、少于约0.05重量%、少于约0.01重量%或0重量%的所述组分。

[0024] 如本文所用,“约”是指在 $\pm 10\%$ 变化范围内的任何值,例如“约10”包括9至11。如本文所用,“一”、“一个”或“该”是指一个或多个,除非另有说明。因此,例如提及的“赋形剂”包括单一赋形剂以及两种或多种不同赋形剂的混合物等。

[0025] 本文中列出的数值范围仅旨在作为一种简写方法,单独引用范围内的每个单独值,除非本文另有说明,并且每个单独数值都并入说明书中,就像本文单独列出的一样。本文所述的所有方法都可以按任何合适的顺序进行,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。

[0026] 本文提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如“例如”)的使用仅旨在阐明某些材料和方法,并不构成对范围的限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表明任何未要求保护的要素对于所公开的材料和方法的实践是必不可少的。

[0027] 如本文所用,术语“膜”、“膜组合物”、“壳”或“壳组合物”是指包封填充材料的软凝胶胶囊的壳。

[0028] 尽管本文的公开内容是参考特定实施方案,但应当理解,这些实施方案仅用于说明本发明的原理和应用。本领域技术人员将明白,可以对组合物和方法进行各种修改和变化,而不会背离本发明的精神和范围。因此,本发明旨在包括在所附权利要求及其等效物范围内的修改和变化。

[0029] 本文公开了包含非明胶生物基聚合物的软凝胶胶囊膜。在某些实施方案中,使用

USP装置II以75 RPM的桨叶在37摄氏度的900 ml 0.1N HCL和去离子水中溶出时,该膜可在30分钟内完全溶解。软凝胶胶囊膜可在少于25分钟、少于20分钟、少于15分钟、少于10分钟或少于5分钟内溶解。

[0030] 在软凝胶胶囊膜的某些实施方案中,非明胶生物基聚合物包括硬脂酸、麦芽糊精、普鲁兰多糖(pullulan)或其组合。

[0031] 在软凝胶胶囊膜的某些实施方案中,非明胶生物基聚合物的量可为基于膜的总重量的约1%至约25% (w/w)、约3%至约22% (w/w)、约5%至约20% (w/w)、约7.5%至约17.5% (w/w)或约10%至约15% (w/w),或者该范围内的任意范围、子范围或值。

[0032] 在膜的某些实施方案中,非明胶生物基聚合物可以是普鲁兰多糖。在膜的其它实施方案中,非明胶生物基聚合物可以是硬脂酸。在膜的其它实施方案中,非明胶生物基聚合物可以是麦芽糊精。

[0033] 在膜的某些实施方案中,普鲁兰多糖在膜中的量可为膜的约1%至约20%、约2%至约18%、约4%至约16%、约5%至约15%、或约7.5%至约12.5% (w/w),或者该范围内的任意范围、子范围或值。

[0034] 在膜的一些实施方案中,硬脂酸在膜中的量可为膜的约0.5%至约5%、约1%至约4%、或约2%至约3% (w/w),或者该范围内的任意范围、子范围或值。

[0035] 在该膜的某些实施方案中,非明胶生物基聚合物可以是普鲁兰多糖和硬脂酸,其量为该膜的约1.5%至约25%、约2%至约20%、约3%至约18%、约5%至约15%、或约7.5%至约12% (w/w),或者该范围内的任意范围、子范围或值。

[0036] 在某些实施方案中,该膜还可包括合成聚合物。该合成聚合物可包括聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚维酮、表面活性剂、非离子三嵌段共聚物或其组合。在一些实施方案中,该合成聚合物可为非离子三嵌段共聚物。该非离子三嵌段共聚物可包括聚环氧乙烷和聚环氧丙烷嵌段。在一些实施方案中,表面活性剂可包括十二烷基硫酸钠。在膜的一些实施方案中,该合成聚合物在膜中的量可为膜的约4%至约8%,或约5% (w/w)。

[0037] 在某些实施方案中,该膜还可包含非动物源胶凝剂。该非动物源胶凝剂可包括角叉菜胶、淀粉、预胶化淀粉、黄原胶、琼脂、果胶、糖、糖衍生醇、纤维素衍生物、纤维素聚合物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、绿坡缕石(attapulgitite)、膨润土、糊精、藻酸盐、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆(carbomer)、卡波普(carbopol)、二氧化硅、凝胶多糖(curdlan)、红藻胶(furcelleran)、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、壳聚糖或其组合。

[0038] 在某些实施方案中,该非动物源胶凝剂可包括角叉菜胶、淀粉或其组合。在一些实施方案中,该角叉菜胶可为 ι 角叉菜胶、 κ 角叉菜胶、 λ 角叉菜胶或其组合。

[0039] 在一些实施方案中,该淀粉可包括改性淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基化淀粉、羟烷基化淀粉、酸处理淀粉、糊精或其组合。

[0040] 在某些实施方案中,角叉菜胶与淀粉的比例可为约1:1至约1:10、约1:1至约1:8、约1:1至约1:5或约1:2.5至约1:4.5。

[0041] 在某些实施方案中,非动物胶凝剂不包括淀粉。

[0042] 在某些实施方案中,非动物胶凝剂的量可为膜的约15%至约60% (w/w)。在一些实施

方案中,非动物胶凝剂的量可为膜的约20%至约55%、约25%至约50%、约30%至约45%或约35%至约55%(w/w)。在一些实施方案中,该膜可包括卡拉胶,其量为膜的约5%至约20%、约8%至约18%或约10%至约15%(w/w)。在一些实施方案中,该膜可包括淀粉,其量为膜的约0至约45%、约5%至约40%、约10%至约35%、约15%至约30%或约20%至约25%(w/w)。

[0043] 在其他实施方案中,该膜可包含少于10%、少于5%或少于1%(w/w)的动物源胶凝剂。在某些实施方案中,软凝胶胶囊膜不包含动物源胶凝剂。

[0044] 在某些实施方案中,软凝胶胶囊膜还可包含增塑剂。在其它实施方案中,软凝胶胶囊膜还可包含缓冲剂。

[0045] 在一些实施方案中,增塑剂可以是甘油(glycerol)、丙三醇(glycerin)、山梨醇、山梨醇山梨坦溶液(sorbitol sorbitan solution)、三醋汀、聚山梨醇酯或其组合。在一些实施方案中,该聚山梨醇酯可以包括聚山梨醇酯20(也称为吐温20)、聚山梨醇酯80(也称为吐温80)或其组合。在膜的某些实施方案中,增塑剂的量可以为膜的约15%至约40%、约20%至约35%或约25%至约30%(w/w)。

[0046] 在一些实施方案中,缓冲剂可为磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾或其组合。在膜的一些实施方案中,该缓冲剂的量可为膜的约0.1%至约5%(w/w)。在其它实施方案中,该缓冲剂的量可为约0.1%至约5%、约0.3%至约4.5%、约0.5%至约4%、约1%至约3.5%或约1.5%至约3%,或本文的任何值或子范围。

[0047] 在某些实施方案中,该膜包括一定量的明胶,例如小于膜的约50%w/w、小于膜的约40%w/w、小于膜的约25%w/w、小于膜的约10%w/w、小于膜的约5%w/w、小于膜的约3%w/w或小于膜的约1%w/w。

[0048] 在某些实施方案中还公开了软凝胶胶囊制剂,其包含含有活性剂的填充材料,其中该填充材料被本文所公开的膜组合物包封。

[0049] 在某些实施方案中,软凝胶胶囊包括含有非明胶生物基聚合物的膜组合物。该非明胶生物基聚合物可以包括麦芽糊精、普鲁兰多糖、角叉菜胶或其组合。

[0050] 在软凝胶胶囊的某些实施方案中,该膜组合物还可包含合成聚合物。该合成聚合物可以是聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚维酮、表面活性剂、非离子三嵌段共聚物或其组合。在一些实施方案中,该合成聚合物可以是非离子三嵌段共聚物。在一些实施方案中,该非离子三嵌段共聚物可以包括聚环氧乙烷和聚环氧丙烷嵌段。在一些实施方案中,该表面活性剂可以是十二烷基硫酸钠。

[0051] 在软凝胶胶囊的某些实施方案中,该膜组合物还可包含非动物源胶凝剂。该非动物源胶凝剂可以包括角叉菜胶、淀粉、黄原胶、琼脂、果胶、糖、糖衍生的醇、纤维素衍生物、纤维素聚合物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆(carbomer)、卡波普、二氧化硅、凝胶多糖(curdlan)、红藻胶(furcelleran)、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、壳聚糖或其组合。

[0052] 在软凝胶胶囊的某些实施方案中,该膜还可包含增塑剂。该增塑剂可以是甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨坦溶液、三醋汀、聚山梨醇酯或其组合。在一些实施方案中,该聚山梨醇酯包括吐温20、吐温80或其组合。在一些实施方案中,该增塑剂的量可以为膜的约

15%至约40%(w/w)。在一些实施方案中,该增塑剂可以是山梨醇山梨坦溶液。

[0053] 在软凝胶胶囊的某些实施方案中,该膜还可包含缓冲剂。该缓冲剂可为磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾及其组合。

[0054] 在软凝胶胶囊的某些实施方案中,该膜不含动物源胶凝剂。

[0055] 本文还公开了立即释放软凝胶胶囊,其包括由膜组合物包封的填充材料,其中该膜组合物包括非明胶生物基聚合物,其中根据使用USP装置桨叶II在75rpm进行的溶出测试,该膜在少于约20分钟内溶解。在某些实施方案中,该填充材料可以包括活性剂。

[0056] 在某些实施方案中,立即释放软凝胶胶囊包括由膜组合物包封的填充材料,其中至少80%的填充材料在30分钟内释放。

[0057] 本文公开的膜组合物还可包含缓冲剂、增塑剂和水中的至少一种。本文所述的软壳胶囊制剂可以是素的(vegetarian)并且不含动物源材料,例如明胶。立即释放软凝胶胶囊可包括本公开内容中上述的膜组合物。

[0058] 在某些实施方案中,当使用USP装置II以75 RPM的桨叶在37摄氏度的900 ml 0.1N HCL和去离子水中进行溶出时,本文公开的膜在少于25分钟、少于20分钟、少于15分钟、少于10分钟或少于5分钟内完全溶解。

[0059] 在某些实施方案中,软凝胶胶囊制剂含有水。水的存在量可为膜的约30重量%至约60重量%、或约35重量%至约55重量%、或约40重量%至约50重量%、或约42重量%、或约43重量%、或约44重量%、或约45重量%、或约45.5重量%、或约46重量%、或约47重量%、或约48重量%。

[0060] 在一个实施方案中,软凝胶胶囊的壳组合物/膜可以任选地包含添加剂,例如着色剂、调味剂、甜味剂、填充剂、抗氧化剂、稀释剂、pH调节剂或其他药学上可接受的赋形剂或添加剂,例如合成染料和矿物氧化物。

[0061] 示例性的合适着色剂可包括但不限于例如白色、黑色、黄色、蓝色、绿色、粉色、红色、橙色、紫色、靛蓝和棕色等颜色。在具体实施方案中,剂型的颜色可指示其中所含的内容物(例如一种或多种活性成分)。

[0062] 示例性的合适调味剂可以包括但不限于通常使用诸如乙醇或水的溶剂,通过提取原材料(例如动物或植物材料)的一部分而获得的“香料提取物”;通过从花朵、果实、根等或从整株植物中提取精油而获得的天然香精。

[0063] 剂型中可能含有的其他示例性调味剂包括但不限于口气清新化合物,如薄荷醇、留兰香和肉桂、咖啡豆、其他调味剂或香料,如水果调味剂(例如樱桃、橙子、葡萄等),尤其是用于口腔卫生的调味剂或香料,以及用于牙齿和口腔清洁的活性物质,如季铵碱。可以使用增味剂(如酒石酸、柠檬酸、香兰素等)来增强口味效果。

[0064] 示例性的甜味剂可以包括但不限于一种或多种人工甜味剂、一种或多种天然甜味剂或其组合。人工甜味剂包括例如乙酰舒泛及其各种盐例如钾盐(可作为Sunett®获得)、阿力甜(alitame)、阿司帕坦(可作为NutraSweet®和Equal®获得)、阿司帕坦-乙酰舒泛的盐(可作为Twinsweet®获得)、新橙皮苷二氢查耳酮(neohesperidin dihydrochalcone)、柚皮苷二氢查耳酮(naringin dihydrochalcone)、二氢查耳酮化合物、纽甜(neotame)、环拉酸钠(sodium cyclamate)、糖精及其各种盐,例如钠盐(可作为Sweet'N Low®获得)、甜

菊糖、蔗糖的氯代衍生物,例如三氯蔗糖(可作为Kaltame®和Splenda®获得)和罗汉果苷(mogrosides)。天然甜味剂包括例如葡萄糖、右旋糖、转化糖、果糖、蔗糖、甘草酸苷;甘草酸单铵(以商品名MagnaSweet®出售);甜叶菊(*Stevia rebaudiana*) (甜菊苷(Stevioside))、天然强力甜味剂,例如罗汉果(Lo Han Kuo)、多元醇,例如山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇等。

[0065] 本文公开的软壳胶囊制剂还可包括填充组合物。该填充组合物可含有菜籽油、中链甘油三酯油、聚乙二醇及其组合中的至少一种。亲脂性和/或亲水性和/或醇性填充组合物也可用本文所述的软壳胶囊制剂包封。

[0066] 任何药物活性成分均可用于本公开的目的,包括水溶性的和难溶于水的成分。合适的药物活性成分包括但不限于镇痛药和抗炎药、抗酸药、驱虫药、抗心律失常药、抗菌药、抗凝药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止泻药、抗癫痫药、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、抗肿瘤药和免疫抑制剂、抗原虫药、抗风湿药、抗甲状腺药、抗病毒药、抗焦虑药、镇静药、催眠药和神经安定药、 β 受体阻滞剂、心脏肌力药、皮质类固醇、止咳药、细胞毒素、减充血剂、利尿剂、酶、抗帕金森病药物、胃肠道药物、组胺受体拮抗剂、脂质调节剂、局部麻醉剂、神经肌肉药物、硝酸盐和抗心绞痛剂、营养剂、阿片类镇痛药、口服疫苗、蛋白质、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精子药、兴奋剂及其组合。在某些实施方案中,本发明还涉及利用本文公开的任何活性成分来治疗可通过该活性成分治疗的疾病或病症的治疗方法。

[0067] 在一些实施方案中,活性药物成分可以但不限于选自:达比加群、决奈达隆、替格瑞洛、伊潘立酮、依伐卡托、米哚妥林(midostaurine)、阿西马多林、倍氯米松、阿普斯特(apremilast)、沙帕他滨、林西替尼、阿比特龙、维生素D类似物(例如,骨化二醇、骨化三醇、帕立骨化醇、度骨化醇)、COX-2抑制剂(例如,塞来昔布、伐地考昔、罗非昔布)、他克莫司、睾酮、芦比前列酮,其药学上可接受的盐及其组合。

[0068] 在一些实施方案中,剂型中的脂质可以选自但不限于:杏仁油、摩洛哥坚果油(argan oil)、鳄梨油、琉璃苣籽油(borage seed oil)、芥花油(canola oil)、腰果油(cashew oil)、蓖麻油、氢化蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻油、羟基化卵磷脂、卵磷脂、亚麻籽油、澳洲坚果油(macadamia oil)、芒果奶油、马尼拉油(manila oil)、蒙刚果油(mongongo nut oil)、橄榄油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、山核桃油、紫苏油、松子油、开心果油(pistachio oil)、罂粟籽油(poppy seed oil)、南瓜籽油、米糠油、红花油、芝麻油、乳木果油(shea butter)、大豆油、葵花籽油、氢化植物油、核桃油和西瓜籽油。其他油脂可包括但不限于鱼油(ω -3)、磷虾油、动物或植物脂肪(例如,其氢化形式)、游离脂肪酸和具有C8-、C10-、C12-、C14-、C16-、C18-、C20-和C22-脂肪酸的单、二和三甘油酯、及其组合。

[0069] 根据某些实施方案,活性剂可以包括降脂剂,其包括但不限于他汀类药物(例如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀)、贝特类药物(例如氯贝特(clofibrate)、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特和吉非罗齐)、烟酸、胆汁酸螯合剂、依折麦布、洛美他派、植物甾醇及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和前药、上述任何一种的混合物等。

[0070] 合适的营养活性剂可包括但不限于5-羟基色氨酸、乙酰左旋肉碱、 α -硫辛酸、 α -酮

戊二酸、蜂产品、甜菜碱盐酸盐、牛软骨、咖啡因、十六烷基肉豆蔻酸酯、木炭、壳聚糖、胆碱、硫酸软骨素、辅酶Q10、胶原蛋白、初乳、肌酸、氰钴胺素(维生素B12)、二甲基氨基乙醇、富马酸、锗倍半氧化物(germanium sequioxide)、腺体产品、葡萄糖胺盐酸盐、葡萄糖胺硫酸盐、羟甲基丁酸酯、免疫球蛋白、乳酸、左旋肉碱、肝脏产品、苹果酸、无水麦芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、甲基磺酰基甲烷、植物甾醇、吡啶甲酸(picolinic acid)、丙酮酸(pyruvate)、红曲提取物、S-腺苷甲硫氨酸、硒酵母、鲨鱼软骨、可可碱、硫酸氧钒和酵母。

[0071] 合适的营养补充剂活性剂可以包括维生素、矿物质、纤维、脂肪酸、氨基酸、草药补充剂或其组合。

[0072] 合适的维生素活性剂可以包括但不限于以下物质：抗坏血酸(维生素C)、B族维生素、生物素、脂溶性维生素、叶酸、羟基柠檬酸、肌醇、矿物抗坏血酸盐(mineral ascorbates)、混合生育酚、烟酸(维生素B3)、乳清酸、对氨基苯甲酸、泛酸盐、泛酸(维生素B5)、盐酸吡哆醇(维生素B6)、核黄素(维生素B2)、合成维生素、硫胺素(维生素B1)、生育三烯酚、维生素A、维生素D、维生素E、维生素F、维生素K、维生素油和油溶性维生素。

[0073] 合适的草药补充剂活性剂可包括但不限于以下：山金车花、越橘、黑升麻、猫爪藤、洋甘菊、紫锥菊、月见草油、葫芦巴、亚麻籽、小白菊、大蒜、姜根、银杏、人参、秋麒麟草(goldenrod)、山楂、卡瓦胡椒、甘草、水飞蓟、车前草、萝芙木、番泻叶、大豆、圣约翰草、锯棕榈、姜黄、缬草。

[0074] 矿物质活性剂可包括但不限于以下：硼、钙、螯合矿物质、氯化物、铬、涂层矿物质、钴、铜、白云石、碘、铁、镁、锰、矿物质预混料、矿物质产品、钼、磷、钾、硒、钠、钒、苹果酸、丙酮酸、锌和其他矿物质。

[0075] 其他可能的活性剂的实例包括但不限于抗组胺药(例如,雷尼替丁、茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸右氯苯那敏)、非甾体抗炎药(例如,阿司匹林、塞来昔布、Cox-2抑制剂、双氯芬酸、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬(flubufen)、吲哚洛芬、吡罗洛芬(piroprofen)、卡洛芬、奥沙普秦、普拉莫洛芬(pramoprofen)、莫罗洛芬(muoprofen)、曲美洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬、氨基洛芬、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯茛酸、奥昔平酸(oxpinac)、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、diflurisal、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、醋氯芬酸、阿洛普令、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、胆碱水杨酸镁、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、法斯拉胺(faislamine)、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、美洛昔康、甲芬那酸、安乃近(metamizole)、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞考昔、保泰松、双水杨酸酯(salicyl salicylate)、舒林酸、磺吡酮、替诺昔康、噻洛芬酸、托美丁,其药理学上可接受的盐及其混合物,对乙酰氨基酚、止吐药(例如甲氧氯普胺、甲基纳曲酮(methylnaltrexone))、抗癫痫药(例如苯妥英(phenytoin)、甲丙酯(meprobamate)和硝西洋)、血管扩张药(例如硝苯地平、罂粟碱、地尔硫卓和尼卡地平)、止咳药和祛痰药(例如磷酸可待因)、抗哮喘药(例如茶碱)、抗酸药、解痉药(例如阿托品、东莨菪碱)、抗糖尿病药(例如胰岛素)、利尿药(例如依他尼酸、苄氟噻嗪)、抗低血压药(例如普萘洛尔、可乐定)、抗高血压药(例如可乐定、甲基多巴)、支气管扩张药(例如沙丁胺醇)、类固醇(例如氢化可的松、曲安西龙、泼尼松)、抗生素(例如四环素)、抗痔疮药、催眠药、精神药物、止泻药、粘液溶解药、镇静药、减充血药(例如伪麻黄碱)、缓泻药、维

生素、兴奋剂(包括食欲抑制药例如苯丙醇胺)和大麻素类,以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和前药。

[0076] 活性剂也可以是苯并二氮杂环庚三烯类、巴比妥类、兴奋剂或它们的混合物。术语“苯并二氮杂环庚三烯类”是指苯并二氮杂环庚三烯和能够抑制中枢神经系统的苯并二氮杂环庚三烯的衍生物药物。苯并二氮杂环庚三烯类包括但不限于阿普唑仑、溴西洋、氯二氮平、氯氮卓、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、哈拉西洋、凯他唑仑、劳拉西洋、硝西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑、哌甲酯以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药和混合物。可用作活性剂的苯并二氮杂环庚三烯拮抗剂包括但不限于氟吗西尼及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0077] 术语“巴比妥类(barbiturates)”是指由巴比妥酸(2,4,6-三氧代六氢嘧啶)衍生的镇静催眠药物。巴比妥类包括但不限于异戊巴比妥、阿普比妥(aprobarbotal)、仲丁比妥、布他比妥、美索比妥、甲苯比妥、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药和混合物。可用作活性剂的巴比妥类拮抗剂包括但不限于安非他命及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0078] 术语“兴奋剂”包括但不限于安非他命类例如右旋安非他命树脂复合物、右旋安非他命、甲基安非他命、哌甲酯及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。可用作活性剂的兴奋剂拮抗剂包括但不限于苯并二氮杂环庚三烯类及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0079] 本发明公开的剂型包括各种活性剂及其药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括但不限于:无机酸盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐,例如甲酸盐、醋酸盐、三氟醋酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐,例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,例如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等;和金属盐,例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等;有机胺盐,例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等。

[0080] 合适的填充材料包含至少一种活性成分,并可根据已知方法制备。除了至少一种活性成分外,合适的填充材料还可包含其他填充组分,例如调味剂、甜味剂、着色剂和填充剂或其他药学上可接受的赋形剂或添加剂,例如合成染料和矿物氧化物。本领域的普通技术人员可以容易地确定药物活性成分和药学上可接受的赋形剂的适当量。

[0081] 本文公开的崩解测试是在约 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 以1000mL的流体体积进行的。崩解测试液1(本文也称为“人工胃液”)为2g/L氯化钠-盐酸溶液,pH为1.2。崩解测试液2(本文也称为“人工肠液”)为0.2mol/L磷酸二氢钾-0.2mol/L氢氧化钠溶液,pH为6.8。

[0082] 使用第一种流体进行崩解测试,测试持续约120分钟,方法是在篮子的六个管子中各放置一个单元,将篮子(以及单元)浸入第一种测试流体中,然后将篮子从流体中提起,观察该单元是否崩解。崩解定义为单元破裂或者肠溶壳组合物破裂或断裂的状态。如果六个单元均未崩解,则该测试通过。使用第二种崩解测试液在选定的时间内进行类似的测试。

[0083] 在一些实施方案中,崩解测试可进行约150分钟、约120分钟、约105分钟、约90分钟、约75分钟、约60分钟、约45分钟、约30分钟、约15分钟、约10分钟或约5分钟。

[0084] 在一些实施方案中,软凝胶胶囊在 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 在1个月、3个月、6个月或12个月时可具有约6kg至约20kg、8kg至约15kg、约10kg至约15kg、约8kg、约10kg、约12kg或约15kg

的破裂强度。

[0085] 在一些实施方案中,软凝胶胶囊在30°C/65% RH在1个月、3个月、6个月或12个月时可具有约6kg至约20kg、8kg至约15kg、约10kg至约15kg、约8kg、约10kg、约12kg或约15kg的破裂强度。

[0086] 在一些实施方案中,例如在900mL磷酸盐缓冲液(50mM,pH7.2)中,例如在37°C,使用USP APP II以75RPM的桨叶进行溶出试验,或在900ml 0.1N HCL和去离子水中,例如在37°C,使用USP装置II以75RPM的桨叶进行溶出试验,该软凝胶胶囊可在约30分钟、约35分钟、约40分钟、约45分钟、约50分钟或约55分钟后释放80%的填充材料。在某些实施方案中,在25°C/60%RH、30°C/65%RH或40°C/75%RH的加速稳定性条件下,软凝胶胶囊在1个月、3个月、6个月、12个月、18个月、22个月或24个月时也可获得上述结果。在某些实施方案中,在本文公开的任何加速储存条件之后,在1小时、4小时或8小时时,溶出度从时间0开始变化不超过20%、不超过10%或不超过5%。

[0087] 在软凝胶胶囊的一些实施方案中,软凝胶胶囊在40°C/75%RH在1个月、3个月、6个月或12个月时具有的水活度(Aw)可以为约0.3至约1.0、约0.4至约0.9、约0.5至约0.8、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1.0。

[0088] 在软凝胶胶囊的一些实施方案中,软凝胶胶囊在30°C/65%RH在1个月、3个月、6个月或12个月时具有的水活度(Aw)可以为约0.3至约1.0、约0.4至约0.9、约0.5至约0.8、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1.0。

[0089] 制备剂型的方法

[0090] 本文公开了制备本文公开的软凝胶胶囊膜和胶囊制剂的方法。该方法包括将非明胶生物基聚合物和任选的至少一种合成聚合物、非动物源胶凝剂、缓冲剂、增塑剂和水混合以形成组合。

[0091] 该方法还可以进一步包括将该组合转移到包封装置中。在某些实施方案中,该方法可以包括将填充材料包封在由该组合形成的软凝胶胶囊中以形成多个软凝胶胶囊剂型。该方法还可以进一步包括在滚筒式烘干机中干燥多个软凝胶胶囊剂型。某些实施方案还包括包封多个软凝胶胶囊剂型。

[0092] 在某些实施方案中,本发明涉及下列一项或多项列表:

[0093] 1. 软凝胶胶囊膜,其包括:

[0094] 非明胶生物基聚合物,其中根据使用USP装置桨叶II在75rpm进行的溶出测试,该膜在少于20分钟内溶解。

[0095] 2. 根据项1所述的软凝胶胶囊膜,其中该非明胶生物基聚合物包括硬脂酸、麦芽糊精、普鲁兰多糖(pullulan)或其组合。

[0096] 3. 根据项1或2所述的软凝胶胶囊膜,其还包括合成聚合物。

[0097] 4. 根据项3所述的软凝胶胶囊,其中该合成聚合物为聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚维酮、表面活性剂、非离子三嵌段共聚物或其组合。

[0098] 5. 根据项3或4所述的软凝胶胶囊,其中该合成聚合物为非离子三嵌段共聚物。

[0099] 6. 根据项3-5中任一项所述的软凝胶胶囊,其中该非离子三嵌段共聚物包括聚环氧乙烷和聚环氧丙烷嵌段。

[0100] 7. 根据项3或4所述的软凝胶胶囊膜,其中该表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

- [0101] 8. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其还包括非动物源胶凝剂。
- [0102] 9. 根据项8所述的软凝胶胶囊膜, 其中该非动物源胶凝剂包括角叉菜胶、淀粉、预胶化淀粉、黄原胶、琼脂、果胶、糖、糖衍生醇、纤维素衍生物、纤维素聚合物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆(carbomer)、卡波普、二氧化硅、凝胶多糖、红藻胶、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、壳聚糖或其组合。
- [0103] 10. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其还包括增塑剂。
- [0104] 11. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其还包括缓冲剂。
- [0105] 12. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其中该膜在少于15分钟、少于10分钟或少于5分钟内溶解。
- [0106] 13. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其中该非动物源胶凝剂包括角叉菜胶、淀粉或其组合。
- [0107] 14. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其中角叉菜胶与淀粉的比例为约1:1至约1:10、约1:1至约1:8、约1:1至约1:5或约1:2.5至约1:4.5。
- [0108] 15. 根据项13所述的软凝胶胶囊膜, 其中该角叉菜胶包括 ι 角叉菜胶、 κ 角叉菜胶、 λ 角叉菜胶或其组合。
- [0109] 16. 根据项13所述的软凝胶胶囊膜, 其中该淀粉包括改性淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基化淀粉、羟烷基化淀粉、酸处理淀粉、糊精及其组合。
- [0110] 17. 根据项8所述的软凝胶胶囊膜, 其中该非动物胶凝剂不包括淀粉。
- [0111] 18. 根据项8所述的软凝胶胶囊膜, 其中该非动物胶凝剂的量为膜的约15%至约60% (w/w)。
- [0112] 19. 根据项13所述的软凝胶胶囊膜, 其中该角叉菜胶的量为约5%至约20% (w/w)。
- [0113] 20. 根据项13所述的软凝胶胶囊膜, 其中该淀粉的量为约0至约45% (w/w)。
- [0114] 21. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其包含少于10%、少于5%或少于1%的动物源胶凝剂。
- [0115] 22. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其中该膜不含有动物源胶凝剂。
- [0116] 23. 根据项10所述的软凝胶胶囊膜, 其中该增塑剂包括甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨坦溶液、三醋汀、聚山梨醇酯或其组合。
- [0117] 24. 根据项23所述的软凝胶胶囊膜, 其中该聚山梨醇酯包括吐温20、吐温80或其组合。
- [0118] 25. 根据项10所述的软凝胶胶囊膜, 其中该增塑剂的量为膜的约15%至约40% (w/w)。
- [0119] 26. 根据项11所述的软凝胶胶囊膜, 其中该缓冲剂的量为膜的约0.1至约5% (w/w)。
- [0120] 27. 根据项11所述的软凝胶胶囊膜, 其中该缓冲剂选自磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾及其组合。
- [0121] 28. 根据前述项中任一项所述的软凝胶胶囊膜, 其中该聚合物的量为膜的约1至约25% (w/w)、约3至约22% (w/w)、约5至约20% (w/w)、约7.5至约17.5% (w/w) 或约10至约15% (w/w)。

w)。

[0122] 29. 根据项2所述的软凝胶胶囊膜,其中该聚合物是普鲁兰多糖。

[0123] 30. 根据项29所述的软凝胶胶囊膜,其中普鲁兰多糖的量为膜的约1至约20% (w/w)、约2至约18% (w/w)、约4至约16% (w/w)、约5至约15% (w/w) 或约7.5至约12.5% (w/w)。

[0124] 31. 根据项2所述的软凝胶胶囊膜,其中该聚合物是硬脂酸。

[0125] 32. 根据项31所述的软凝胶胶囊膜,其中硬脂酸的量为膜的约0.5至约5% (w/w)、约1至约4% (w/w) 或约2至约3% (w/w)。

[0126] 33. 根据项2所述的软凝胶胶囊膜,其中该聚合物是普鲁兰多糖和硬脂酸。

[0127] 34. 根据项33所述的软凝胶胶囊膜,其中该聚合物的量为膜的约1.5至约25% (w/w)、约2至约20% (w/w)、约3至约18% (w/w)、约5至约15% (w/w) 或约7.5至约12.5% (w/w)。

[0128] 35. 根据项3所述的软凝胶胶囊,其中该合成聚合物的量为膜的约4%至约8% (w/w), 或约5% (w/w)。

[0129] 36. 立即释放软凝胶胶囊,其包括由膜组合物包封的填充材料,其中该膜组合物包括非明胶生物基聚合物,其中根据使用USP装置桨叶II在75rpm进行的溶出测试,该膜在少于20分钟内溶解。

[0130] 37. 根据项36所述的立即释放软凝胶胶囊,其中该填充材料包括活性剂。

[0131] 38. 立即释放软凝胶胶囊,其包括由膜组合物包封的填充材料,其中该膜组合物包括非明胶生物基聚合物,其中至少80%的填充材料在30分钟内释放。

[0132] 39. 根据项38所述的立即释放软凝胶胶囊,其中该填充材料包括活性剂。

实施例

[0133] 实施例1 - 使用Kolliphor P407 (泊洛沙姆) 部分替代淀粉

[0134] 淀粉部分被Kolliphor P407替代,Kolliphor P407是一种非离子三嵌段共聚物,由亲水性(聚环氧乙烷,PEO)和疏水性(聚环氧丙烷,PP0)嵌段组成。之所以选择Kolliphor P407,是因为其具有出色的水溶性和热可逆胶凝行为。软凝胶胶囊是使用如表1所示的凝胶团制备的。

[0135] 表1. 含Kolliphor P407的凝胶团配方

[0136]	项目编号	项目描述	% (以膜重量计)
	00308270	改性淀粉	10 - 42
	00308305	角叉菜胶	5 - 18
	00308274	无水磷酸氢二钠	0.4 - 2.0
	N/A	聚乙二醇-聚丙二醇 (Kolliphor P407 Geismar)	4 - 8
	00308197	山梨醇山梨坦溶液	18 - 32
	00391173	普鲁兰多糖	1 - 14

[0137] 油基填充物和高分子PEG基填充物用于包封。将对乙酰氨基酚(每粒软凝胶胶囊325 mg)悬浮在大豆油中,并用该悬浮液包封900 mg软凝胶胶囊(OET-10291399批号#22MC-01)。将布洛芬(每粒软凝胶胶囊200 mg)溶解在PEG1000和PEG600的混合物(比例为9:1)中,并用该混合物包封360 mg软凝胶胶囊(OET-10291399批号#22MC-40)。

[0138] 将软凝胶胶囊干燥后,清洗并在测试前放入塑料袋中。

[0139] 进行破裂强度测量和溶出测试(使用光纤探头),分别评估软凝胶胶囊的物理性质和药物释放动力学。溶出设置是根据FDA溶出方法进行的,并略作修改。将2%十二烷基硫酸钠(SDS)添加到900mL水中,以释放22MC-01软凝胶胶囊油球内捕获的API,并使用900mL的50mM磷酸盐缓冲液(pH7.2)作为22MC-40软凝胶胶囊的溶出介质。除非另有说明,否则使用桨式装置以100RPM搅拌溶出介质。

[0140] 实施例2 - 使用硬脂酸部分替代淀粉

[0141] 硬脂酸是具有18-碳链的饱和脂肪酸。已知硬脂酸在胶凝化过程中会形成脂质-直链淀粉复合物,因此会同时延缓淀粉在冷却过程中的重结晶/凝沉过程。由于淀粉的水溶性在很大程度上取决于其冷却过程中的重结晶速率,因此部分淀粉被硬脂酸替代。使用表2所示的凝胶团制备软凝胶胶囊。

[0142] 表2. 含硬脂酸的凝胶团配方

[0143]

项目编号	项目描述	% (以膜重量计)
00308270	改性淀粉	15 - 42
00308305	角叉菜胶	5 - 18
00391185	无水磷酸氢二钾	0.4 - 2.0
N/A	硬脂酸	0.5 - 5.0
00308197	山梨醇山梨坦溶液	14 - 36
00391173	普鲁兰多糖	1 - 16

[0144] 将布洛芬(每粒胶囊200mg)包封在360mg软凝胶胶囊(OET-10291401批号#22MC-02和批号#22MC-46)中。将软凝胶胶囊干燥后,用乙醇-phosal 53 MCT洗涤溶液清洗,并在测试前存放在塑料袋中。

[0145] 分别进行了破裂强度测量和光纤探头来评估本文公开的软凝胶胶囊的物理特性和药物释放动力学。溶出设置是根据FDA布洛芬软凝胶胶囊溶出方法进行的,并略有修改。使用USP APP II以75RPM的桨叶在900mL磷酸盐缓冲液(50mM, pH7.2)中进行了溶出测试。

[0146] 启动非正式稳定性试验,并在40°C/75%RH收集了批号# 22MC-02胶囊的一个月数据。

[0147] 实施例3 - 使用麦芽糊精和普鲁兰多糖完全替代淀粉

[0148] 麦芽糊精是水解淀粉,比羟丙基化淀粉具有更高的水溶性。普鲁兰多糖是酵母产生的天然多糖。将淀粉用麦芽糊精和普鲁兰多糖完全替代,以获得具有更高壳溶解度的坚固壳。使用表3所示的凝胶团制备软凝胶胶囊。

[0149] 表3. 含麦芽糊精和普鲁兰多糖的凝胶团配方

[0150]

项目编号	项目描述	% (以膜重量计)
00391172	麦芽糊精 M100	15 - 42
00391173	普鲁兰多糖	1 - 15
00308305	角叉菜胶, NF	5 - 16
00391185	无水磷酸氢二钾	0.1 - 2.0
00308197	山梨醇山梨坦溶液	15 - 36

[0151] 将布洛芬(每粒胶囊200mg)包封在360mg软凝胶胶囊(OET-10291370批号#21MC-96和批号#22MC-41)中。软凝胶胶囊干燥后,用乙醇-Phosal混合物清洗,并在测试前放入塑料

袋中。

[0152] 结果总结

[0153] 实施例1 - 使用Kolliphor P407部分替代淀粉

[0154] 油基填充物

[0155] 表4总结了22MC-01胶囊的软凝胶胶囊破裂强度和移动距离 (travel distance)。干燥的22MC-01软凝胶胶囊显示15kg的中等破裂强度。

[0156] 表4. 干燥的22MC-01胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离

	参数	数据
[0157]	破裂强度 (kg)	14.8 ± 1.60
	移动距离 (mm)	3.61 ± 0.09

[0158] 暴露14 ± 2分钟后,胶囊尖端打开,发生初始填充物释放。当填充物释放到溶出介质中时,壳同时溶解。然而,无论壳是否完全打开并暴露在周围环境中,药物都会缓慢溶解,如图1所示。如图1中的照片所示,药物被捕获在凝固的油球内,从而延迟了向溶出介质中的释放。尽管大多数白色凝固油球释放到溶出介质中,但平均需要56 ± 8分钟才能达到80%的药物释放。这表明延迟释放不是由于壳的溶解度,而是由于药物的溶解度和填充制剂。

[0159] 为了消除填充制剂对药物溶解度的影响并仅评估壳溶解度,22MC-01胶囊中填充了液体对乙酰氨基酚,并测量了相应的释放曲线。对市售液体对乙酰氨基酚明胶软凝胶胶囊进行了平行测试,以将22MC-01与传统明胶基胶囊进行比较。结果释放曲线如图2所示。

[0160] 当消除了药物溶解度效应时,22MC-01的释放曲线与市售明胶基胶囊的释放曲线相匹配。

[0161] 非正式稳定性试验正在进行中,并在40°C/75% RH收集相应的1个月(T1 M)数据。

[0162] 高分子PEG基填充物

[0163] 之前的研究表明PEG和壳材料之间的兼容性较差,因为所有胶囊在干燥过程中都会渗漏。观察发现壳易受PEG迁移的影响,而壳中的水有助于运输。加入更高分子量的PEG1000有望减轻迁移,但不足以在干燥时完全停止迁移。大约40%的胶囊保持完整,没有任何渗漏。

[0164] 由于PEG迁移,密封完整性受到损害,由此产生的软凝胶破裂强度和胶囊移动距离如表5所示。

[0165] 表5. 干燥的22MC-40胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离

	参数	数据
[0166]	破裂强度 (kg)	3.31 ± 1.08
	移动距离 (mm)	3.03 ± 1.43

[0167] 完整的胶囊被包装用于进一步测试,并使用光纤收集布洛芬的释放曲线,如图3所示。

[0168] 出乎意料的是,在暴露 22 ± 4 分钟后,随着胶囊尖端打开,发生了初始填充物释放。当填充物释放到溶出介质中时,壳同时溶解。一旦胶囊裂开,填充物就会释放到溶出介质中,并且80%的填充物会在 33 ± 4 分钟内释放。无论如何,结果都比目前市售的胶囊要好,后者需要 34 ± 16 分钟才能初始释放药物,并且需要 44 ± 21 分钟才能达到80%的填充物释放。

[0169] 实施例2 - 使用硬脂酸部分替代淀粉

[0170] 表6总结了22MC-02胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离。干燥的22MC-02软凝胶胶囊显示14kg的中等破裂强度。

[0171] 表6. 干燥的22MC-02胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离

	参数	数据
[0172]	破裂强度(kg)	14.1 ± 4.2
	移动距离(mm)	3.69 ± 0.22

[0173] 使用光纤溶出仪用USP App II以75rpm收集布洛芬释放曲线,如图4所示。

[0174] 图4显示了22MC-02和22MC-46胶囊在暴露于溶出介质时的破裂和溶解曲线。22MC-02胶囊需要 21 ± 6 分钟,而22MC-46胶囊需要 22 ± 1 分钟才能开始释放填充物。该值比目前的市售产品更快,后者需要 34 ± 16 分钟才能开始释放药物。尽管存在延迟,但22MC-02和22MC-46胶囊分别在 35 ± 6 分钟和 33 ± 5 分钟内释放了80%的药物。这比常规市售胶囊更快,后者需要 44 ± 21 分钟才能释放80%的药物。

[0175] 实施例3 - 使用硬脂酸部分替代淀粉

[0176] 表7总结了21MC-96胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离。软凝胶胶囊破裂强度极低,仅为5kg;然而,这种强度低的原因是包封过程中模具和楔块设置不当。

[0177] 表7. 干燥的21MC-96胶囊的软凝胶破裂强度和移动距离

	参数	数据
[0178]	破裂强度(kg)	5.94 ± 2.35
	移动距离(mm)	4.47 ± 1.30

[0179] 结果发现胶囊内部有气泡,这是由于楔子未固定导致的,也可能损害密封完整性。制备出一批新的迷你胶囊(22MC-41),其中没有气泡。

[0180] 使用配备USP装置II的光纤溶出仪以75RPM收集布洛芬释放曲线,如图5所示。

[0181] 21MC-96胶囊在暴露于溶出介质后立即开始溶解,并在 11 ± 4 分钟后开始释放填充物。该值与明胶基软凝胶胶囊相当,后者在少于10分钟的时间内开始释放药物。80%的填充物在 28 ± 8 分钟内释放,比现有的非动物软凝胶胶囊更快。与在溶出介质中变得不透明的淀

粉基胶囊不同,无淀粉的21MC-96胶囊在整个运行过程中保持透明并形成水凝胶。

[0182] 如图5所示重复使用适当的楔形设置(22MC-41)的22MC-96显示出与22MC-96相比填充物释放延迟,这是由于密封质量更好。初始填充释放发生在 16 ± 6 分钟后,80%的药物释放发生在 32 ± 5 分钟后。这两个值都比现有的非动物软凝胶胶囊快。

[0183] 溶出度 F_2 相似度和马哈拉诺比斯距离计算结果

[0184] 进行 F_2 相似性检验,评价本发明的软凝胶与原始非动物软凝胶在药物释放曲线上的差异。收集6个不同时间点(5、10、20、30、45、60分钟)的药物溶解量(%D),并利用以下公式计算 f_2 值:

$$[0185] \quad f_2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right)$$

[0186] $R(t)$ = 参照产品在时间点 t 溶解的药物%D

[0187] $T(t)$ = 测试产品在时间点 t 溶解的%D

[0188] n = 时间点数

[0189] 表8总结了各批次在各时间的平均%D值和 f_2 值

[0190] 表8. 各新制软凝胶在不同时间点的%D及对应的 f_2 值

	原始软凝胶	22MC-96	22MC-02	22MC-40	22MC-41	22MC-46
时间 点 (分 钟)	%D	%D	%D	%D	%D	%D
5	0.98	3.07	1.58	1.56	4.72	1.17
10	0.70	4.12	1.99	1.54	5.63	1.35
20	1.13	55.54	5.47	6.69	9.63	1.49
30	1.07	83.21	45.74	61.94	60.65	59.35
45	41.74	91.77	94.58	95.78	98.98	97.61
60	87.87	96.15	98.88	99.69	100.98	99.97
F_2		15.28	25.41	21.88	21.44	22.11

[0192] 根据 f_2 分析,与原始非动物软凝胶相比,本发明的软凝胶胶囊显示出更快的溶出,因此 f_2 值 <50 表明新软凝胶的溶出与现有软凝胶不同,并且更快、更一致且变化性更小。

[0193] 马哈拉诺比斯距离(MD)是样本点P与分布D之间距离的度量。该距离通过指定标准差的数量来表示测量点与分布平均值的距离。

[0194] 在初始阶段(5分钟和10分钟),对照和新软凝胶的%释放没有显著差异,这表明溶出介质中不存在药物。差异在20分钟时出现,并在30分钟时变得更加明显,其中%释放与平

均对照偏差有几个标准差,以橙色表示。45分钟后差异变得不那么明显,因为此时对照样品开始破裂并释放药物。

[0195] MD分析进一步证明,与原始软凝胶相比,新开发的软凝胶溶出更快。

[0196] 40°C/75% RH储存条件下1个月后的释放曲线 (T1M)

[0197] 在40°C/75%RH条件下对22MC-01、22MC-02、21MC-96、22MC-41和22MC-46胶囊进行了非正式稳定性研究。1个月后收集数据。对于完成1M稳定性的所有三个批次,在1M加速稳定性研究后均未检测到渗漏,且溶出曲线没有变化。

[0198] 数据支持使用非明胶生物基聚合物(硬脂酸、麦芽糊精和普鲁兰多糖)和/或合成聚合物(Kolliphor P407)来快速溶解非明胶口服软凝胶。与目前的软凝胶胶囊相比,所有新开发的软凝胶胶囊都表现出相对优越的性能,在暴露后20分钟内初始药物释放速度更快。对于充油包封胶囊(22MC-01),需要55分钟才能达到80%的药物释放;然而,如此缓慢的释放是由于药物溶解性差和填充物制剂,而不是壳溶出。通过将预溶解的药物溶液(以对乙酰氨基酚为模型药物)填充到制成的空气填充胶囊(批号22MC-01的壳制剂)中,进一步证明了此结论。当包封更高分子量的PEG(22MC-40)时,初始释放需要更长的时间(22分钟);然而,33分钟后80%的填充物释放。布洛芬胶囊(22MC-01和21MC-96)的溶出性能优于目前的软凝胶胶囊。新开发的胶囊与目前的软凝胶胶囊相比,表现出更一致的药物释放性能,这从较小的误差棒可以看出。

[0199] 基于此开发工作,批号21MC-96/22MC-41中使用的壳配方将被考虑用于进一步的工艺开发和扩大规模,因为它们符合立即释放药物剂型所需的30分钟内药物释放不低于80%的溶出标准。尽管硬脂酸胶囊显示出相当的溶出度,但是由于硬脂酸的存在,胶囊是浑浊的,因此不会被视作透明液体填充胶囊。但是,如果需要,它们将扩大规模根据需要用于Rx Pharma产品以及VMS和化妆品。

[0200] 还进行了为期12个月的非正式稳定性研究,以确定T 12个月后的物理性质和溶出性能。在40°C/75%RH和30°C/65%RH储存条件下,对21MC-96、22MC-01、22MC-02、22MC-41和22MC-46胶囊进行了非正式稳定性研究。在此研究期间,在T3M、T6M和T12M后收集了数据。图6A-6C表示批号22MC-01的稳定性研究结果。图7A-7F显示了批号22MC-02和22MC-46的稳定性研究比较。图8A-8F显示了批号22MC-96和22MC-41的稳定性研究比较。结果发现,研究中的软凝胶胶囊均未检测到渗漏,且在加速条件下贮存后其物理性质和溶出性能未受到显著影响。此外,本研究结果均在误差范围内,符合立即释放药物剂型的应用标准。

[0201] 前述描述阐述了许多具体细节,例如特定系统、组件、方法等的实例,以便提供对本发明的若干实施方案的良好理解。然而,本领域技术人员将明白,本发明的至少一些实施方案可以在没有这些具体细节的情况下实施。在其他情况下,没有详细描述众所周知的组件或方法,以避免不必要地模糊本发明。因此,所阐述的具体细节是示例性的。特定实施方案可以与这些示例性细节不同,但仍被认为在本发明的范围内。

[0202] 尽管本文以特定顺序描述了方法的操作,但可以改变每种方法的操作顺序,以便可以以相反的顺序执行某些操作,或者可以至少部分地与其他操作同时执行某些操作。在另一个实施方案中,不同操作的指令或子操作可以采用间歇和/或交替的方式。

[0203] 应理解,上述描述旨在说明,而非限制。本领域技术人员在阅读并理解上述描述后,将明白许多其他实施方案。因此,本发明的范围应参考所附权利要求以及此类权利要求

所享有的等效物的全部范围来确定。

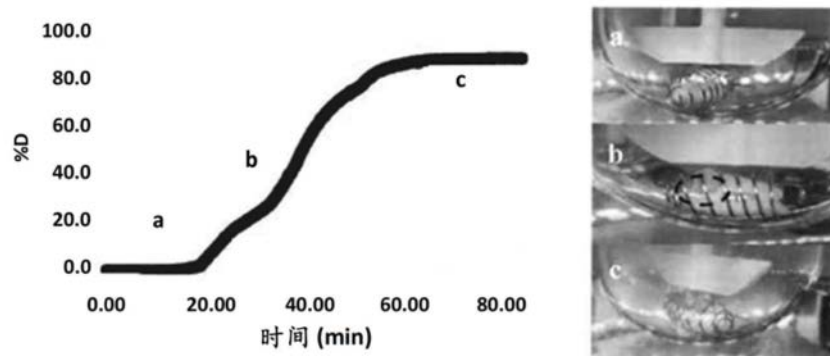


图1

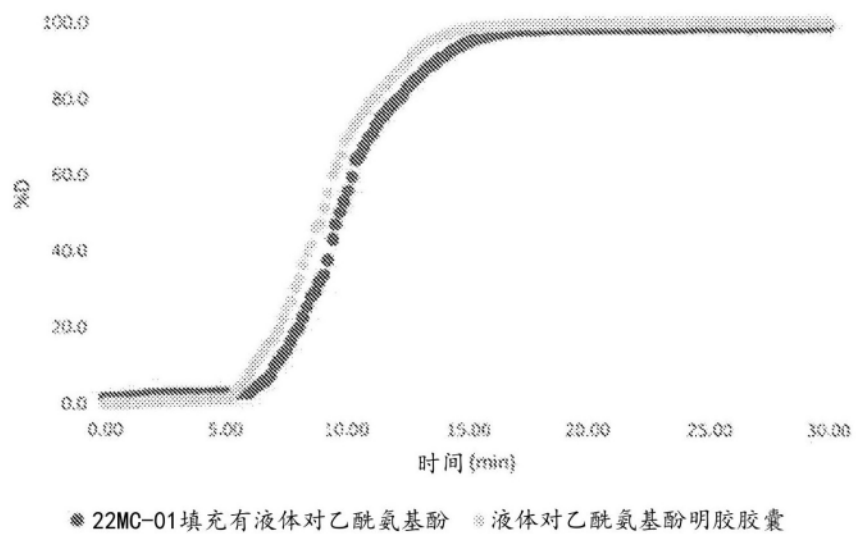


图2

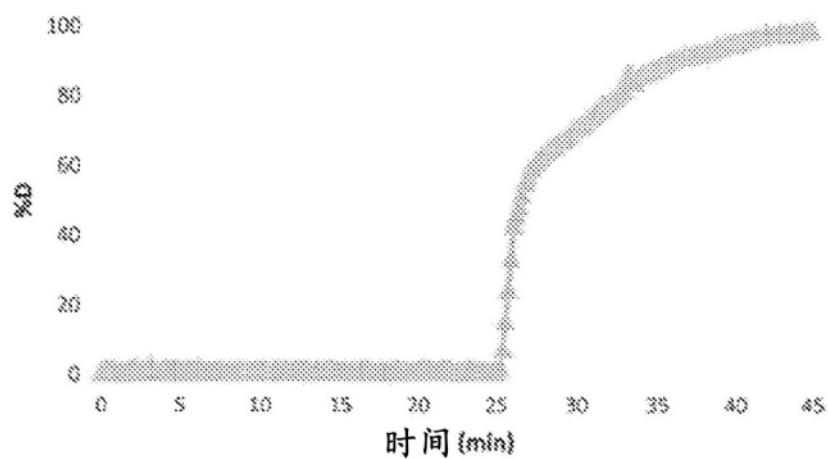


图3

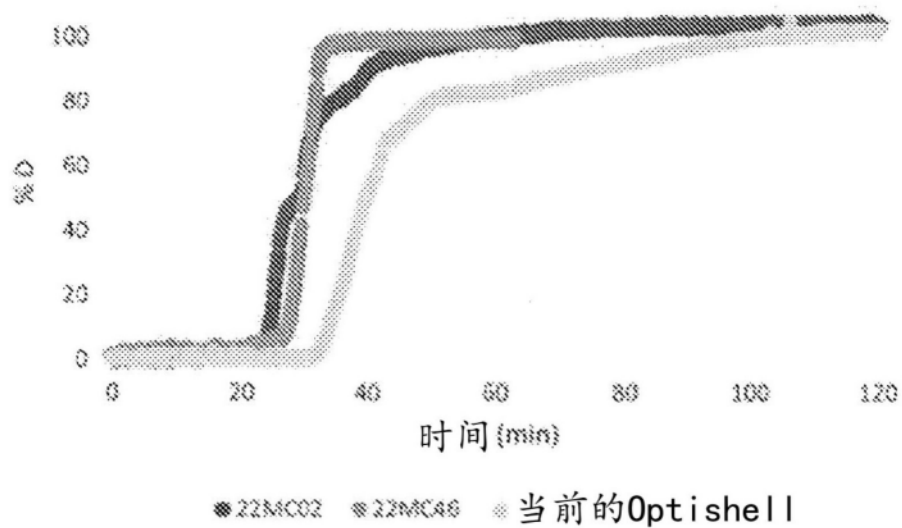


图4

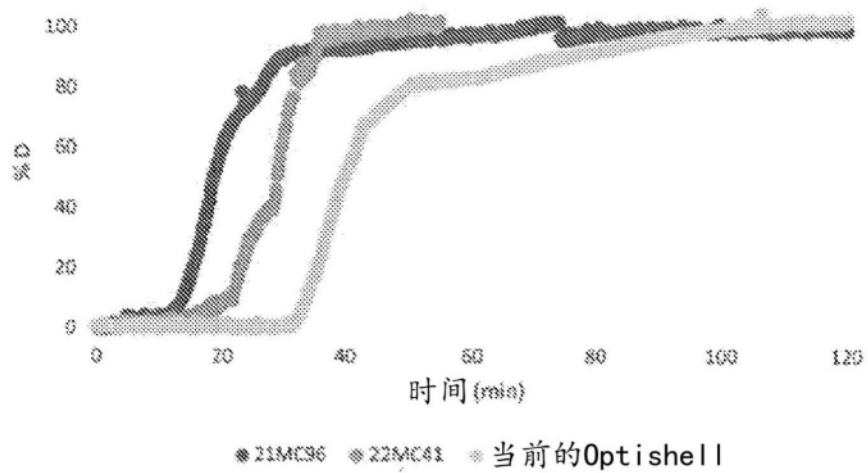


图5

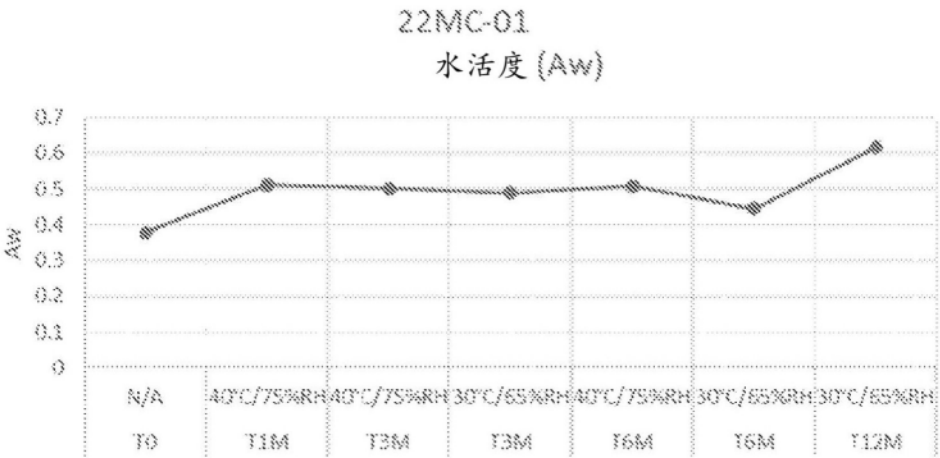


图6A

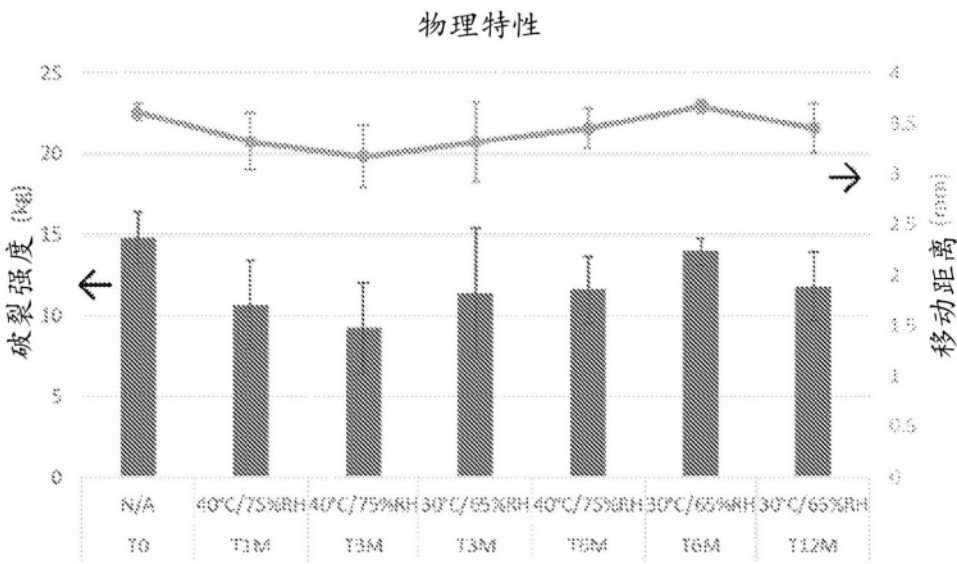


图6B

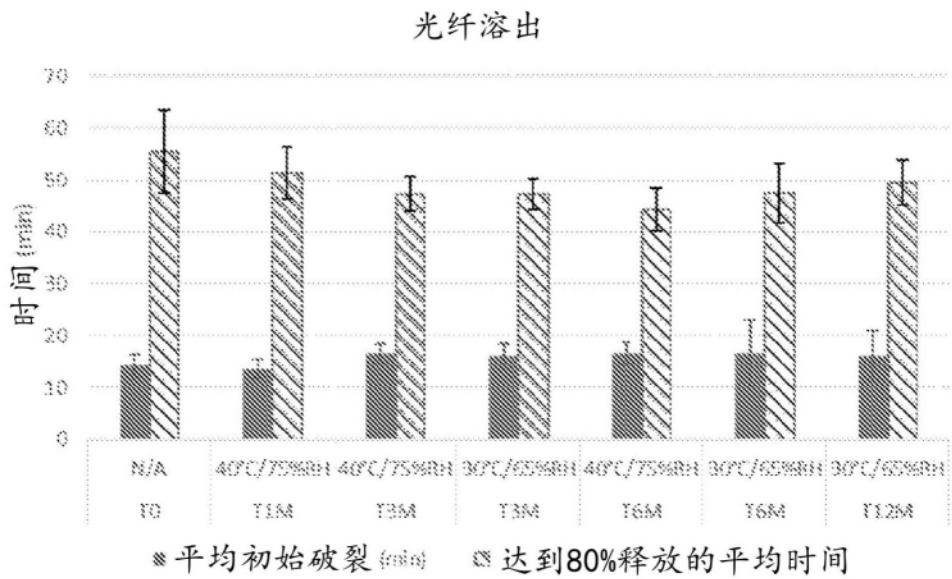
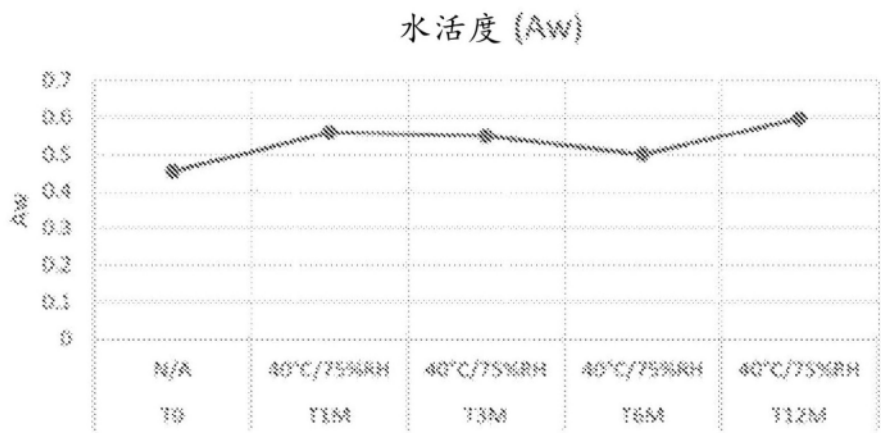
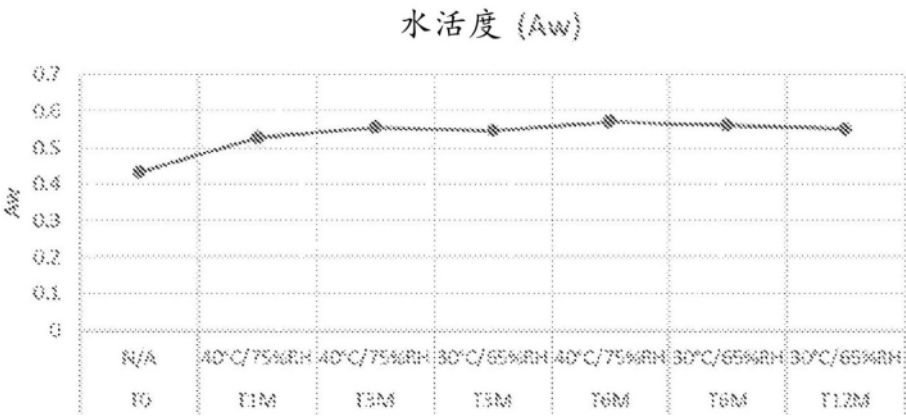


图6C



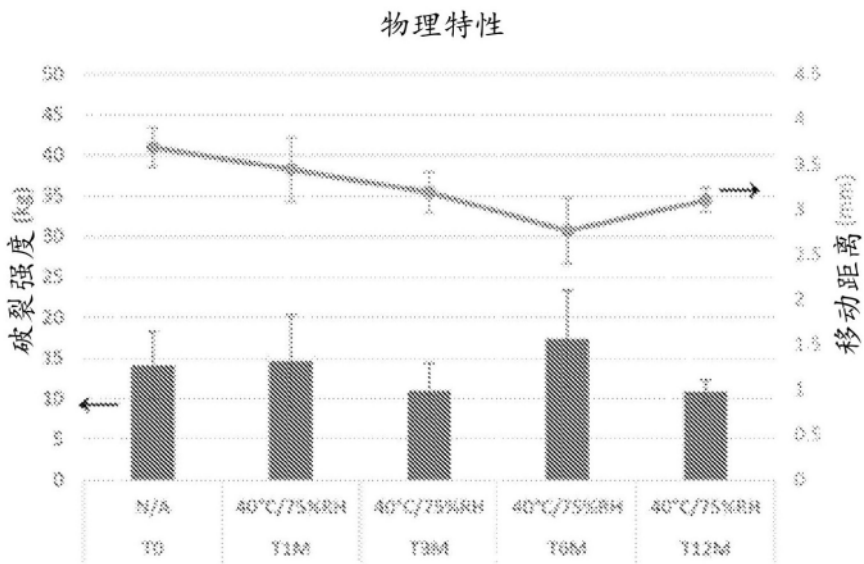
批号22MC-02的结果

图7A



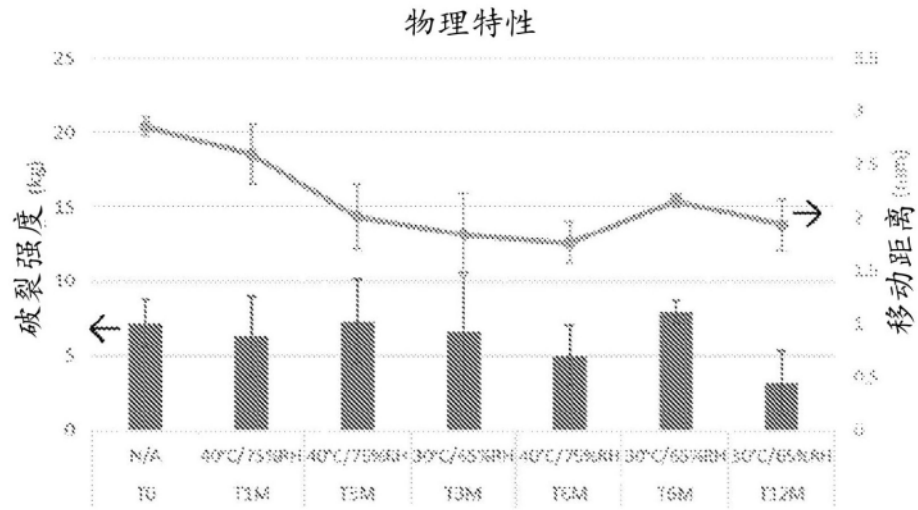
批号22MC-46的结果

图7B



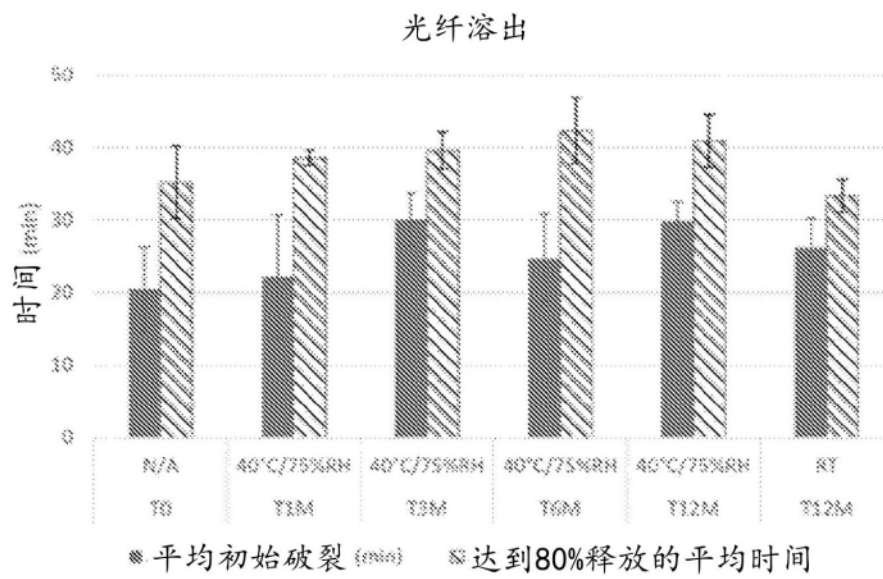
批号22MC-02的结果

图7C



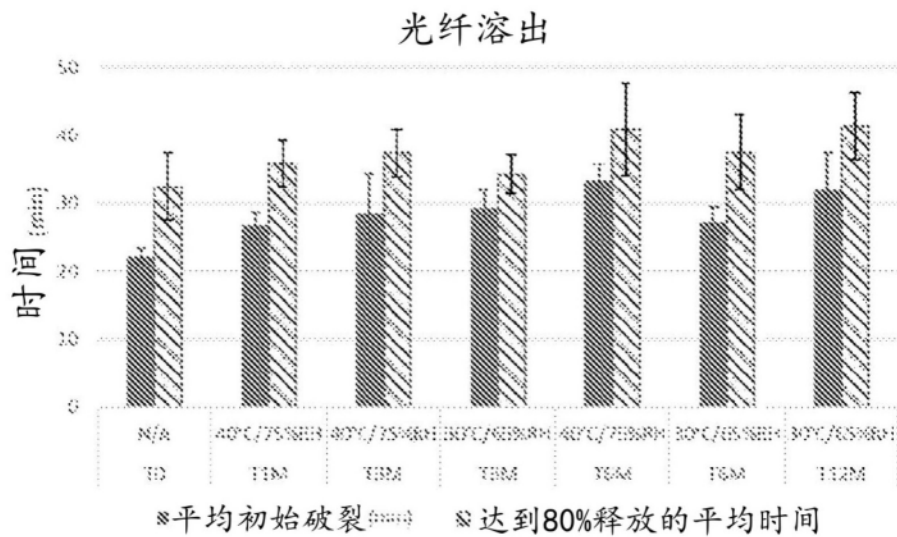
批号22MC-46的结果

图7D



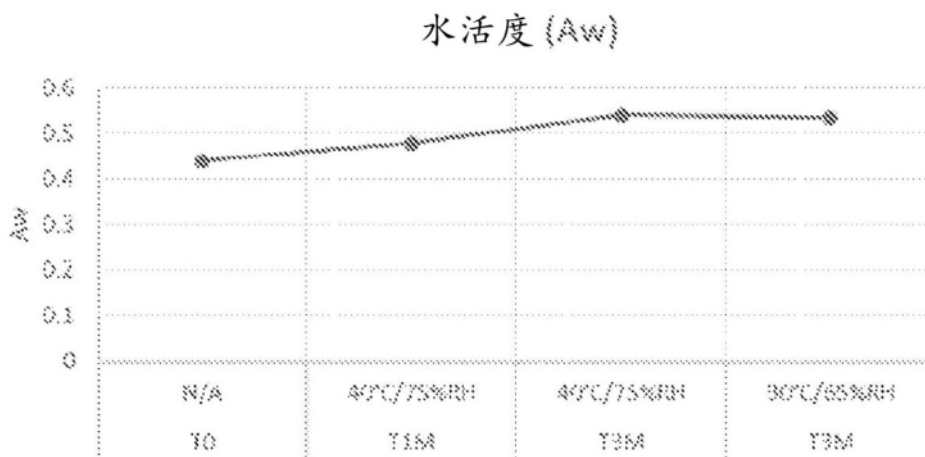
批号22MC-02的结果

图7E



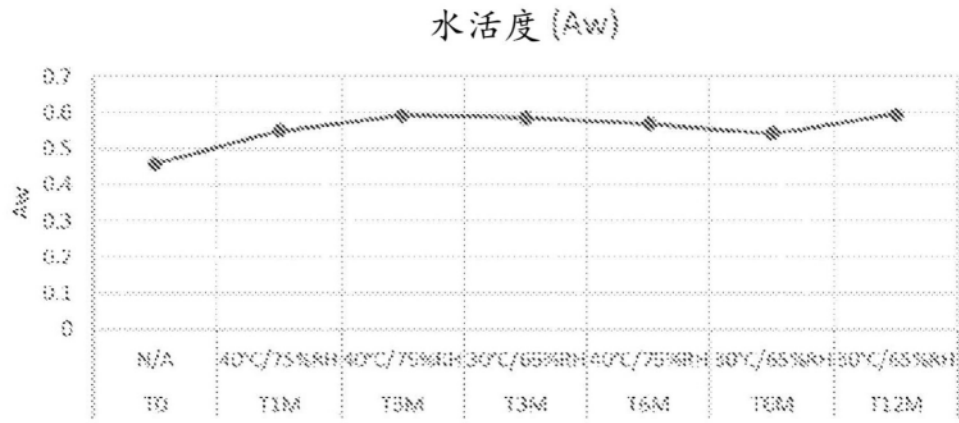
批号22MC-46的结果

图7F



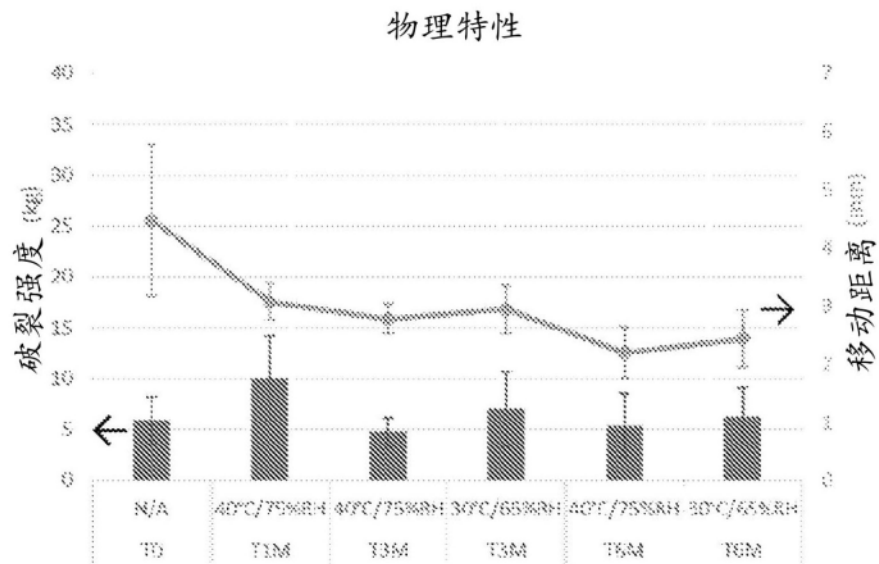
批号22MC-96的结果

图8A



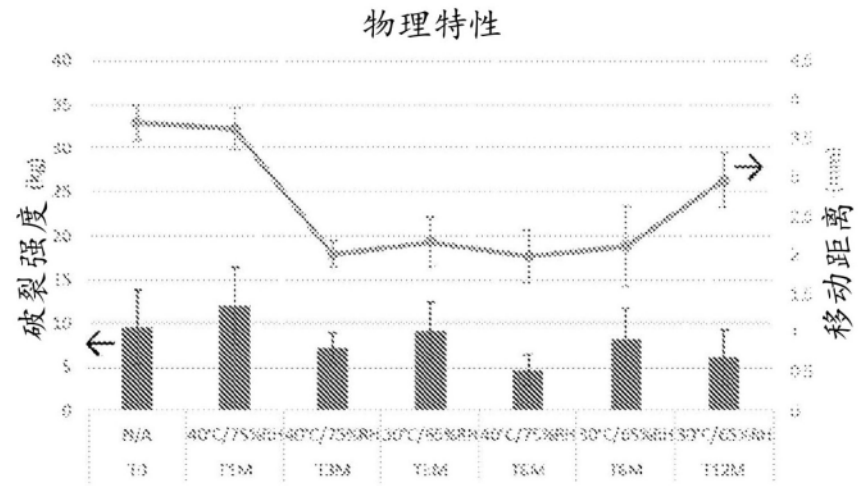
批号22MC-41的结果

图8B



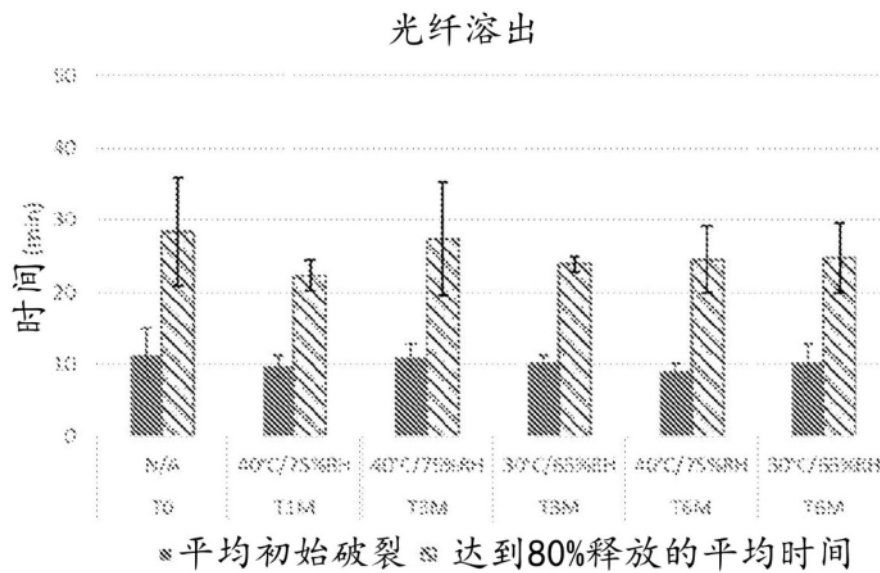
批号22MC-96的结果

图8C



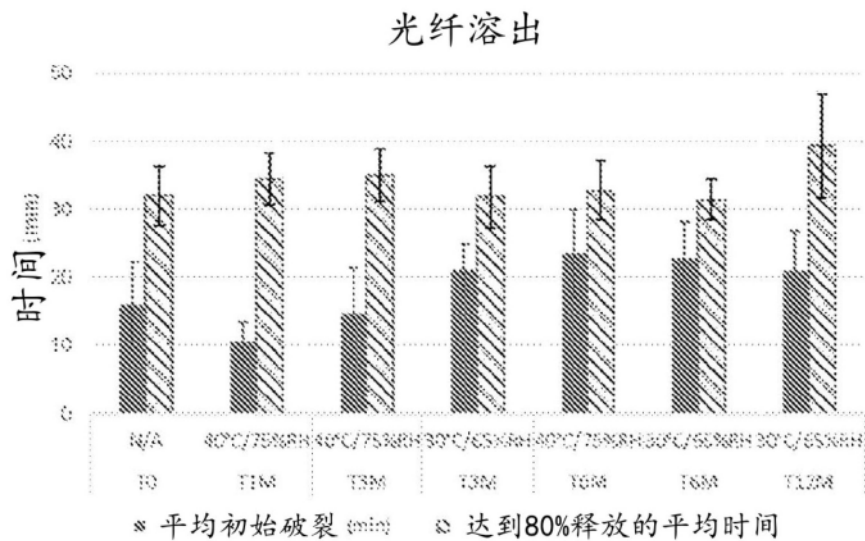
批号22MC-41的结果

图8D



批号22MC-96的结果

图8E



批号22MC-41的结果

图8F