



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99813395.7

PN990042

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1172649C

[22] 申请日 1999.11.11 [21] 申请号 99813395.7

[30] 优先权

[32] 1998.11.17 [33] EP [31] 98121831.6

[86] 国际申请 PCT/EP1999/008684 1999.11.11

[87] 国际公布 WO2000/028942 英 2000.5.25

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.17

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·亚历克斯 J·杰哈德斯

I·克拉默-皮托夫 R·奥施杰

T·拉德斯

审查员 汤利容

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

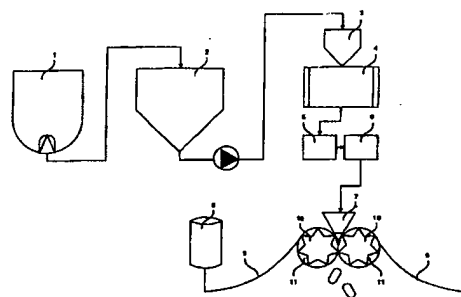
代理人 刘金辉 隗永良

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 6 页

[54] 发明名称 生产液体填充的胶囊的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种将剪切敏感性填充物质包胶入胶囊的方法，其特征在于，就在包胶前加热所述填充物质，接着冷却。本发明还涉及可通过所述方法获得的胶囊。本发明的方法能获得表现高而恒定的溶出率的胶囊。所以可减少活性剂的摄取量，因为活性剂本身被迅速溶解。于是，也减少了药剂的总成本。用本发明方法生产的胶囊的高度均一性（从而表现高而恒定的溶出率）保障含于其中的活性剂可再现的生物利用率和治疗效果。



ISSN 1008-4274

1. 一种将剪切敏感性填充物质包胶入胶囊的方法，包括下列步骤：
 - a) 将填充物质送入加料槽(3)；
 - b) 将填充物质从加料槽(3)送入计量泵(4)；
 - c) 将填充物质通过加热浴(5)和冷却浴(6)计量入注料楔形物(7)；
 - d) 将步骤 c) 的加热再冷却后的填充物质从注料楔形物(7)注入胶囊。
2. 权利要求 1 的方法，其中，所述胶囊是软明胶胶囊。
3. 权利要求 2 的方法，其中，将所述填充物质在高于它的熔点 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热，接着在 $35 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下冷却。
4. 权利要求 1 的方法，其中，所述胶囊是硬明胶胶囊。
5. 权利要求 4 的方法，其中，将所述填充物质在高于它的熔点 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热，接着在 $60 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下冷却。
6. 权利要求 3 或权利要求 5 的方法，其中，所述填充物质包含作为活性组分的 HIV 蛋白酶抑制剂，该抑制剂经历在 $70 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 温度下的加热。
7. 权利要求 6 的方法，其中，所述填充物质是沙奎那韦的溶液。
8. 权利要求 1 的方法，其中，所述填充物质在加料槽(3)中经历加热。
9. 权利要求 8 的方法，其中，将所述填充物质在 $35 \sim 95^{\circ}\text{C}$ 的温度下在加料槽(3)中加热。
10. 权利要求 8 或 9 的方法，其中，所述填充物质在计量泵(4)中经历加热。
11. 权利要求 10 的方法，其中，将所述填充物质在 $35 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 的温度下在计量泵(4)中加热。
12. 用权利要求 1 的方法获得的软明胶胶囊或硬明胶胶囊，它包含剪切敏感性填充物质。
13. 权利要求 12 的软明胶胶囊或硬明胶胶囊，其在施药后 30 分钟内具有至少 70% 药物的恒定溶出率。

生产液体填充的胶囊的方法

本发明涉及将剪切敏感性填充物质包胶入胶囊的方法,并且涉及可通过所述方法获得的胶囊。

术语“胶囊”包括硬壳胶囊和软壳胶囊,它们优选被用于对个体施用营养物或药物活性组分。这样的胶囊是在生理条件下可溶的、可消化的或可渗透的。胶囊壳通常由明胶、淀粉或者其它适宜的生理上可接受的呈凝胶形式的大分子材料制作。

它们的实例有软明胶胶囊、硬明胶胶囊和羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊。

特别是,本发明提供了一种将剪切敏感性填充物质包胶入明胶胶囊的方法以及可通过所述方法获得的明胶胶囊。

由于它们的特殊性能和优点,明胶胶囊被广泛用于药物工业。它们可作为口服剂型应用,以栓剂剂型供直肠用或供阴道用,以管形的特殊包装供人医的和兽医的单剂量应用,用于化妆品工业等。它们的胶囊壳基本上由明胶和水构成;它可包含另外的配料,例如增塑剂、防腐剂、着色剂和不透明剂、调味剂、糖、酸、以及实现所要求的效果的药物。

明胶胶囊可被用于配制各种不同的活性化合物。明胶胶囊的数个优点得自这样的事实,即,药物可以是液体,或者至少溶于、增溶于或悬浮于液体载体中。由于胶囊填充物质是通过正位移泵计量入各个胶囊的,所以,实现的再现性程度比片剂与粉末或颗粒填充的硬明胶胶囊产品生产中的粉末或颗粒物料可能的再现性程度高得多。通过崩解时间或溶出率测定,得知作为液体填充的明胶胶囊制作的药物的生物药物利用度通常表现胜过其它固体剂型的优势。这样的制品的生物药物特性可以比其它剂型更容易改变或调节。通过对从水不混溶的到可乳化的到完全水混溶的范围内液体和组合液体的选择和应用,以及通过改变增稠剂或悬浮剂的类别和量,胶囊制品使为了符合具体治疗剂的生物药物要求的剂型

设计灵活性更大。可被用来配制用于包胶的填充物质的适当载体可选自：芳烃和脂肪烃，氯化烃，高分子量的醇、酯和有机酸，植物油，矿物油，硅油，非离子表面活性剂，聚乙二醇，中链甘油三酯以及中链单酸甘油酯和甘油二酯，单独的或组合的。

大体说来，常用两种不同类型的明胶胶囊，即，软明胶胶囊和硬明胶胶囊。

在生产软明胶胶囊的领域中已知有数种方法。最重要的是旋转模具法 (rotary die process)，它是一种最早于 1933 年由 Scherer 开发的连续流水作业 [J. P. Stanley, 工业药学的理论和实践 (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy), 第 3 版, 1986, p. 398 ~ 412]。

按该方法，通过重力使明胶物质进料到计量装置(撒料盒)，它控制物料在空气冷却的转鼓上的流动。于是形成控制厚度的明胶带。明胶带在导辊上被送料通过润滑浴，然后落到注入楔形物(用来填充物料)和模辊之间。预先已混合并贮存的需包胶的物料通过重力流入正位移泵。该泵准确地计量通过导管和楔形物而进入模辊之间的明胶带的物料。当泵送的物料的压力迫使明胶进入模槽时，胶囊的大约一半被密封，此时，胶囊被同时填充、成型、密封和从明胶带上被切割。胶囊的密封是通过模辊上的机械压力和楔形物对明胶带加热而实现的。包胶用的全部填充物质(例如液体、溶液和悬浮液)都应当优选在室温下流动，并且在任何情况下，包胶时的温度不超过 35 °C，因为明胶膜的密封温度必须保持低于该温度。

数种用于硬明胶胶囊的填充机械是药物工业中已知的 [Larry L. Augsburger, 硬壳胶囊和软壳胶囊 (Hard and Soft Shell Capsules), Modern Pharmaceuticals, G. S. Banker, C. T. Rhodes (编辑), 第三版, Marcel Dekker Inc. (1996), 395 ~ 428]。

液体填充物质可按关于软明胶胶囊生产工艺所述那样制备。空胶囊(包括帽和主体部分)被定向排列以致所有的点朝相同方向(即，主体末端朝下)。概括地说，胶囊一次一颗地通过宽度刚好足以及在帽端提供摩擦夹的导槽。一块特别设计的叶片按压胶囊，使它围绕它的帽端(作为转轴)旋转。按压两次(一次水平地，另一次竖直向下地)后，胶囊将总是主体

端朝下排列(不管哪一端最先进入槽中)。此时,帽与主体分离。这里,校正的胶囊主体端最先被输送入开口轴套或开口填充环的上部。从下方施加的真空将主体朝下拉入开口轴套的下部。帽的直径太大,使它们不能随主体进入轴套的下部。然后,开口轴套分离而露出主体供填充。于是,可用不能超过 60°C 温度的填充物质填充胶囊的主体部分。帽和主体轴套部分被重新拼接,其中,应用细杆将填充的主体推入帽中而闭合,再将闭合的胶囊推出轴套。还可应用压缩空气推出胶囊。如果必要的话,可通过例如绑扎(即,在帽和主体的接缝周围铺一层往往是色彩鲜明的明胶膜)密封制作硬明胶胶囊。

但是,应用上述方法,不幸发现剪切敏感性填充物质会在被包胶之前或者甚至在贮存的胶囊中全部或部分地固化。填充物质或者其中的一种或多种组分的固化是由于在生产过程中的不同点上出现的机械现象(例如剪切应力)的缘故。机械设备的最关键部分是混合器和泵,其中,剪切应力随着填充物质粘度的增大而显著增大。

这种全部或部分的固化能引起产品的药物质量显著的、不可接受的变化,例如胶囊溶出率的减下和改变,从而减小和改变药物的生物利用率和药物的治疗效果。

所以,本发明的基本问题是提供一种将剪切敏感性填充物质包胶入明胶胶囊的方法,该方法能克服上述问题。

该问题按本发明是通过将剪切敏感性填充物质包胶入胶囊的方法解决的,该方法包括如下步骤: a) 将填充物质送入加料槽(3); b) 将填充物质从加料槽(3)送入计量泵(4); c) 将填充物质通过加热浴(5)和冷却浴(6)计量入注料楔形物(7); d) 将步骤 c) 的加热再冷却后的填充物质从注料楔形物(7)注入胶囊; 其特征在于,就在包胶前将所述填充物质加热,接着冷却。

填充物质的固体成分(它是由于在生产工艺的混合和泵送阶段中的剪切应力作用而形成的)可通过加热再液化或再溶解。必须将填充物质加热到的温度取决于填充物质自身的物理和化学特性。

由于软明胶胶囊和硬明胶胶囊的包胶温度通常应分别不超过 35°C 和 60°C , 随后必须将均匀的填充物质冷却到室温,并且在任何情况下低于所述温度。意外地发现了,一旦冷却后,只要它不经受进一步的机械应变,均匀的剪切敏感性填充物质就不会返回它原来的固态。按本发明,就在包胶前加热和接着冷却填充物质,以致获得的胶囊内含物在药剂的

整个寿命内保持均匀和透明。填充物质的加热和冷却可按常规方法进行，例如，分别使它流过浸入水/油浴和冷水浴的螺旋管。由于加热装置中填充物质的接触时间可通过改变溶液中的滞留时间而改变，所以，计量泵后填充物质的加热也适合不耐热的物质。

本发明的方法能获得表现出高而恒定的溶出率的明胶胶囊。所以可减少活性剂的摄取量，因为活性剂本身被迅速溶解。于是也减少了药剂的总成本。用本发明方法生产的明胶胶囊的高度均一性(从而表现出高而恒定的溶出率)保障含于其中的活性剂可再现的生物利用率和治疗效果。

在胶囊由软明胶制作的情况下，优选将填充物质在高于它的熔点 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热，接着在 $35 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下冷却。

在生产硬明胶胶囊的情况下，优选将填充物质在高于它的熔点 $0 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热，接着在 $60 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度下冷却。

本发明的方法适合这样的填充物质：例如，包含药物活性剂的乳液、分散液和溶液，以及呈液态的纯药物活性剂。具体地说，本发明的方法适合这样的填充物质：它包含高剂量的微溶药剂(例如 HIV 蛋白酶抑制剂)，更具体地说，适合沙奎那韦的溶液。这些特定的填充物质可被加热到优选 $70 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度，然后被冷却到 $35 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度(就软明胶胶囊来说)和冷却到 $60 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度(就硬明胶胶囊来说)。

优选地，本发明的方法包括如下后续的步骤：

- a) 将填充物质送入加料槽；
- b) 将填充物质从加料槽送入计量泵；
- c) 将填充物质通过加热器和冷却器计量注入楔形物；
- d) 将步骤 c) 的加热再冷却后的填充物质从注入楔形物注入胶囊。

有利的是，填充物质在加料槽中也经历在优选为 $35 \sim 95^{\circ}\text{C}$ 的温度下的加热。这样可避免填充物质在计量泵中的固化，并且可逆转计量泵之前发生的填充物质的完全固化或部分固化。此外，加料槽的加热减小填充物质的粘度，从而减小计量泵中由剪切应力引起的填充物质固化的危害和程度。

按本发明的一个优选的实施方案，填充物质在计量泵中经历在优选

为 35 ~ 80 °C 的温度下的加热。计量泵的加热(例如通过电加热)避免填充物质在计量泵中的固化或者逆转计量泵之前发生的填充物质的固化。由于填充物质在计量泵中的接触时间短, 所以, 后者的加热也适合不耐热的物质。

在本发明一个特别优选的实施方案中, 优选在上述温度下, 在加料槽中和在加热泵中加热填充物质。

通过应用本发明的方法可获得这样的胶囊: 其中, 填充物质在生产后至少 6 ~ 12 个月、或者甚至 24 个月保持高度均匀。这些胶囊在施药后 30 分钟内具有至少 70% 药物的恒定溶出率。

本发明还涉及可通过本发明方法获得的软明胶胶囊和硬明胶胶囊, 它们含剪切敏感性填充物质, 并且在施药后 30 分钟内具有至少 70% 药物的恒定溶出率。这样的胶囊的填充物质优选含作为活性组分的 HIV 蛋白酶抑制剂, 更优选含沙奎那韦的溶液。

现在将通过实施例参照附图描述本发明一个优选的实施方案, 其中:

图 1a 是描绘本发明生产软明胶胶囊的工艺流程图;

图 1b 是描绘本发明生产硬明胶胶囊的工艺流程图;

图 2 是用本发明方法生产的三颗沙奎那韦软明胶胶囊的剪切应力(Pa)比剪切速率(1/s)的流变图;

图 3 是用本发明方法生产的一颗沙奎那韦软明胶胶囊(C1)和用常规方法获得的两颗沙奎那韦软明胶胶囊(C2、C3)的剪切应力(Pa)比剪切速率(1/s)的流变图;

图 4 是用本发明方法生产的三颗沙奎那韦软明胶胶囊的溶出曲线;

图 5 是用本发明方法生产的一颗沙奎那韦软明胶胶囊(C1)和用常规方法获得的两颗沙奎那韦软明胶胶囊(C2、C3)的溶出曲线。

现在参照图 1a 和 1b, 在混合器 1 中制备填充物质, 其中, 将活性剂溶于、乳化于或悬浮于适当溶剂中, 最后与抗氧化剂和/或其它添加剂混合。将这样获得的溶液、乳液或悬浮液转入贮存槽 2, 然后泵入通过水浴加热的加料槽 3。填充物质从加料槽 3 通过重力作用被加料到电加热的计量泵 4, 计量泵 4 控制将被注入明胶胶囊的物料的流动。从计量泵 4 流出

的填充物质在加热浴 5(油或水)中被加热,随后在冷却浴 6(冷水)中被冷却,最后被加料到注料楔形物 7 供注入明胶胶囊。

就软明胶胶囊的生产(图 1a)来说,明胶物料通过重力被加料到计量装置 8,它控制物料在转鼓(未示出)上的流动。这样就形成了控制厚度的明胶带 9。明胶带 9 被送料通过润滑剂浴(未示出)、经过导辊(未示出),然后落到楔形物 7 和模辊 10 之间。

填充物质通过楔形物 7 的孔(未示出)被计量入模辊 10 之间的明胶带 9,其中,所述孔与模辊 10 的模槽 11 对齐。当泵送的填充物质的压力迫使明胶进入模槽 11 时,胶囊被密封大约一半,此时,胶囊同时被填充、成型、密封和从明胶带 9 被切割。胶囊的密封是通过模辊 10 上的机械压力和通过楔形物 7 加热明胶带 9 而实现的。

就硬明胶胶囊的生产(图 1b)来说,填充物质通过楔形物 7 的孔(未示出)被计量入预先制备的硬明胶壳。

实施例

按已描述过的方法制备了具有表 1 中列出的组成的沙奎那韦明胶胶囊。

表 1a: 沙奎那韦明胶胶囊的组成

配料	mg/胶囊
胶囊填料:	
沙奎那韦(无定形)	200.00
中链单酸甘油酯和甘油二酯	765.00
聚维酮 K 30	30.00
DL- α -生育酚	5.00
胶囊内含物的质量	1000.00
胶囊壳:	
明胶	250.92
甘油 85 %	168.73
二氧化钛	3.06
氧化铁黄	0.20
氧化铁红	0.027
胶囊壳的质量	422.937

表 1b: 沙奎那韦硬明胶胶囊的成分

配料	mg/胶囊
<u>胶囊填料:</u>	
沙奎那韦(无定形)	120.00
中链单酸甘油酯和甘油二酯	459.00
聚维酮 K30	18.00
DL- α -生育酚	3.00
胶囊内含物的质量	600.00
<u>胶囊壳:</u>	
明胶	96.00

表 2: 不同的设备单元中的温度分布

设备单元	温度分布
混合器 1(搅拌下)	63 °C 时 75 ~ 105 min 83 °C 时 5 min 在 28 °C 时冷却
贮存槽 2	25 °C
加料槽(在水浴中)	50 °C(溶液) 35 ~ 40 °C(填充物质)
计量泵 4	50 °C(泵) 40 °C(填充物质)
加热浴 5	90 °C(溶液) 2 min 内从 40 °C 到 90 °C(填充物质)
冷却浴 6	20 °C(溶液) 从 90 °C 到 30 ~ 25 °C(填充物质)
注料楔形物 7	25 °C(填充物质)

测定了用本发明方法获得的胶囊内含物(C)的光密度和光散射。表 3 示出了用本发明方法获得的三颗软明胶胶囊内含物(C)和用常规方法(即, 没有在加料槽中、计量泵中和计量泵后加热)获得的三颗软明胶胶囊内含物的值。

表 3: 光密度(540 nm, 5x5 mm 池)和光散射(500/500 nm, 5x5 mm 池)

	常规方法			本发明的方法		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3
光密度	0.862	1.391	0.343	0.010	0.014	0.008
光散射	34.3	23.8	23.8	0.010	0.010	0.000

如表 3 中所示, 按上述方法生产的胶囊内含物的光密度和光散射值都远远低于用常规方法获得的那些, 尤其是, 它们是高度再现性的。

在图 2 和 3 中还可看出, 用上述方法获得的胶囊的填充物质总是牛顿液体(图 2, 直线), 但用常规方法生产的胶囊的填充物质从未表现这样的行为(图 3, C2、C3)。

所以, 用上述方法获得的胶囊在它们的均一性和透明度方面都远远优于用常规方法获得的那些。

如图 5(其中, C1 是本发明的胶囊, 而 C2 和 C3 则是用常规方法制作的两颗胶囊)清楚地描绘的那样, 与常规胶囊相比, 用上述方法获得的沙奎那韦明胶胶囊大为改善了它们的溶出率。另外, 如图 4 清楚地描绘的那样, 本沙奎那韦明胶胶囊的溶出率是良好再现性的。

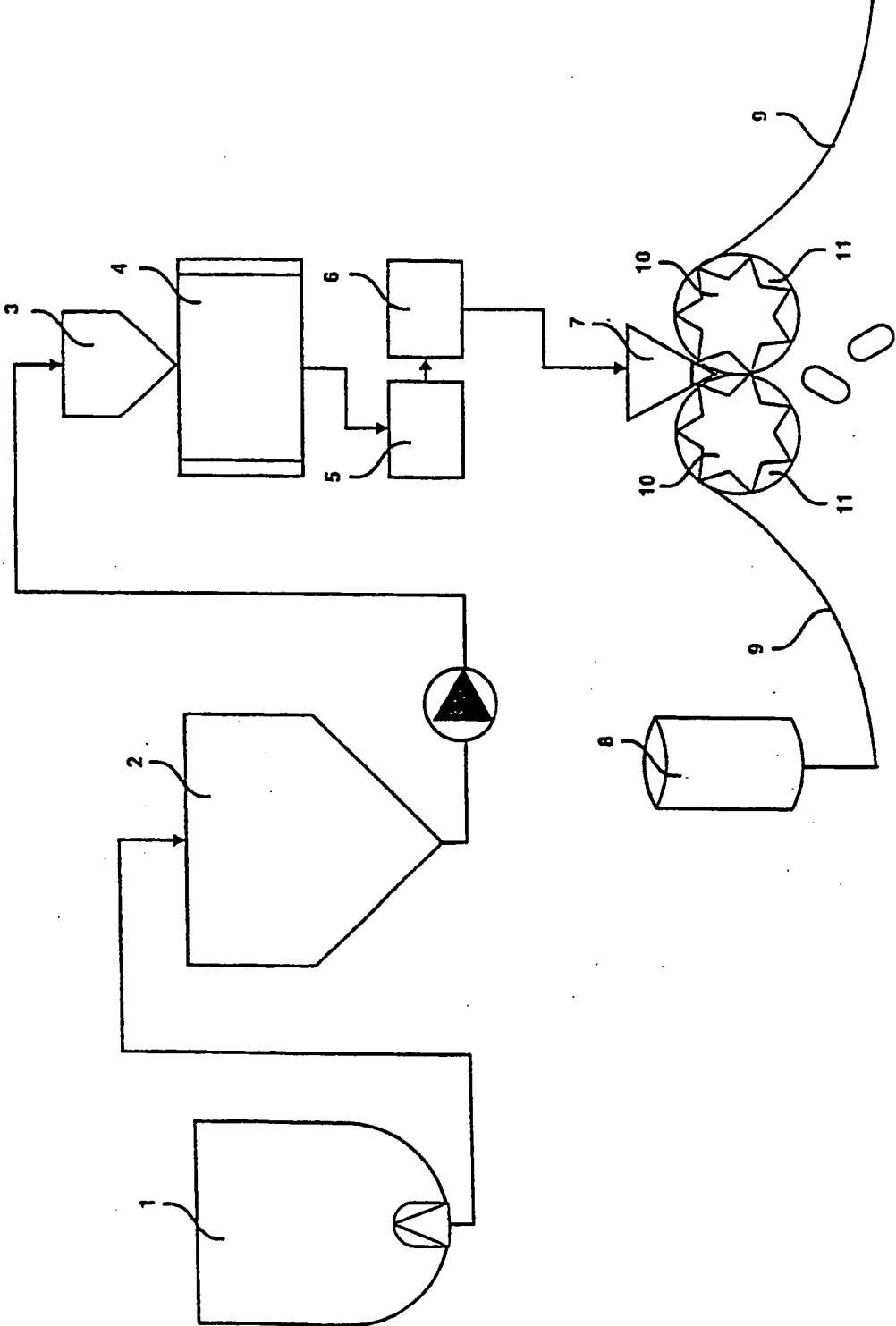


图 1a

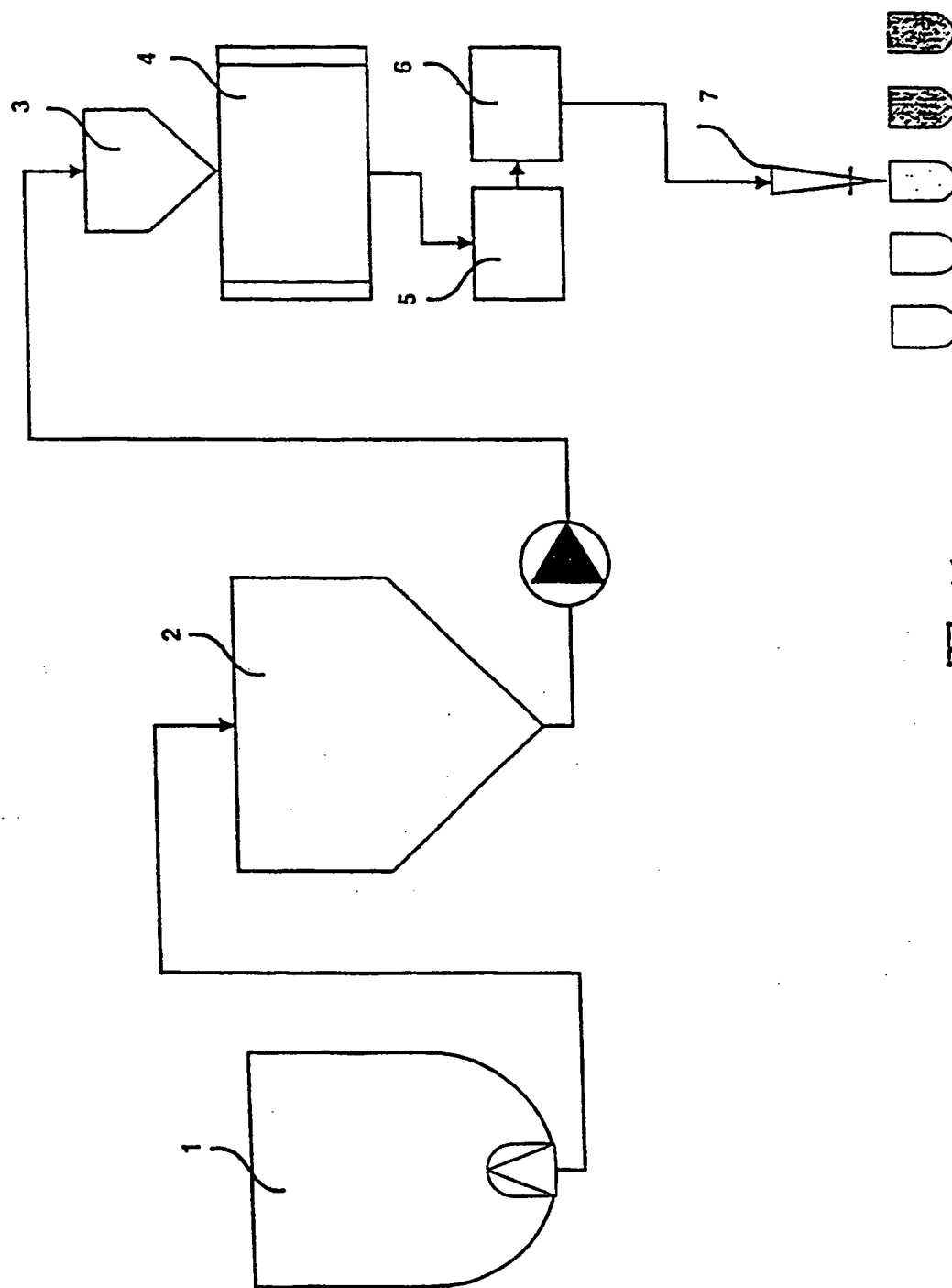


图 1b

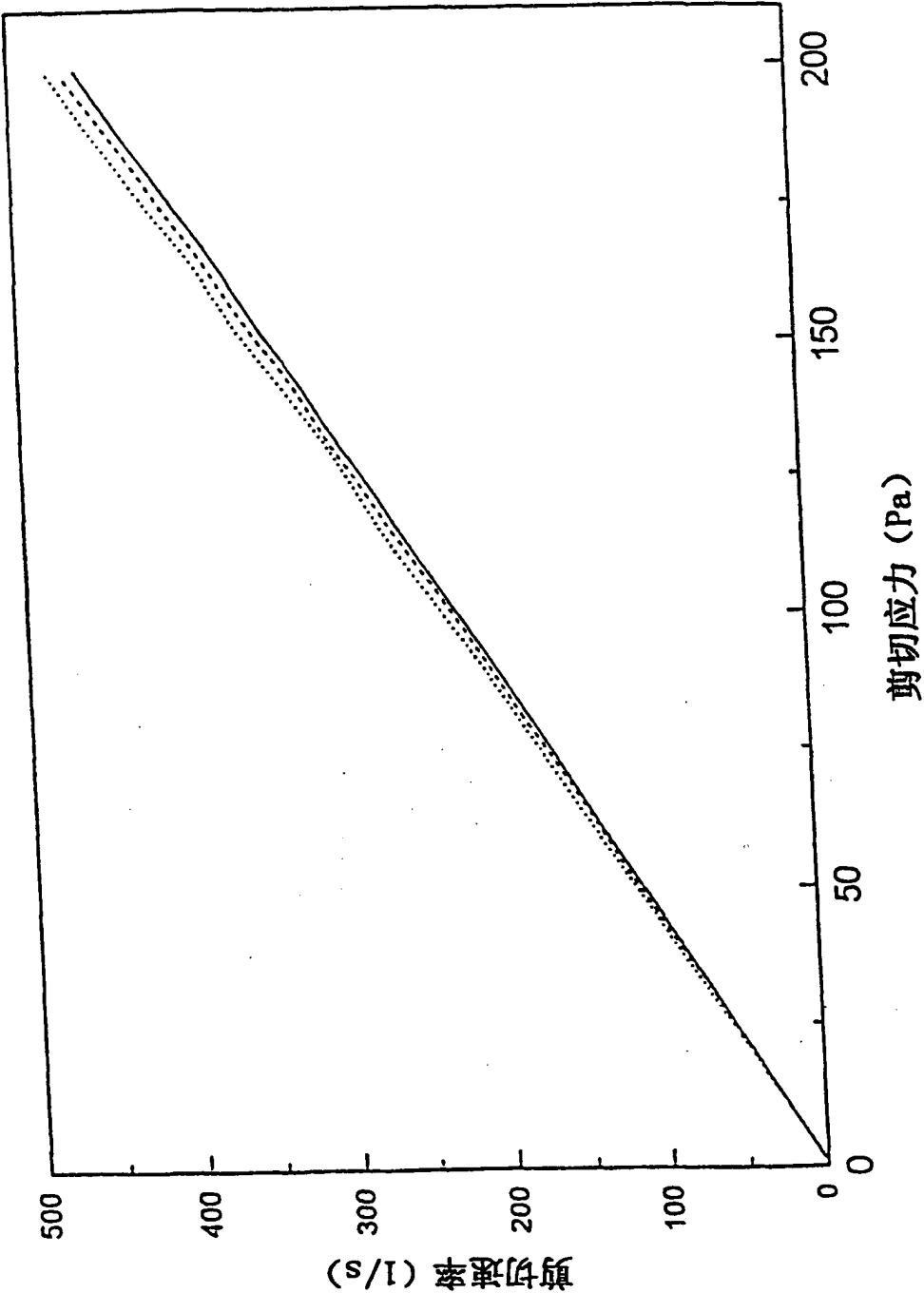


图 2

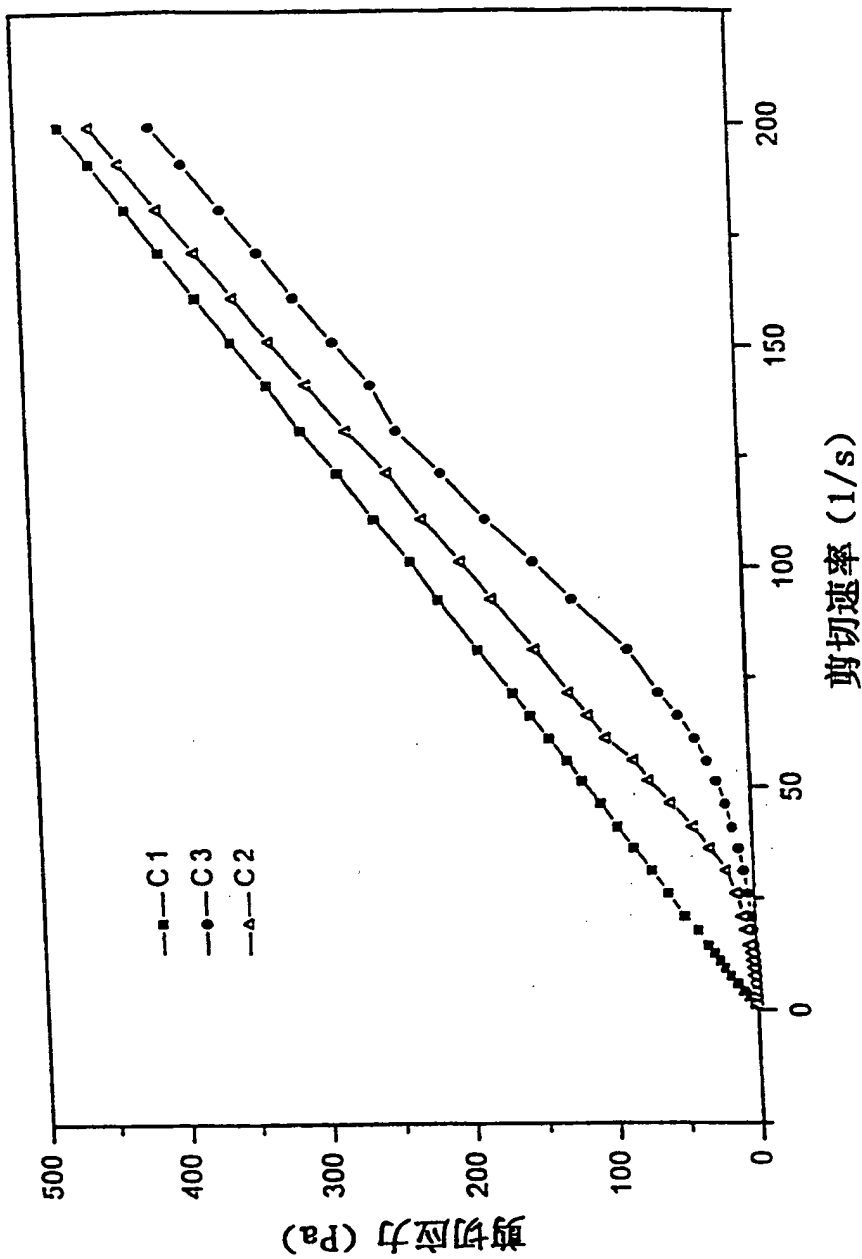


图 3

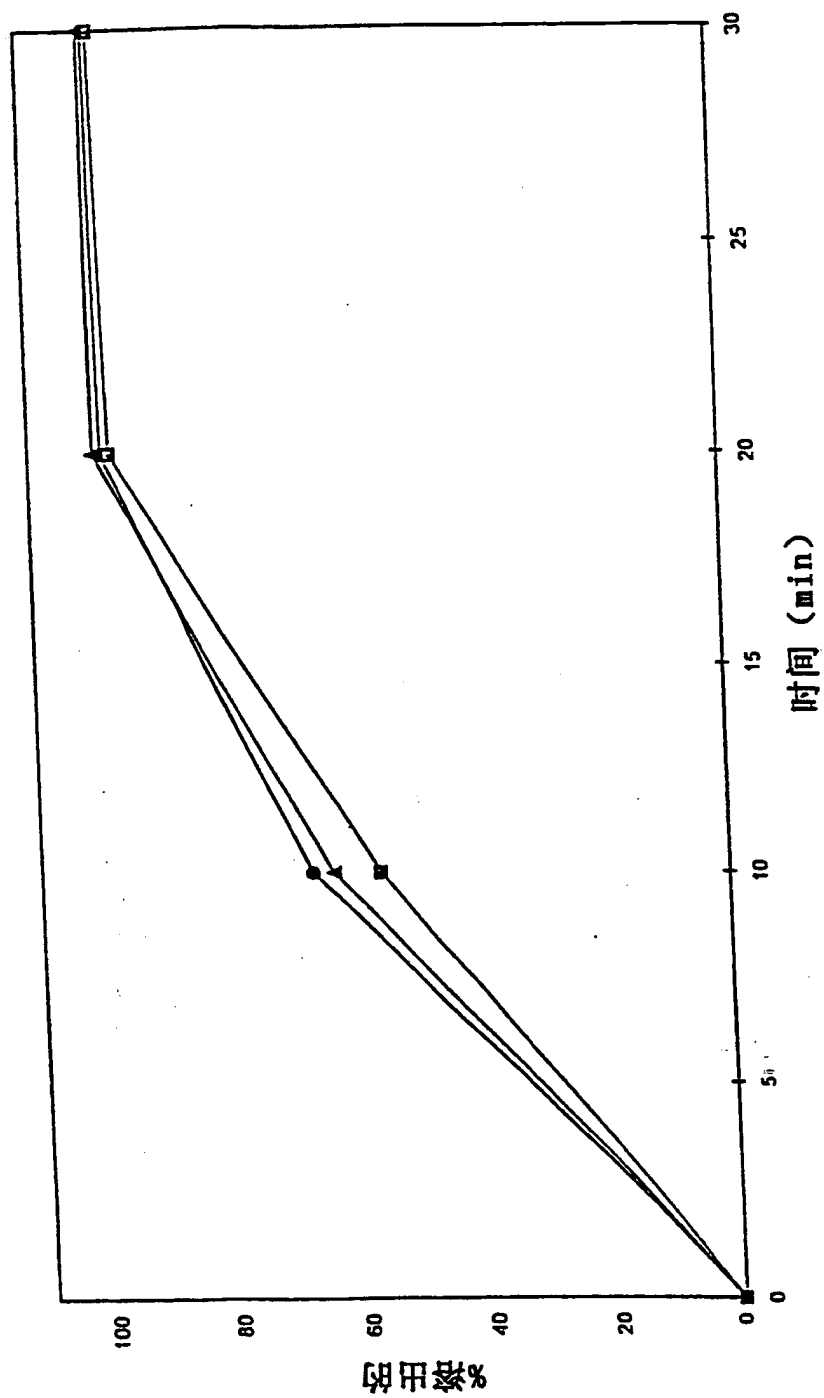


图 4

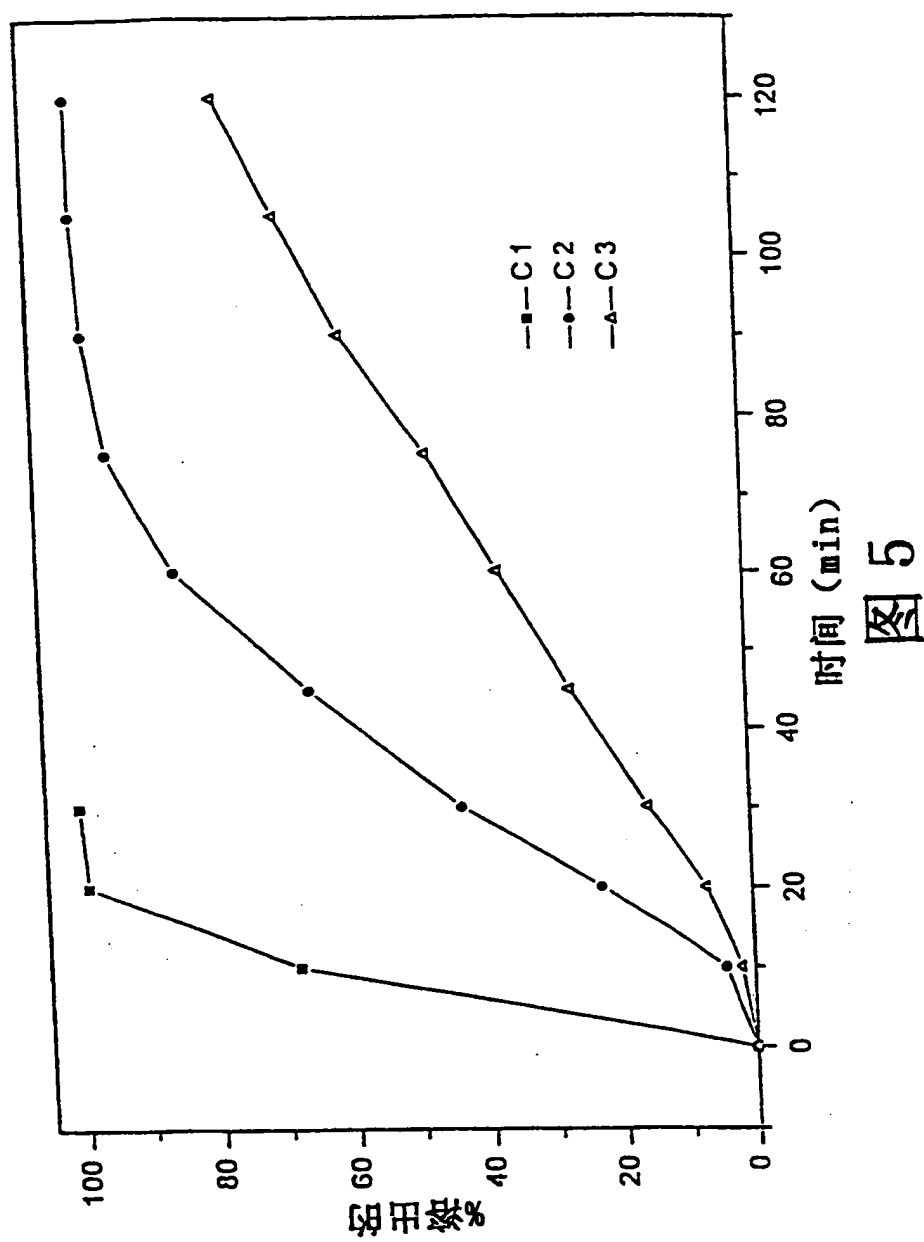


图 5