



(21) 申請案號：112130369

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(51) Int. Cl. : **A61K9/62 (2006.01)**

(30) 優先權：2022/08/12 美國 63/397,554

(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：陳秀雅 JIN, SOO AH (KR)；方 奇 FANG, QI (US)；舒庫魯 卡魯納卡 SUKURU, KARUNAKAR (US)；基納迪歐斯 亞里斯 GENNADIOS, ARIS (US)

(74) 代理人：陳長文；呂光；陳初梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：8 共 52 頁

(54) 名稱

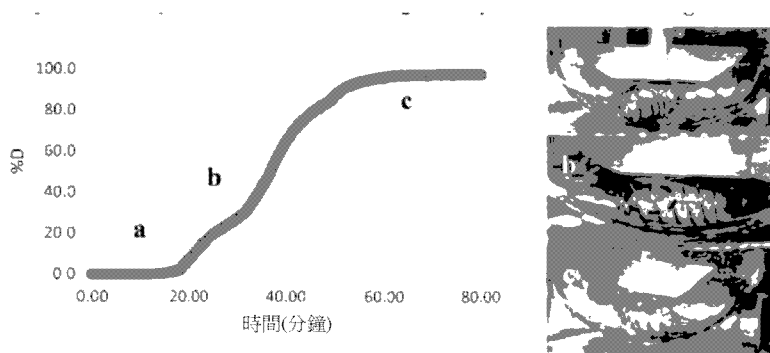
快速溶解軟凝膠膠囊

(57) 摘要

在某些實施例中，揭示一種軟凝膠膠囊膜，其包括一非明膠生物基聚合物，當運用具有槳葉之一 USP 設備 II 以 75 RPM 在 900 ml 的 0.1N HCL 及 37°C 的去離子水中經受溶解時，該膜在不到 30 分鐘內完全溶解。

Disclosed in certain embodiments is a softgel capsule film comprising a non-gelatin biobased polymer, the film completely dissolving in less than 30 minutes when subject to a dissolution with a USP Apparatus II with paddles at 75 RPM in 900 ml of 0.1N HCL and deionized water at 37 degrees C.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

快速溶解軟凝膠膠囊

【英文發明名稱】

FAST DISSOLVING SOFTGEL CAPSULES

【中文】

在某些實施例中，揭示一種軟凝膠膠囊膜，其包括一非明膠生物基聚合物，當運用具有槳葉之一USP設備II以75 RPM在900 ml的0.1N HCL及37°C的去離子水中經受溶解時，該膜在不到30分鐘內完全溶解。

【英文】

Disclosed in certain embodiments is a softgel capsule film comprising a non-gelatin biobased polymer, the film completely dissolving in less than 30 minutes when subject to a dissolution with a USP Apparatus II with paddles at 75 RPM in 900 ml of 0.1N HCL and deionized water at 37 degrees C.

【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】

快速溶解軟凝膠膠囊

【英文發明名稱】

FAST DISSOLVING SOFTGEL CAPSULES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含一軟凝膠膠囊膜之軟凝膠膠囊。軟凝膠膠囊膜包含一非明膠生物基聚合物。軟凝膠膠囊亦包含含有一活性劑之一填充材料。

【先前技術】

【0002】 軟凝膠膠囊廣泛用於製藥及保健品產業中。歸因於其包含高水溶性、可撓性及機械堅固性之優點，明膠係一軟凝膠膠囊殼層之最廣泛使用成分。現今，明膠之需求很高，導致供應短缺以滿足不斷成長的需求。為減輕對明膠之此依賴，已開發使用角叉菜膠(海藻提取物)與澱粉結合的植物基軟凝膠膠囊。

【0003】 為使一化合物在軟凝膠膠囊應用中用作一殼層材料，其必須滿足兩個重要準則：(1)殼層必須足夠堅固以保持填充及形狀，物理上穩定，及(2)殼層需要溶解於水介質(生理介質)中以在食用時釋放活性藥物成分。對於一速釋製藥劑型，預期在30分鐘內釋放至少80%的內容物。

【0004】 已發現，由於澱粉及角叉菜膠之水溶性較差，故此速放型藥物釋放很難用澱粉及角叉菜膠達成。此方法之一個缺點係澱粉具有較差水溶性，藉此限制其在一速釋劑型中之使用。

【0005】 因此，需要經改良非明膠軟凝膠膠囊配方，其等具有滿足

或超過速釋劑型溶解度要求之較高水溶性且作為明膠基軟凝膠膠囊之一可靠且商業上可行替代品而易於高速製造。

【發明內容】

【0006】 根據各項實施例，本文中揭示一種包括非明膠生物基聚合物之軟凝膠膠囊膜。在某些實施例中，當運用具有槳葉之一USP設備II以75 RPM在900 ml的0.1N HCL及37°C的去離子水中經受溶解時，膜在少於20分鐘內完全溶解。

【0007】 根據進一步實施例，本文中揭示一種包括包含藉由包括非明膠生物基聚合物之一膜囊封之一活性劑之一填充材料之軟凝膠膠囊及其製造及處理方法。

【圖式簡單說明】

【0008】 圖1係根據實例1之處於各階段之具有2% SDS之溶解介質中之一代表性對乙醯氨基酚釋放曲線及對應照片；

【0009】 圖2係根據實例1之22MC-01及明膠膠囊之一代表性液體對乙醯氨基酚釋放曲線；

【0010】 圖3係根據實例1之22MC-40膠囊之一代表性布洛芬釋放曲線；

【0011】 圖4係根據實例2之22MC-02、22MC-46及明膠膠囊之一代表性布洛芬釋放曲線；

【0012】 圖5係根據實例3之21MC-96、22MC-41及明膠膠囊之一代表性布洛芬釋放曲線；

【0013】 圖6A至圖6C係在T12M穩定性研究之後之22MC-01之物理性質及溶解效能之一彙編資料集；

【0014】 圖7A至圖7F係在T12M穩定性研究之後之22MC-02、22MC-46之物理性質及溶解效能之一彙編資料集；及

【0015】 圖8A至圖8F係在T6M及T12M穩定性研究之後之21MC-96及22MC-41之物理性質及溶解效能之一彙編資料集。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0016】 本申請案主張2022年8月12日申請之美國臨時專利申請案第63/397,554號的優先權，該案之全部內容併入本文中。

【0017】 本文中描述軟凝膠膠囊膜及配方以及其製備及使用方法之各項實施例。應瞭解，本發明不限於在以下描述中闡述之構造或處理步驟之細節。本發明可有其他實施例且能夠以多種方式實踐或實行。

【0018】 貫穿本說明書對「一項實施例」、「某些實施例」、「一或多項實施例」或「一實施例」之引用意謂結合實施例描述之一特定特徵、結構、材料或特性包含於本發明之至少一項實施例中。因此，在貫穿本說明書之各個位置出現之片語(諸如「在一或多項實施例中」、「在某些實施例中」、「在一項實施例中」或「在一實施例中」)不一定指代本發明之相同實施例。此外，在一或多項實施例中可以任何適合方式組合特定特徵、結構、材料或特性。

【0019】 如本文中所使用，單數形式「一(a)」、「一個(an)」及「該」包含複數個指涉物，除非上下文另有清楚指示。因此，舉例而言，對「一軟凝膠膠囊」之引用包含一單一軟凝膠膠囊以及兩種或更多種軟凝膠膠囊。

【0020】 如本文中所使用，「游離或實質上游離」係指包括小於約

1重量百分比、小於約0.5重量百分比、小於約0.25重量百分比、小於約0.1重量百分比、小於約0.05重量百分比、小於約0.01重量百分比或0重量百分比之該組分之一組合物。

【0021】 如本文中所使用，「約」係指在 $\pm 10\%$ 之一變動內之任何值，使得「約10」將包含從9至11。如本文中所使用，除非另有指定，否則「一(a)」、「一個(an)」或「該」係指一或多個。因此，舉例而言，對「一賦形劑」之引用包含一單一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】 除非本文中另有指示，否則本文中敘述值之範圍僅意欲用作個別地引用落在該範圍內之各單獨值之一速記法，且各單獨值宛如本文中個別地敘述般併入本說明書中。除非本文中另有指示或以其他方式與上下文明顯矛盾，否則可依任何適合順序執行本文中所描述之全部方法。

【0023】 本文中所提供之任何及全部實例或例示性語言(例如，「諸如」)的使用僅意欲闡明某些材料及方法且不對範疇構成限制。本說明書中之語言皆不應被解釋為指示任何非主張元素係實踐所揭示材料及方法所必需的。

【0024】 如本文中所使用，術語「膜」、「膜組合物」、「殼層」或「殼層組合物」係指囊封一填充材料之一軟凝膠膠囊之殼層。

【0025】 儘管本文中之揭示內容參考特定實施例，但應瞭解，此等實施例僅繪示本發明之原理及應用。熟習此項技術者將明白，可在不脫離本發明之精神及範疇之情況下對組合物及方法作出各種修改及變動。因此，本發明意欲包含在隨附發明申請專利範圍及其等等效物之範疇內之修改及變動。

【0026】本文中揭示一種包括一非明膠生物基聚合物之軟凝膠膠囊膜。在某些實施例中，當運用具有槳葉之一USP設備II以75 RPM在900 ml之0.1N HCL及37度的去離子水中經受溶解時，膜可在少於30分鐘中完全溶解。軟凝膠膠囊膜可在少於25分鐘、少於20分鐘、少於15分鐘、少於10分鐘或少於5分鐘中溶解。

【0027】在軟凝膠膠囊膜之某些實施例中，非明膠生物基聚合物包含硬脂酸、麥芽糖糊精、普魯蘭多糖或其等之一組合。

【0028】在軟凝膠膠囊膜之某些實施例中，基於膜之總重量、或任何範圍、子範圍或其內之值，非明膠生物基聚合物可包含於約1%至約25% (w/w)、約3%至約22% (w/w)、約5%至約20% (w/w)、約7.5%至約17.5% (w/w)或約10%至約15% (w/w)的量中。

【0029】在膜之某些實施例中，非明膠生物基聚合物可為普魯蘭多糖。在膜之其他實施例中，非明膠生物基聚合物可為硬脂酸。在膜之其他實施例中，非明膠生物基聚合物可為麥芽糖糊精。

【0030】在膜之某些實施例中，普魯蘭多糖可以膜之約1%至約20%、約2%至約18%、約4%至約16%、約5%至約15%或約7.5%至約12.5% (w/w)的量，或任何範圍、子範圍或其內之值存在於膜中。

【0031】在膜之一些實施例中，硬脂酸可以膜之約0.5%至約5%、約1%至約4%或約2%至約3% (w/w)的量，或任何範圍、子範圍或其內之值存在於膜中。

【0032】在膜之某些實施例中，非明膠生物基聚合物可為普魯蘭多糖及硬脂酸，其量為膜之約1.5%至約25%、約2%至約20%、約3%至約18%、約5%至約15%或約7.5%至約12% (w/w)，或任何範圍、子範圍或

其內之值。

【0033】 在某些實施例中，膜可進一步包含一合成聚合物。合成聚合物可包含聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚維酮、一表面活性劑、一非離子三嵌段共聚物或其等之一組合。在一些實施例中，合成聚合物可為一非離子三嵌段共聚物。非離子三嵌段共聚物可包含聚環氧乙烷及聚環氧丙烷嵌段。在一些實施例中，表面活性劑可包含月桂醇硫酸鈉。在膜之一些實施例中，合成聚合物可以膜之約4%至約8%或約5% (w/w)的量存在於膜中。

【0034】 在某些實施例中，膜可進一步包含一非動物源性膠凝劑。非動物源性膠凝劑可包含角叉菜膠、澱粉、預膠化澱粉、黃原膠、瓊脂、果膠、食糖、糖衍生醇、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、凹凸棒石、膨潤土、糊精、海藻酸鹽、瓷土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波姆、卡波普、二氧化矽、凝膠多糖、紅藻膠、蛋清粉、乳清蛋白、大豆蛋白、殼聚糖或其等之一組合。

【0035】 在某些實施例中，非動物源性膠凝劑可包含角叉菜膠、澱粉或其等之一組合。在一些實施例中，角叉菜膠可為 ι -角叉菜膠、 κ -角叉菜膠、 λ -角叉菜膠或其等之一組合。

【0036】 在一些實施例中，澱粉可包含改性澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥丙基澱粉、羥烷基澱粉、酸處理澱粉、糊精或其等之一組合。

【0037】 在某些實施例中，角叉菜膠與澱粉之比率可為約1:1至約1:10、約1:1至約1:8、約1:1至約1:5或約1:2.5至約1:4.5。

【0038】 在某些實施例中，非動物膠凝劑不包含一澱粉。

【0039】 在某些實施例中，非動物膠凝劑可呈膜之從約15%至約60% (w/w)的量。在一些實施例中，非動物膠凝劑可包含於膜之從約20%至約55%、約25%至約50%、約30%至約45%或約35%至約55% (w/w)的量中。在一些實施例中，膜可包含呈膜之約5%至約20%、約8%至約18%或約10%至約15% (w/w)的量之角叉菜膠。在一些實施例中，膜可包含呈膜之約0至約45%、約5%至約40%、約10%至約35%、約15%至約30%或約20%至約25% (w/w)的量之澱粉。

【0040】 在其他實施例中，膜可包含少於10%、少於5%或少於1% (w/w)的一動物源性膠凝劑。在某些實施例中，軟凝膠膠囊膜不含有一動物源性膠凝劑。

【0041】 在某些實施例中，軟凝膠膠囊膜亦可包含一增塑劑。在其他實施例中，膜亦可包含一緩衝劑。

【0042】 在一些實施例中，增塑劑可為甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨聚糖溶液、三酸甘油、聚山梨醇酯或其等之組合。在一些實施例中，聚山梨醇酯可包含亦稱為吐溫乳化劑20之聚山梨醇酯20、亦稱為吐溫乳化劑80之聚山梨醇酯80或其等之一組合。在膜之某些實施例中，增塑劑可包含於膜之約15%至約40%、約20%至約35%或約25%至約30% (w/w)的量中。

【0043】 在一些實施例中，緩衝劑可為磷酸二氫鈉、磷酸一鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、磷酸二鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀或其等之一組合。在膜之一些實施例中，緩衝劑可呈膜之約0.1%至約5% (w/w)的量。在其他實施例中，緩衝劑可包含於約0.1%至

約5%、約0.3%至約4.5%、約0.5%至約4%、約1%至約3.5%或約1.5%至約3%的量，或本文中之任何值或子範圍中。

【0044】 在某些實施例中，膜包含一定量的明膠，例如，小於約50% w/w的膜、小於約40% w/w的膜、小於約25% w/w的膜、小於約10% w/w的膜、小於約5% w/w的膜、小於約3% w/w的膜或小於約1% w/w的膜。

【0045】 在某些實施例中，亦揭示一種軟凝膠膠囊配方，其包括包含一活性劑之一填充材料，其中藉由如本文中所揭示之一膜組合物囊封填充材料。

【0046】 在某些實施例中，一軟凝膠膠囊包含包括一非明膠生物基聚合物之一膜組合物。非明膠生物基聚合物可包含麥芽糖糊精、普魯蘭多糖、角叉菜膠或其等之一組合。

【0047】 在軟凝膠膠囊之某些實施例中，膜組合物可進一步包含一合成聚合物。合成聚合物可為聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚維酮、一表面活性劑、一非離子三嵌段共聚物或其等之一組合。在一些實施例中，合成聚合物可為一非離子三嵌段共聚物。在一些實施例中，非離子三嵌段共聚物可包含聚環氧乙烷及聚環氧丙烷嵌段。在一些實施例中，表面活性劑可為月桂醇硫酸鈉。

【0048】 在軟凝膠膠囊之某些實施例中，膜組合物可進一步包含一非動物源性膠凝劑。非動物源性膠凝劑可包含角叉菜膠、澱粉、黃原膠、瓊脂、果膠、食糖、糖衍生醇、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、凹凸棒石、膨潤土、糊精、海藻酸鹽、瓷土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波

姆、卡波普、二氧化矽、凝膠多糖、紅藻膠、蛋清粉、乳清蛋白、大豆蛋白、殼聚糖或其等之一組合。

【0049】 在軟凝膠膠囊之某些實施例中，膜可進一步包含一增塑劑。增塑劑可為甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨聚糖溶液、三酸甘油、聚山梨醇酯或其等之組合。在一些實施例中，聚山梨醇酯包含吐溫乳化劑20、吐溫乳化劑80或其等之一組合。在一些實施例中，增塑劑可包含於基於膜之約15%至約40% (w/w)的量中。在一些實施例中，增塑劑可為山梨醇山梨聚糖溶液。

【0050】 在軟凝膠膠囊之某些實施例中，膜可進一步包含一緩衝劑。緩衝劑可為磷酸二氫鈉、磷酸一鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、磷酸二鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀及其等之一組合。

【0051】 在軟凝膠膠囊之某些實施例中，膜不包含一動物源性膠凝劑。

【0052】 本文中亦揭示一種包含藉由一膜組合物囊封之一填充材料之速釋軟凝膠膠囊，其中膜組合物包含一非明膠生物基聚合物，其中膜根據在75 rpm下使用USP設備槳葉II之一溶解測試在少於約20分鐘內溶解。在某些實施例中，填充材料可包含一活性劑。

【0053】 在某些實施例中，一速釋軟凝膠膠囊包含藉由一膜組合物囊封之一填充材料，其中填充材料之至少80%在30分鐘內釋放。

【0054】 如本文中所揭示之膜組合物亦可含有一緩衝劑、一增塑劑及水之至少一者。如本文中所描述之軟殼膠囊配方可為素食且無諸如明膠之動物源性材料。速釋軟凝膠膠囊可包含如上文在本發明中所描述之一膜

組合物。

【0055】 在某些實施例中，當運用具有槳葉之一USP設備II以75 RPM在900 ml的0.1N HCL及37°C的去離子水中經受溶解時，本文中所揭示之膜在少於25分鐘、少於20分鐘、少於15分鐘、少於10分鐘或少於5分鐘內完全溶解。

【0056】 在某些實施例中，軟凝膠膠囊配方含有水。水可以膜之約30重量百分比至約60重量百分比，或約35重量百分比至約55重量百分比，或約40重量百分比至約50重量百分比，或約42重量百分比，或約43重量百分比，或約44重量百分比，或約45重量百分比，或約45.5重量百分比，或約46重量百分比，或約47重量百分比，或約48重量百分比的量存在。

【0057】 在一實施例中，軟凝膠膠囊之殼層組合物/膜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調節劑或其他藥學上可接受賦形劑或添加劑，諸如合成染料及礦物氧化物。

【0058】 例示性適合著色劑可包含(但不限於)諸如(例如)白色、黑色、黃色、藍色、綠色、粉色、紅色、橙色、紫羅蘭色、靛藍色及褐色之色彩。在特定實施例中，劑型之色彩可指示其中含有之內容物(例如，一或多個活性成分)。

【0059】 例示性適合調味劑可包含(但不限於)：藉由通常藉由使用諸如乙醇或水之一溶劑提取一原材料(例如，動物或植物材料)之一部分而獲取之「香料提取物」；藉由從花、水果、根等或從全植物提取精油而獲取之天然香精。

【0060】可呈劑型之額外例示性調味劑可包含(但不限於)口氣清新化合物，如薄荷醇、留蘭香及肉桂、咖啡豆、其他風味或香料(諸如水果風味(例如，櫻桃、橙子、葡萄等))，尤其用於口腔衛生之口氣清新化合物，以及用於牙齒及口腔清潔之活性物質，諸如季銨鹼。可使用如酒石酸、檸檬酸、香草醛或類似者之風味增強劑來增強風味效應。

【0061】例示性甜味劑可包含(但不限於)一或多種人工甜味劑、一或多種天然甜味劑或其等之一組合。人工甜味劑包含(例如)安賽蜜及其各種鹽，諸如鉀鹽(可以Sunett®獲得)、阿利甜、阿斯巴甜(可以NutraSweet®及Equal®獲得)、阿斯巴甜-安賽蜜鹽(可以Twinsweet®獲得)、新桔皮苷二氫查耳酮、柚苷二氫查耳酮、二氫查耳酮化合物、紐甜、鈉甜蜜素、糖精及其各種鹽，諸如鈉鹽(可以Sweet'N Low®獲得)、甜葉菊、蔗糖之氯衍生物，諸如三氯蔗糖(可以Kaltame®及Splenda®獲得)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(以商標名稱MagnaSweet®銷售)；甜葉菊瑞波草(甜菊苷)、天然強化甜味劑，諸如羅漢果甜苷、多元醇(諸如山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇及類似者)。

【0062】如本文中所揭示之軟殼膠囊配方可進一步包含一填充組合物。填充組合物可含有菜籽油、中鏈甘油三酯油、聚乙二醇及其等之組合之至少一者。亦可用如本文中所描述之軟殼膠囊配方囊封親脂性及/或親水性及/或酒精填充組合物。

【0063】任何藥用活性成分可用於本發明之目的，包含可溶於水之成分及難溶於水之成分。適合藥用活性成分包含(不限於)鎮痛劑及抗炎劑、抗酸藥、驅蟲劑、抗心律失常藥、抗菌劑、抗凝血藥、抗抑鬱劑、抗

糖尿病藥、止瀉藥、抗癲癇藥、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘡、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、抗腫瘤劑及免疫抑制劑、抗原生動物劑、抗風濕藥、抗甲狀腺劑、抗病毒劑、抗焦慮藥、鎮靜劑、催眠藥及神經鬆弛劑、貝他阻滯劑、強心劑、皮質類固醇、止咳藥、細胞毒藥、減充血劑、利尿劑、酶類、抗帕金森病藥物、胃腸藥物、組胺受體拮抗劑、脂質調節劑、局部麻醉劑、神經肌肉劑、硝酸鹽及抗心絞痛藥、營養劑、阿片類鎮痛藥、口服疫苗、蛋白質、多肽類及重組藥物、性激素及避孕藥、殺精劑、興奮劑及其等之組合。在某些實施例中，本發明亦係關於利用本文中所揭示之活性成分之任一者來治療可藉由活性成分治療之一疾病或狀況之治療方法。

【0064】 在一些實施例中，活性藥物成分可選自(不限於)由達比加群酯、決奈達隆、替格瑞洛、伊潘立酮、伊瓦卡夫特、米哌妥林、阿西馬朵林、倍氯米鬆、阿普斯特、薩帕西他濱、林西替尼、阿比特龍、維生素D類似物(例如，骨化二醇、骨化三醇、帕立骨化醇、多西卡爾酸)、COX-2抑制劑(例如，塞來昔佈、伐地考昔、羅非考昔)、他克莫司、罌粟酮、魯比前列酮、其等之藥學上可接受鹽及其等之組合組成之群組。

【0065】 在一些實施例中，呈劑型之脂類可選自(不限於)由杏仁油、摩洛哥堅果油、鱷梨油、琉璃苣籽油、菜籽油、腰果油、蓖麻油、氫化蓖麻油、可可脂、椰子油、油菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻油、羥基卵磷脂、卵磷脂、亞麻籽油、澳洲堅果油、芒果脂、馬尼拉油、蒙剛果胡桃油、橄欖油、棕櫚仁油、棕櫚油、花生油、山核桃油、紫蘇油、松子油、開心果油、罌粟籽油、南瓜籽油、米糠油、紅花籽油、芝麻油、乳木果油、大豆油、向日葵油、氫化植物油、核桃油及西瓜

籽油組成之群組。其他油及脂肪可包含(但不限於)魚油(歐米伽-3)、磷蝦油、動物或植物脂肪(例如，呈其等氫化形式)、游離脂肪酸及具有C8-、C10-、C12-、C14-、C16-、C18-、C20-及C22-脂肪酸之單、雙及三甘油酯及其等之組合。

【0066】 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、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、羅素伐他汀及匹伐他汀)、貝特類(例如，氯貝特、環丙貝特、苯扎貝特、非諾貝特及吉非羅齊)、煙酸、膽汁酸螯合劑、依折麥布、洛米他皮特、植物淄醇及藥學上可接受鹽、水合物、溶劑及其前藥、前述內容之任一者之混合物及類似者。

【0067】 適合營養活性劑可包含(但不限於) 5-羥色氨酸、乙醯基L肉鹼、 α -硫辛酸、 α -酮戊二酸、蜂產品、鹽酸甜菜鹼、牛軟骨、咖啡因、鯨臘異丙酯、木炭、殼聚糖、膽鹼、硫酸軟骨素、輔酶Q10、膠原、初乳、肌酸、氰鈷胺素(維生素812)、二甲基乙醇胺、富馬酸、三氧化二銻、腺體產品、葡萄糖胺HCl、硫酸葡萄糖胺、羥基丁酸甲酯、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)、甲磺醯甲烷、植物淄醇、吡啶甲酸、丙酮酸鹽、紅酵母提取物、S-腺苷甲硫氨酸、硒酵母、鯊魚軟骨、可可鹼、硫酸氧鈣及酵母。

【0068】 適合營養補充劑活性劑可包含維生素、礦物、纖維、脂肪酸、氨基酸、草藥補充劑或其等之一組合。

【0069】 適合維生素活性劑可包含(但不限於)以下各者：抗壞血酸(維生素C)、維生素B、生物素、脂溶性維生素、葉酸、羥基檸檬酸、肌醇、礦物抗壞血酸鹽、混合生育酚、煙酸(維生素B3)、乳清酸、對氨基苯

甲酸、泛甲酸乙酯、泛甲酸(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。

【0070】 適合草藥補充劑活性劑可包含(但不限於)以下各者：山金車、越桔、黑升麻、貓爪、甘菊、紫錐菊、晚櫻草油、葫蘆巴、亞麻籽、野甘菊、大蒜、生薑根、銀杏、人參、秋麒麟草、山楂、卡瓦-卡瓦、甘草、奶薊草、車前草、蘿芙木鹼、番瀉葉、大豆、聖約翰麥芽汁、鋸齒棕櫚、薑黃根、纈草。

【0071】 礦物活性劑可包含(但不限於)以下各者：硼、鈣、螯合礦物、氯化物、鉻、包覆礦物、鈷、銅、白雲石、碘、鐵、鎂、錳、礦物預混料、礦物產品、鋁、磷、鉀、硒、鈉、鈉、鈉、蘋果酸、丙酮酸鹽、鋅及其他礦物。

【0072】 其他可能活性劑之實例包含(但不限於)抗組胺(例如，雷尼替丁、乘暈寧、苯海拉明、氯苯吡胺及馬來酸右旋氯苯吡胺)、非類固醇抗炎劑(例如，阿司匹林、塞來昔布、環氧合酶-2抑制劑、雙氯芬酸、苯惡洛芬、氟比洛芬、非諾洛芬、氟布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奧沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫惡洛芬、舒洛芬、氨布洛芬、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、佐美酸、硫平酸、齊多美辛、阿西美辛、芬替酸、環氯節酸、奧平酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、地氟利沙、氟苯沙酸、吡羅昔康、舒多昔康、伊索昔康、乙醯氯芬酸、阿洛普令、阿扎丙酮、貝諾酯、溴芬酸、卡洛芬、水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳、依託度酸、依託考昔、法斯拉胺、苯布芬、非諾洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯諾昔康、氯索洛芬、美洛昔康、甲芬

那酸、安乃近、水楊酸甲酯、水楊酸鎂、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、
羥基保泰松、帕瑞考昔、苯基丁氮酮、水楊基水楊酸鹽、舒林酸、磺吡
酮、替諾昔康、噻洛芬酸、托美丁、其藥學上可接受鹽及其混合物、對乙
醯氨基酚、抗嘔劑(例如，胃復安、甲基納曲酮)、抗癲癇劑(例如，苯妥
英鈉、甲丙胺酯及硝基安定)、血管舒張劑(例如，硝苯地平、罌粟鹼、地
爾硫卓及尼卡地平)、止咳劑及祛痰劑(例如，磷酸可待因)、平喘藥(例
如，茶鹼)、抗酸劑、抗痙攣藥(例如，阿托品、東莨菪鹼)、抗糖尿病藥
(例如，胰島素)、利尿劑(例如，依他尿酸、苯達氟噻嗪)、抗降壓藥(例
如，心得安、可樂定)、抗高血壓劑(例如，可樂定、甲基多巴)、支氣管
擴張劑(例如，沙丁胺醇)、類固醇(例如，氫化可的松、去炎松、強的
松)、抗生素(例如，四環素)、抗痔藥、催眠藥、精神藥品、止瀉藥、粘
液溶解劑、鎮靜劑、減充血劑(例如，偽麻黃鹼)、瀉藥、維生素、興奮劑
(包含食慾抑制劑，諸如苯丙醇胺)及大麻類，以及藥學上可接受鹽、水合
物、溶劑及其前藥。

【0073】 活性劑亦可為苯二氮、巴比妥酸鹽、興奮劑或其混合物。
術語「苯二氮卓類」係指苯二氮及作為苯二氮之衍生物之藥物，其等能夠
抑制中樞神經系統。苯二氮卓類包含(但不限於)阿普唑侖、溴西洋、利眠
寧、氯氮、安定、舒樂安定、氟胺安定、哈拉西洋、凱他唑侖、勞拉西
洋、硝西洋、奧沙西洋、普拉西洋、夸西洋、羥基安定、三唑侖、哌醋甲
酯以及藥學上可接受鹽、水合物、溶劑、前藥及其混合物。可用作活性劑
之苯二氮拮抗劑包含(但不限於)氟馬西尼以及藥學上可接受鹽、水合物、
溶劑及其混合物。

【0074】 術語「巴比妥酸鹽」係指從巴比妥酸(2, 4, 6,-三氧六氫嘧

啖)衍生之鎮靜催眠藥。巴比妥酸鹽包含(但不限於)異戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、美索比妥、甲基苯巴比妥、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、西可巴比妥，以及藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑、前藥及其混合物。可用作活性劑之巴比妥酸鹽拮抗劑包含(但不限於)安非他命以及藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑及其混合物。

【0075】 術語「興奮劑」包含(但不限於)安非他命，諸如右旋安非他命樹脂複合物、右旋安非他命、脫氧麻黃鹼、哌醋甲酯，以及藥學上可接受的鹽、水合物及溶劑及其混合物。可用作活性劑之興奮劑拮抗劑包含(但不限於)苯二氮卓類，以及藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑及其混合物。

【0076】 根據本發明之劑型包含各種活性劑及其等藥學上可接受的鹽。藥學上可接受的鹽包含(但不限於)：無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及類似者；有機酸鹽，諸如甲酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽及類似者；磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似者；氨基酸鹽，諸如精氨酸鹽、天冬氨酸鹽、谷氨酸鹽及類似者；及金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及類似者；鹼土金屬，諸如鈣鹽、鎂鹽及類似者；有機胺鹽，諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽及類似者。

【0077】 適合的填充材料包括至少一種活性成分且可係根據已知方法製造。除至少一種活性成分以外，適合的填充材料亦可包括額外填充組分，諸如調味劑、甜味劑、著色劑及填充劑，或其他藥學上可接受的賦形劑或添加劑，諸如合成染料及礦物氧化物。一般技術者可容易判定適量的

藥學活性成分及藥學上可接受的賦形劑。

【0078】 在約 $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下以1000 mL之流體體積執行本文中所揭示之崩解測試。崩解測試流體1 (本文中亦稱為「人工胃液」)係2 g/L氯化鈉-鹽酸溶液，其pH為1.2。崩解測試流體2 (本文中亦稱為「人工腸液」)係0.2莫耳/L磷酸二氫鉀-0.2莫耳/L氫氧化鈉溶液，其pH為6.8。

【0079】 藉由將一個單元放置於籃子之六個管之各者中，將籃子(及因此單元)浸入第一測試流體中，且將籃子從流體提起以觀察單元是否崩解而在約120分鐘內實行運用第一流體之崩解測試。崩解被定義為單元破裂或腸殼組合物斷裂或破裂之該狀態。若六個單元皆未崩解，則滿足測試。在選定持續時間內運用第二崩解測試流體執行一類似測試。

【0080】 在一些實施例中，可在約150分鐘、約120分鐘、約105分鐘、約90分鐘、約75分鐘、約60分鐘、約45分鐘、約30分鐘、約15分鐘、約10分鐘或約5分鐘內執行崩解測試。

【0081】 在一些實施例中，軟凝膠膠囊在 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 下1個月、3個月、6個月或12個月時可具有約6 kg至約20 kg、8 kg至約15 kg、約10 kg至約15 kg、約8 kg、約10 kg、約12 kg或約15 kg之一爆破強度。

【0082】 在一些實施例中，軟凝膠膠囊在 $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH}$ 下1個月、3個月、6個月或12個月時可具有約6 kg至約20 kg、8 kg至約15 kg、約10 kg至約15 kg、約8 kg、約10 kg、約12 kg或約15 kg之一爆破強度。

【0083】 在一些實施例中，軟凝膠膠囊可在約30分鐘、約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘、約50分鐘或約55分鐘之後釋放80%的填充材料，例如，在900 mL磷酸鹽緩衝液(50 mM、pH 7.2)中的一溶解測試中，例如，在37度，使用75 RPM之具有槳葉之USP APP II或在900 ml的0.1N

HCL及去離子水中以75 RPM運用具有槳葉之一USP設備II進行溶解，例如，在37度。在某些實施例中，亦可在1個月、3個月、6個月、12個月、18個月、22個月或24個月時在25°C/60% RH、30°C/65% RH或40°C/75% RH之加速穩定性條件下針對一軟凝膠膠囊達成上述結果。在某些實施例中，在本文中所揭示之加速儲存條件之任一者之後，溶解度在1小時、4小時或8小時不會從時間0改變超過20%、超過10%或超過5%。

【0084】 在軟凝膠膠囊之一些實施例中，軟凝膠膠囊在40°C/75% RH下1個月、3個月、6個月或12個月時可具有可為約0.3至約1.0、約0.4至約0.9、約0.5至約0.8、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9或約1.0之一水活性(Aw)。

【0085】 在軟凝膠膠囊之一些實施例中，軟凝膠膠囊在30°C/65% RH下1個月、3個月、6個月或12個月時可具有可為約0.3至約1.0、約0.4至約0.9、約0.5至約0.8、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9或約1.0之一水活性(Aw)。

製備劑型之方法

【0086】 本文中揭示製備如本文中所揭示之一軟凝膠膠囊膜及膠囊配方之方法。方法包含將一非明膠生物基聚合物及視情況一合成聚合物、非動物源性膠凝劑、緩衝劑、一增塑劑及水之至少一者組合以形成一組合。

【0087】 方法亦可進一步包含將組合轉移至一囊封設備。在某些實施例中，方法可包含將一填充材料囊封於由組合形成之一軟凝膠膠囊內以形成複數個軟凝膠膠囊劑型。方法亦可進一步包含在一滾筒式乾燥機中乾燥複數個軟凝膠膠囊劑型。某些實施例進一步包含封裝複數個軟凝膠膠囊

劑型。

【0088】 在某些實施例中，本發明係關於以下條項清單之一或多者：

1. 一種軟凝膠膠囊膜，其包含：

一非明膠生物基聚合物，其中該膜根據在75 rpm下使用USP設備漿葉II之一溶解測試在少於20分鐘內溶解。

2. 如條項1之軟凝膠膠囊膜，其中該非明膠生物基聚合物包括硬脂酸、麥芽糖糊精、普魯蘭多糖或其等之一組合。

3. 如條項1或2之軟凝膠膠囊膜，其進一步包括一合成聚合物。

4. 如條項3之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物係聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚維酮、一表面活性劑、一非離子三嵌段共聚物或其等之一組合。

5. 如條項3或4之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物係一非離子三嵌段共聚物。

6. 如條項3至5中任一項之軟凝膠膠囊，其中該非離子三嵌段共聚物包括聚環氧乙烷及聚環氧丙烷嵌段。

7. 如條項3或4之軟凝膠膠囊膜，其中該表面活性劑係月桂醇硫酸鈉。

8. 如前述技術方案中任一項之軟凝膠膠囊膜，其進一步包括一非動物源性膠凝劑。

9. 如條項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物源性膠凝劑包括角叉菜膠、澱粉、預膠化澱粉、黃原膠、瓊脂、果膠、食糖、糖衍生醇、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、凹凸棒石、膨潤土、糊精、海藻酸鹽、瓷土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波姆、卡波普、二氧化矽、凝膠多糖、紅藻膠、蛋清粉、乳清蛋白、大豆蛋白、殼聚糖或其等之一組合。

10.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其進一步包括一增塑劑。

11.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其進一步包括一緩衝劑。

12.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其中該膜在少於15分鐘、少於10分鐘或少於5分鐘內溶解。

13.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物源性膠凝劑包括角叉菜膠、澱粉或其等之一組合。

14.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其中角叉菜膠與澱粉之比率係約1:1至約1:10、約1:1至約1:8、約1:1至約1:5或約1:2.5至約1:4.5。

15.如條項13之軟凝膠膠囊膜，其中該角叉菜膠包括 ι -角叉菜膠、 κ -角叉菜膠、 λ -角叉菜膠或其等之一組合。

16.如條項13之軟凝膠膠囊膜，其中該澱粉包括改性澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥丙基澱粉、羥烷基澱粉、酸處理澱粉、糊精及其等之一組合。

17.如條項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物膠凝劑不包含澱粉。

18.如條項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物膠凝劑呈該膜之從約15%至約60% (w/w)的量。

19.如條項13之軟凝膠膠囊膜，其中該角叉菜膠呈約5至約20% (w/w)的量。

20.如條項13之軟凝膠膠囊膜，其中該澱粉呈約0至約45% (w/w)的量。

21.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其包括少於10%、少於5%或少於1%的一動物源性膠凝劑。

22.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其中該膜不含有一動物源性膠凝劑。

23.如條項10之軟凝膠膠囊膜，其中該增塑劑包括甘油、丙三醇、山梨醇、山梨醇山梨聚糖溶液、三酸甘油、聚山梨醇酯或其等之組合。

24.如條項23之軟凝膠膠囊膜，其中該聚山梨醇酯包括吐溫乳化劑20、吐溫乳化劑80或其等之一組合。

25.如條項10之軟凝膠膠囊膜，其中該增塑劑呈該膜之從約15%至約40% (w/w)的量。

26.如條項11之軟凝膠膠囊膜，其中該緩衝劑呈該膜之從約0.1至約5% (w/w)的量。

27.如條項11之軟凝膠膠囊膜，其中該緩衝劑選自磷酸二氫鈉、磷酸一鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、磷酸二鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀及其等之一組合。

28.如前述條項中任一項之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物呈該膜之從約1至約25% (w/w)、約3至約22% (w/w)、約5至約20% (w/w)、約7.5至約17.5% (w/w)或約10至約15% (w/w)的量。

29.如條項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係普魯蘭多糖。

30.如條項29之軟凝膠膠囊膜，其中普魯蘭多糖呈該膜之約1至約20% (w/w)、約2至約18% (w/w)、約4至約16% (w/w)、約5至約15% (w/w)或約7.5至約12.5% (w/w)的量。

31.如條項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係硬脂酸。

32.如條項31之軟凝膠膠囊膜，其中硬脂酸呈該膜之約0.5至約5% (w/w)、約1至約4% (w/w)或約2至約3% (w/w)的量。

33.如條項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係普魯蘭多糖及硬脂酸。

34.如條項33之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物呈該膜之約1.5至約25% (w/w)、約2至約20% (w/w)、約3至約18% (w/w)、約5至約15% (w/w)或約7.5至約12.5% (w/w)的量。

35.如條項3之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物呈該膜之約4至約8% (w/w)或約5% (w/w)的量。

36.一種速釋軟凝膠膠囊，其包括藉由一膜組合物囊封之一填充材料，其中該膜組合物包括一非明膠生物基聚合物，其中該膜根據在75 rpm下使用USP設備槳葉II之一溶解測試在少於20分鐘內溶解。

37.如條項36之速釋軟凝膠膠囊，其中該填充材料包括一活性劑。

38.一種速釋軟凝膠膠囊，其包括藉由一膜組合物囊封之一填充材料，其中該膜組合物包括一非明膠生物基聚合物，其中該填充材料之至少80%在30分鐘內釋放。

39.如條項38之速釋軟凝膠膠囊，其中該填充材料包括一活性劑。

實例

實例1 -用Kolliphor P407 (泊洛沙姆)部分替換澱粉

【0089】 用Kolliphor P407部分替換澱粉，非離子三嵌段共聚物由親水性(聚環氧乙烷PEO)及疏水性(聚環氧丙烷PPO)嵌段組成。Kolliphor P407歸因於其優異的水溶性及熱可逆膠凝行為而被選擇。使用如表1中所展示之凝膠質量來製造軟凝膠膠囊。

表1：含有Kolliphor P407之凝膠質量配方

品項編號	品項描述	% (基於膜之重量)
00308270	改性澱粉	10至42
00308305	角叉菜膠	5至18
00308274	無水磷酸二鈉	0.4至2.0
N/A	聚乙烯-聚丙二醇 (Kolliphor P407蓋斯馬)	4至8
00308197	山梨醇山梨聚糖溶液	18至32
00391173	普魯蘭多糖	1至14

【0090】油基填充物及高分子PEG基填充物用於囊封。對乙醯氨基酚(每個軟凝膠膠囊325 mg)懸浮於大豆油中且懸浮液用於囊封900 mg軟凝膠膠囊(OET-10291399批次# 22MC-01)。將布洛芬(每個軟凝膠膠囊200 mg)按9:1比率溶解於PEG1000及PEG600之一混合物中且混合物用於囊封360 mg軟凝膠膠囊(OET - 10291399批次# 22MC-40)。

【0091】在軟凝膠膠囊乾燥之後，其等在測試之前經洗滌並放置於塑膠袋中。

【0092】使用光纖探針進行爆破強度量測及溶解度測試以分別評估軟凝膠膠囊物理性質及藥物釋放動力學。根據FDA溶解法製備溶解裝置，略加修改。將2%的十二烷基硫酸鈉(SDS)添加至900 mL水以釋放受困於用於22MC-01軟凝膠膠囊之油球內之API且使用pH 7.2之900 mL的50 mM磷酸鹽緩衝液作為用於22MC-40軟凝膠膠囊之溶解介質。除非另有指定，否則使用槳葉設備以100 RPM攪拌溶解介質。

實例2 - 用硬脂酸部分替換澱粉

【0093】硬脂酸係具有18-碳鏈之一飽和脂肪酸。已知硬脂酸在膠凝期間形成脂質-直鏈澱粉複合物且因此在冷卻期間同時延緩澱粉之重結

晶/回生製程。由於澱粉之水溶性在很大程度上取決於其在冷卻期間之重結晶速率，故用硬脂酸部分替換澱粉。使用如表2中所展示之凝膠質量來製造軟凝膠膠囊。

表2：含有硬脂酸之凝膠質量配方

品項編號	品項描述	% (基於膜之重量)
00308270	改性澱粉	15至42
00308305	角叉菜膠	5至18
00391185	無水磷酸二氫鉀	0.4至2.0
N/A	硬脂酸	0.5至5.0
00308197	山梨醇山梨聚糖溶液	14至36
00391173	普魯蘭多糖	1至16

【0094】 將布洛芬(每個膠囊200 mg)囊封於360 mg軟凝膠膠囊(OET - 10291401批次# 22MC-02及批次# 22MC-46)中。在軟凝膠膠囊乾燥之後，其等在測試之前用乙醇-磷醛53 MCT洗滌溶液進行洗滌並儲存於塑膠袋中。

【0095】 進行爆破強度量測及光纖探針以分別評估本文中所揭示之軟凝膠膠囊物理性質及藥物釋放動力學。根據布洛芬軟凝膠膠囊之FDA溶解法製備溶解裝置，略加修改。在900 mL磷酸鹽緩衝液(50 mM、pH 7.2)中使用具有槳葉之USP APP II以75 RPM進行一溶解測試。

【0096】 針對批次# 22MC-02膠囊在40°C/75% RH下起始非正式穩定性並收集1月(TIM)資料。

實例3 -用麥芽糖糊精及普魯蘭多糖完全替換澱粉

【0097】 麥芽糖糊精係水解澱粉且展現比羥丙基澱粉更高之水溶性。普魯蘭多糖係藉由酵母產生之一天然多糖。用麥芽糖糊精及普魯蘭多糖完全替換澱粉以達成具有更高殼層溶解度之堅固殼層。使用如表3中所

展示之凝膠質量來製造軟凝膠膠囊。

表3：含有麥芽糖糊精及普魯蘭多糖之凝膠質量配方

品項編號	品項描述	% (基於膜之重量)
00391172	麥芽糖糊精M100	15至42
00391173	普魯蘭多糖	1至15
00308305	角叉菜膠，NF	5至16
00391185	無水磷酸二氫鉀	0.1至2.0
00308197	山梨醇山梨聚糖溶液	15至36

【0098】 將布洛芬(每個膠囊200 mg)囊封於360 mg軟凝膠膠囊(OET - 10291370批次# 21MC-96及批次# 22MC-41)中。在軟凝膠膠囊乾燥之後，其等在測試之前用乙醇-磷醛混合物進行洗滌並放置於塑膠袋中。

結果總結

實例1 -用Kolliphor P407部分替換澱粉

油基填充物

【0099】 表4概述22MC-01膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離。乾燥22MC-01軟凝膠膠囊展示15 kg之中等爆破強度。

表4：乾燥22MC-01膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離

參數	資料
爆破強度(kg)	14.8 ± 1.60
行進距離(mm)	3.61 ± 0.09

【0100】 當膠囊之尖端打開時，初始填充釋放發生在暴露14±2分鐘之後。當填充物釋放至溶解介質中時，殼層同時溶解。然而，藥物如由圖1所表示般緩慢溶解，而不管殼層完全打開並暴露於周圍環境。如圖1中之照片中所展示，藥物被困於凝結油球內且藉此延遲釋放至溶解介質中。儘

管大多數白色凝結油球釋放至溶解介質中，但平均需要 56 ± 8 分鐘才能達到80%的藥物釋放。此指示延遲釋放並非歸因於殼層溶解度，而是歸因於藥物溶解度及填充配方。

【0101】為消除填充配方對藥物溶解度之影響且僅評估殼層溶解度，22MC-01膠囊填充有液體對乙醯氨基酚並量測對應釋放曲線。並行測試市售液體對乙醯氨基酚明膠軟凝膠膠囊以將22MC-01與習知明膠基膠囊進行比較。圖2中展示所得釋放曲線。

【0102】當解除耦合藥物溶解度效應時，22MC-01釋放曲線匹配商業明膠基膠囊之釋放曲線。

【0103】非正式穩定性正在進行中，且在 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 收集對應1月(T1M)資料。

高分子PEG基填充物

【0104】先前研究展示PEG與殼層材料之間之相容性很差，此係因為全部膠囊在乾燥期間洩漏。據觀察，殼層容易發生PEG遷移且殼層中之水促進運輸。併入更高分子量PEG1000期望緩解遷移但不足以在乾燥時完全停止遷移。近似40%之膠囊保持完整，而無任何洩漏。

【0105】歸因於PEG遷移，損及密封完整性且在表5中報告膠囊之所得軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離。

表5：乾燥22MC-40膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離

參數	資料
爆破強度(kg)	3.31 ± 1.08
行進距離(mm)	3.03 ± 1.43

【0106】完整膠囊經封裝以供進一步測試且使用光纖技術來收集布洛芬釋放曲線，如圖3中所展示。

【0107】出乎意料地，當膠囊之尖端打開時，初始填充釋放發生在暴露 22 ± 4 分鐘之後。當填充物釋放至溶解介質中時，殼層同時溶解。一旦膠囊裂開，填充物便釋放至溶解介質中且80%的填充物在 33 ± 4 分鐘釋放。無論如何，結果優於當前商業膠囊，此需要 34 ± 16 分鐘最初釋放藥物且需要 44 ± 21 分鐘達到80%填充釋放。

實例2 -用硬脂酸部分替換澱粉

【0108】表6概述來自批次22MC-02膠囊中的膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離。乾燥22MC-02軟凝膠膠囊展示14 kg之中等爆破強度。

表6：乾燥22MC-02膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離

參數	資料
爆破強度(kg)	14.1 ± 4.2
行進距離(mm)	3.69 ± 0.22

【0109】使用光纖溶解設備使用USP APP II以75 rpm且如圖4中所展示般收集布洛芬釋放曲線。

【0110】圖4展示來自22MC-02及22MC-46之膠囊在暴露於溶解介質時之破裂及溶解曲線。22MC-02膠囊需要 21 ± 6 分鐘且22 MC-46膠囊需要 22 ± 1 分鐘才能最初釋放填充物。此值比當前商業產品更快，此需要 34 ± 16 分鐘才能最初釋放藥物。儘管有延遲，22MC-02及22MC-46膠囊分別在 35 ± 6 分鐘及 33 ± 5 分鐘內釋放80%的藥物。此比常規商業膠囊更快，此需要 44 ± 21 分鐘才能釋放80%的藥物。

實例3 -用硬脂酸部分替換澱粉

【0111】表7概述21MC-96膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離。軟凝膠膠囊爆破強度極低，為5 kg；然而，此低強度歸因於在囊封期

間之模具及楔形物設定不當。

表7：乾燥21MC-96膠囊之軟凝膠膠囊爆破強度及行進距離

參數	資料
爆破強度(kg)	5.94± 2.35
行進距離(mm)	4.47 ± 1.30

【0112】 已發現，膠囊具有被困於內部之氣泡，此係歸因於亦可能損及密封完整性之一未固定楔形物。產生一新的微膠囊批次(22MC-41)，不具有氣泡。

【0113】 使用光纖溶解設備以75 RPM使用USP設備II且如圖5中所展示般收集布洛芬釋放曲線。

【0114】 21MC-96膠囊在暴露於溶解介質時立即開始溶解且在11±4分鐘之後最初釋放填充物。此值與明膠基軟凝膠膠囊相當，後者需要少於10分鐘才能最初釋放藥物。80%的填充物在28±8分鐘內釋放，此比現有非動物軟凝膠膠囊更快。不同於在溶解介質中變得不透明之澱粉基膠囊，無澱粉21MC- 96膠囊在整個過程中保持透明並形成水凝膠。

【0115】 與圖5中所展示之22MC-96相比，在適當楔形物設定下重複22MC-96 (22MC-41)展示延遲填充釋放，此係歸因於更佳密封品質。初始填充釋放發生在16±6分鐘之後且80%的藥物釋放發生在32±5分鐘。兩個值比現有非動物軟凝膠膠囊快。

溶解度F₂相似性及馬氏距離計算結果

【0116】 執行F₂相似性測試以評估本發明之軟凝膠膠囊及原始非動物軟凝膠膠囊中之藥物釋放曲線之差異。收集在六個不同時間點(5、10、20、30、45及60分鐘)溶解的藥物量(%D)且使用下文方程式來計算f₂值：

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

R(t) = 參比產品在時間點t溶解之藥物之%D

T(t) = 測試產品在時間點t溶解之%D

n = 時間點數

【0117】 表8概述各時間之平均%D值及各批次之 f_2 值

表8：不同時間點之%D及各新製造軟凝膠膠囊之對應 f_2 值

	原始軟凝膠膠囊	22MC-96	22MC-02	22MC-40	22MC-41	22MC-46
時間點(分鐘)	%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

【0118】 基於 f_2 分析，與原始非動物軟凝膠膠囊相比，本發明軟凝膠膠囊展示快得多的溶解度且因此 f_2 值 < 50 ，指示來自新軟凝膠膠囊之溶解度不類似於現有軟凝膠膠囊且更快及更一致，可變性更小。

【0119】 馬氏距離(MD)係樣本點P與一分佈D之間之距離之一度量。距離藉由指定標準差之數目來表示量測點與分佈平均值之距離。

【0120】 在初始階段(5及10分鐘)，對照與新軟凝膠膠囊之間之%釋放不存在顯著差異，指示溶解介質中不存在藥物。差異在20分鐘時出現且在30分鐘時變得更明顯，其中%釋放與平均控制偏差相差幾個標準差，此由橙色指示。接著，差異在45分鐘之後變得不太明顯，此係因為在當時對照樣本開始破裂並釋放藥物。

【0121】 與原始軟凝膠膠囊相比，MD分析進一步支援新開發軟凝膠膠囊之更快溶解。

在40°C/75% RH儲存條件下1月(T1M)之後之釋放曲線

【0122】 在40°C/75% RH條件下針對22MC-01、22MC-02、21MC-96、22MC-41及22MC-46膠囊起始一非正式穩定性研究。在1個月之後，收集資料。在完成1M穩定性之全部三個批次之1M加速穩定性研究之後，未偵測到洩漏且溶解曲線未改變。

【0123】 數據支持使用一非明膠生物基聚合物(硬脂酸、麥芽糖糊精及普魯蘭多糖)及/或一合成聚合物(Kolliphor P407)來快速溶解非明膠口服軟凝膠膠囊。與當前軟凝膠膠囊相比，全部新開發軟凝膠膠囊展現相對優越的效能，在暴露20分鐘內更快地初始藥物釋放。對於充油囊封膠囊(22MC-01)，其需要55分鐘才能達到80%的藥物釋放；然而，此一緩慢釋放歸因於藥物溶解度及填充配方而非殼層溶解度很差。透過經填充至所製造之空氣填充膠囊(批次22MC-01之殼層配方)中之預溶解藥物溶液(使用對乙醯氨基酚作為一模型藥物)的溶解進一步證明此結論。當更高分子量PEG經囊封(22MC-40)時，其需要更長時間(22分鐘)才能最初釋放；然而，80%的填充物在33分鐘之後釋放。布洛芬囊封膠囊(22MC-01及21MC-96)展示優於當前軟凝膠膠囊之溶解效能。與當前軟凝膠膠囊相比，新開發膠囊展現更一致的藥物釋放效能，如從更小誤差槓中明顯看出。

【0124】 基於此開發工作，將考量批次21MC-96/22MC-41中使用的殼層配方來進行進一步製程開發及擴大規模，因為其等滿足速釋藥物劑型需要在30分鐘內釋放不少於80%藥物的溶解準則。即使硬脂酸膠囊展示

相當的溶解度，歸因於硬脂酸導致膠囊渾濁且因此將不會考量用於透明液體填充的膠囊。然而，若Rx Pharma產品以及VMS及化妝品需要，則其等將被擴大規模。

【0125】 亦進行為期12個月之一非正式穩定性研究以判定T 12個月之後的物理性質及溶解效能。在40°C/75% RH及30°C/65% RH儲存條件下，針對21MC-96、22MC-01、22MC-02、22MC-41及22MC-46膠囊起始非正式穩定性研究。在此研究期間，於T3M、T6M及T12M之後收集資料。圖6A至圖6C表示批次22MC-01之穩定性研究的結果。圖7A至圖7F展示批次22MC-02及22MC-46之穩定性研究之一比較。圖8A至圖8F展示批次22MC-96及22MC-41之穩定性研究之一比較。已發現，研究中之軟凝膠膠囊均未偵測到洩漏且在加速條件下儲存之後，物理性質及溶解效能未受到顯著影響。此外，此研究之結果均在誤差槓範圍內且滿足速釋藥物劑型之應用準則。

【0126】 前述描述闡述眾多特定細節(諸如特定系統、組件、方法等等之實例)，以便提供對本發明之數個實施例的一充分理解。然而，熟習此項技術者將明白，可在無此等特定細節之情況下實踐本發明之至少一些實施例。在其他例項中，未詳細描述眾所周知的組件或方法以避免不必要地混淆本發明。因此，所闡述之特定細節係例示性的。特定實施例可自此等例示性細節變化且仍預期處於本發明之範疇內。

【0127】 儘管依一特定順序描述本文中之方法之操作，然可更改各方法之操作之順序，使得可依一逆序執行特定操作或使得可至少部分與其他操作同時地執行特定操作。在另一實施例中，可以一間歇及/或交替方式實施相異操作之指令或子操作。

【0128】 應瞭解，上述描述意欲為闡釋性而非限制性的。熟習此項技術者在閱讀且理解上述描述後將明白許多其他實施例。因此，應參考隨附發明申請專利範圍連同此等發明申請專利範圍所授權之等效物之完整範疇來判定本發明之範疇。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種軟凝膠膠囊膜，其包括：

一非明膠生物基聚合物，其中根據使用USP設備槳葉II在75 rpm下進行之溶解測試，該膜在不到20分鐘內溶解。

【請求項2】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中該非明膠生物基聚合物包括硬脂酸、麥芽糖糊精、普魯蘭多糖，或其等之一組合。

【請求項3】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，進一步包括一合成聚合物。

【請求項4】

如請求項3之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物係聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、高分子量聚乙二醇、聚維酮、一表面活性劑、一非離子三嵌段共聚物，或其等之一組合。

【請求項5】

如請求項4之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物係一非離子三嵌段共聚物。

【請求項6】

如請求項5之軟凝膠膠囊，其中該非離子三嵌段共聚物包括聚環氧乙烷及聚環氧丙烷嵌段。

【請求項7】

如請求項4之軟凝膠膠囊膜，其中該表面活性劑係月桂醇硫酸鈉。

【請求項8】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，進一步包括一非動物源性膠凝劑。

【請求項9】

如請求項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物源性膠凝劑包括角叉菜膠、澱粉、預膠化澱粉、黃原膠、瓊脂、果膠、食糖、糖衍生醇、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、凹凸棒石、膨潤土、糊精、海藻酸鹽、瓷土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波姆、卡波普、二氧化矽、凝膠多糖、紅藻膠、蛋清粉、乳清蛋白、大豆蛋白、殼聚糖，或其等之一組合。

【請求項10】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，進一步包括一增塑劑。

【請求項11】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，進一步包括一緩衝劑。

【請求項12】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中該膜在少於15分鐘、少於10分鐘或少於5分鐘內溶解。

【請求項13】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物源性膠凝劑包括角叉菜膠、澱粉，或其等之一組合。

【請求項14】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中角叉菜膠與澱粉之比率係約1:1至約1:10、約1:1至約1:8、約1:1至約1:5，或約1:2.5至約1:4.5。

【請求項15】

如請求項13之軟凝膠膠囊膜，其中該角叉菜膠包括 ι -角叉菜膠、 κ -角

叉菜膠、 λ -角叉菜膠，或其等之一組合。

【請求項16】

如請求項13之軟凝膠膠囊膜，其中該澱粉包括改性澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥丙基澱粉、羥烷基澱粉、酸處理澱粉、糊精，及其等之一組合。

【請求項17】

如請求項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物膠凝劑不包含澱粉。

【請求項18】

如請求項8之軟凝膠膠囊膜，其中該非動物膠凝劑的量為該膜的約15%至約60% (w/w)。

【請求項19】

如請求項13之軟凝膠膠囊膜，其中該角叉菜膠的量為約5至約20% (w/w)。

【請求項20】

如請求項13之軟凝膠膠囊膜，其中該澱粉的量為約0至約45% (w/w)。

【請求項21】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其包括少於10%、少於5%或少於1%的一動物源性膠凝劑。

【請求項22】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中該膜不含有一動物源性膠凝劑。

【請求項23】

如請求項10之軟凝膠膠囊膜，其中該增塑劑包括甘油、丙三醇、山

梨醇、山梨醇山梨聚糖溶液、三酸甘油、聚山梨醇酯，或其等之組合。

【請求項24】

如請求項23之軟凝膠膠囊膜，其中該聚山梨醇酯包括吐溫乳化劑20、吐溫乳化劑80，或其等之一組合。

【請求項25】

如請求項10之軟凝膠膠囊膜，其中該增塑劑的量為該膜的約15至約40% (w/w)。

【請求項26】

如請求項11之軟凝膠膠囊膜，其中該緩衝劑的量為該膜的約0.1至約5% (w/w)。

【請求項27】

如請求項11之軟凝膠膠囊膜，其中該緩衝劑係選自磷酸二氫鈉、磷酸一鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、磷酸二鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀及其等之一組合。

【請求項28】

如請求項1之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物的量為該膜的約1至約25% (w/w)、約3至約22% (w/w)、約5至約20% (w/w)、約7.5至約17.5% (w/w)，或約10至約15% (w/w)。

【請求項29】

如請求項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係普魯蘭多糖。

【請求項30】

如請求項29之軟凝膠膠囊膜，其中普魯蘭多糖的量為該膜的約1至約20% (w/w)、約2至約18% (w/w)、約4至約16% (w/w)、約5至約15%

(w/w)，或約7.5至約12.5% (w/w)。

【請求項31】

如請求項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係硬脂酸。

【請求項32】

如請求項31之軟凝膠膠囊膜，其中硬脂酸的量為該膜的約0.5至約5% (w/w)、約1至約4% (w/w)，或約2至約3% (w/w)的量。

【請求項33】

如請求項2之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物係普魯蘭多糖及硬脂酸。

【請求項34】

如請求項33之軟凝膠膠囊膜，其中該聚合物的量為該膜的約1.5至約25% (w/w)、約2至約20% (w/w)、約3至約18% (w/w)、約5至約15% (w/w)，或約7.5至約12.5% (w/w)。

【請求項35】

如請求項3之軟凝膠膠囊，其中該合成聚合物的量為該膜的約4至約8% (w/w)，或約5% (w/w)。

【請求項36】

一種速釋軟凝膠膠囊，其包括藉由一膜組合物囊封之一填充材料，其中該膜組合物包括一非明膠生物基聚合物，其中根據使用USP設備漿葉II在75 rpm下之一溶解測試，該膜在不到20分鐘內溶解。

【請求項37】

如請求項36之速釋軟凝膠膠囊，其中該填充材料包括一活性劑。

【請求項38】

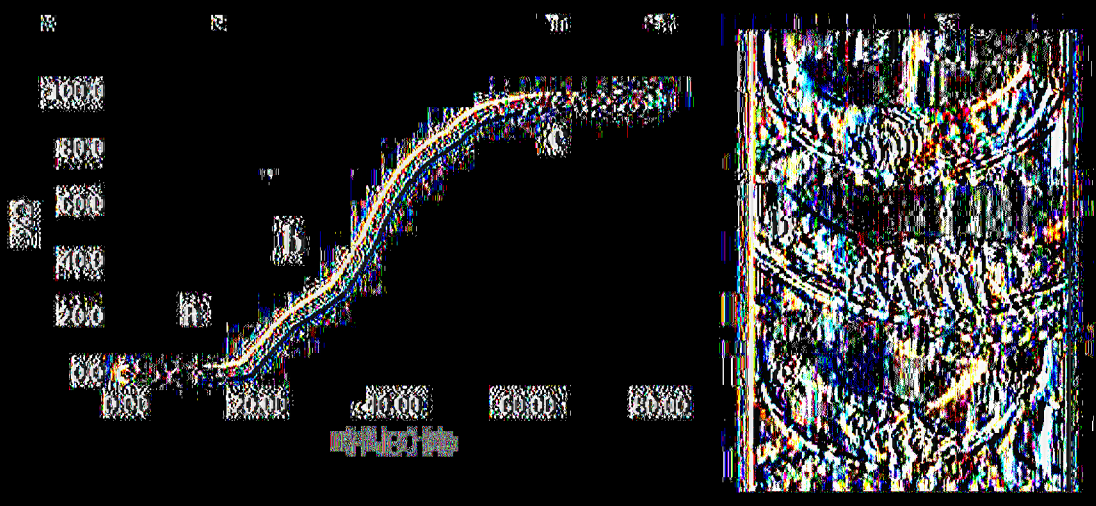
一種速釋軟凝膠膠囊，其包括藉由一膜組合物囊封之一填充材料，

其中該膜組合物包括一非明膠生物基聚合物，其中該填充材料的至少80%在30分鐘內釋放。

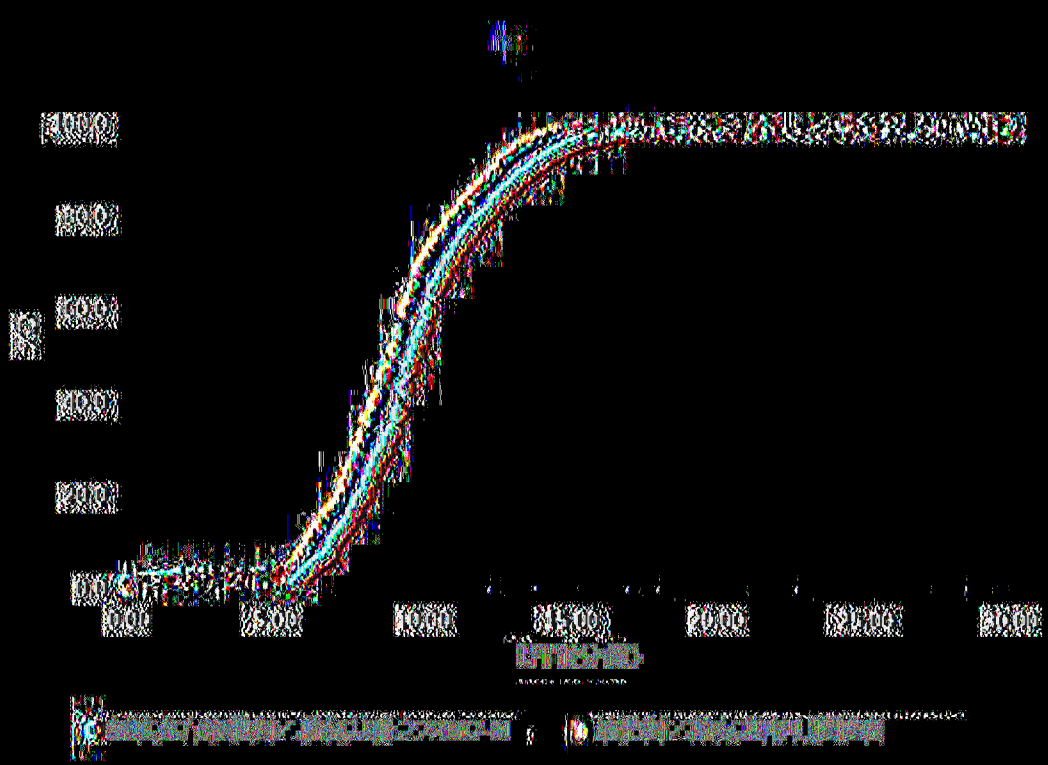
【請求項39】

如請求項38之速釋軟凝膠膠囊，其中該填充材料包括一活性劑。

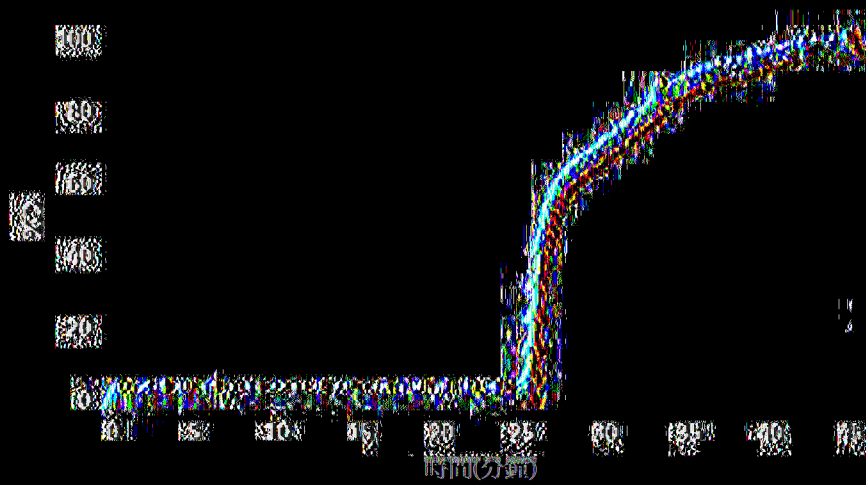
(發明圖式)



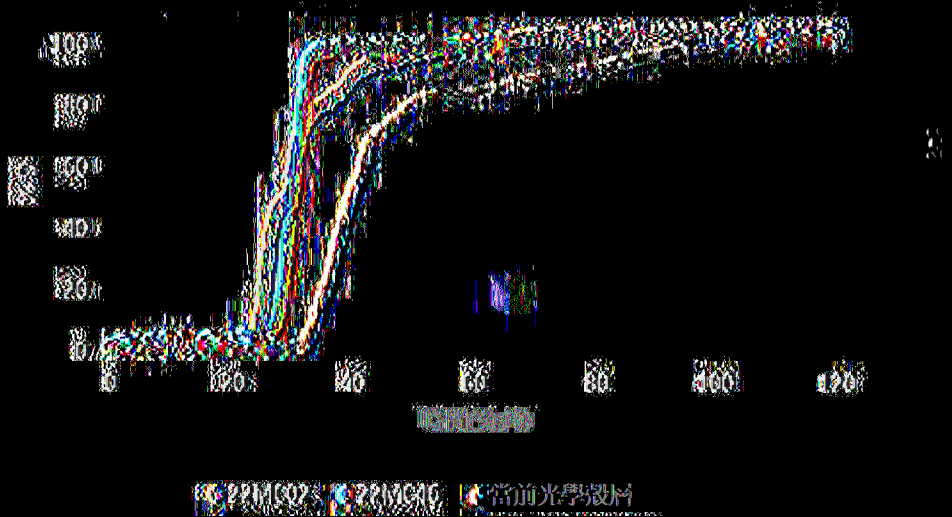
(圖1)



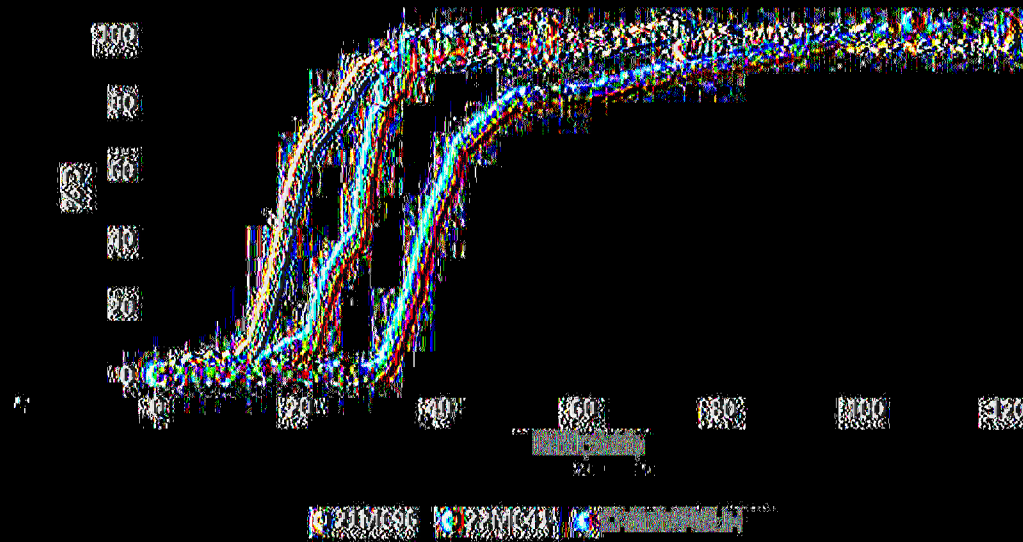
(圖2)



|(圖3)|

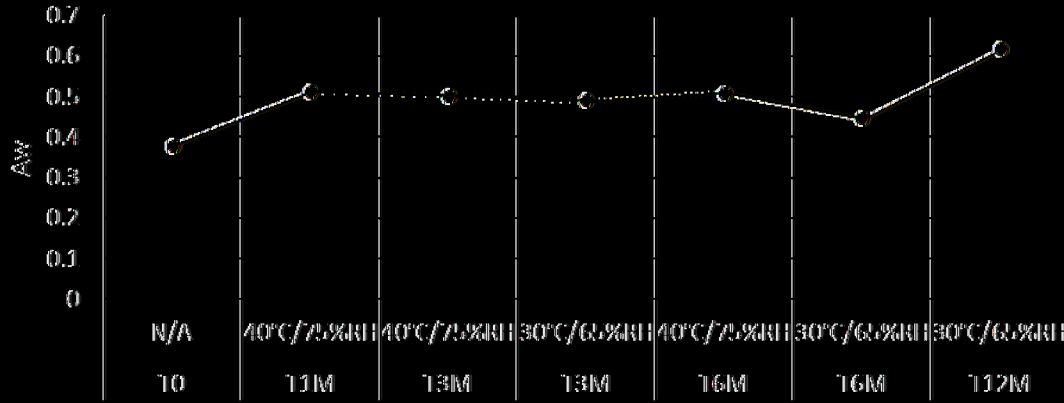


(14)



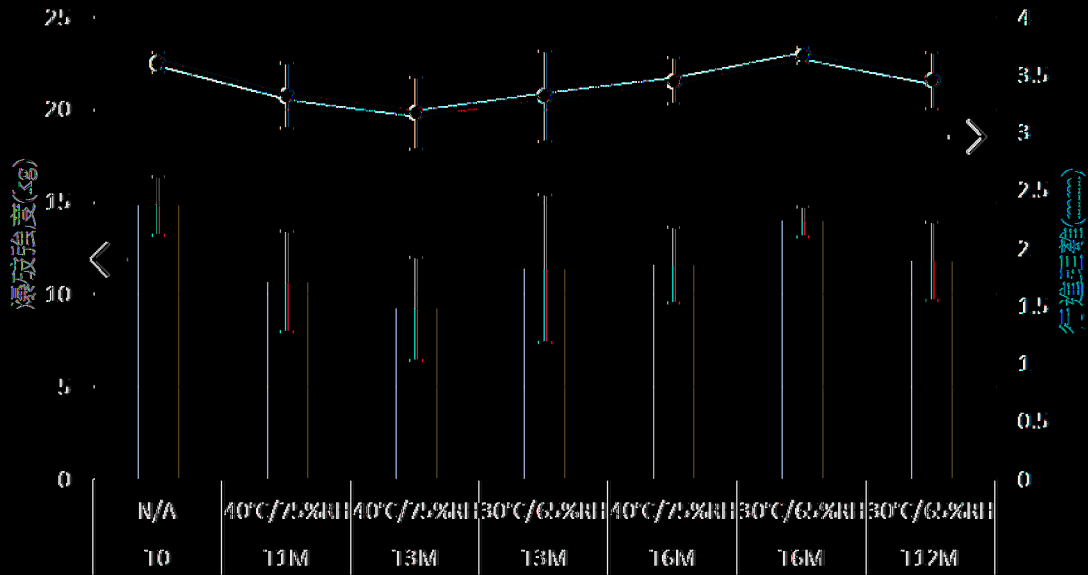
(15)

22MC-01水活性(Aw)



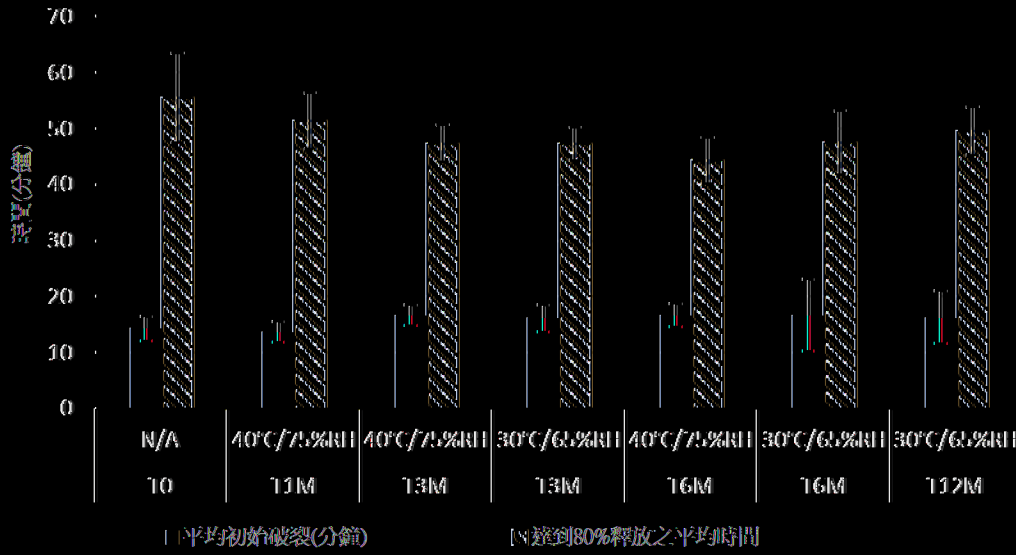
(圖6A)

物理性質

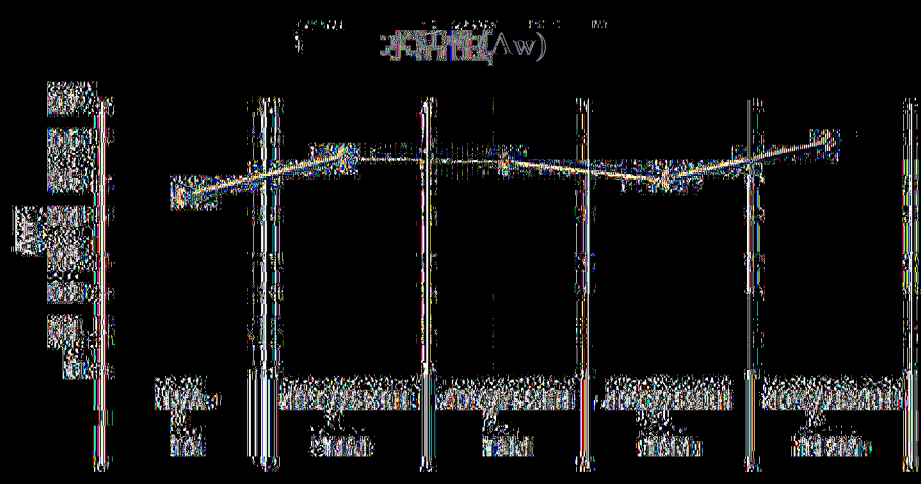


(圖6B)

光纖溶解度



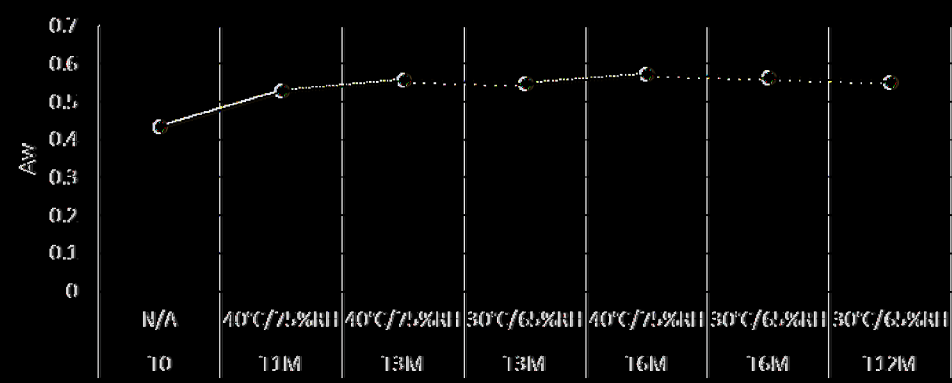
(1) (6C)



批次22MC 02之結果

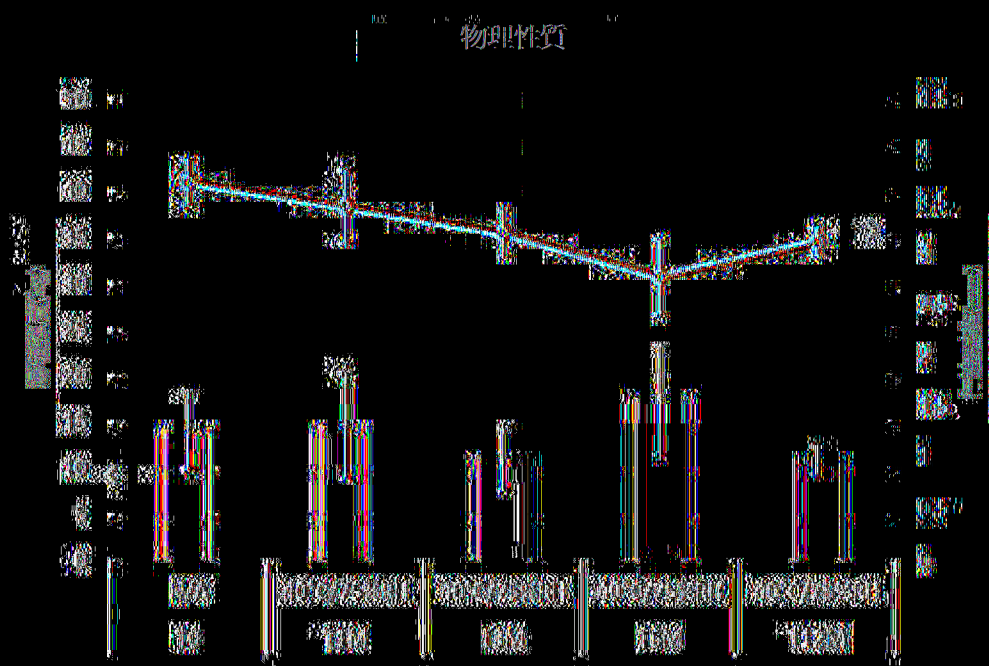
|(同)/A|

水活性(Aw)



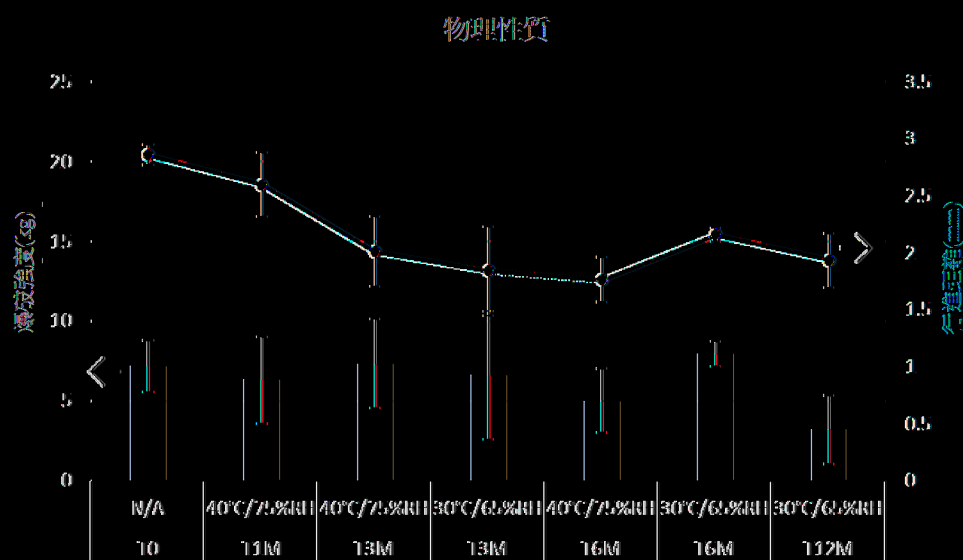
批次22MC 46之結果

|(同)/B|



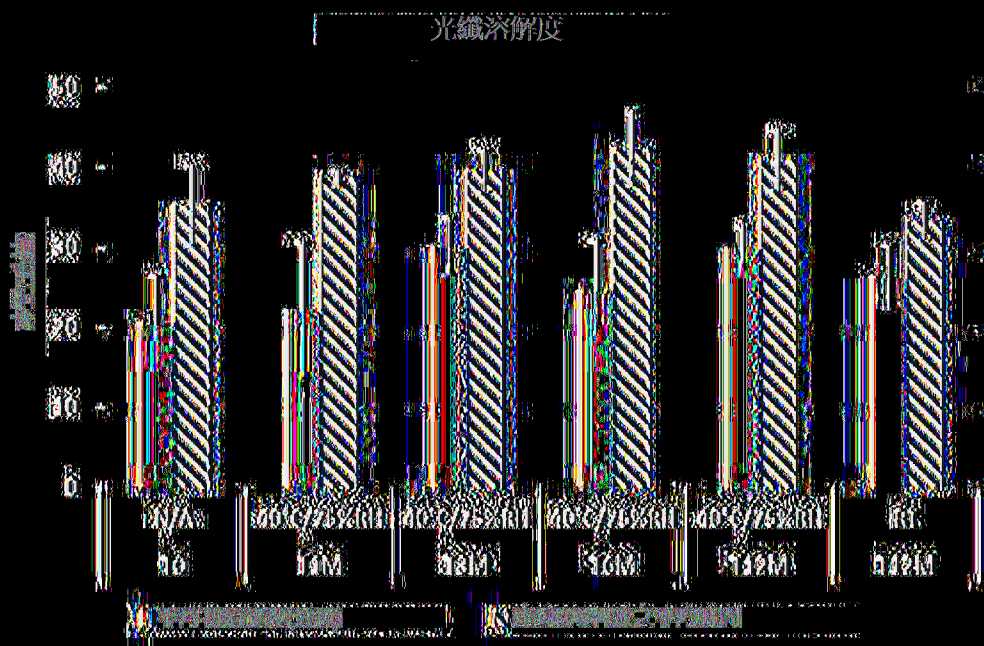
批次22MC 02之結果

[(圖)/C]



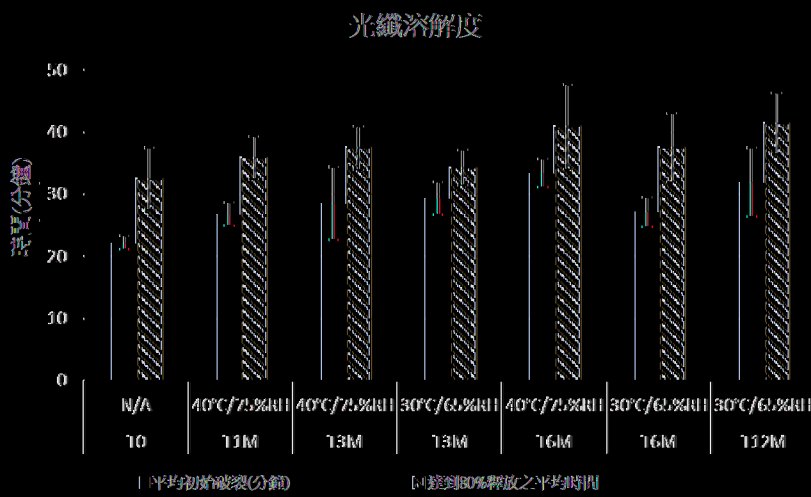
批次22MC 46之結果

[(圖)/D]



批次MC 02之結果

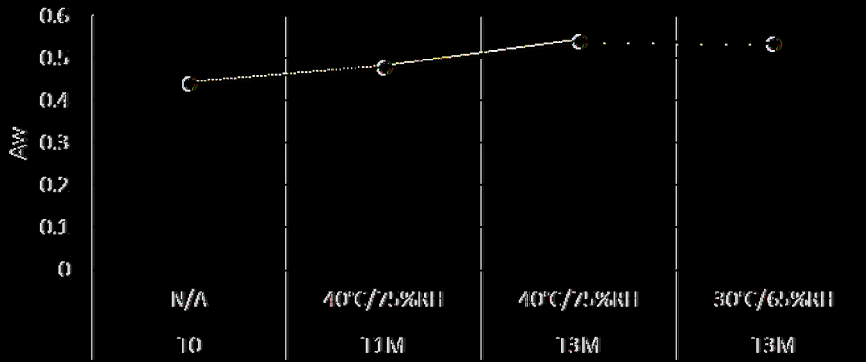
[(圖/13)]



批次MC 46之結果

[(圖/13)]

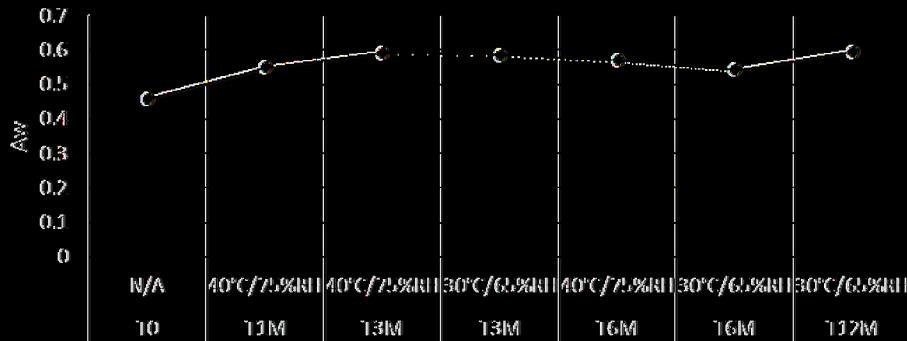
水活性(Aw)



批次22MC-96之結果

(圖8A)

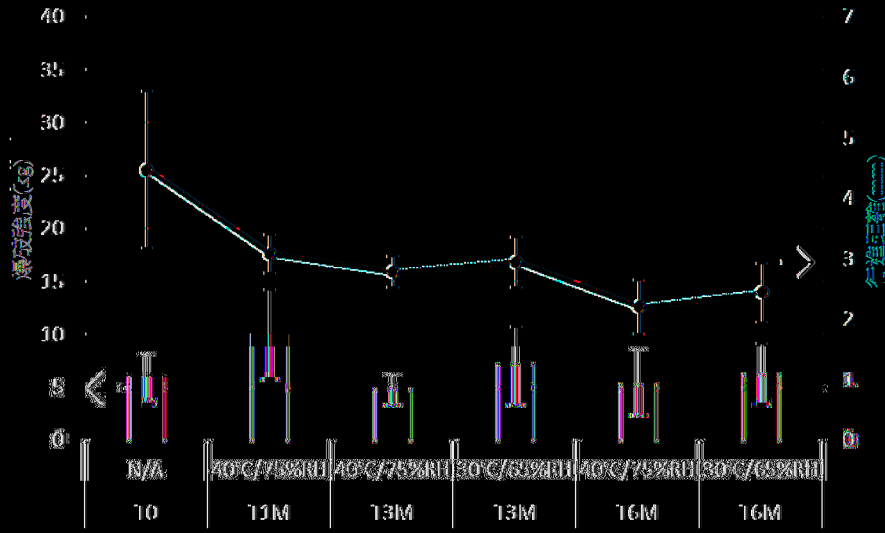
水活性(Aw)



批次22MC-41之結果

(圖8B)

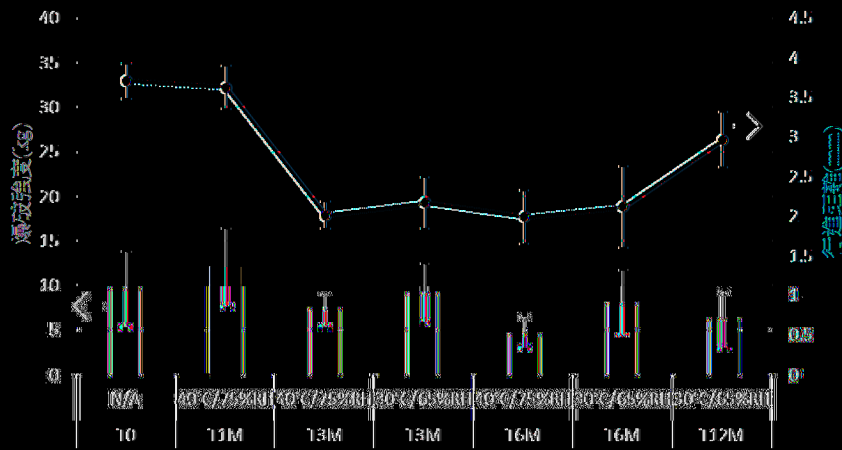
物理性質



批次MC-96之結果

(8C)

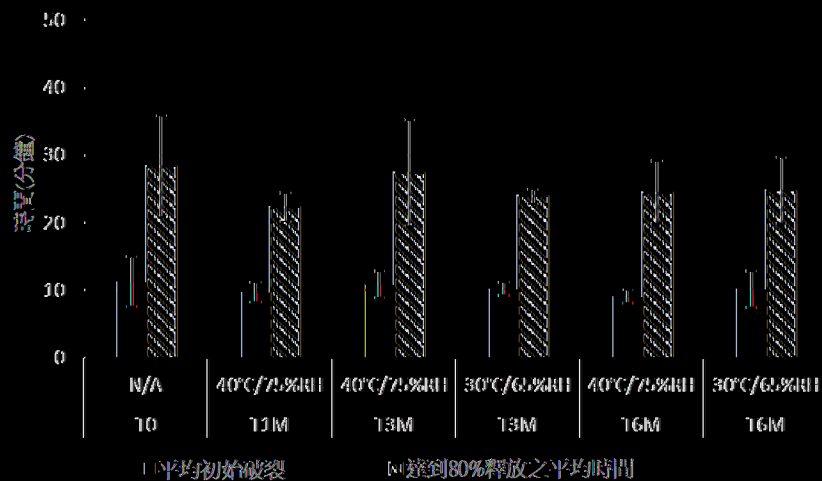
物理性質



批次MC-41之結果

(8D)

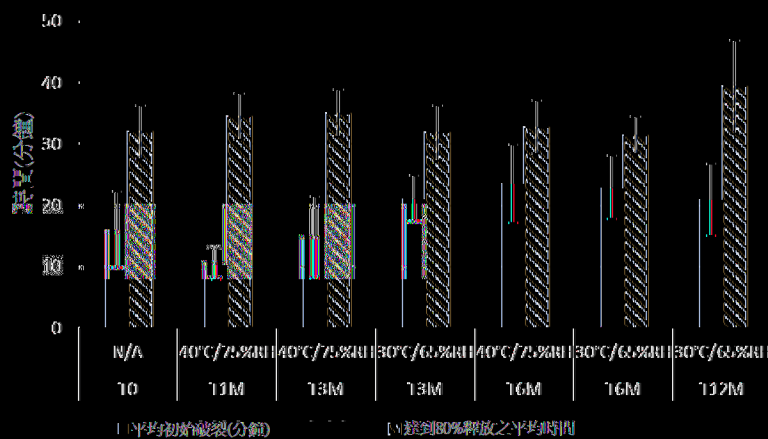
光纖溶解度



批次22MC-96之結果

(I) (II)

光纖溶解度



批次22MC-41之結果

(I) (II)