



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112105347 A

(43) 申请公布日 2020.12.18

(21) 申请号 201980025638.1

(22) 申请日 2019.05.03

(30) 优先权数据

18170574.0 2018.05.03 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/061329 2019.05.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/211419 EN 2019.11.07

(71) 申请人 兆瓦恩卡普有限公司

地址 英国西洛锡安

(72) 发明人 田伟

格雷姆·威廉·安德鲁·汉密尔
顿·约翰斯顿

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 张华

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页
序列表1页 附图4页

(54) 发明名称

将药物递送至下消化道的剂型

(57) 摘要

本公开提供了一种适于将药物递送到下消化道的胶囊。

1. 一种剂型,其包含:
 - a. 包含填充组合物的胶囊;
 - b. 在所述胶囊上的包衣,所述包衣包括低pH聚合物和高pH聚合物,所述低pH聚合物在大于4.5的pH下溶解在磷酸盐缓冲溶液中并且在小于pH7的pH下溶解,所述高pH聚合物在大于6.8的pH下溶解在磷酸盐缓冲溶液中,其中所述低pH聚合物与所述高pH聚合物的重量比为1:20至20:1 (wt低pH聚合物:wt高pH聚合物),条件是所述剂型不包含包含序列5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:1)的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸能包含一个或多个骨架修饰,并且其中所述核苷酸碱基被甲基化或未被甲基化。
2. 如权利要求1所述的剂型,其中所述剂型为在施用至pH 6.8和37°C的磷酸盐缓冲溶液后的前30分钟内释放小于20wt%、更优选小于10wt%的所述活性成分提供滞后时间。
3. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述低pH聚合物在大于pH5的pH下溶解,或能在大于5.5的pH下溶解,并且在小于pH 7的pH下溶解,优选在小于pH 6.8下溶解。
4. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述低pH聚合物选自聚甲基丙烯酸酯,聚醋酸乙烯酞酸酯,醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS),羟丙甲基纤维素酞酸酯 (HPMCP) 和羧甲基乙基纤维素。
5. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述低pH聚合物选自甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,以及丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物。
6. 如权利要求1所述的剂型,其中所述高pH聚合物在大于7的pH下溶解,或能在大于7.2的pH下溶解。
7. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述高pH聚合物选自聚甲基丙烯酸酯,HPMCAS和虫胶。
8. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述高pH聚合物选自甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物,以及聚(甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯)。
9. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述低pH聚合物与所述高pH聚合物的重量比为1:10至10:1,1:5至5:1,优选为1:4至4:1。
10. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述包衣还包含增塑剂。
11. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述包衣还包含助流剂。
12. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述包衣包含15wt%至50wt%的所述低pH聚合物,15wt%至50wt%的所述高pH聚合物,5wt%至15wt%的增塑剂,和20wt%至40wt%的助流剂(基于干包衣基材计的wt%)。
13. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述胶囊是带封的或密封的。
14. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述剂型还包含包底衣。
15. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述胶囊包含明胶,HPMC,普鲁兰多糖或淀粉。
16. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述填充组合物是缓释组合物。
17. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述填充组合物包含悬浮在水溶性或水分散性非水基质中的胶凝剂或溶胀剂。
18. 如权利要求1-16中任一项所述的剂型,其中所述填充组合物包含悬浮在水不溶性

蜡质基质中的高度水溶性剂。

19. 一种用于将活性成分递送至患者的下消化道的方法,所述方法包括施用如权利要求1所述的剂型。

将药物递送至下消化道的剂型

技术领域

[0001] 本申请涉及能够将活性成分递送至下消化道例如远端小肠,大肠和结肠的胶囊。

背景技术

[0002] 已经尝试使用多种方法将适合于口服给药的剂型中的活性成分递送至下消化道,例如远端小肠,大肠或结肠。一种方法是设计剂型,其中该剂型在特定时间释放活性成分。这种方法试图利用剂型穿过消化道到达所期望的释放区域所需的传送时间。另一种方法是设计在特定pH下释放活性成分的剂型。这种方法试图利用从胃到远端小肠的pH值的增加。另一方法是设计剂型,其可被存在于消化道区域中的菌群在大肠中消化。但是,所有这些方法均会受到活性成分释放的变化的影响,有些患者(取决于方法)会经历提早释放(例如,由于传送时间缓慢)或由于传送时间过快或pH值相对较低的环境而根本没有药物释放。

[0003] 因此,需要一种剂型,其在胃和小肠中释放相对少量的活性成分,并且主要在下消化道(例如大肠,结肠和/或直肠)中释放活性成分,并且能够具有容易调整的活性成分的释放速率,以便可以将活性成分施用于下消化道的所期望部位。

发明内容

[0004] 一方面,用于结肠递送的剂型包括含有填充组合物的胶囊和在该胶囊上的包衣。该包衣包含低pH聚合物和高pH聚合物。低pH聚合物在大于4.5且小于7的pH下溶解在磷酸盐缓冲溶液中。高pH聚合物在大于6.8的pH下溶解在磷酸盐缓冲溶液中。低pH聚合物与高pH聚合物的重量比为1:20至20:1,优选为1:15至15:1,更优选为1:10至10:1,或为1:6至6:1,或1:5至5:1,最优选1:4至4:1(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。在另一实施方案中,包衣中低pH聚合物与高pH聚合物的重量比可以为1:3至3:1,并且可以为1:2至2:1(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。

[0005] 一方面,当在pH 6.8和37°C下测试时,该剂型为在施用至磷酸盐缓冲溶液后的前30分钟内释放小于20wt%、更优选小于10wt%的所述活性成分提供滞后时间。

[0006] 另一方面,低pH聚合物在大于pH 5,优选大于pH 5.5的pH下溶解,并且在小于pH 7的pH下溶解,优选在小于pH 6.8的pH下溶解。

[0007] 另一方面,低pH聚合物选自聚甲基丙烯酸酯,聚醋酸乙烯酞酸酯,醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS),羟丙甲基纤维素酞酸酯(HPMCP)和羧甲基乙基纤维素。

[0008] 另一方面,低pH聚合物选自甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,以及丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物。

[0009] 另一方面,高pH聚合物在大于7的pH下溶解,或者可以在大于7.2的pH下溶解。

[0010] 另一方面,高pH聚合物选自聚甲基丙烯酸酯,HPMCAS和虫胶。

[0011] 另一方面,高pH聚合物选自甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物,以及聚(甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯)。

[0012] 另一方面,低pH聚合物与高pH聚合物的重量比为1:10至10:1,可以是1:5至5:1,优

选是1:4至4:1 (wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。

[0013] 一方面,包衣还包含增塑剂。

[0014] 一方面,包衣还包含助流剂。

[0015] 一方面,包衣包含15wt%至50wt%的低pH聚合物,15wt%至50wt%的高pH聚合物,5wt%至15wt%的增塑剂,和20wt%至40wt%的助流剂(基于干包衣基材计的wt%)。在一优选实施方案中,包衣包含40wt%至50wt%的低pH聚合物,10wt%至20wt%的高pH聚合物(基于干包衣基材计的wt%)。在另一优选实施方案中,包衣包含10wt%至20wt%的低pH聚合物,40wt%至50wt%的高pH聚合物(基于干包衣基材计的wt%)。在又一实施方案中,包衣包含低pH聚合物和高pH聚合物,它们的含量分别为25wt%至35wt%(基于干包衣基材计的wt%)。本文所列的任何一种聚合物均可用于所述包衣组合物中。在一特别优选实施方案中,低pH聚合物是聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit L30 D-55(例如,约30%干燥固体)),高pH聚合物是聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit FS 30D(例如,约30%干燥固体))。

[0016] 一方面,胶囊是带封的(banded)或密封的。

[0017] 一方面,剂型还包括在胶囊上的包底衣(subcoating)。

[0018] 一方面,所述胶囊包含明胶,HPMC,普鲁兰多糖或淀粉。

[0019] 一方面,填充组合物是缓释组合物。

[0020] 一方面,填充组合物包含悬浮在水溶性或水分散性非水基质中的胶凝剂或溶胀剂。在一优选实施方案中,所述胶凝剂的存在量为80wt%至95wt%和/或溶胀剂的存在量为5wt%至20wt%。

[0021] 一方面,填充组合物包含悬浮在水不溶性蜡质基质中的高度水溶性剂。

[0022] 一方面,所述剂型不包含包含序列5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3'(SEQ ID NO:1)的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸能包含一个或多个骨架修饰,并且其中所述核苷酸碱基被甲基化或未被甲基化。

[0023] 应该理解,前面的一般描述和下面的详细描述都只是示例性和说明性的,并不限制所要求保护的主体。

附图简要说明

[0024] 图1显示了实施例1至5的溶出曲线。

[0025] 图1a显示了实施例1至5的溶出曲线的初始释放期,以便更清楚地显示出活性成分释放的滞后时间。

[0026] 图2显示了实施例1、4、6和7的溶出曲线。

[0027] 图3显示实施例2、5、8和9的溶出曲线。

具体实施方案

[0028] 定义

[0029] 如本文中所使用的,不定冠词“一”或“一个”所指的要素不排除存在一个以上要素的可能性,除非上下文明确要求存在一个且仅一个要素。因此,不定冠词“一”或“一个”通常表示“至少一个”。除非另有说明,否则数值范围的公开应理解为是指该范围内的每个离散点,包括端点。在数值范围的公开中使用的术语“约”表示与所述值的偏差在一定程度上是可接受的,只要该偏差是测量可变性的结果和/或产生相同或相似特性的产品。

[0030] 如本文所使用的,术语“活性成分”,“活性物质”,“活性成分”,“活性药物成分”和“活性剂”具有与对哺乳动物(包括但不限于人类)发挥所期望生理作用的成分相同的含义。根据本公开的活性成分的非限制性实例包括但不限于药物,补充剂,膳食补充剂,例如维生素或维生素原A,B,C,D,E,PP及其酯,类胡萝卜素,抗自由基物质,羟氨酸,防腐剂,作用于色素沉着或发炎的分子,生物提取物,抗氧化剂,细胞和细胞器,抗生素,大环内酯类,抗真菌剂,伊曲康唑,酮康唑,抗寄生虫药,抗疟疾药,吸附剂,激素及其衍生物,尼古丁,抗组胺药,类固醇和非-类固醇抗炎药,布洛芬,萘普生,可的松及其衍生物,抗过敏药,抗组胺药,镇痛药,局部麻醉药,抗病毒药,作用于免疫系统的抗体和分子,细胞抑制剂和抗癌药,降血脂药,血管舒张药,血管收缩药,血管紧张素转化酶和磷酸二酯酶抑制剂,非诺贝特及其衍生物,他汀类药物,硝酸盐衍生物和抗心绞痛药, β 受体阻滞剂,钙抑制剂,抗利尿剂和利尿剂,支气管扩张药,阿片类药物及其衍生物,巴比妥酸盐,苯二氮卓类药物,作用于中枢神经系统的分子,核酸,多肽,萜类化合物,石蜡油,聚乙二醇,无机盐,解痉剂,抗胃分泌剂,粘土胃敷料和聚乙烯吡咯烷酮,铝盐,碳酸钙,碳酸镁,淀粉,苯并咪唑衍生物,及其组合。在本公开的某些实施方案中,口腔崩解片剂还可包含葡糖醛酸化抑制剂,例如胡椒碱。

[0031] 根据本公开的活性成分的非限制性实例包括右美沙芬,非索非那定,愈创甘油醚,氯雷他定,西地那非,伐地那非,他达非,奥氮平,利培酮,法莫替丁,洛哌丁胺,佐米曲普坦,昂丹司琼,西替利嗪,地氯雷他定,利扎曲普坦,吡罗昔康,扑热息痛,间苯三酚,尼麦角林,美托哌丙嗪,二氢麦角胺,米氮平,氯氮平,佐米曲普坦,泼尼松龙,左旋多巴,卡比多巴,拉莫三嗪,布洛芬,羟考酮,苯海拉明,雷莫司琼,曲马多,唑吡坦,氟西汀,莨菪碱(hyoscyamine),及其组合。

[0032] 安慰剂剂型也在本公开的范围内。在安慰剂的情况下,活性物质可以是满足安慰剂治疗目的的在本发明制剂(formulation)的赋形剂中的物质,该目的是客观地不赋予针对所治疗病症的特定活性。

[0033] 如本文所使用的,“w/w%”和“wt%”是指重量占总重量的百分比。

[0034] 如本文所使用的,低pH聚合物与高pH聚合物的重量比(表示为wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)是指低pH聚合物的相对重量与高pH聚合物的相对重量之比。例如,包含15wt%的低pH聚合物和60wt%的高pH聚合物的包衣具有1:4的重量比(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。

[0035] 一方面,剂型包括含有填充组合物的胶囊和在该胶囊上的包衣。该包衣包含低pH聚合物和高pH聚合物,该低pH聚合物在大于或等于pH 4.5且小于pH 7的pH溶解在磷酸盐缓冲溶液中,以及该高pH聚合物在大于或等于6.8的pH溶解在磷酸盐缓冲溶液中。低pH聚合物与高pH聚合物的重量比(干)为1:20至20:1(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。优选地,所述比例为1:15至15:1,更优选为1:10至10:1,或为1:6至6:1,或为1:5至5:1,最优选为1:4至4:1(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。在另一实施方案中,以干基材计,包衣中低pH聚合物与高pH聚合物的重量比可以为1:3至3:1,并且可以为1:2至2:1(wt低pH聚合物:wt高pH聚合物)。

[0036] 低pH聚合物是一种在大于或等于4.5且7以下的pH溶解在磷酸盐缓冲溶液中的聚合物。适当的磷酸盐缓冲溶液可通过将6.8g磷酸二氢钾和0.9g氢氧化钠溶解在1升水中,并使用1M盐酸将pH调节至 6.8 ± 0.02 而制得。在37°C、适当的pH下,使用USP装置2(桨速度为50rpm),使用磷酸盐缓冲液,评估聚合物的溶出度。仅当剂型离开胃并进入小肠时,低pH聚

合物才开始溶解或崩解。更优选地,低pH聚合物在大于或等于5的pH,并且甚至更优选大于5.5的pH溶解。低pH聚合物在小于pH 7,更优选小于pH 6.8的pH完全溶解在磷酸盐缓冲溶液中。“在大于X的pH溶解”是指聚合物在pH X以下不溶解且为固体,并且在大于X的pH溶解或崩解。“在大于X且小于Y的pH溶解”是指聚合物在pH X以下不溶解且为固体,并且在大于X的pH溶解或崩解,并且在Y或小于Y的pH完全溶解或崩解。

[0037] 适合用作低pH聚合物的聚合物包括:聚甲基丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物;具有羧酸基团的纤维素衍生物,例如羧甲基乙基纤维素(CMEC),偏苯三甲酸醋酸纤维素(cellulose acetate trimellitate,CAT),羟丙甲基纤维素酞酸酯(HPMCP)和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS);聚乙烯基衍生物,例如聚醋酸乙烯酞酸酯(PVAP),邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP);和虫胶。可以通过改变聚合物上的酸性基团和其他取代基的相对量来调节聚合物溶解的pH。表1列出了市售的低pH聚合物。

[0038] 表1

商品名	低 pH 聚合物	形式	聚合物溶解的 pH	生产商
L30 D-55 Eudragit®	聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯) 1:1	30%水分散体	>5.5	Evonik
L100 – 55 Eudragit®	Poly(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯) 1:1	粉末	>5.5	Evonik
L100 Eudragit®	聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯) 1:1	粉末	>6.0	Evonik
L12.5 Eudragit®	聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯) 1:1	12.5% 有机溶液	>6.0	Evonik
COATERIC	聚醋酸乙烯酞酸酯	粉末	>5	Colorcon
Opadry®	聚醋酸乙烯酞酸酯	含水混合物	>5	Colorcon
Aquatec	邻苯二甲酸乙酸纤维素	含水混悬液	>6.2-6.5	FMC
Eastman™ C-A-P Cellulose Ester	邻苯二甲酸乙酸纤维素	粉末	>6.2-6.5	Eastman
CAT	偏苯三甲酸醋酸纤维素	粉末	>5.2	Eastman
HP 50, 55, 55S	羟丙甲基纤维素酞酸酯	粉末	>5, 5.5	Shin Estu
HP50F, 55FS	羟丙甲基纤维素酞酸酯	粉末	>5, 5.5	Shin Estu
HPMCP50, HPMCP55	羟丙甲基纤维素酞酸酯	粉末	>5, 5.5	Shin Estu
Aquat® L, M	醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯	粉末	>5.5 和 6	Shin Etsu
Duodcell	羧甲基乙基纤维素	粉末	>5	Freund

[0039] 用于低pH聚合物的特别优选的材料是甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物,其以商

品名 Eudragit[®] L30D-55 (Evonik-Nutrition&Care GmbH, 埃森市, 德国) 出售。

[0040] 高pH聚合物是在大于6.8的pH溶解在磷酸盐缓冲溶液中的聚合物。在37°C、pH6.8下,使用USP装置2(桨速度为50rpm),使用磷酸盐缓冲液,评估聚合物的溶出度。因此,高pH聚合物仅在,如果有的话,剂型到达远端肠区域时才开始溶解。更优选地,高pH聚合物在大于或等于7.0的pH溶解,或者可以在大于7.2的pH溶解。

[0041] 适合用作高pH聚合物的聚合物包括:聚甲基丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物以及聚(甲基丙烯酸,丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸甲酯);具有羧酸基团的纤维素衍生物,例如羧甲基乙基纤维素(CMEC),偏苯三甲酸醋酸纤维素(Cellulose acetate trimellitate,CAT),羟丙甲基纤维素酞酸酯(HPMCP)和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS);聚乙烯基衍生物,例如聚醋酸乙烯酞酸酯(PVAP),邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP);和虫胶。可以通过改变聚合物上的酸性基团和其他取代基的相对量来调节聚合物溶解的pH。表2列出了适用于高pH聚合物的市售聚合物。

[0042] 表2

商品名	高 pH 聚合物	形式	聚合物溶解的 pH	生产商
S100 Eudragit [®]	聚(甲基丙烯酸, 甲基丙烯酸甲酯) 1:2	粉末	>7	Evonik
S12.5 Eudragit [®]	聚(甲基丙烯酸, 甲基丙烯酸甲酯) 1:2	12.5% 有机溶液	7	Evonik
FS 30D Eudragit [®]	聚(甲基丙烯酸, 丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸甲酯) 1:10 acid:ester	30% 水分散体	>7	Evonik
Aqoat [®] H	醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯	粉末	pH6.5-6.8	Shin Etsu

[0043] 用于高pH聚合物的特别优选的材料是聚甲基丙烯酸酯,例如以商品名 Eudragit[®] FS 30D (Evonik Nutrition&Care GmbH, 埃森市, 德国) 出售的聚(甲基丙烯酸, 丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸甲酯)。

[0044] 选择包衣中低pH聚合物与高pH聚合物的比例以获得所需的释放曲线。在操作中,低pH聚合物在胃中是固体,并在小肠和/或下消化道中溶解或崩解,在包衣中形成孔或开口,以使GI液体进入,从而可以溶解胶囊并释放活性成分。高pH聚合物可抵抗在胃和小肠的溶解或崩解,并在(如果有的话)下消化道中溶解更慢,为包衣提供结构完整性。这具有包含填充组合物的优点,特别是当填充组合物是缓释填充组合物时。因此,高pH聚合物防止例如在胃或小肠中活性成分的释放太快发生。通常,以干基材计,包衣中低pH聚合物与高pH聚合物的重量比为1:20至20:1 (wt低pH聚合物:wt高pH聚合物),更优选1:10至10:1,更优选1:5至5:1,更优选1:4至4:1。在另一实施方案中,以干基材计,包衣中低pH聚合物与高pH聚合物的重量比可以为1:3至3:1 (wt低pH聚合物:wt高pH聚合物),以及可以是1:2至2:1。

[0045] 在一实施方案中,剂型提供了具有至少30分钟的滞后时间的释放曲线,在此期间,在磷酸盐缓冲溶液中释放的活性成分的量小于20wt%,更优选小于10wt%。在以下条件下确定溶出度试验以确定释放曲线。溶出度试验是在37°C在两个缓冲阶段方法(a two

buffer stage process) (最初使用0.1M HCl两个小时,通过目视检查胶囊是否破裂,然后将胶囊转移至pH 6.8磷酸盐缓冲阶段直至完成)中进行的。使用USP装置2,浆速度为50rpm,介质体积为900ml,样品体积为1ml。滞后时间可以通过改变低pH聚合物和高pH聚合物的比例以及填充制剂的组成的组合来实现。

[0046] 除了低pH聚合物和高pH聚合物之外,包衣还可以包含其他组分。

[0047] 一方面,包衣包含增塑剂。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯,柠檬酸三丁酯,癸二酸二丁酯,三醋精,分馏椰子油,植物油,乙酰化甘油单酯,甘油单/二酯,邻苯二甲酸二乙酯,邻苯二甲酸二丁酯等。优选的增塑剂是柠檬酸三乙酯。增塑剂可以以干基材的10至30wt%存在于包衣中。

[0048] 一方面,包衣包含助流剂或防粘剂(防结块剂)。合适的助流剂包括胶体二氧化硅,滑石粉,硬脂酸镁,硬脂酸和月桂基硫酸钠。优选的助流剂是滑石粉。助流剂可以以干基材的0至40wt%存在于包衣中。

[0049] 包衣组合物中还可以存在其他组分,例如染料,着色剂或pH调节剂。

[0050] 一方面,包衣包含15wt%至50wt%的低pH聚合物,15wt%至50wt%的高pH聚合物,5wt%至15wt%的增塑剂,和20wt%至40wt%的助流剂(基于干包衣基材计的wt%)。一方面,包衣包含15wt%至50wt%的作为低pH聚合物的聚甲基丙烯酸酯聚合物,15wt%至50wt%的作为高pH聚合物的聚甲基丙烯酸酯聚合物,5wt%至15wt%的作为增塑剂的柠檬酸三乙酯,和20wt%至40wt%的作为助流剂的滑石粉(基于干包衣基材计的wt%)。

[0051] 适用于剂型的胶囊是适合口服给药的任何胶囊,其在人和其他动物的胃肠道中遇到的整个pH值范围内溶解或崩解。示例性的胶囊包括明胶胶囊,羟丙基甲基纤维素胶囊,普鲁兰多糖胶囊和淀粉胶囊。

[0052] 填充组合物包含活性成分和一种或多种赋形剂。适用于填充组合物的赋形剂包括所有用于配制液体填充硬胶囊的赋形剂,包括聚乙二醇(PEG)和PEG衍生物家族,单甘油酯,甘油二酯和甘油三酸酯,脱水山梨糖醇脂肪酸酯(如脱水山梨糖醇单油酸酯和脱水山梨糖醇油酸酯)(例如SPAN),聚山梨酸酯以及丙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯。活性成分以适合于所需剂量的量存在。

[0053] 一方面,填充组合物包含缓释填充组合物。响应于水进入剂型,缓释填充组合物随时间溶解,崩解或腐蚀,以随着时间的流逝缓慢释放活性成分。适用于缓释填充组合物的赋形剂包括:在水存在下溶胀或凝胶化的聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,果胶,海藻酸盐,预胶化淀粉和其他改性淀粉,以及硅凝胶;脂肪,蜡或其他不溶于水的脂质,例如饱和长/中链脂肪酸的甘油三酯;以及用于膨胀(bulking)和改变药物释放速率的其他合适材料,例如崩解剂。

[0054] 在一实施方案中,缓释填充组合物包含溶胀或凝胶化的聚合物,例如羟丙基甲基纤维素(例如, **Methocel**[®] K100),其悬浮在水溶性或可分散的非水基质例如聚乙二醇硬脂酸酯(polyoxylstearate)(例如, **Gelucire**[®] 48/16),或聚乙二醇(20)脱水山梨醇单油酸酯(例如,聚山梨酸酯80)。设计这种缓释填充组合物,使得由于低pH聚合物的溶解而在包衣中形成微孔时,胶囊溶解,水进入填充制剂并水合所述溶胀和凝胶化的聚合物,从而调节药物释放。释放速率将由活性成分的理化性质(例如溶解度,药物载量%),胶凝/溶胀聚合物的

类型和量,悬浮基质以及包衣中低/高pH聚合物的比例来控制。

[0055] 在另一实施方案中,缓释填充组合物包含蜡质基质,其特征在于蜡质基质材料不溶于水并且具有40℃以上的熔融温度,并且同时具有一定量的高水溶性的材料。示例性蜡质材料包括硬脂(例如Gelucire® 43/01)和长链甘油酯(例如甘油山萘酸酯和甘油二硬脂酸酯)(例如Precirol® AT05)。示例性的高水溶性的材料包括泊洛沙姆和水溶性甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素聚合物(例如Methocel®)。蜡质材料与高水溶性材料的重量比可以在1:2至20:1的范围内,或者可以在1:1至10:1的范围内(wt蜡质材料:wt高水溶性材料)。设计包含蜡质基质和高水溶性材料的缓释制剂,以便当由于低pH值聚合物的溶解而在包衣中形成微孔时,胶囊溶解并且水进入填充制剂中并溶解掉高水溶性材料,产生通道状结构,以释放其中的活性成分。释放速率将由API的物理化学性质(例如,溶解度,药物载量%),高熔点不溶性蜡质材料的种类和含量,高溶解性材料的量和溶解度以及包衣中低/高pH聚合物的比例来控制。

[0056] 剂型可以如下制备。首先,用填充组合物填充胶囊,所述填充组合物包括活性成分。这可以使用任何合适的方法来执行。

[0057] 一方面,在施加包衣之前将胶囊密封或带封(banded)。胶囊的密封或带封使胶囊的主体和胶囊的盖之间的间隙变平滑,因此,在胶囊的主体内没有突然的台阶变化(step change),该台阶变化可导致包衣的灾难性机械损坏。密封或带封可以任何常规方式进行,例如通过使用Capsugel LEMS密封设备或Qualiseal或IMA带封设备进行。

[0058] 任选地,除了条带(band)以外或代替条带,还将水溶性包衣的包底衣施加到胶囊上。示例性的包底衣材料包括羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,甲基纤维素和淀粉。然后将包含低pH聚合物和高pH聚合物的包衣施加至包底衣。

[0059] 可以如下制备包衣溶液或混悬液。将低pH聚合物和高pH聚合物与合适的溶剂或液体混合以形成溶液或混悬液。合适的溶剂包括水,丙酮,乙醇和水/溶剂混合物。

[0060] 一方面,包衣混悬液包含含量为10wt%至35wt%的作为低pH聚合物的聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® L30D-55(约30%干燥固体)),含量为10wt%至35wt%的作为高pH聚合物的聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® FS 30D(约30%干燥固体)),含量为1wt%至3wt%的增塑剂(例如柠檬酸三乙酯),含量为2wt%至10wt%的助流剂(例如滑石粉);和含量为30wt%至70wt%的水。

[0061] 可以使用任何常规方法来施加包衣,例如通过流化床包衣和锅包衣。可以将2至12mg/cm²的包衣,优选4至9mg/cm²(基于聚合物)施加于胶囊。

[0062] 应当理解,本文描述的实施方案不限于此。通过考虑所公开实施方案的说明书和实践,本公开的其他实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。以下实施例应被认为是示例性的,本公开的真实范围和精神由所附权利要求指示。

实施例

[0063] 填充组合物

[0064] 在不锈钢容器中制备了五种填充制剂(表3),其中咖啡因用作模型活性成分。将所需量的基于脂质的赋形剂和HPMC分配到合适的容器中。然后将所需量的咖啡因添加到混合

物中,并用刮铲将其混合以润湿粉末。制剂1-3表示包含悬浮在水溶性或可分散的非水分散体中的凝胶化/溶胀聚合物的基质制剂。制剂4-5表示包含悬浮在水不溶性高熔点蜡质基质中的水溶性聚合物的基质制剂。然后将填充制剂高剪切混合不超过5分钟且在比制剂中包含的任何固体或半固体脂质赋形剂的熔点高至少10℃,直至获得明显均匀的混悬液。

[0065] 表3填充制剂组合物

填充制剂编号	主要载体			粘度调节剂			咖啡因浓度	
	赋形剂	%	mg	赋形剂	%	mg	%	mg
01	聚山梨酸酯80	90.2	360.7	Methocel [®] K100M	7.3	29.3	2.5	10
02	Gelucire [®] 48/16	90.2	360.8	Methocel [®] K100M	7.3	29.2	2.5	10
03	Kolliphor [®] EL	90.2	360.8	Methocel [®] K100M	7.3	29.2	2.5	10
04	Gelucire [®] 43/01	82.9	331.5	Methocel [®] E3	14.6	58.4	2.5	10
05	Precirol [®] ATO5	82.9	331.5	Methocel [®] E3	14.6	58.4	2.5	10

[0066] 制备后,将填充制剂手动填充到1号明胶Coni-Snap[®]胶囊中,以达到400毫克的目标填充重量,上限为420毫克,下限为380毫克(±7.5%的目标重量)。

[0067] 然后,使用Quali-Seal实验室规模带封机,用25%的明胶带封溶液对经填充的胶囊进行带封。然后将带封的胶囊在室温下风干至少6小时。此后,对胶囊进行真空测试(<-20mmHg),然后目视检查是否有泄漏或缺陷的迹象。最后,将胶囊储存在2-8℃的双层聚乙烯袋中,直到需要包衣。

[0068] 包衣溶液

[0069] 制备了三种基于Eudragit[®] L30D-55和Eudragit[®] FS 30D的包衣溶液,其中低pH聚合物(Eudragit[®] L30D-55-“L聚合物”)与高pH聚合物(Eudragit[®] FS 30D-“S聚合物”)的比例如下:50:50L:S聚合物比例,25:75L:S聚合物比例和75:25L:S聚合物比例(表4)。将所需量的Eudragit L30和Eudragit FS30分配到合适的容器中,并使用磁力搅拌板搅拌至少10分钟。混合后,将所需量的无菌水分配到单独的容器中。向其分配所需量的滑石粉,并用刮铲将其混合以润湿滑石粉。然后将所需量的柠檬酸三乙酯分配到装有水和滑石粉的容器中,并将混合物高剪切混合至少10分钟,直到形成视觉上均匀的混悬液。将水/滑石粉/柠檬酸三乙酯混合物缓慢添加到Eudragit L 30和FS 30混合物中,将混悬液搅拌至少10分钟,然后通过≤500μm的不锈钢筛过滤。搅拌过滤的混合物直至需要包衣。

[0070] 表4包衣溶液的组合物

材料	包衣混悬液组合物(%)			干包衣组合物 (%)			干包衣组合物 (mg)		
	A (75/25)	B (50/50)	C (25/75)	A (75/25)	B (50/50)	C (25/75)	A (75/25)	B (50/50)	C (25/75)
Eudragit® L30 D-55	31.25	20.835	10.42	46.87	31.25	15.63	23.435	15.625	7.815
Eudragit® FS30 D	10.42	20.835	31.25	15.63	31.25	46.87	7.815	15.625	23.435
柠檬酸三乙酯	2.00	2.00	2.00	10.00	10.00	10.00	5.000	5.000	5.000
滑石粉	5.50	5.50	5.50	27.5	27.5	27.5	13.750	13.750	13.750
无菌水	50.83	50.83	50.83	0.00	0.00	0.00	0.000	0.000	0.000
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	50.000	50.000	50.000

[0071] 实施例1至9

[0072] 实施例1至9是通过使用流化床包衣机 (Strea-1) 以每分钟每胶囊约1mg的包衣施加率将已填充的胶囊用包衣溶液包衣而制备的。在整个包衣过程中定期检查胶囊的重量，并根据需要调整包衣施加率。继续包衣直至将胶囊包衣至每个胶囊50mg ± 5mg的目标。然后使胶囊在室温下固化至少8小时，然后目视分类以除去任何有缺陷的胶囊。

[0073] 表6显示了所得的包衣胶囊。

[0074] 表6

实施例	填充制剂	包衣混悬液
1	1	B
2	2	B
3	3	B
4	4	B
5	5	B
6	1	C
7	2	C
8	4	A
9	5	A

[0075] 结果

[0076] 实施例1至5

[0077] 进行溶出度试验以确定活性剂从剂型中的释放。溶出度试验是在于37°C下在两个缓冲阶段处理(最初使用0.1M HCl两个小时,然后通过目视检查胶囊是否破裂,然后将胶囊转移至pH 6.8磷酸盐缓冲溶液阶段直至完成)中进行的。使用USP装置2,桨速度为50rpm,介质体积为900ml,样品体积为1ml。在pH 6.8缓冲阶段期间的5、10、15、30、60、90、120分钟,然后3、4、8、12、18小时时间点取样。每个胶囊批次和每个时间点至少测试三个胶囊(n=3)。

[0078] 在BDS Hypersil 0.45 μ m色谱柱上在30°C以1ml/min的流速,5分钟的运行时间和275nm的检测波长对样品进行分析。流动相为55:25:20的乙酸钠溶液(0.82mg/ml),乙腈,四氢呋喃。

[0079] 实施例1至5(用包衣悬浮液B(50:50的L:S聚合物比例)包衣的胶囊)在暴露于0.1M HCl的2小时内未显示胶囊破裂的视觉迹象。然后将胶囊转移至pH 6.8的磷酸盐缓冲液中。胶囊显示出咖啡因开始释放的延迟,大约1小时后开始释放(图1和图1a)。然后,对于制剂实施例1、2和3,咖啡因在约8小时内稳定释放。据认为,释放曲线归因于由L30聚合物产生的孔径减少了溶出介质的流入和流出以及HPMC凝胶基质限制了从胶囊芯释放的制剂的量的组合效果。对于实施例4和5,由于基于脂质的赋形剂和HPMC等级的变化,释放速率慢得多。

[0080] 实施例6至9

[0081] 基于50:50包衣获得的结果,选择填充制剂1、2、4和5进行进一步研究。使用用25:75L:S Eudragit聚合物比例(混悬液C)包衣的制剂1和2来制备实施例6和7,以试图减缓释放曲线。

[0082] 使用用75:25的L:S Eudragit聚合物比例(混悬液A)包衣的制剂4和5制备实施例8和9,以试图提高活性成分的释放速率。

[0083] 将实施例6至9放置在由0.1M HCl(pH 1)组成的胃介质中,暴露两个小时后未观察到胶囊破裂的视觉迹象。然后如上所述将胶囊转移至pH 6.8的磷酸盐缓冲液中。

[0084] 对于实施例6和7,增加包衣材料中S聚合物的相对含量降低了释放速率(图2和图3),对制剂1显示出更大的影响(8小时后25:75释放78%;而50:50释放94%)。对于制剂2,下降不太明显(8小时后25:75释放100%;而50:50释放103%)。

[0085] 对于实施例8和9,增加包衣材料中L聚合物的相对含量对释放曲线几乎没有影响(图2和图3)。对于制剂4,对于75:25的包衣(实施例8)在18小时后显示出32%的释放,而对于50:50的包衣(实施例4)显示出30%的释放。对于制剂5,两种包衣均显示9%的释放(实施例5和9)。基于获得的结果,包衣组合物和填充制剂组合物均影响释放速率。

[0086] 如图1-3,特别是图1a所示,这些剂型的特征在于释放开始之前的滞后时间。这提供了以下优点:当在体内施用,剂型将在到达远端小肠时限制活性成分在小肠中的释放,并且活性成分的释放将在下消化道中开始并继续。

序列表

<110> 兆瓦恩卡普有限公司
<120> 将药物递送至下消化道的剂型
<130> CAPS-003-PCT
<150> 18170574.0
<151> 2018-05-03
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 靶向寡核苷酸
<400> 1
ggaacagttc gtccatggc 19

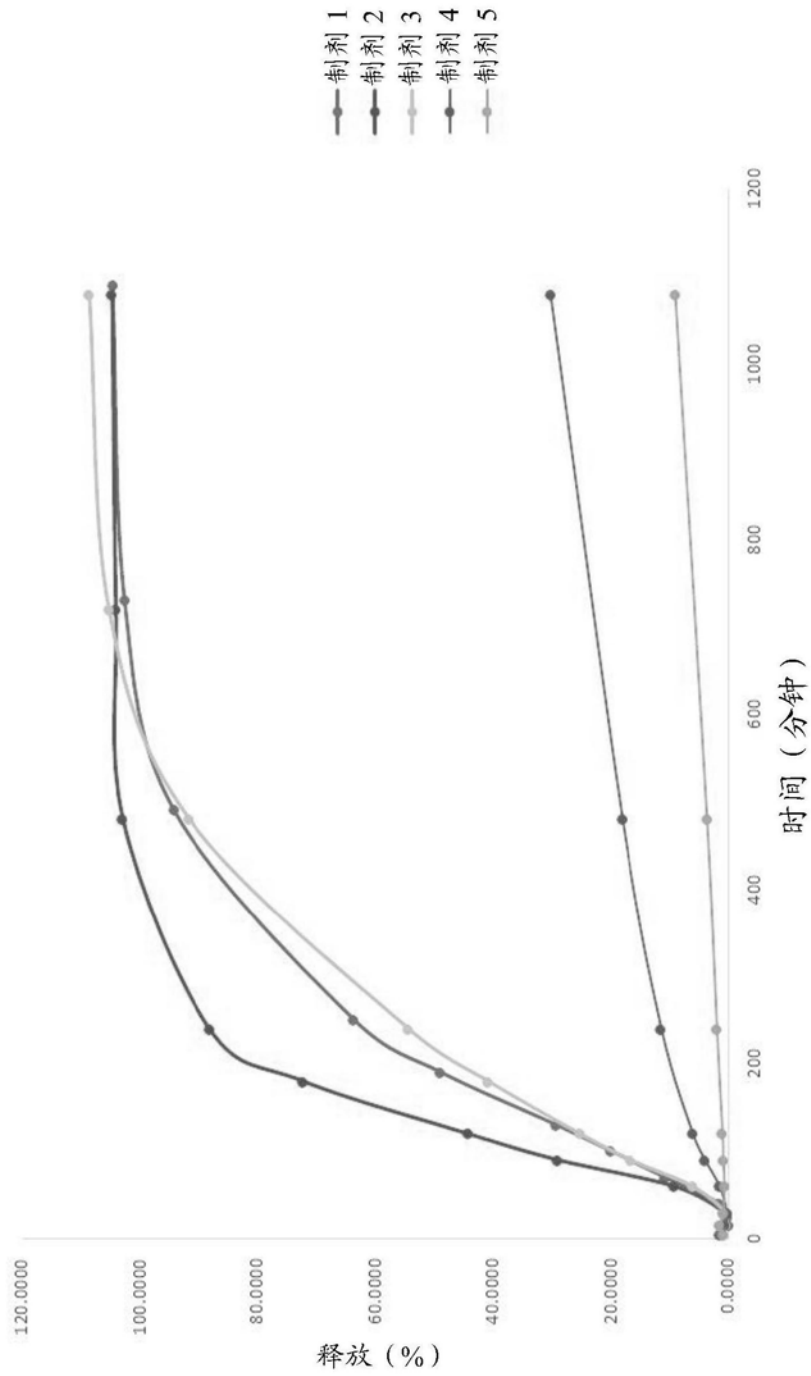


图1

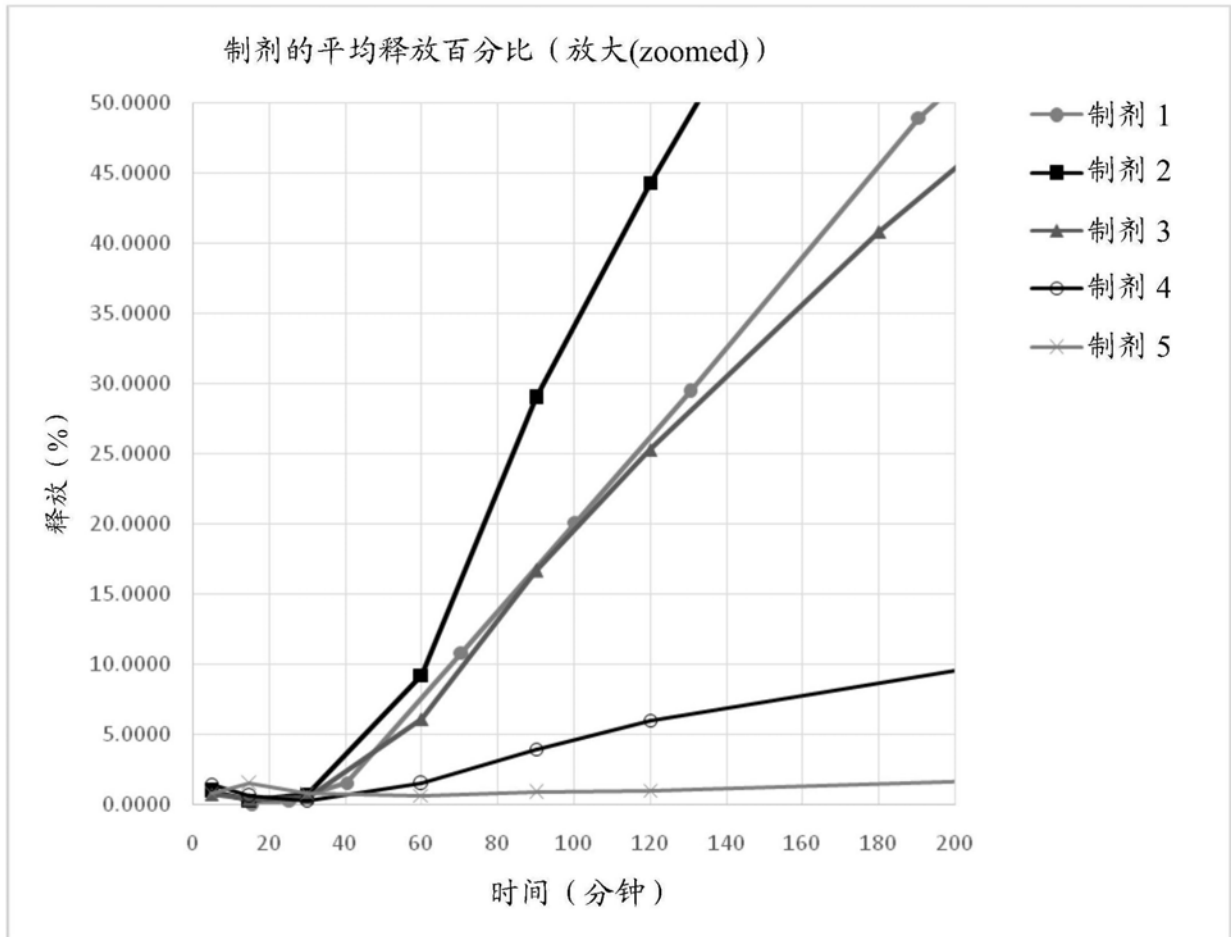


图1a

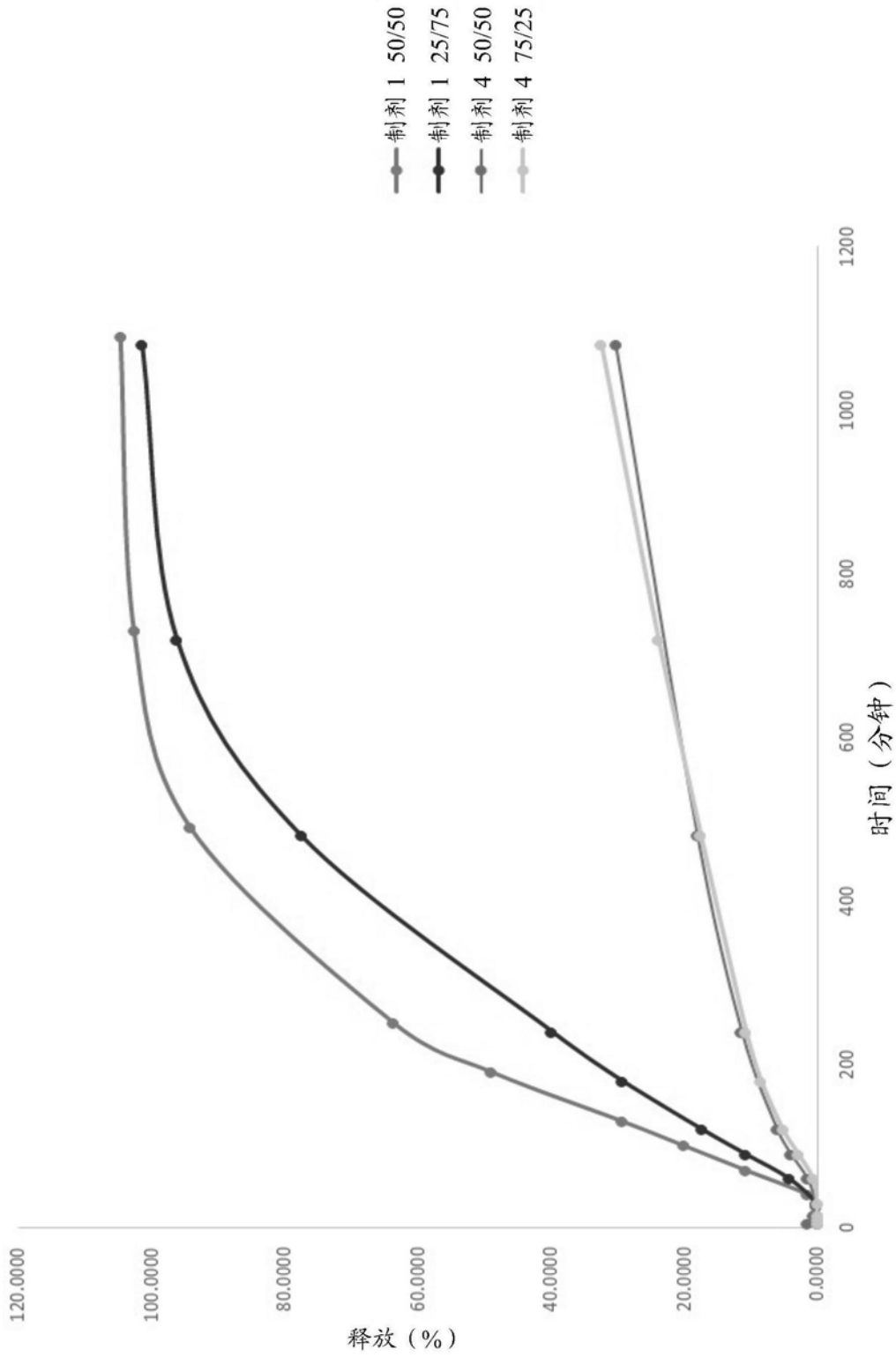


图2

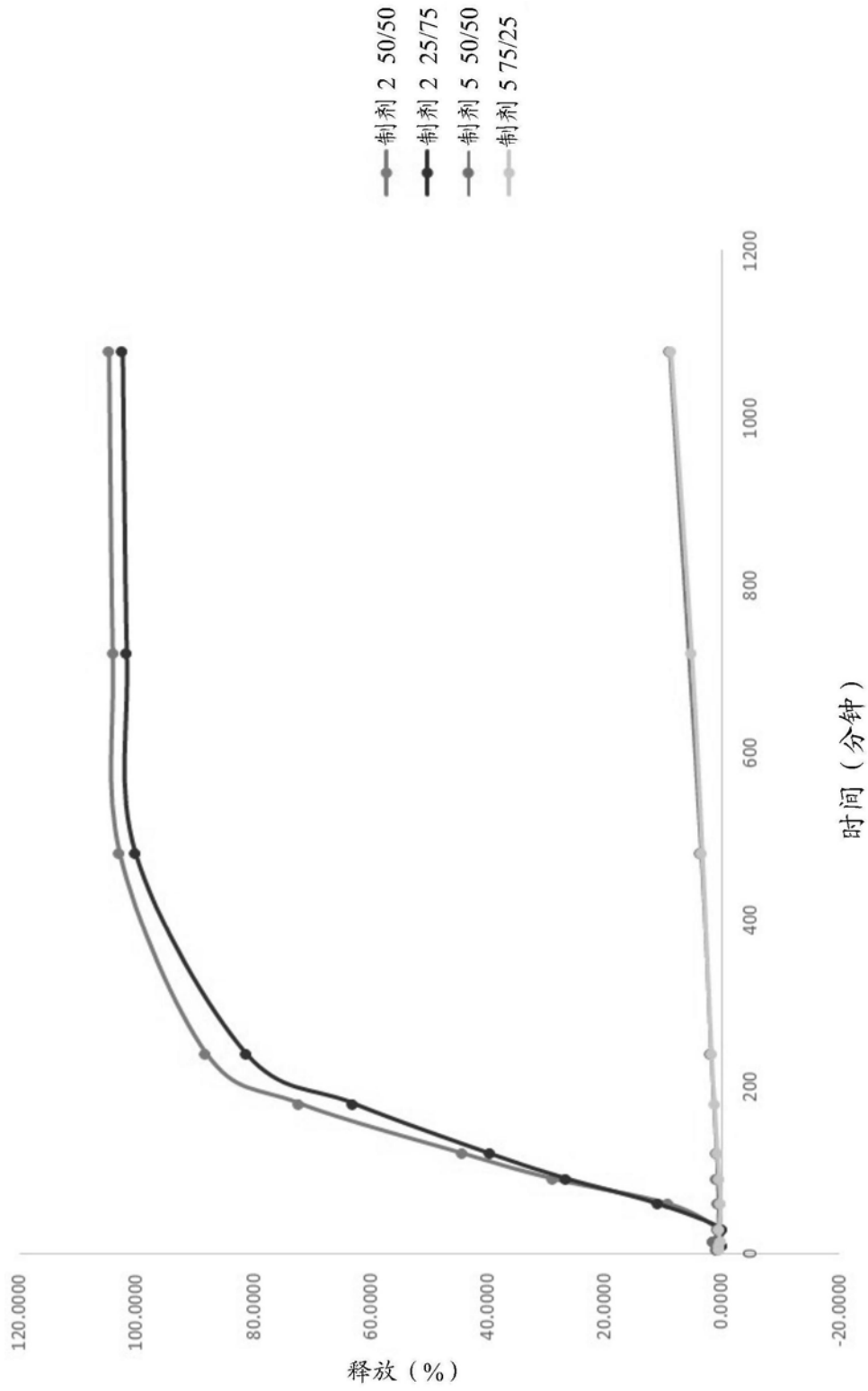


图3