(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116367864 A
(43)申请公布日 2023.06.30

(21)申请号 202180070429.6
(22)申请日 2021.10.14
(30)优先权数据
63/092,679 2020.10.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/054991 2021.10.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/081848 EN 2022.04.21
(71)申请人 R·P·谢勒技术有限公司
地址 美国内华达
(72)发明人 齐·方 卡鲁纳卡尔·苏库鲁
(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
专利代理师 刘翠娥 安玉
(51)Int.Cl.
A61K 47/34(2017.01)

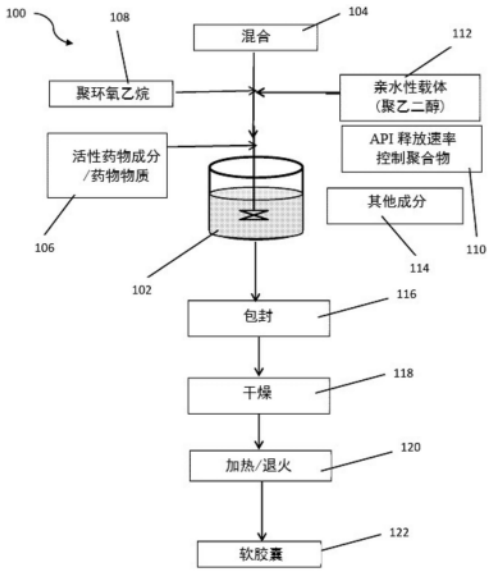
权利要求书4页 说明书27页 附图9页

(54)发明名称

控释填料组合物和含有该组合物的胶囊

(57)摘要

本发明公开了用于软胶囊或硬胶囊的控释填料组合物、包封控释填料组合物的软壳胶囊或硬壳胶囊、生产具有包封在软胶囊壳中的控释填料组合物的软胶囊的方法。控释填料组合物包括活性药物成分;数均分子量为0.05M道尔顿至15M道尔顿的聚环氧乙烷;以及水或数均分子量为200道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种。此外,在该控释填料组合物中,要么聚环氧乙烷的存在量为基于该控释填料组合物的总重量的至少21.5重量%,要么亲水性载体的存在量为基于该控释填料组合物的总重量的至多65重量%。



CN 116367864 A

1.一种控释胶囊填料组合物,其包含:

(i)活性药物成分;

(ii)数均分子量为0.05M道尔顿至15M道尔顿的聚环氧乙烷;和

(iii)水或数均分子量为50道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种,

其中,要么:

(I)所述聚环氧乙烷的存在量为基于所述控释胶囊填料组合物的总重量的至少21.5重量%;要么

(Ⅱ)所述亲水性载体的存在量为基于所述控释胶囊填料组合物的总重量的至多65重量%。

2.根据权利要求1所述的控释胶囊填料组合物,其中基于所述控释胶囊填料组合物的总重量,所述活性药物成分含量为约5重量%至约60重量%。

3.根据权利要求1-2中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中基于所述控释胶囊填料组合物的总重量,所述聚环氧乙烷含量为10重量%至65重量%。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中基于所述控释胶囊填料组合物的总重量,所述水或亲水性载体中的至少一种的含量为约30重量%至约70重量%。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中所述聚环氧乙烷的数均分子量为约500000道尔顿至约15000000道尔顿。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中基于所述控释胶囊填料组合物的总重量,所述水或亲水性载体中的至少一种的含量为40-60重量%。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中所述亲水性载体选自聚乙二醇、聚丙二醇、乙酸、甲酸、其他亲水性溶剂及它们的组合。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的控释胶囊填料组合物,其中基于所述控释胶囊填料组合物的总重量,所述聚环氧乙烷含量为25-40重量%。

9.一种胶囊,其包括:

(c)软胶囊壳或硬胶囊壳;和

(d)包封在所述软胶囊壳或硬胶囊壳中的权利要求1-8中任一项所述的控释填料组合物。

10.根据权利要求9所述的胶囊,其中,使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100rpm的桨速在500ml的0.1N HCl或水中进行的光纤溶出度测试中,0.5小时后释放出少于80%的所述活性药物成分。

11.一种用于生产软胶囊的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)混合液体填料组合物,所述液体填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ii)数均分子量为约0.05M道尔顿至约15M道尔顿的聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,以及

(iv)水或数均分子量为200道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种,

其中,要么:

(I)所述聚环氧乙烷的存在量为基于所述填料组合物的总重量的至少21.5重量%;要

么

(II)所述亲水性载体的存在量为基于所述填料组合物的总重量的至多65重量%;

(b)将来自步骤(a)的所述混合液体填料组合物包封在软胶囊壳中以提供所述软胶囊;和

(c)将所述软胶囊在约40℃至约80℃的温度进行持续约10分钟至约180分钟的时间段的退火,以在所述软胶囊壳内形成固体或半固体溶液填料组合物。

12.根据权利要求11所述的方法,其中基于所述填料组合物的总重量,所述活性药物成分含量为约5重量%至约60重量%,并且所述活性药物成分被归为生物药剂学分类系统I类、Ⅱ类、Ⅲ类和Ⅳ类中的一种。

13.根据权利要求11-12中任一项所述的方法,其中所述填料组合物包含所述一种或多种释放速率控制聚合物。

14.根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中基于所述填料组合物的总重量,所述聚环氧乙烷含量为10重量%至65重量%。

15.根据权利要求11-14中任一项所述的方法,其中基于所述填料组合物的总重量,所述亲水性载体含量为约30重量%至约70重量%。

16.根据权利要求11-15中任一项所述的方法,其中所述聚环氧乙烷的数均分子量为1000000道尔顿至8000000道尔顿。

17.根据权利要求11-16中任一项所述的方法,其中基于所述填料组合物的总重量,所述亲水性载体含量为40-60重量%。

18.根据权利要求11-17中任一项所述的方法,其中基于所述填料组合物的总重量,所述聚环氧乙烷含量为25-40重量%。

19.根据权利要求11-18中任一项所述的方法,其还包括在步骤(c)之前干燥所述软胶囊的步骤。

20.一种通过如权利要求11-19中任一项所述的方法制得的软胶囊,其中,使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100rpm的桨速在500ml的0.1N HCl或水中进行的光纤溶出度测试中,0.5小时后释放出少于80%的所述活性药物成分。

21.一种胶囊,其包括:

壳组合物;和

控释填料组合物,所述控释填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)数均分子量为0.05M道尔顿至15M道尔顿的聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或数均分子量为200道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种,

其中所述胶囊基本上不含流动性增强剂。

22.根据权利要求21所述的胶囊,其中所述流动性增强剂包括单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、油酸、硬脂酸镁或它们的组合。

23.根据权利要求21-22中任一项所述的胶囊,其中所述控释填料组合物为液体、固体或半固体。

24.一种治疗病症的方法,其包括向有此需要的个体施用根据权利要求1-10或20-23中任一项所述的胶囊或根据权利要求11-19中任一项所述的方法制得的胶囊。

25.一种用于调整控释填料组合物的溶出曲线的方法,所述方法包括:

调整以下i)-v)中的至少一项,以获得API的目标溶出曲线:

i)所述控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量;

ⅱ)所述控释填料组合物中聚环氧乙烷的浓度;

ⅲ)所述控释填料组合物中的水或亲水性载体的含量;

ⅳ)退火温度;以及

v)退火持续时间。

26.一种控释胶囊填料组合物,其包含:

(i)不易被滥用的活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或亲水性载体中的至少一种。

27.一种控释胶囊填料组合物,其包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或亲水性载体中的至少一种,

其中(ⅱ)与(ⅲ)的重量比范围为约10:1至1:3。

28.一种胶囊,其包括:

壳组合物;和

控释填料组合物,所述控释填料组合物包含:

(i)不易被滥用的活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或亲水性载体中的至少一种。

29.一种胶囊,其包括:

壳组合物;和

控释填料组合物,所述控释填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或亲水性载体中的至少一种,

其中(ⅱ)与(ⅲ)的重量比范围为约10:1至1:3。

30.一种胶囊,其包括:

包含明胶的壳组合物;和

控释填料组合物,所述控释填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(ⅲ)水或亲水性载体中的至少一种。

31.一种胶囊,其包括:

壳组合物;和

控释填料组合物,所述控释填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;和

(iii)水或亲水性载体中的至少一种,

其中所述胶囊已经被退火。

32.一种用于生产胶囊的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)混合液体填料组合物,所述液体填料组合物包含:

(i)不易被滥用的活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和(iv)水或亲水性载体中的至少一种;和

(b)将来自步骤(a)的混合的液体填料组合物包封在胶囊壳组合物中以提供所述胶囊。

33.一种用于生产胶囊的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)混合液体填料组合物,所述液体填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和

(iv)水或亲水性载体中的至少一种,

其中(ⅱ)与(iv)的重量比范围为约10:1至1:3;和

(b)将来自步骤(a)的混合的液体填料组合物包封在胶囊壳组合物中以提供所述胶囊。

34.一种用于生产软胶囊的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)混合液体填料组合物,所述液体填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ⅱ)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和

(iv)水或亲水性载体中的至少一种;

(b)将来自步骤(a)的混合的液体填料组合物包封在软胶囊壳组合物中以提供所述胶囊,其中所述软胶囊壳组合物包含明胶;和

(c)在约40℃至约80℃的温度下将所述软胶囊进行持续约10分钟至约180分钟的时间段的退火,以在所述软胶囊壳内形成固体或半固体溶液填料组合物。

控释填料组合物和含有该组合物的胶囊

技术领域

[0001] 本发明涉及用于包封在胶囊中的控释填料组合物,所述填料组合物掺入不同类型和数量的控释材料(例如聚环氧乙烷)以控制或改变药物释放速率。本发明还涉及包含所述控释填料组合物的胶囊,以及制备该胶囊和控释填料组合物的方法。

背景技术

[0002] 胶囊是众所周知的剂型,胶囊通常包括填充有包含一种或多种活性药物成分或其他辅料的填料组合物的壳。软胶囊(soft gelatin capsules,softgel capsules)作为一种重要的医用剂型在制药工业中已经使用了很长时间。软胶囊可以指围绕着液体或半固体内部填料组合物的固体胶囊/壳,所述液体或半固体内部填料组合物具有掺入到该填料组合物中的活性成分。

[0003] 与其他医用剂型相比,软胶囊提供的优势包括易于吞咽;味道/气味掩蔽;实现多种给药途径;单位剂量的便利性;防篡改(tamper-resistance);多种颜色、形状和尺寸;容纳多种活性成分的能力;用于立即(immediate)或延迟的药物递送;以及对掺入其中的活性成分的生物利用度的潜在积极影响。

[0004] 在某些情况下,需要使用控释软胶囊在较长的时间内(通常为8至24小时)内递送药物。当前的控释软胶囊产品采用蜡质基质配方。在胶囊包封期间,填充材料必须保持在高温下,以保持足够低的粘度以便于包封。高温可能会影响热敏药物物质,热填料可能会对明胶壳产生不利影响,可能会对胶囊密封和形状二者之一或二者造成影响,尤其是当包封温度超过35-40℃时。

[0005] 聚环氧乙烷(polyethylene oxide,PEO)树脂已被用于药物产品开发,用于取代蜡质基质制剂的修饰释放(modified release)和滥用威慑组分(abuse deterrent compositions)。使用聚环氧乙烷树脂可以避免材料制备和包封蜡状基质材料所需的高温,因为PEO树脂可以在约20-35℃的较低温度下被包封。

[0006] 例如,美国专利第9,861,629号公开了一种滥用威慑控释口服剂型(abuse deterrent controlled release oral dosage form)及其制备方法,其中的某些采用了PEO树脂。然而,使用PEO控制释放速率的尝试导致组合物在制备该专利的胶囊所需的加工步骤的难度方面增加,并且需要包含流动性增强剂(flowability enhancer),例如单亚油酸甘油酯(glyceryl monolinoleate)。

[0007] 美国专利第8,101,630号也公开了一种提供药物延长释放的滥用威慑剂型。该公开内容的剂型包括PEO树脂,用于在剂型通过粉碎或溶解而被篡改的情况下增加溶液的粘度。该公开内容的剂型还需要包含硬脂酸镁以便利加工。

[0008] 对于许多活性药物成分,药物从胶囊填料组合物中控制释放是可取的。现有的用于软胶囊的控释填料组合物存在加工难题,有时通过加入便于加工的辅料(excipient)来解决。这种辅料可能是不期望的,并且可能占据填料组合物中原本可以被更大剂量的活性成分占据的体积。可选地,可以完全去除此类辅料,从而能够生产更易于吞咽的每单位剂量

更小的胶囊。

[0009] 因此,寻求一种可随时包封的控释胶囊填料组合物,并尽量少使用便利加工的辅料。

发明内容

[0010] 在第一实施方案中,本发明涉及控释胶囊填料组合物,其包含:

(i)活性药物成分;

(ii)数均分子量为0.05M道尔顿至15M道尔顿的聚环氧乙烷;和

(iii)水或数均分子量为200道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种,

其中,要么:

(I)基于所述控释填料组合物的总重量,所述聚环氧乙烷的存在量为控释填料组合物的至少21.5重量%;要么

(II)基于所述控释填料组合物的总重量,所述水和/或亲水性载体的存在量为控释填料组合物的至多65重量%。

[0011] 基于控释填料组合物的总重量,活性药物成分含量可以为控释胶囊填料组合物的约1重量%至约60重量%。

[0012] 在前述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,基于控释填料组合物的总重量,聚环氧乙烷含量可以为控释填料组合物的10重量%至65重量%。

[0013] 在上述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,基于控释填料组合物的总重量,水和/或亲水性载体的含量可以为控释填料组合物的约30重量%至约70重量%。

[0014] 在上述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,聚环氧乙烷的数均分子量为900000道尔顿至7000000道尔顿。

[0015] 在上述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,基于控释填料组合物的总重量,亲水性载体含量可以为控释填料组合物的40-60重量%。

[0016] 在上述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,亲水性载体可以选自聚乙二醇、聚丙二醇和其他亲水性溶剂。

[0017] 在上述各实施方案的控释胶囊填料组合物中,基于填料组合物的总重量,聚环氧乙烷含量可以为填料组合物的25-40重量%。

[0018] 在一个实施方案中,本发明涉及控释胶囊填料组合物,其包括:

(i)不易被滥用的活性药物成分;

(ii)聚环氧乙烷;和

(iii)水或亲水性载体中的至少一种。

[0019] 在一个实施方案中,本发明涉及控释胶囊填料组合物,其包括:

(i)活性药物成分;

(ii)聚环氧乙烷;和

(iii)水或亲水性载体中的至少一种,

其中(ii)与(iii)的重量比范围为约10:1至1:3。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明包括一种胶囊,其包括:

(a)软胶囊壳或硬胶囊壳;和

(b)包封在该软胶囊壳或硬胶囊壳中的任何前述实施方案所述的控释填料组合物。

[0021] 在一个实施方案中,本发明包括一种胶囊,其包括:

(a)软明胶胶囊壳(softgel gelatin capsule shell);和

(b)包封在该软明胶胶囊壳中的任何前述实施方案所述的控释填料组合物。

[0022] 在一个实施方案中,本发明包括经退火的胶囊,其包括:

(a)软胶囊壳或硬胶囊壳;和

(b)包封在该软明胶胶囊壳中的任何前述实施方案所述的控释填料组合物。

[0023] 在上述实施方案所述的胶囊中,使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100rpm的桨速在500ml的0.1N HCl或水中进行的光纤溶出度测试中,0.5小时后可以释放少于80%的活性药物成分。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于生产胶囊的方法。该方法包括以下步骤:(a)混合液体填料组合物,该液体填料组合物包括:

(i)活性药物成分;

(ii)数均分子量为约0.05M道尔顿至约15M道尔顿的聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物(release rate controlling polymers),以及

(iv)水或数均分子量为200道尔顿至5000道尔顿的亲水性载体中的至少一种,

其中,要么:

(I)聚环氧乙烷的存在量为基于该填料组合物的总重量的至少21.5重量%;要么

(II)亲水性载体的存在量为基于该填料组合物的总重量的至多65重量%;

(b)将混合的液体填料组合物包封在胶囊壳中以提供胶囊;和

(c)将该胶囊加热(在某些实施方案中包封后其可能已经干燥)至从约40℃至约80℃的温度持续约10分钟至约180分钟的时间段,以在所述胶囊内形成固体或半固体填料组合物。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于生产胶囊的方法。该方法包括以下步骤:(a)混合液体填料组合物,该液体填料组合物包括:

(i)不易被滥用的活性药物成分;

(ii)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和

(iv)水或亲水性载体中的至少一种;

(b)将混合的液体填料组合物包封在胶囊壳中以生产胶囊;和

(c)将该胶囊加热(在某些实施方案中包封后其可能已经干燥)至从约40℃至约80℃的温度持续约10分钟至约180分钟的时间段,以在所述胶囊内形成固体或半固体填料组合物。

[0026] 在又一个实施方案中,本发明涉及用于生产胶囊的方法。该方法包括以下步骤:(a)混合液体填料组合物,该液体填料组合物包括:

(i)活性药物成分;

(ii)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和

(iv)水或亲水性载体中的至少一种,

其中(ii)与(iv)的重量比范围为约10:1至1:3;

(b)将混合的液体填料组合物包封在胶囊壳中以生产胶囊;和

(c)将该胶囊加热(在某些实施方案中包封后其可能已经干燥)至从约40℃至约80℃的温度持续约10分钟至约180分钟的时间段,以在所述胶囊内形成固体或半固体填料组合物。

[0027] 在又一个实施方案中,本发明涉及用于生产软明胶胶囊的方法。该方法包括以下步骤:(a)混合液体填料组合物,所述液体填料组合物包含:

(i)活性药物成分;

(ii)聚环氧乙烷;

(iii)任选地,一种或多种额外的释放速率控制聚合物,和

(iv)水或亲水性载体中的至少一种,

(b)将混合的液体填料组合物包封在明胶胶囊壳中以制备软明胶胶囊;和

[0028] (c)将软明胶胶囊加热(在某些实施方案中包封后其可能已经干燥)至从约40℃至约80℃的温度持续约10分钟至约180分钟的时间段,以在所述软明胶胶囊内形成固体或半固体填料组合物。在该方法的前述实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,活性药物成分的含量可以为控释填料组合物的约1重量%至约60重量%。

[0029] 在该方法的上述各实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,聚环氧乙烷可以以控释填料组合物的10重量%至65重量%的量被包含在控释填料组合物中。

[0030] 在上述各方法中,填料组合物可以进一步包含一种或多种释放速率控制聚合物。

[0031] 在该方法的上述各实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,水和/或亲水性载体可以以控释填料组合物的约30重量%至约70重量%的量,或约40重量%至约60重量%的量被包含在控释填料组合物中。

[0032] 在该方法的上述各实施方案中,基于填料组合物的总重量,聚环氧乙烷可以以填料组合物的约25重量%至约40重量%的量被包含在控释填料组合物中。

[0033] 在上述各实施方案中,活性药物成分可以是被分类在生物药剂学分类系统I类、Ⅱ类、III类和Ⅳ类之一中的活性药物成分。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明涉及通过任何前述方法制备得到的软胶囊或硬胶囊。在软胶囊或硬胶囊的该实施方案中,使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100rpm的桨速进行的光纤溶出度测试中,0.5小时后可以释放出少于80%的所述活性药物成分。

附图说明

[0035] 图1是示出用于制造根据本发明的胶囊的方法的步骤的流程图。

[0036] 图2描述了根据一些实施方案的胶囊的溶出曲线(dissolution profile),该溶出曲线是使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml的水中运行的光纤溶出度测试中获得的。

[0037] 图3描述了根据一些实施方案的胶囊的溶出曲线,该溶出曲线是使用USP仪器Ⅱ在37℃下以50RPM的桨速在500ml的水中运行的光纤溶出度测试中获得的。

[0038] 图4A-4D和图5-6示出了实施例1-6的溶出度数据统计分析的90％时间(小时)的残差图(residual plots)。

[0039] 图4A是释放90％的时间(小时)的正态概率图。

[0040] 图4B是释放90％的时间(小时)相对于拟合(fits)的图。

[0041] 图4C是释放90％的时间(小时)的柱状图。

[0042] 图4D是释放90％的时间(小时)相对于顺序(versus order)的图。

[0043] 图5是释放90％的时间(小时)的交互图(interaction plot)。

[0044] 图6是释放90％的时间(小时)的主效应图(main effects plot)。

[0045] 图7描绘了根据一些实施方案的填充有制剂(formulations)13-15的胶囊的溶出曲线,该溶出曲线是使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml水中进行的光纤溶出度测试中获得的。

[0046] 图8描述了根据一些实施方案的胶囊的溶出曲线,该溶出曲线是使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml水中进行的光纤溶出度测试中获得的。

[0047] 图9描述了根据一些实施方案的胶囊的溶出曲线,该溶出曲线是使用USP仪器Ⅱ在37℃下以50RPM的桨速在500ml水中进行的光纤溶出度测试中获得的。

[0048] 图10是含有数均分子量为900000道尔顿的聚环氧乙烷的胶囊填料组合物的热流(heat flow)与温度的DSC曲线。

[0049] 图11是含有填料混合物MC18-30的胶囊填料组合物的热流与温度的DSC曲线。

[0050] 图12是含有数均分子量为5000000道尔顿的聚环氧乙烷的胶囊填料组合物的热流与温度的DSC曲线。

[0051] 图13是含有填料混合物MC18-31的胶囊填料组合物的热流与温度的DSC曲线。

[0052] 图14是含有数均分子量为7000000道尔顿的聚环氧乙烷的胶囊填料组合物的热流与温度的DSC曲线。

[0053] 图15是含有填料混合物MC18-32的胶囊填料组合物的热流与温度的DSC曲线。

具体实施方式

[0054] 为了说明的目的,通过参考各种示例性实施方案来描述本发明的原理。尽管本文具体描述了本发明的某些实施方案,但是本领域普通技术人员将容易认识到,相同的原理同样适用于其他系统和方法,并且可以在其他系统和方法中使用。在详细解释本发明的公开实施方案之前,应当理解,本发明的应用不限于所示的任何实施方案的细节。此外,本文使用的术语是为了描述的目的,而不是为了限制。此外,尽管某些方法是参照本文以一定顺序提出的步骤进行描述的,但是在许多情况下,如本领域技术人员可以理解的,这些步骤可以以任何顺序进行;因此,该新颖方法不限于本文公开的步骤的特定排列。

[0055] 必须注意,如本文和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式的“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”也包括复数引用。此外,术语“一(a)”(或“一个(an)”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。术语“包括(comprising)”、“包含(including)”、“具有(having)”和“由……构造而成(constructed from)”也可以互换使用。

[0056] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的表示成分的量、诸如分子量的

性质、百分比、比率、反应条件等的所有数字均应理解为在所有情况下都被术语“约”修饰，无论是否存在术语“约”。因此，除非有相反的指示，否则说明书和权利要求书中所述的数值参数都是近似值，其可以根据本发明寻求获得的期望性质而变化。至少，并且不作为试图将等同原则的应用限制到权利要求的范围内，每个数字参数应该至少根据所报告的有效数字的数值并且通过应用普通的四舍五入技术来解释。尽管阐述本发明的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是在具体实例中阐述的数值是尽可能精确地报告的。然而，任何数值本身必然包含某些误差，这些误差是由各自测试测量中发现的标准偏差引起的。如本文所用，“约”是指在±10％的变化范围内的任何值，使得“约10”将包括9至11。

[0057] 应理解，本文公开的各组分、化合物、取代物或参数应被解释为单独使用或与本文公开的各其他组分、化合物、取代物或参数中的一种或多种组合使用公开。

[0058] 还应理解，本文公开的各组分、化合物、取代物或参数的各个量/值或量/值的范围应解释为也与本文公开的任何其他组分、化合物、取代物或参数的各个量/值或量/值的范围组合公开，因此本文公开的两种以上组分、化合物、取代物或参数的量/值或量/值的范围的任何组合也是为本发明的目的相互组合公开的。

[0059] 应进一步理解，本文公开的各个范围的各个下限应被解释为与本文公开的相同组分、化合物、取代物或参数的各个范围的各个上限相结合而公开的。因此，对两个范围的公开应被解释为通过将各个范围的各个下限与各个范围的各个上限组合而得到的四个范围的公开。对三个范围的公开应被解释为通过将各个范围的各个下限与各个范围的各个上限相结合而得到的九个范围的公开，等等。此外，说明书或实施例中公开的组分、化合物、取代物或参数的具体量/值应被解释为公开了范围的下限或上限，因此可与本申请其他地方公开的相同组分、化合物、取代物或参数的范围或具体量/值的任何其他范围的下限或上限组合，以形成该组分、化合物、取代物或参数的范围。

[0060] 除非另有说明，否则本文中所有提及的“分子量”均指数均分子量(number average molecular weight)。

[0061] 本文使用的术语“环境温度(ambient temperature)”是指约20-35℃的温度。

[0062] 本发明的填料组合物和方法是设计用于硬胶囊和软胶囊二者的，以提供活性药物成分的受控释放和提供抗滥用性。本发明的填料组合物在胶囊中包封时是液体，以使得在胶囊填充工艺中更容易处理填料组合物。合适的液体包括成分在水和/或亲水性载体中的溶液、悬浮液和分散体。

[0063] 术语“软胶囊”是指含有明胶的软胶囊，以及不含明胶的其他类型的软胶囊。类似的测试可用于不含明胶的胶囊，以确定特定胶囊配方所需的制造参数。在整个说明书中使用的“软的胶囊(Soft capsule)”、“软胶囊(softgel capsule)”和“软弹性胶囊(soft elastic capsule)”是指含有明胶或其他聚合物与显式增塑剂(explicit plasticizer)如甘油、PEG 400或固有增塑剂(intrinsic plasticizer)如水相结合的胶囊。

[0064] 在整个说明书中，术语“壳组合物”可以与术语“膜组合物”、“壳”和“膜”互换使用。这些术语是指包封填充材料的胶囊的外部部分。

[0065] 在整个说明书中，术语“填充材料(fill material)”可以与术语“填料组合物(fill composition)”和“填料(fill)”互换使用。这些术语是指被壳组合物包封的胶囊的内部部分。

[0066] 术语“控释(controlled release)”是指“修饰释放(modified release)”、“延缓释放(delayed release)”和“延时释放(extended release)”,并表示控制活性药物成分从填料组合物或胶囊中的释放,以延缓、修饰或延时活性药物成分从填料组合物或胶囊中的释放。在一个实施方案中,“控释”是指从控释填料组合物或胶囊中的药物释放速率,使得使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml的生物的、人工的或模拟的胃液(gastric fluid)(例如0.1N HCl和/或生物的、人工的或模拟的肠液(intestinal fluid)(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水))中进行的光纤溶出度测试中,0.5小时后释放少于80%的API。在一个实施方案中,“控释”是指活性剂(active agent)在一段时间内,例如从约2小时至约24小时逐渐释放,以提供例如每日一次或每日两次的剂型。对于强效、低剂量药物或随着时间推移以受控方式给药而非间歇给药时功能更好的药物而言,控释可能很重要。

[0067] 一方面,本发明涉及适用于胶囊(例如软胶囊)的控释填料组合物,该填料组合物含有聚环氧乙烷(PEO)树脂。聚环氧乙烷聚合物用于填料组合物中以形成固体或半固体基质,用于控制活性药物成分(API)从含有此类填料组合物的胶囊中的释放。水和/或亲水性载体也可以包含在这些填料组合物中。通过控制填料组合物中PEO的数均分子量和/或浓度,可以控制填料组合物中API的释放速率。

[0068] 用于生产胶囊(如软胶囊)的工艺也可能影响API释放曲线。在环境温度下为固体或半固体的控释材料需要加热以便于加工。然而,明胶基壳材料对热敏感。因此,包括需要加热以便于加工的控释材料在内的材料不适合与明胶基壳材料一起使用。相反,在某些实施方案中,本发明在约20-35℃的环境温度下用液体填料组合物填充这种明胶基胶囊,并随后加热填充的胶囊以固化液体填料组合物以形成固体或半固体(并形成聚合物基质),而不损害热敏明胶基壳材料的完整性(integrity)。

[0069] 在一个实施方案中,填料组合物作为含有API、亲水性载体和/或水以及PEO聚合物的混合物提供。然后,可在约20-35℃的环境温度下将该混合物包封在胶囊(如软胶囊)中,这提供了使用更多种胶囊壳材料的灵活性(flexibility)。

[0070] 填料组合物可以任选地包括其他组分,例如高分子量聚环氧乙烷和纤维素衍生物。这些可选的组分可以出于各种原因包括在内,其中之一可能是为了改变填料组合物的API释放曲线。填料组合物还可以包括其他额外的成分,包括一种或多种额外的API、释放速率控制聚合物、非活性成分(例如,药学上可接受的辅料)或本领域已知的用于胶囊(例如,软胶囊)的填料组合物的其他成分。在某些实施方案中,填料组合物可以不含或基本上不含流动性增强材料,例如单亚油酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、油酸、加工性促进材料例如硬脂酸镁等。在本发明中,促进填料组合物的流动性或可加工性的材料仅仅是可选的,因为填料组合物在加工过程中是液体,并且如果需要,在它已经被包封在胶囊的壳内之后,可以固化成固体或半固体。

[0071] 如本文所用的,“不含或基本不含”一种组分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。

[0072] API可以是用于治疗用途的药物组分。API可以是本领域已知的单一成分或一种或多种活性药物成分的混合物,包括但不限于任何药物、治疗上可接受的药物盐、药物衍生物、药物类似物、药物同系物或多晶型物。优选地,API属于生物药剂学分类系统Ⅰ类、Ⅱ类、

III类和Ⅳ类中的一种。API可以包括容易被滥用的API和不易被滥用的API。在一个实施方案中，填料组合物中的API容易被滥用。在一个实施方案中，填料组合物中的API不易被滥用。

[0073] 任何药物活性成分都可用于本发明的目的，包括水溶性的和难溶于水的药物活性成分。合适的药物活性成分包括但不限于镇痛药和抗炎剂(例如布洛芬、萘普生钠、阿司匹林)、抗酸剂、驱肠虫药、抗心律失常剂、抗菌剂、抗凝剂、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、抗腹泻剂、抗癫痫剂、抗真菌剂、抗痛风剂、抗高血压剂、抗疟疾剂、抗偏头痛剂、抗毒蕈碱剂(anti-muscarinic agents)、抗肿瘤剂和免疫抑制剂、抗原虫剂(anti-protozoal agents)、抗风湿剂、抗甲状腺剂、抗组胺药(如苯海拉明)、抗病毒药、抗焦虑药、镇静剂、催眠剂和神经抑制剂、β-受体阻滞剂、心肌收缩剂、皮质类固醇、止咳剂、细胞毒素、减充血剂、利尿剂、酶、抗帕金森病剂、胃肠剂、组胺受体拮抗剂、调脂剂、局部麻醉剂、神经肌肉剂、硝酸盐和抗心绞痛剂、营养剂、阿片类镇痛剂、抗惊厥剂(例如：丙戊酸(valproic acid))、口服疫苗、蛋白质、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精剂、刺激剂(stimulants)及它们的组合。

[0074] 在一些实施方案中，活性药物成分可以不受限制地选自以下项：达比加群、决奈达隆、替卡格雷、伊潘立酮、伊伐卡托(ivacaftor)、米多司他林(midostaurine)、阿西马朵林(asimadoline)、倍氯米松、阿普斯特(apremilast)、沙帕他滨(sapacitabine)、林西替尼、阿比特龙、维生素D类似物(例如骨化二醇(calcifediol)、骨化三醇、帕立骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol))、COX-2抑制剂(例如塞来昔布、伐地考昔(valdecoxib)、罗非考昔(rofecoxib))、他克莫司(tacrolimus)、睾酮(testosterone)、鲁比前列酮(lubiprostone)、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合。

[0075] 在本发明的一个实施方案中，活性药物成分是止痛药如布洛芬或阿片样物质(opioid)。术语“阿片样物质”是指通过与阿片样物质受体结合而发挥作用的精神活性化合物。阿片样物质因其镇痛效应而被广泛应用于医学领域。阿片样物质被认为是易被滥用的API。阿片样物质的实例包括可待因、曲马多、氨苄哌替啶(anileridine)、普罗定(prodine)、哌替啶(pethidine)、氢可酮、吗啡、羟考酮、美沙酮、二乙酰吗啡(diamorphine)、二氢吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮、7-羟基帽柱木碱(7-hydroxymitragynine)、丁丙诺啡、芬太尼、舒芬太尼、左啡诺、哌替啶(meperidine)、替利定(tilidine)、二氢可待因、二氢吗啡(dihydromorphine)及它们的药学上可接受的盐。

[0076] 活性药物成分的实例可以包括N-{1-[2-(4-乙基-5-氧代-2-四唑啉-1-基)乙基]-4-甲氧基甲基-4-哌啶基}丙酰苯胺(N-{1-[2-(4-ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilide)；阿芬太尼；5,5-二烯丙基巴比妥酸；阿洛巴比妥；烯丙啶；阿法布丁；8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-苯并二氮杂；阿普唑仑；2-二乙氨基苯丙酮；安非拉酮、(±)-α甲基苯乙胺；安非他命；2-(α-甲基苯乙胺基)-2-苯乙腈；安非他尼；5-乙基-5-异戊基巴比妥酸；异戊巴比妥；氨苄哌替啶；阿朴可待因；5,5-二乙基巴比妥酸；巴比妥；苄吗啡；苯晴米特(bezitramide)；7-溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；溴西泮；2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-1-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂；溴替唑仑、17-环丙基甲基-4,5a-环氧-7a[(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]-6-甲氧基-6,14-内-乙氧基吗啡烷-3-醇(17-cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-

methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol)；丁丙诺啡；5-丁基-5-乙基巴比妥酸；丁巴比妥；布托啡诺(butorphanol)；(7-氯-1,3-二氢-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂-3-基)二甲基氨基甲酸酯；卡马西泮；(1S,2S)-2-氨基-1-苯基-1-丙醇；去甲伪麻黄碱(cathine)；d-去甲伪麻黄碱；7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂-2-基胺4-氧化物；利眠宁、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮；氧异安定、5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；氯硝西泮；氯尼他嗪；7-氯-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-3-羧酸；氯氮卓(clorazepate)；5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮；氯噻西泮(clotiazepam)；10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢噁唑-o[3,2-d][1,4]苯并二氮杂-6(5H)-酮；氯噁唑仑；(-)-甲基-[3β-苯甲酰氧基-2β(1αH,5αH)-托品烷羧酸盐]；可卡因；(5α,6α)-7,8-二脱氢-4,5-环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-醇；4,5α-环氧-3-甲氧基-17-甲基-7-吗啡烯-6α-醇；可待因；5-(1-环己烯基)-5-乙基巴比妥酸；环巴比妥；赛克罗酚(cyclorphan)；赛普诺啡(cyprenorphine)；7-氯-5-(2-氯苯基-1)-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；地洛西泮；二氢脱氧吗啡；右旋吗酰胺；(+)-(1-苄基-3-二甲氨基-2-甲基-1-苯丙基)丙酸酯；右旋丙氧吩；地佐辛；双胺丙酰胺(diampromide)；双吗啡酮；7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；安定(diazepam)；4,5α-环氧-3-甲氧基-17-甲基-6α-吗啡烷醇；双氢可待因；4,5α-环氧-17-甲基-3,6a-吗啡烷二醇；二氢吗啡；地美沙朵；二甲菲他莫(dimephetamol)；二甲噻丁(dimethylthiambutene)；吗苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)；地匹哌酮；(6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]色烯-1-醇；屈大麻酚；依他佐辛；8-氯-6-苯基-4H-[1,2,4]-三唑并[4,3-(a)][1,4]苯并二氮杂；艾司唑仑；依索庚嗪；乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)；乙基[7-氯-5-(2-氟苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂-3-羧酸酯]；氯氟乙酯；4,5α-环氧-3-乙氧基-17-甲基-7-吗啡烯-6α-醇；乙基吗啡；依托尼秦；4,5α-环氧-7α-(1-羟基-1-甲基丁基)-6-甲氧基-17-甲基-6,14-内亚乙烯基吗啡烷-3-醇；羟戊甲吗啡(etorphine)；N-乙基-3-苯基-8,9,10-三降冰片烷-2-基胺；芬咖明(fencamfamine)；7-[2-(α-甲基苯乙胺基)乙基]-茶碱；苯甲锡林；3-(α-甲基苯乙胺基)丙腈；芬普雷司；N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰胺苯；芬太尼；7-氯-5-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；氟地西泮；5-(2-氟苯基)-1-甲基-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；氟硝西泮；7-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-5-(2-氟苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；氟胺安定(flurazepam)；7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮；哈拉西泮；10-溴-11b-(2-氟苯基)-2,3,7,11b-四氢[1,3]噁唑基[3,2-d][1,4]苯并二氮杂-6(5H)-酮；卤噁唑仑；海洛因；4,5α-环氧-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮；氢可酮；4,5α-环氧-3-羟基-17-甲基-6-吗啡烷酮；氢吗啡酮；羟基哌替啶；异美沙酮(isomethadone)；羟甲基吗啡烷(hydroxymethylmorphinan)；11-氯-8,12b-二氢-2,8-二甲基-12b-苯基-4H-[1,3]噁嗪并[3,2d][1,4]苯并二氮杂-4,7(6H)-二酮；凯他唑仑(ketazolam)；1-[4-(3-羟基苯基)-1-甲基-4-哌啶基]-1-丙酮；凯托米酮；(3S,6S)-6-二甲氨基-4,4-二苯基庚-3-基乙酸酯；左醋美沙朵；LAAM；(-)-6-二甲氨基-4,4-二酚-3-庚酮；左旋美沙酮；(-)-17-甲基-3-吗啡烷醇；羟甲左吗南(levorphanol)、左旋苯酰甲吗喃(levophenacylmorphane)；洛芬太尼；6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪亚甲基)-8-硝基-2H-咪唑并[1,2-a][1,4]-苯并二氮杂-1(4H)-酮；氯普唑他(loprazolam)；7-氯-5-(2-氯苯

基)-3-羟基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;劳拉西泮;7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;氯美西泮;5-(4-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1a]异吲哚-5-醇;马吲哚;7-氯-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂;美达西泮;N-(3-氯丙基)-α-甲基苯乙胺;美芬雷司(mefenorex);哌替啶;2-甲基-2丙基三亚甲基二氨基甲酸酯;甲丙氨酯(meprobamate);美普他酚;美他佐辛;甲基吗啡(methylmorphine);N,α-二甲基苯乙胺;甲基苯丙胺(metamphetamine);(±)-6-二甲氨基-4,4-二酚-3-庚酮;美沙酮;2-甲基-3-邻甲苯基-4(3H)-喹唑啉酮;安眠酮;[2-苯基-2-(2-哌啶基)乙酸甲酯];哌醋甲酯;5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸;甲基苯巴比妥;3,3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮;甲乙哌酮;甲基二氢吗啡酮(metopon);8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂;咪达唑仑;2-(二苯甲基亚磺酰基)乙酰胺(2-(benzhydrylsulfinyl)acetamide);莫达非尼;(5α,6α)-7,8-二脱氢-4,5-环氧-17-甲基-7-甲基吗啡烷-3,6-二醇;吗啡;密罗啡因;(±)-反式-3-(1,1-二甲基庚基)-7,8,10,10α-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并-[b,d]吡喃-9(6αH)酮;大麻隆;纳尔布芬;纳洛芬;罂粟碱;尼可吗啡;1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;硝甲西泮(nimetazepam);7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;硝西泮(nitrazepam);7-氯-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(-3H)-酮;去甲西泮;去甲左啡诺;6-二甲氨基-4,4-二苯基-3-己酮;去甲美沙酮;去甲吗啡;诺匹哌酮;鸦片;7-氯-3-羟基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;奥沙西泮;(顺-/反-)-10-氯-2,3,7,11b-四氢-2-甲基-11b-苯基噁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂-6-(5H)-酮;噁唑仑;4,5α-环氧-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮;羟考酮;羟吗啡酮;阿片全碱;2-亚氨基-5-苯基-4-噁唑烷酮;pernoline;1,2,3,4,5,6-六氢-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-亚甲基-3-苯唑西林-8-醇;喷他佐辛(pentazocine);5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸;戊巴比妥;乙基-(1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸酯);哌替啶;苯吗庚酮;非诺啡烷(phenomorphane);非那唑辛(phenazocine);苯哌利定(phenoperidine);去痛定(piminodine);福尔可定(pholcodeine);3-甲基-2-苯替吗啉;苯甲吗啉(phenmetrazine);5-乙基-5-苯基巴比妥酸;苯巴比妥;α,α-二甲基苯乙胺;苯丁胺(phentermine);(R)-3-[-1-羟基-2-(甲胺基)乙基]苯酚;苯肾上腺素、7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;匹那西泮;α-(2-哌啶基)二苯甲醇;哌苯甲醇(pipradrol);1′-(3-氰基-3,3-二苯基丙基)[1,4′-二哌啶]-4′-甲酰胺;哌腈米特(piritramide);7-氯-1-(环丙基甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;普拉西泮;普罗法朵(profadol);普罗庚嗪;二甲哌替啶(promedol);丙哌利定;丙氧芬;N-(1-甲基-2-哌啶基乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺;{3-[4-甲氧羰基-4-(N-苯基丙酰胺基)哌啶基]丙酸甲酯};(S,S)-2-甲氨基-1-苯丙-1-醇;伪麻黄碱、瑞芬太尼(remifentanil);5-仲丁基-5-乙基巴比妥酸;仲丁比妥;5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸;速可眠(secobarbital);N-{4-甲氧基甲基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基}丙酰苯胺;舒芬太尼;7-氯-2-羟甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;羟基安定(temazepam);7-氯-5-(1-环己烯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂-2(3H)-酮;四氢西泮;(2-二甲氨基-1-苯基-3-环己烯-1-甲酸乙酯;顺式/反式替利定;曲马多;8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂;三唑仑;5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸;乙烯比妥(vinylbital);(1R*,2R*)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚;(1R,2R,4S)-2-(二甲氨基)甲基-4-

(对氟苄氧基)-1-(间甲氧基苯基)环己醇。

[0077] 除了上述化合物以外,活性药物成分还包括这些化合物中任一种的前体药物(prodrug)。术语“前体药物”意指作为活性药物成分的代谢前体的化合物。该前体在体内被转化以提供具有所需治疗效果的活性药物成分。

[0078] 活性药物成分还包括任何上述化合物的药学上可接受的盐。短语化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性的盐。这样的盐包括,例如,与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或由有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸(muconic acid)等形成的酸加成盐;以及当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子取代时形成的盐;或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇(tromethamine)、N-甲基葡糖胺等配位形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘磺酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐(mesylate)、葡庚糖酸盐(glucoheptonate)、乳糖酸盐和月桂磺酸盐等。这些可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒铵、四甲基铵(tetramethylammonium)、四甲基铵(tetramethylammonium)、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0079] 短语“药学上可接受的”意指可用于制备药物组合物(通常是安全的、无毒的)的,并且在生物学上或其他方面不是不期望的,并且对于人类药物用途是可接受的。

[0080] 此外,除了上述化合物之外,活性药物成分还包括任何上述化合物的溶剂化物(solvates)。术语“溶剂化物”是指包含一个或多个活性药物成分分子和一个或多个溶剂分子的聚集体(aggregate)。溶剂可以是水,在这种情况下,溶剂化物可以是水合物。可选地,溶剂可以是有机溶剂。在一个实施方案中,“溶剂化物”是指活性药物成分处于溶解前的状态。可选地,悬浮的活性药物成分的固体颗粒可以包含共沉淀溶剂(co-precipitated solvent)。

[0081] 在某些实施方案中,填料组合物还可以包括除了活性药物成分之外或代替活性药物成分的营养药物,例如维生素、矿物质或补充剂。应当理解,在整个说明书中对API的任何引用(例如,浓度)也可以适用于不同的活性剂,例如营养药物(即,维生素、矿物质和/或补充剂)。

[0082] 在一些实施方案中,剂型中的脂质可以选自但不限于以下项:杏仁油、摩洛哥坚果油(argan oil)、鳄梨油、琉璃苣籽油、菜籽油、腰果油、蓖麻油、氢化蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油(colza oil)、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、麻油(hemp oil)、羟基化卵磷脂(hydroxylated lecithin)、卵磷脂、亚麻籽油、澳洲坚果油、芒果油、马尼拉油、蒙古坚果油(mongongo nut oil)、橄榄油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、山核桃油、紫苏油(Perilla oil)、松子油、开心果油、罂粟籽油、南瓜籽油、薄荷油、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、大蒜油、动物或植物脂肪(例如,以它们的氢化形式)、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、脂肪酸酯(如EPA和DHA 3)及它们的组合。

[0083] 根据某些实施方案,活性剂可以包括降脂剂(lipid-lowering agent),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、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、依泽替米贝、洛美他派(lomitapide)、植物甾醇以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和前体药物、上述任何的混合物等。

[0084] 合适的营养药物活性剂可以包括但不限于5-羟色氨酸、乙酰L-肉碱、α硫辛酸、α-酮戊二酸盐(alpha-ketoglutarates)、蜂产品、盐酸甜菜碱(betaine hydrochloride)、牛软骨(bovine cartilage)、咖啡因、鲸蜡醇肉豆蔻脑酸脂(cetyl myristoleate)、木炭(charcoal)、壳聚糖、胆碱、硫酸软骨素、辅酶Q10、胶原、初乳、肌酸、氰钴胺(维生素B12)、二甲氨基乙醇、富马酸、氧化锗(germanium sequioxide)、腺产品(glandular product)、葡糖胺HCl盐(glucosamine HCl)、葡糖胺硫酸盐、羟基丁酸甲酯、免疫球蛋白、乳酸、L-肉碱、肝制品、苹果酸、无水麦芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、二甲基砜(methyl sulfonyl methane)、植物甾醇、吡啶甲酸、丙酮酸、红酵母提取物、S-腺苷甲硫胺酸、硒酵母、鲨鱼软骨、可可碱、硫酸氧钒和酵母。

[0085] 合适的营养补充活性剂可以包括维生素、矿物质、纤维、脂肪酸、氨基酸、草药补充剂或它们的组合。

[0086] 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、混合的生育酚、烟酸(维生素B3)、乳清酸、对氨基苯甲酸、泛酸盐(panthothenates)、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。

[0087] 合适的草药补充活性剂可以包括但不限于以下物质:山金车、越橘(bilberry)、黑升麻(black cohosh)、猫爪草(cat's claw)、洋甘菊、紫锥菊、月见草油(evening primrose oil)、胡芦巴、亚麻籽、小白菊(feverfew)、大蒜油、生姜根、银杏叶(ginko biloba)、人参、鼠尾草(goldenrod)、山楂、卡法根(kava-kava)、甘草、奶蓟(milk thistle)、车前子、萝芙木(rauowolfia)、番泻叶(senna)、大豆、圣约翰草(St.John's wort)、锯叶棕(saw palmetto)、姜黄、缬草。

[0088] 矿物质活性剂可以包括但不限于以下物质:硼、钙、螯合矿物质、氯化物、铬、包覆矿物质、钴、铜、白云石、碘、铁、镁、锰、矿物质预混物、矿物制品、钼、磷、钾、硒、钠、钒、苹果酸、丙酮酸、锌和其他矿物质。

[0089] 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(dimenhydrinate)、苯海拉明、扑尔敏和马来酸右氯苯那敏)、非甾体抗炎剂(例如阿司匹林、塞来昔布、Cox-2抑制剂、双氯芬酸、苯恶洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬(flubufen)、吲哚布洛芬(indoprofen)、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬、奥沙普嗪、普拉洛芬、穆洛芬(muroprofen)、三氧布洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬、氨洛芬、氟洛芬、布氯酸、

吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸、佐美酸(zomepirac)、硫平酸(tiopinac)、叠氮吲酸(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸、环氯茚酸(clidanac)、oxpinac、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康(sudoxicam)、伊索昔康(isoxicam)、乙酰氯芬酸(aceclofenac)、阿洛泼林、阿扎丙酮、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、faislamine、苯布芬、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、纳布美通(nabumetone)、萘普生、尼美舒利、羟布宗(oxyphenbutazone)、帕瑞考昔、保泰松(phenylbutazone)、水杨酸水杨酸酯(salicyl salicylate)、舒林酸(sulindac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、替诺昔康、噻洛芬酸、甲苯酰吡啶乙酸(tolmetin)、它们的药学上可接受的盐及它们的混合物)和对乙酰氨基酚、抗呕剂(例如甲氧氯普胺(metoclopramide)、甲基纳曲酮)、抗癫痫药(例如苯妥英(phenyloin)、甲丙胺脂和硝西泮(nitrazepam)、血管扩张药(例如硝苯地平、罂粟碱、地尔硫卓和尼卡地平)、镇咳药和祛痰剂(例如磷酸可待因)、止喘药(例如茶碱)、抗酸剂、抗痉挛药(例如阿托品、东莨菪碱)、抗糖尿病药(例如胰岛素)、利尿剂(例如依他尼酸、苯氟噻嗪)、抗低血压药(例如心得安、可乐宁)、抗高血压药(例如可乐宁、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、曲安奈德、泼尼松)、抗生素(例如四环素)、止血药、安眠药、精神药物、止泻药、粘液溶解剂、镇静剂、解充血剂(例如伪麻黄碱)、泻药、维生素、刺激剂(包括食欲抑制剂如苯丙醇胺)和大麻素,以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和前体药物。

[0090] 活性剂也可以是苯二氮卓类(benzodiazepine)、巴比妥类、刺激剂或它们的混合物。术语“苯二氮卓类”是指苯二氮卓类和作为苯二氮卓类衍生物的能够抑制中枢神经系统的药物。苯二氮卓类药物包括但不限于阿普唑仑、溴西泮(bromazepam)、氯氮卓、克拉西泮、地西泮、艾司唑仑、氟胺安定(flurazepam)、哈拉西泮、酮唑仑(ketazolam)、劳拉西泮、硝西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、羟基安定(temazepam)、三唑仑以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前体药物及它们的混合物。可用作活性剂的苯二氮卓类拮抗剂包括但不限于氟马西尼及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0091] 术语“巴比妥类(barbiturate)”是指由巴比妥酸(2,4,6,-三氧六氢嘧啶)衍生而来的镇静催眠药物。巴比妥类药物包括,但不限于,异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbotal)、仲丁巴比妥、异丁巴比妥(butalbital)、美索比妥(methohexital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)以及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前体药物和混合物。可用作活性剂的巴比妥类拮抗剂包括但不限于安非他命(amphetamines)以及其药学上可接受的盐类、水合物、溶剂化物和混合物。

[0092] 术语“刺激剂”包括但不限于安非他命,例如右旋安非他命树脂复合物、右旋安非他命、甲基苯丙胺(methamphetamine)、哌醋甲酯,以及它们的药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物和混合物。可用作活性剂的刺激剂拮抗剂包括但不限于苯二氮卓类,以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0093] 本发明适用于递送易滥用的活性药物成分,因为填料组合物可以通过例如使活性药物成分难以从填料组合物中分离和纯化而提供一定程度的滥用威慑。本发明的填料组合

物也适用于API的控释递送,以及适用于在较长的时间段内(例如约2小时至约24小时)优选以相对少量释放到个体体内的高效力(potency)API。

[0094] 基于控释填料组合物的总重量,API在控释填料组合物中的存在量优选为约5重量%至约60重量%。更优选地,基于控释填料组合物的总重量,API在控释填料组合物中的存在量为约10重量%至约30重量%。

[0095] 在某些实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,API(或活性剂)以至少约1重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约15重量%、至少约20重量%、至少约25重量%或至少约30重量%和至多约35重量%、至多约40重量%、至多约45重量%、至多约50重量%、至多约55重量%或至多约60重量%的量存在于控释填料组合物中。在某些实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,API(或活性剂)以约12重量%至约18重量%、约19重量%至约25重量%、约24重量%至约32重量%、约4重量%至约10重量%或约25重量%至约42重量%的量存在于控释填料组合物中。本文所述活性剂的浓度范围可指单一API的浓度(与填料组合物中API的数量无关)或填料组合物中所有API的累积浓度(如果填料组合物中存在一种以上的API)。类似地,API的浓度也可适用于非药物成分的活性剂,例如但不限于如上所述的营养药物和其他活性剂。

[0096] 控释填料组合物中的聚环氧乙烷(PEO)具有约0.05百万道尔顿至约15百万道尔顿,更优选约500000道尔顿至约10000000道尔顿,最优选约1000000道尔顿至约8000000道尔顿的数均分子量。在一些实施方案中,可利用的PEO具有约0.05M、约0.5M道尔顿、约1M道尔顿、约2M道尔顿、约3M道尔顿或约4M道尔顿至约5M、约7M道尔顿、约10M道尔顿、约12M道尔顿、约15M道尔顿或约20M道尔顿中的任何一个范围的数均分子量,或其中的任何子范围(subrange)或单一值。在一个实施方案中,控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量为约0.05M道尔顿至约15M道尔顿的范围。在一个实施方案中,控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量为约1M道尔顿至约10M道尔顿的范围。在一个实施方案中,控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量为约1M道尔顿至约8M道尔顿的范围。在一个实施方案中,控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量为约2M道尔顿至约5M道尔顿的范围。

[0097] 基于控释填料组合物的总重量,PEO在控释填料组合物中的用量为至少21.5重量%。在可选实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,PEO在控释填料组合物中的存在量为约10重量%至约65重量%。最优选地,基于控释填料组合物的总重量,PEO在控释填料组合物中的存在量为约25重量%至约40重量%。

[0098] 在一些实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,PEO在控释填料组合物中的存在量为至少约8重量%、至少约10重量%、至少约12重量%、至少约14重量%、至少约16重量%、至少约18重量%或至少约20重量%、至多约25重量%、至多约35重量%、至多约45重量%、至多约55重量%或至多约65重量%,或其中的任何子范围。在某些实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,控释填料组合物包含约8重量%至约15重量%、约16重量%至约20重量%、约22重量%至约28重量%、约15重量%至约30重量%、约20重量%至约42重量%、约10重量%至约35重量%或约11重量%至约40.5重量%的PEO。

[0099] 在可选实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,当水和/或亲水性载体以至多65重量%的量存在时,PEO可以以任何合适的量存在于控释填料组合物中。在该实施方案中,基于控释填料组合物的总重量,水和/或亲水性载体的最小量可以任选地为至少约30重

量%或至少约40重量%，或至少约55重量%。在这些可选实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物中PEO的量可以为约5重量%至约35重量%，或约20重量%。

[0100] 在某些实施方案中，PEO和水和/或亲水性载体可以以任何合适的量存在于控释填料组合物中，使得PEO与水和/或亲水性载体的重量比(单独地或累积地)在约10:1至约1:10、约8:1至约1:8、约5:1至约1:5、约3:1至约1:3、约2:1至约1:2、约10:1至1:3、约8:1至1:3、约5:1至1:3、约3:1至1:3、约2:1至1:3、约1:1至1:3、约10:1至约1:2、约8:1至约1:2、约5:1至约1:2、约3:1至约1:2、约1:1至约1:2的范围内或其中任何子范围或单一重量比值。在一个实施方案中，PEO与水和/或亲水性载体的重量比(单独地或累积地)在约2:1至约1:2的范围内。在一个实施方案中，PEO与水和/或亲水性载体的重量比(单独地或累积地)在约3:1至1:3的范围内。

[0101] 合适的聚环氧乙烷通常为非离子的、高分子量、水溶性的聚环氧乙烷树脂。这种类型的示例性PEO树脂是从杜邦制药公司(DuPont Pharma Solutions)可获得的Polyox™水溶性树脂。这些PEO树脂通常用作增稠剂和流变控制剂(rheology control agents)。在本发明中，这些水溶性PEO树脂可用于修饰(modify)或控制API从软胶囊和/或硬胶囊和/或胶囊填料组合物中的释放。PEO树脂也可用于填料组合物中，以阻止填料组合物中所含API的滥用。

[0102] 可以调整填料组合物中PEO与其他组分(例如API或其他控释材料，如果存在的话)的比例，以获得API的目标释放曲线(target release profile)。在某些实施方案中，PEO与API的重量:重量之比可以在约10:1至约1:10、约8:1至约1:8、约5:1至约1:5、约3:1至约1:3或约1:1的范围内。

[0103] 在某些实施方案中，填料组合物中的亲水性载体的数均分子量为约50道尔顿至约7000道尔顿、约200道尔顿至5000道尔顿，更优选地，亲水性载体的数均分子量为约300道尔顿至约3000道尔顿，最优选地，亲水性载体的数均分子量为约400道尔顿至约1500道尔顿。在某些实施方案中，亲水性载体可以包括数均分子量低于200道尔顿的化合物。

[0104] 合适的亲水性载体的实例是亲水性溶剂和其他亲水性载体，亲水性溶剂包括脱水山梨醇酯的聚氧乙烯衍生物，例如脱水山梨醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚氧乙烯20脱水山梨醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)，其他亲水性载体包括聚乙二醇、聚丙二醇、丙二醇、乙酸、甲酸、其他亲水性表面活性剂和它们的混合物。

[0105] 亲水性载体优选聚乙二醇或聚丙二醇。此外，或者作为这些亲水性载体的替代物，水也可以被添加到本文所述的填料组合物中。最优选地，亲水性载体为聚乙二醇。聚乙二醇的数均分子量通常为300-7000g/mol。本文所用的术语“高分子量聚乙二醇”是指数均分子量高于1500道尔顿，例如1500道尔顿至7000道尔顿的聚乙二醇。也可以采用具有不同分子量的两种以上聚乙二醇的组合。当需要降低液体填料组合物的粘度时，聚丙二醇是亲水性载体的优选附加组分。

[0106] 在一个实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物中包含的水和/或亲水性载体的量至多为65重量%。在另一个实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物中包含的水和/或亲水性载体的量为约10重量%至约75重量%，或30重量%至约70重量%。优选地，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物中包含的水和/或亲水性载体的量为约40重量%至约60重量%。

[0107] 在某些实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物中包含的水和/或亲水性载体的量为大于0重量％、至少约15重量％、或至少约30重量％至至多约45重量％、至多约60重量％、至多约70重量％或至多约80重量％。在某些实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，控释填料组合物包含约5重量％至约15重量％、约15重量％至约28重量％、约20重量％至约32重量％、约20重量％至约42重量％、约22重量％至约45重量％、约40重量％至约45重量％、约40重量％至约55重量％、约35重量％至约55重量％、约56重量％至约77重量％、约40重量％至约79重量％、或约29重量％至约66重量％的水和/或亲水性载体。本文所述亲水性载体的浓度范围可以指单一亲水性载体材料的浓度(与填料组合物中亲水性载体材料的数量无关)或填料组合物中所有亲水性载体材料的累积浓度(如果填料组合物中存在一种以上的亲水性载体材料的话)。

[0108] 在另一个实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，亲水性载体可以以任何量存在于控释填料组合物中，只要聚环氧乙烷以至少21.5重量％的量存在于控释填料组合物中即可。在该实施方案中，基于控释填料组合物的总重量，亲水性载体通常以至多65重量％的量、或10重量％至65重量％、或30重量％至60重量％、或30重量％至55重量％存在。亲水性载体用于使液体填料组合物的其他组分溶解、分散和/或悬浮在液体中，并且还可用于将液体填料组合物的粘度调整达到包封步骤所需的粘度。

[0109] 液体填料组合物在填充胶囊(或包封在胶囊内)时的粘度范围可以为1000厘泊(cP)至100000厘泊、或5000厘泊至80000厘泊、或10000厘泊至60000厘泊。液体填料组合物的粘度是在20℃下，使用配备有40mm平板几何构造(geometry)的HAAKE RheoStress 600型流变仪测定的。该几何构造以1Hz振荡，间隙设置(gap setting)为2mm。

[0110] 本文所述的填料组合物提供了控制API从剂型中释放的能力。可以调整PEO组分的PEO量和/或分子量，以优化API从胶囊中的释放速率。

[0111] 填料组合物在加工过程中为液体的一个显著优点是，除了在初始混合步骤中之外，它消除了在制备剂型的过程中处理粉末的需要，这与通常需要在制备剂型的整个过程中处理粉末的片剂剂型不同。此外，本文所述的液体填料组合物的加工可以减少或避免包括流动性增强剂或加工性增强剂以促进加工的需要。类似地，考虑到填料组合物在环境温度下是液态的，因此不需要在包封之前对它们进行加热，这种加热可能对热敏材料(例如在某些软胶囊的壳组合物中使用的热敏材料)有害。提供用于包封的液体填料的能力允许使用软胶囊和硬壳胶囊来提供控释剂型。

[0112] 另一个实施方案涉及含有上述填料组合物的胶囊。这些胶囊可以是软胶胶囊(softgel capsule)、软胶囊(soft capsule)或硬胶囊。在软胶囊的情况下，可以采用任何大小的胶囊。在一个实施方案中，软明胶胶囊包封了本文所述的任何填料组合物。

[0113] 基于填充的软胶囊的总重量，干壳(dry shell)占约30重量％至约60重量％。在这种情况下，基于填充的软胶囊的总重量，控释填料组合物占约40重量％至约70重量％。

[0114] 对于硬胶囊而言，基于填充的硬胶囊的总重量，胶囊壳占高达约10重量％。在这种情况下，基于填充的硬胶囊的总重量，控释填料组合物占至多约90重量％。将使用本领域已知的常规硬胶囊密封方法来密封硬胶囊，以防止液体填料组合物在包封期间从胶囊中泄漏。

[0115] 软胶胶囊(softgel capsule)可以含有明胶，但不必是明胶基胶囊。也可以采用其

他合适的常规软胶胶囊。非明胶软胶囊的优点是，在包封步骤中可以采用高达70℃的较高包封温度，以确保填料组合物充分地可流动，这允许使用高粘度填料，例如那些含有例如高分子量亲水性辅料的填料。

[0116] 硬壳胶囊在包封步骤中提供了类似的灵活性，因为硬壳胶囊也允许使用高达70℃的这种较高包封温度。

[0117] 当非明胶软胶囊或硬胶囊耐受加热到PEO的熔点(约50℃)以上时，可以在包封后将液体填料加热到PEO的熔点以上，以熔化PEO，并通过冷却和固化熔化的填料组合物而形成所需的基本均匀的控释填料组合物。作为该熔化步骤的结果，在胶囊内原位(in situ)形成了更均匀的填料组合物。填料组合物的这种均匀性通过亲水性载体的存在而得到促进，亲水性载体在该熔融步骤期间也可用作增塑剂。

[0118] 使用聚环氧乙烷作为液体填料组合物的主要速率控制组分的一个显著优点是，它不会像其他速率控制聚合物那样倾向于发粘(tacky)或粘性(sticky)，从而有利于包封过程并确保更均匀的填料组合物。虽然可以使用其他额外的速率控制聚合物，但是必须仔细选择这种速率控制聚合物的量，以防止这种粘性或发粘在包封过程中引起可能导致劣质产品的问题。

[0119] 优选地，API从控释填料组合物中的释放速率是这样的，在使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml生物的、人工的或模拟的胃液(例如0.1N HCl和/或生物的、人工的或模拟的肠液(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水))中进行的光纤溶出度测试中，0.5小时后释放出的API少于80％。更优选地，API从控释胶囊中的释放速率是这样的，在使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml生物的、人工的或模拟的胃液(例如0.1N HCl和/或生物的、人工的或模拟的肠液(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水))中进行的光纤溶出度测试中，1小时后释放出的API少于80％。无论是软胶囊还是硬胶囊，填料组合物是独立于胶囊壳的速率控制组合物。在某些实施方案中，在各种情况下，在使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml生物的、人工的或模拟的胃液(例如0.1N HCl和/或生物的、人工的或模拟的肠液(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水))中进行的光纤溶出度体外测试中，测定了控释填料组合物在1小时时释放约10重量％至约30重量％的API，在2小时时释放约15重量％至约50重量％的API，在4小时时释放约20重量％至约80重量％的API，在8小时时释放约40重量％至约95重量％的API，在12小时时释放约65重量％至约100重量％的API，并且在24小时时释放大于90重量％的API。

[0120] 填料组合物可以包含一种或多种任选的成分，包括表面活性剂、增塑剂和一种或多种除PEO以外的API释放速率控制聚合物。可以包含在填料组合物中的任选的额外的API释放速率控制聚合物优选选自纤维素衍生物(例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或它们的组合)、壳聚糖、巴西棕榈蜡(carnauba wax)、卡波姆、多糖、树胶(例如阿拉伯胶、果胶、琼脂、黄蓍胶(tragacanth)、瓜尔豆胶、黄原胶(xanthan gum)、刺槐豆胶(locust bean gum)、塔拉胶、卡拉胶、结冷胶(gellan gum)、韦兰胶和鼠李糖胶(rhamsan gum)或它们的组合)或它们的组合中的一种或多种。

[0121] 任选的表面活性剂的实例包括聚氧乙烯40氢化蓖麻油、辛酰己酰聚乙二醇-8甘油酯(caprylocaproyl macrogol-8glyceride)、甘油、聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯

(macrogolglycerol hydroxystearate)、Cremophor®RH 40、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯(macrogolglycerol ricinoleate)、Cremophor®EL、甘油单油酸酯40、Peceol™、聚乙二醇甘油亚油酸酯(macrogolglycerol linoleate)、Labrafil M 2125CS、丙二醇单月桂酸酯FCC、月桂醇FCC、聚甘油-6-二油酸酯、聚甘油-3-二油酸酯、Plurol®Oleique、单辛酸丙二醇酯(propylene glycol monocaprylate)、Capryol®90、山梨醇单月桂酸酯、Span®20、山梨醇单油酸酯、Span®80、维生素E-聚乙二醇琥珀酸酯、Labrasol®、聚乙二醇-32-甘油月桂酸酯(macrogol-32-glycerol-laurate)、聚乙二醇月桂酸甘油酯(Gelucire 44/14)、单辛酸甘油酯/辛酸甘油酯(glycerylmonocaprate/caprylate)、Capmul MCM及它们的混合物。

[0122] 任选的额外的API释放控制聚合物可以包括纤维素衍生物如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素、生物胶和其他胶凝剂(gelling agent)。生物胶可以选自阿拉伯胶、果胶、琼脂、黄蓍胶、瓜尔胶、黄原胶、刺槐豆胶、塔拉胶、卡拉胶、结冷胶、韦兰胶和鼠李糖胶。其他胶凝剂可以包括果胶、淀粉、卡波姆、海藻酸钠、明胶、酪蛋白、角叉菜胶(carrageenans)、胶原、葡聚糖、琥珀酰葡萄糖(succinoglucon)和聚乙烯醇粘土。

[0123] 另一个实施方案涉及制备含有含聚环氧乙烷树脂的控释填料组合物的控释软胶囊的方法。该工艺旨在适应由于胶囊壳材料的熔点相对较低而与高包封温度不兼容的软胶囊。例如,明胶基软胶囊可能在33-45℃的温度下开始融化,这在一定程度上取决于胶囊壳材料在包封时的含水量。对于这种熔化温度较低的胶囊壳材料,已经设计了一种在较低温度下用液体填料组合物填充胶囊的方法。该方法的一个显著优点是,其可用于最终提供包封的高粘性液体、半固体或固体填料组合物。在该方法中,由于包封后进行的加热步骤,在胶囊内原位形成固体溶液(solid solution)或半固体填料(semi-solid fill)。

[0124] 在该方法中,可以采用悬浮液和分散体,而不是溶液。在完成包封步骤时,基于胶囊壳的总重量,软胶囊壳通常含有高达20重量%的水。在包封和随后的干燥步骤期间,胶囊壳中的大部分,即至多约70%的水将迁移到填料组合物中,并在原位溶解填料组合物的悬浮液/分散体中的固体组分,如PEO,以形成期望的溶液。利用这种方法,填料组合物内的固体组分(例如,PEO)在原位发生溶解。在包封之前,填料组合物中的水含量足够低,以在包封和干燥步骤之前限制或避免填料组合物的至少一些组分(例如PEO)的增溶(solubilization)。填料组合物中某些成分的过早溶解(premature solubilization)(即,在包封和干燥之前)会增加填料组合物的粘度并阻碍可加工性。通常,基于填料组合物的总重量,初始填料组合物的含水量为约2重量%至约10重量%,以避免在包封之前填料组合物的PEO组分的过早溶解。在包封填料组合物之后,来自软胶囊壳的一部分水迁移到填料组合物中,基于包封的填料组合物的总重量,通常将填料组合物的水含量提高到约15重量%至约20重量%,从而导致PEO在包封的填料组合物中的增溶。在随后的干燥过程中,逐渐除去水,直至基于包封和干燥的填料组合物的总重量,包封的填料组合物的含水量低于10重量%。在最终加热步骤(也称为退火步骤)之后,基于最终包封填料组合物的总重量,最终包封的填料组合物的含水量进一步降低至约5重量%至约8重量%。最终的包封填料组合物在亲水性载体中形成PEO的固体溶液(solid solution)。

[0125] 这种原位形成固体溶液的工艺很重要,因为它使API在填料组合物中的分布更均匀,这与粉末填充胶囊或其他固体剂型不同。API的均匀分布是递送高效力和/或低剂量API的一个重要特征,因为此类API应随时间以相对恒定的速率递送,以避免过量或不足给药(dosing)。在某些实施方案中,API在填料组合物中的均匀分布使得API能够从控释填料组合物中零级释放(zero order release)(其中API随时间,例如,从约2小时至约12小时,或从约2小时至约24小时以相对恒定的速率递送)。

[0126] 图1示出了在该方法中用于制造胶囊的步骤和材料的流程图100。在该方法中,使用本领域已知的能够混合填料组合物102的任何合适的设备在混合步骤104中混合填料组合物102。填料组合物102至少包括活性药物成分(API)106、聚环氧乙烷108和任选的一种或多种额外的API释放速率控制聚合物110,以及水和/或亲水性载体112。填料组合物102还可以包括其他附加成分114(例如,药学上可接受的辅料),例如非活性成分和其他合适的成分,例如本领域已知的用于填料组合物中的表面活性剂和增塑剂

[0127] API 106可以是药物组分,其可以是本领域已知的单一成分或一种或多种API的混合物。优选地,API 106为选自归类为生物药剂学分类系统I类、Ⅱ类、III类和Ⅳ类中的一种的API。在某些实施方案中,代替API 106或除API 106之外,包括营养药物,例如维生素、矿物质或补充剂。在一个实施方案中,API是不易被滥用的药物。基于填料组合物102的总重量,API 106优选以约5重量%至约60重量%的量混合到填料组合物102中。更优选地,基于填料组合物102的总重量,API 106以约5重量%至约40重量%,或约10重量%至约30重量%的量混合到填料组合物102中。

[0128] 聚环氧乙烷108可以具有约0.05M道尔顿至约15M道尔顿,更优选约0.5M道尔顿至约10M道尔顿,最优选约1000000道尔顿至约8000000道尔顿的数均分子量。在该方法的一个实施方案中,基于填料组合物102的总重量,将聚环氧乙烷108以至少21.5重量%的量混合到填料组合物102中。在另一个实施方案中,基于填料组合物102的总重量,将聚环氧乙烷108以约10重量%至约65重量%的量混合到填料组合物102中,最优选地,基于填料组合物102的总重量,将聚环氧乙烷108以约25重量%至约40重量%的量混合到填料组合物102中。

[0129] 在该方法的另一个实施方案中,基于填料组合物102的总重量,聚环氧乙烷108可以以任何量混合到填料组合物102中,只要亲水性载体112以至多65重量%的量存在即可。在该实施方案中,基于填料组合物102的总重量,亲水性载体112的最小量可以任选地为至少55重量%。在该实施方案中,基于填料组合物102的总重量,亲水性载体112的最小量可以任选地为至少约30重量%,或至少约40重量%,或至少约55重量%。在该可选实施方案中,PEO 108的量可以为约5重量%至约35重量%,或约20重量%。

[0130] 混合到填料组合物102中的亲水性载体112可以具有50道尔顿至7000道尔顿、200道尔顿至5000道尔顿的数均分子量,更优选地,亲水性载体112可以具有约300道尔顿至约3000道尔顿的数均分子量,最优选地,亲水性载体112可以具有约400道尔顿至约1500道尔顿的数均分子量。在某些实施方案中,亲水性载体112可以具有低于200道尔顿的数均分子量。

[0131] 亲水性载体112优选选自聚乙二醇、聚丙二醇或其他已知的亲水性溶剂。最优选地,水和/或亲水性载体112是聚乙二醇。基于填料组合物102的总重量,将水和/或亲水性载体112以至多65重量%的量混合到填料组合物102中。在可选实施方案中,基于填料组合物

102的总重量，将水和/或亲水性载体112以约30重量％至约70重量％的量混合到填料组合物102中。优选地，基于填料组合物102的总重量，将水和/或亲水性载体112以约40重量％至约60重量％的量混合到填料组合物102中。

[0132] 在又一个实施方案中，基于填料组合物102的总重量，当聚环氧乙烷108以至少21.5重量％的量存在时，水和/或亲水性载体112可以以任何量存在于填料组合物102中。

[0133] 在某些实施方案中，聚环氧乙烷108和水和/或亲水性载体112可以以任何合适的量存在于填料组合物102中，使得PEO 108与水和/或亲水性载体112的重量比(单独地或累积地)为约10:1至约1:10、约8:1至约1:8、约5:1至约1:5、约3:1至约1:3、约2:1至约1:2、约10:1至1:3，约8:1至1:3、约5:1至1:3、约3:1至1:3、约2:1至1:3、约1:1至1:3、约10:1至约1:2、约8:1至约1:2、约5:1至约1:2、约3:1至约1:2、约1:1至约1:2或其中的任何子范围或单一重量比值。在一个实施方案中，在填料组合物102中，PEO 108与水和/或亲水性载体112(单独地或累积地)的重量比在约2:1至约1:2的范围内。在一个实施方案中，在填料组合物102中，PEO 108与水和/或亲水性载体112(单独地或累积地)的重量比在约3:1至1:3的范围内。

[0134] 可以混合到填料组合物102中的一种或多种额外的API释放速率控制聚合物110可以选自以下聚合物中的一种或多种：羟丙基甲基纤维素、纤维素衍生物、壳聚糖、巴西棕榈蜡、卡波姆和多糖，或上文所述的任何其他释放速率控制聚合物或它们的组合。在混合填料组合物102(步骤104)之后，将填料组合物102包封在胶囊壳中(步骤116)以生产胶囊。在包封步骤116之后，优选对软胶囊进行干燥(步骤118)，尽管该步骤是任选的。在某些实施方案中，如果存在干燥步骤118，则不应从胶囊壳中除去过多的水，因为在随后的加热步骤中迁移到填料组合物中的胶囊壳中的水起增溶剂的作用，以使填料组合物原位溶解。

[0135] 然后将软胶囊加热(步骤120)至约40℃至约80℃的温度持续约10分钟至约180分钟。更优选地，将软胶囊加热(步骤120)至约45℃至约70℃

的温度。最优选地，将软胶囊加热(步骤120)至约50℃至约60℃的温度。更优选地，将软胶囊加热(步骤120)持续约20分钟至120分钟，最优选地，约30分钟至90分钟的时间段。在加热软胶囊(步骤120)之后，形成最终胶囊122。该加热步骤(也可称为退火或固化)的目的是通过使用在加热步骤中从胶囊壳迁移到填料组合物的水来使悬浮液(suspension)或分散型液体填充剂中的颗粒溶解。结果，填料组合物形成均匀的溶液，其在冷却后固化以在填料组合物中形成固体或半固体均匀的溶液，其至少部分地提供了控释特性。典型地，在加热步骤开始时胶囊壳(例如软胶囊壳)中的水含量为约10重量％至15重量％，用于向填料组合物提供足够的水迁移以形成填料组合物溶液。如果胶囊壳的含水量在包封后过高，则可以在加热(或退火)步骤之前采用任选的干燥步骤，以达到软胶囊壳期望的含水量。

[0136] 在该方法中，通过包括加热(步骤120)含有填料组合物的胶囊122的步骤的工艺来制备胶囊。通过选择填料组合物中PEO 108的分子量和/或浓度，可以定制胶囊122所展示的API释放曲线。在一些实施方案中，API释放速率是这样的，在使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml的生物的、人工的或模拟的胃液(gastric fluid)(例如0.1N HCl和/或生物的、人工的或模拟的肠液(intestinal fluid)(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水))中进行的光纤溶出度测试中，0.5小时后释放的API 106为10-80％。更优选地，释放速率是这样的，1小时后释放的API小于20-100％，或6小时后释放的API为30-100％，或12小时后释放的API为50-100％，或18小时后释放的API为70-100％，或24小时后释放的API为80-

100％,全部为使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml生物的、人工的或模拟的胃液(例如0.1N HCl)和/或生物的、人工的或模拟的肠液(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水)中进行的光纤溶出度测试所确定的。

[0137] 在某些实施方案中,该方法提供包封控释填料组合物的胶囊,该胶囊在1小时时释放约10重量％至约30重量％的API,在2小时时释放约15重量％至约50重量％的API,在4小时时释放约20重量％至约80重量％的API,在8小时时释放约40重量％至约95重量％的API,在12小时时释放约65重量％至约100重量％的API,并且在24小时时释放大于90重量％的API,在各种情况下,均为使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml生物的、人工的或模拟的胃液(例如0.1N HCl)和/或生物的、人工的或模拟的肠液(例如pH 6.8磷酸盐缓冲液和/或水)中进行的光纤溶出度测试中所测得的。

[0138] 本发明的方法可以包括在加热步骤120之前干燥(步骤118)胶囊122的任选步骤。干燥步骤118可以在温和的温度和湿度(20-35℃和10-50％或20-40％或30％相对湿度)条件下,在20-30℃的温度下进行24-240小时的时间段。

[0139] 在某些实施方案中,本发明还涉及治疗病症的方法,包括向有此需要的个体施用本文所述的任何胶囊。术语“病症(condition)”或“疾病(conditions)”是指可通过向个体施用有效量的活性药物成分来治疗或预防的那些医学病症。

[0140] 在某些实施方案中,本发明涉及用于调整控释填料组合物的溶出曲线的方法,该方法包括:调整以下i)-v)中的至少一项,以获得API的目标溶出曲线:i)控释填料组合物中聚环氧乙烷的数均分子量;ii)控释填料组合物中聚环氧乙烷的浓度;iii)控释填料组合物中的水或亲水性载体的含量;iv)退火温度;v)退火持续时间。

[0141] 本发明的以下实施例是说明性而非限制性的。对本领域中通常遇到的各种条件和参数的其他适当修改和调整,以及对本领域技术人员显然的修改和调整,都在本发明的范围内。以下实施例说明了本发明在一些优选实施方案中的实践。

实施例

实施例1-6填料组合物的溶出曲线

[0142] 使用2×3全因子设计的重复试验设计用于设计样品1-12中使用的六(6)种填料组合物,如下表1所示。每种组合物制备两次,以便能够评价组合物的可变性(variability)。盐酸苯海拉明被用作填料组合物中活性药物成分的模型药物。“PEG 400”为数均分子量为400的聚乙二醇的缩写,“PEO”为聚环氧乙烷的缩写,“M”代表“百万”,“HCl”为氯化氢的缩写,“Mn”为数均分子量的缩写。实施例1-12中使用的所有PEO均为非离子和水溶性的,且为从杜邦制药公司可获得的Polyox™产品。

表1.填料组合物

样品	PEG 400(g)	PEO Polyox™ 等级(grade)	PEO (g)	水(g)	盐酸苯海拉明(g)
1	14.0	Mn 5M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 0.9M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
3	14.0	Mn 0.1M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 5M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 5M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
6	10.0	Mn 0.1M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
7	10.0	Mn 5M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
8	14.0	Mn 0.9M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
9	10.0	Mn 0.1M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
10	10.0	Mn 0.9M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
11	10.0	Mn 0.9M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
12	14.0	Mn 0.1M 道尔顿	4.0	2.0	2.0

[0143] 如下使用表1中列出的填料组合物制备样品1-12的苯海拉明胶囊。首先,通过将盐酸苯海拉明(DHP)溶于2ml水中,并将PEG 400与PEO混合形成两种组分来制备填料组合物。然后将DPH水溶液加入到PEG/PEO混合物中。向每粒0号胶囊(Size 0capsule)中填充0.55g填料组合物,以提供每粒胶囊50mg苯海拉明的剂量。然后将胶囊在烘箱中于60℃下退火一(1)小时。

[0144] 使用含有填料组合物的预填充的0号明胶硬壳胶囊,使用USP仪器Ⅱ在37℃下以50rpm和100rpm的桨速在作为溶解介质的500ml水中,通过光纤溶解进行溶出度研究。用于溶出度研究的填料组合物示于表2中。

表2.用于溶出度研究的填料组合物

配方	PEG 400 (g)	PEO Polyox™ 等级	PEO (g)	苯海拉明(g)	水(g)
1	10.0	Mn 5M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 5M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
3	10.0	Mn 0.9M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 0.9M 道尔顿	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 0.1M 道尔顿	8.0	2.0	2.0
6	14.0	Mn 0.1M 道尔顿	4.0	2.0	2.0

[0145] 表2中所列六(6)种填料组合物在100RPM桨速下的溶出曲线示于图2中。表2中所列

六(6)种填料组合物在50RPM桨速下的溶出曲线示于图3中。

[0146] 各填料组合物在50RPM和100RPM桨速下的溶出曲线相似,表明药物释放机制主要是通过扩散。溶出度结果显示,较高分子量的PEO和较高的PEO浓度均会导致药物释放较慢。由0.1M PEO制备的填料组合物5和6具有速释曲线(immediate release profile),而所有其他填料组合物表现出可变的药物释放速率,如图2-3所示。

[0147] 使用Minitab 16软件包分析收集得到的溶出度数据集。以药物释放达到90%的时间作为因变量。使用Minitab 16软件包中的通用线性模型模块分析了PEO含量和PEO分子量对因变量的影响。结果总结于下表3-4\6中。

表3.通用线性模型:释放90%DHP的时间相对于PEO%,PEO Mn(M道尔顿)

因子	类型	水平	值		
PEO %	固定的	2	18.182	36.364	
PEO Mn (M 道尔顿)	固定的	3	0.1	0.9	5.0

表4.使用调整后的SS进行测试,时间90%(小时)的方差分析

源	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
PEO %	1	29.482	29.482	29.482	22.14	0.000
PEO Mn (M 道尔顿)	2	116.323	116.323	58.162	43.68	0.000
PEO %*PEO Mn (M 道尔顿)	2	22.703	22.703	11.352	8.52	0.002
误差	18	23.970	23.970	1.332		
总计	23	192.478				
S=1.15398		R-Sq=87.55%		R-Sq(adj)=84.09%		

表5.使用Tukey方法和95.0%置信度对信息进行分组

PEO%	N	平均值	分组
36.364	12	4.1500	A
18.182	12	1.9333	B
不共用一个字母的平均值差异是显著的。			

表6.使用Tukey方法和95.0%置信度对信息进行分组

PEO Mn (M 道尔顿)	N	平均值	分组
5.0	8	5.9500	A
0.9	8	2.5500	B
0.1	8	0.6250	C
不共用一个字母分组的平均值差异是显著的。			

[0148] 在上述表格中,采用了以下缩写:

DF-自由度

Seq SS-顺序平方和,是对模型不同组成部分的变化的度量。

Adj SS-调整项的平方和是与仅包含其他项的模型相比,回归平方和的增加量

Adj MS-调整均方差衡量一项或一个模型所解释的变化程度

F-F-值是用于确定模型是否缺少包含当前模型中预测因子的高阶项的检验统计量。

P-概率。P<0.05表示结果显著;否则,是不显著的。

N-数据点的数量

[0149] 图4示出了90%时间(小时)的残差图。图4A为正态概率图,图4B为相对于拟合的图,图4C为柱状图,图4D为相对于顺序(versus order)的图。图5示出了释放90%的时间(小时)的交互图。图6为示出释放90%的时间(小时)的主效应图。

[0150] 基于这些统计分析,释放时间与PEO分子量和浓度之间存在相互作用。PEO分子量越高,PEO浓度越高,API释放越慢。

实施例7-PEO聚合物、高Mn聚乙二醇和HPMC聚合物速释组合物

[0151] 开发了基于PEO树脂、高分子量聚乙二醇和低粘度羟丙基甲基纤维素(HPMC)的速释组合物,用于潜在的滥用威慑软胶囊应用。制备了下表7中所示的三(3)种制剂。制剂13含有数均分子量为100000道尔顿的PEO和PEG 3350。制剂14含有PEO和HPMC。制剂15含有PEO、PEG 3350和HPMC。

表7.含有PEG 3350和HPMC的配方

	配方 13 (g)	%	配方 14 (g)	%	配方 15 (g)	%
PEO (Mn=100,000 道尔顿)	6.0	30.0	6.0	30.0	4.0	20.0
PEG 400	10	50.0	10	50.0	10.0	50.0
PEG 3350	1.0	5.0	-	-	2.0	10.0
HPMC METHOCEL™ VLV	-	-	1.0	5	1.0	5.0
水	2.0	10.0	2.0	10.0	2.0	10.0
苯海拉明	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0
总计(g)	20.0	100.0	20.0	100.0	20.0	100.0

[0152] 通过将PEG 400与PEO和PEG 3350和/或HPMC混合制备得到0号苯海拉明(DPH)胶囊。将DPH溶解在水中，并将DPH溶液加入到PEG/PEO混合物，或HPMC/PEO混合物，或PEO/PEG/HPMC混合物中。每粒胶囊中填充有0.5g填料混合物(每粒胶囊25mg苯海拉明)。最后，将胶囊在烘箱中于60℃退火一(1)小时。

[0153] 对于溶出度研究，使用USP仪器Ⅱ在37℃下以100RPM的桨速在500ml水中作为溶出介质进行光纤溶出。制剂13-15的溶出曲线示于图7中。

[0154] 制剂13-15显示为速释剂型。在大约一(1)小时内，苯海拉明从这些制剂中的释放达到100％。制剂15在三种制剂中的药物释放速率最快。不受理论约束，但认为这是由于制剂15中PEG 3350的含量较高。

实施例8-10控释PEO软胶囊

[0155] 使用软胶囊包封机制造了三个批次的包含由具有不同数均分子量(900000道尔顿、5000000道尔顿和7000000道尔顿)的PEO树脂制成的填料组合物的软胶囊。用于批量生产的填料组合物示于下表8-10中。

表8.用于实施例8的填料配方(18MC-30)

每粒胶囊 Mg	条目说明
25.0	盐酸苯海拉明, USP
300.0	聚乙二醇 400, NF
175.0	聚环氧乙烷– Mn 900000 道尔顿 (Polyox™ WSR 1105)
总计	
500.0	

表9.用于实施例9的填料配方(18MC-31)

每粒胶囊 Mg	条目说明
25.0	盐酸苯海拉明, USP
300.0	聚乙二醇 400, NF
175.0	聚环氧乙烷– Mn 5000000 道尔顿 (Polyox™ WSR 混凝剂)
总计	
500.0	

表10.用于实施例10的填料配方(18MC-32)

每粒胶囊 Mg	条目说明
25.0	盐酸苯海拉明，USP
300.0	聚乙二醇 400, NF
175.0	聚环氧乙烷– Mn 7000000 道尔顿 (Polyox™ WSR-303)
总计	
500.0	

[0156] 包封后,将软胶囊密封在铝袋中五(5)天,以允许水分从湿胶囊壳迁移到填料中。这种水分迁移用于溶解填料组合物中的PEO,并形成凝胶以提供持续释放曲线。五(5)天后,测试了每粒胶囊的填料水分,结果示于下表11中。

表11.软胶囊填料水分

实施例	填料水分，%		
	样品 1	样品 2	平均值
8 (18MC-30)	19.3	16.2	17.3
9 (18MC-31)	17.1	16.2	16.7
10 (18MC-32)	17.2	17.3	17.3

[0157] 尽管填料水分足够高,但结果示出软胶囊内的PEO树脂颗粒不能完全溶解。不受理论的约束,看起来PEG 400结合了填料水分,使其不能完全溶解PEO树脂颗粒。因此,将软胶囊在烘箱中于60℃下退火一(1)小时,以熔化和溶解PEO树脂颗粒。然后对退火后的软胶囊进行溶出度测试。

[0158] 采用USP仪器Ⅱ在37℃下以50RPM和100RPM桨速在500ml水溶出介质中进行光纤溶出,以评价药物体外(in vitro)释放速率。用不同数均分子量的三(3)种PEO树脂制备的胶

囊的比较溶出结果示于图8-9中。

[0159] 在100RPM桨速下,与使用5000000或7000000道尔顿数均分子量的PEO制备得到的胶囊相比,含有900000道尔顿数均分子量的PEO的胶囊示出更快的药物释放速率。用5000000和7000000道尔顿数均分子量的PEO制备得到的胶囊示出相似的药物释放速率。在50RPM下,实施例8-10的所有三种胶囊的溶出曲线相似。

[0160] 如图10-15所示,对用于软胶囊(softgel)包封的PEO树脂和填料组合物进行了差示扫描比色法(Differential Scanning Colorimetry,DSC)分析。蓝色曲线表示每分钟10℃的初始加热。绿色曲线表示以每分钟10℃的速度冷却。红色曲线表示以每分钟10℃的速度进行第二次加热。所有三种PEO树脂在初始加热循环中的熔化温度均低于60℃。不受理论的约束,填料组合物的这种较低的熔化温度被认为是由于PEG 400对PEO树脂的增塑作用所致。DSC分析可用于为特定填料组合物选择合适的加工温度和退火温度。

[0161] 根据实验设计,开发了基于聚环氧乙烷树脂的控释软胶囊填料组合物。研究了PEO浓度和分子量对药物释放速率的影响。药物释放速率受PEO分子量和PEO聚合物浓度的显著影响。PEO分子量或PEO聚合物浓度越高,药物释放速率越慢。在50rpm或100rpm桨速下,相同组合物的溶出曲线相似,表明药物释放机制主要是通过聚合物基质扩散。

[0162] 含有低分子量PEO、PEG 3350和低粘度HPMC的组合物也被开发用于速释软胶囊。当进行溶出度研究时,这些组合物表现出了速释特性(immediate release profiles)。

[0163] 制造了三个批次的含有各种Mn的PEO树脂的软胶囊。对软胶囊进行溶出度测试。所有三个批次的软胶囊都表现出了延时释放的特性(extended release profiles)。对PEO树脂和三种组合物进行了DSC分析。组合物中的PEG 400似乎充当PEO树脂的增塑剂,导致PEO树脂的熔化温度较低(<60℃),这有利于产品制造。

使用聚环氧乙烷调整填料组合物的粘度

[0164] 制备了仅含聚环氧乙烷(Polyox™)和聚乙二醇400的三种组合物,以证明如何通过改变填料组合物中聚环氧乙烷和聚乙二醇的量来控制填料组合物的粘度。填料组合物及它们的粘度示于下表12中。

表12粘度调整

PEO(重量%)	PEG 400重量%	粘度(厘泊)
10	90	229
30	70	2374
40	60	18190

[0165] 然而,应该理解的是,尽管在前文的描述中已经阐述了本发明的许多特征和优点以及本发明的结构和功能的细节,但是本发明仅仅是说明性的,并且可以进行细节上的改变,尤其是在本发明的原理内的部件的形状、尺寸和布置方面,在所附权利要求的术语的广泛一般含义所表示的全部范围内进行更改。

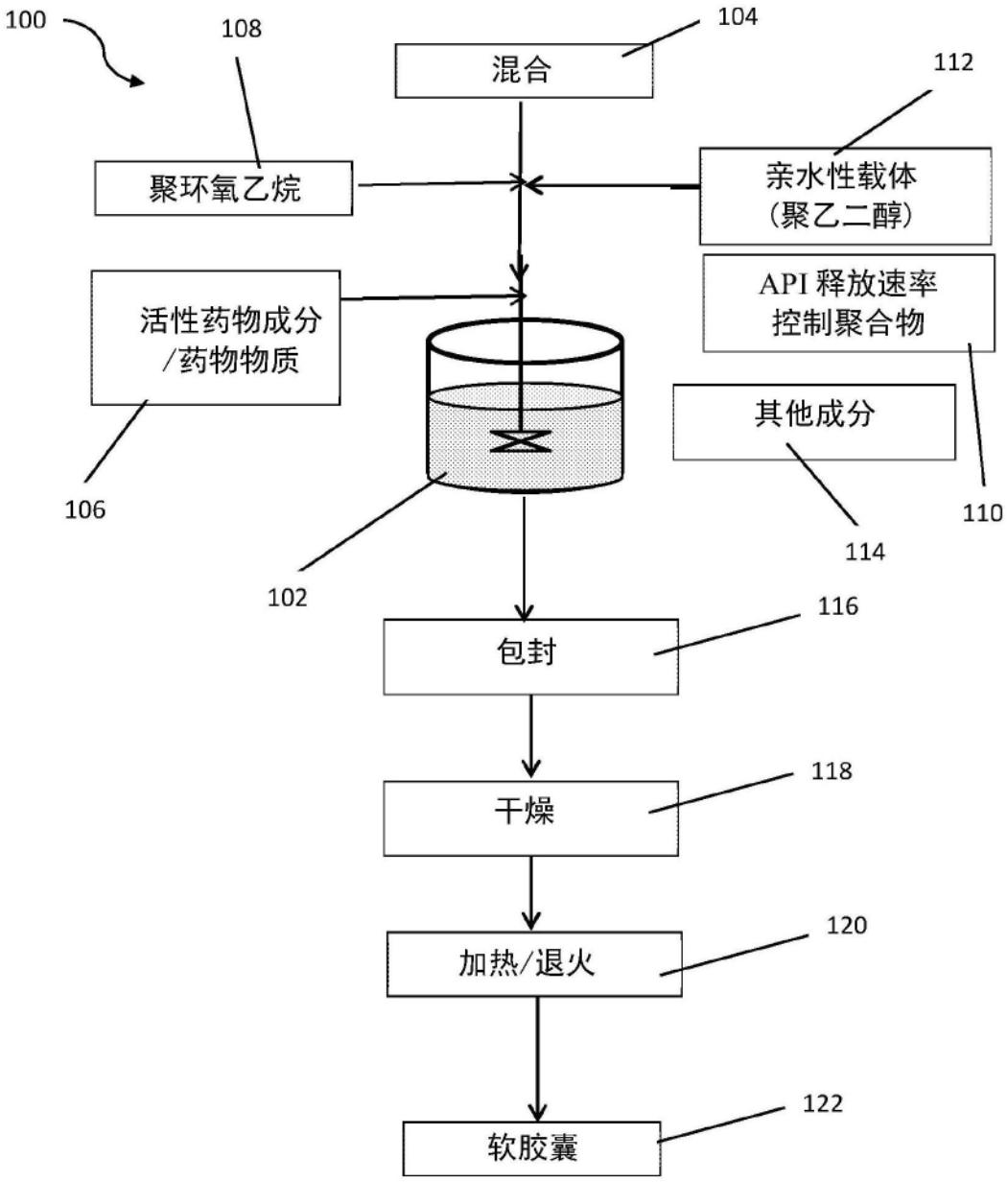

100
108
104
混合
112
聚环氧乙烷
亲水性载体
(聚乙二醇)
活性药物成分
/药物物质
API 释放速率
控制聚合物
其他成分
106
110
114
102
116
包封
118
干燥
120
加热/退火
122
软胶囊

图1

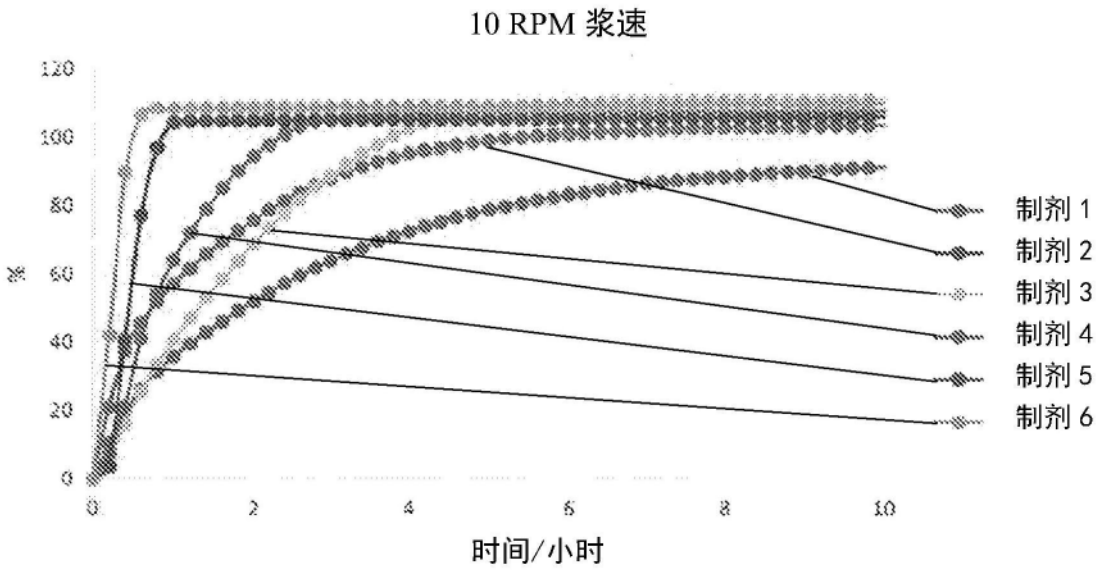

10 RPM 浆速
120
100
80
60
40
20
0
%
0
2
4
6
8
10
时间/小时
制剂 1
制剂 2
制剂 3
制剂 4
制剂 5
制剂 6

图2

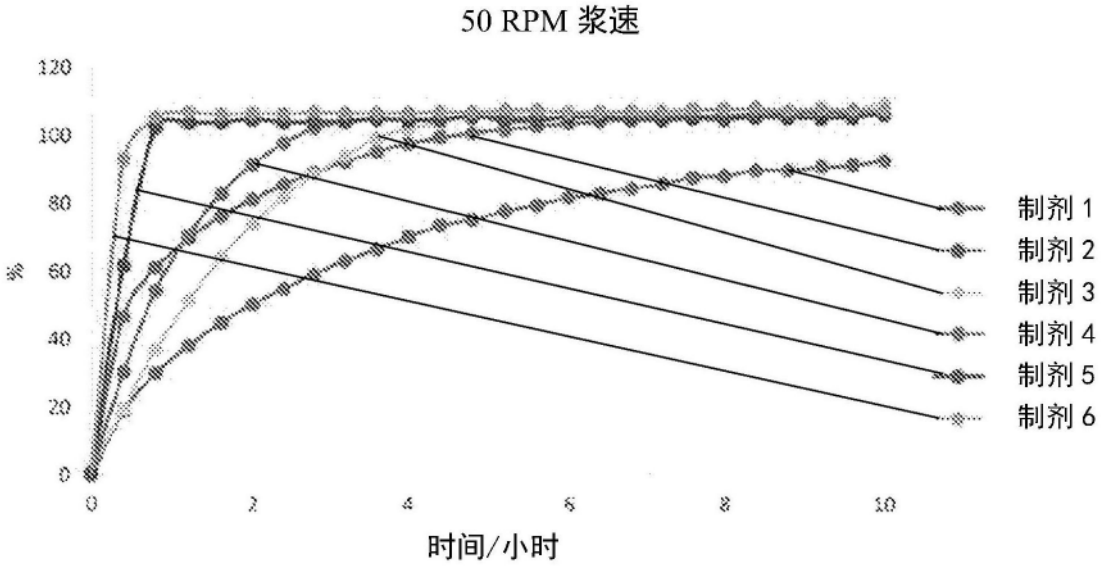

50 RPM 浆速
120
100
80
60
40
20
0
%
0
2
4
6
8
10
时间/小时
制剂 1
制剂 2
制剂 3
制剂 4
制剂 5
制剂 6

图3

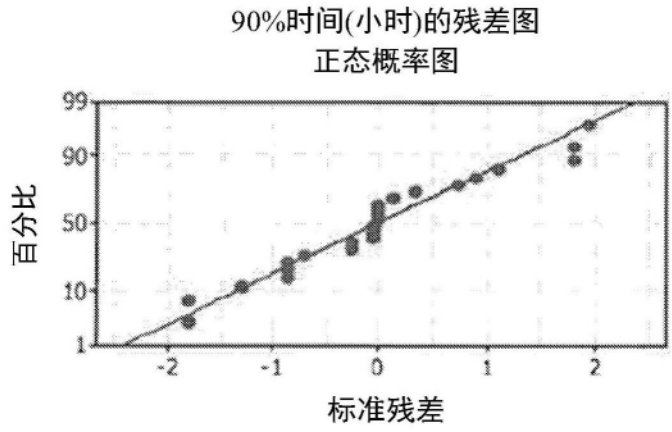

90%时间(小时)的残差图
正态概率图
百分比
99
90
50
10
1
-2
-1
0
1
2
标准残差

图4A

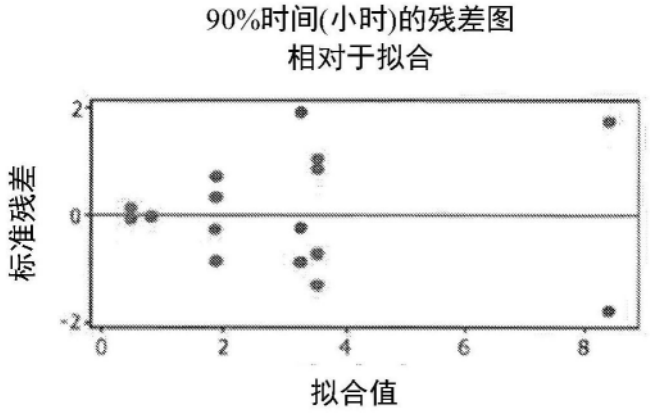

90%时间(小时)的残差图
相对于拟合
标准残差
2
0
-2
0
2
4
6
8
拟合值

图4B

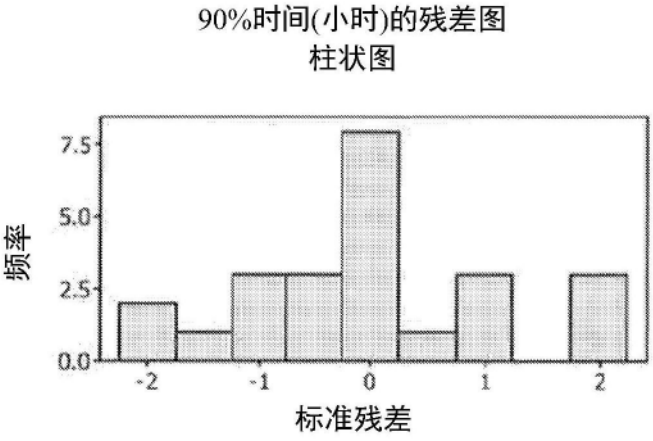

90%时间(小时)的残差图
柱状图
频率
7.5
5.0
2.5
0.0
-2
-1
0
1
2
标准残差

图4C

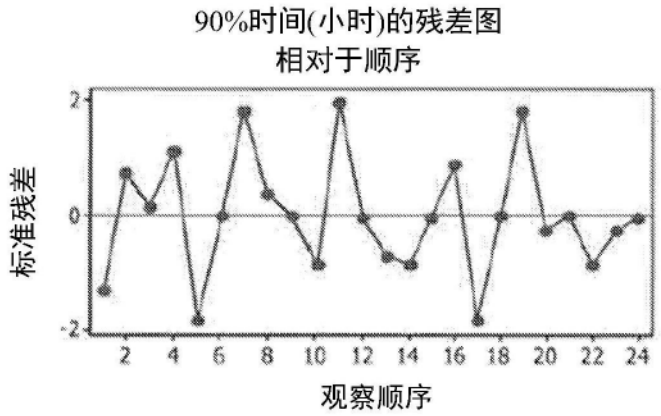

90%时间(小时)的残差图
相对于顺序
标准残差
观察顺序
2
0
-2
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24

图4D

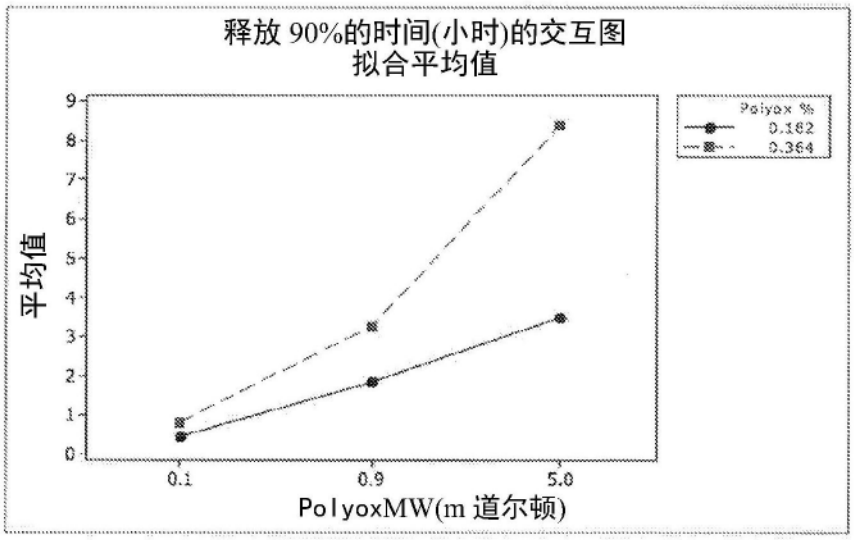

释放 90%的时间(小时)的交互图
拟合平均值
平均值
PolyoxMW(m 道尔顿)
Polyox %
0.182
0.364
0.1
0.9
5.0

图5

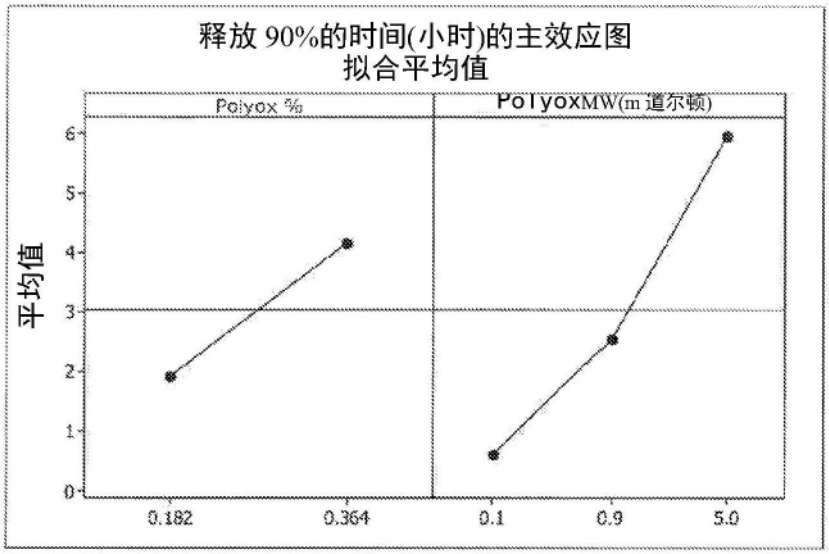

释放 90%的时间(小时)的主效应图
拟合平均值
Polyox %
PolyoxMW(m 道尔顿)
平均值
0
1
2
3
4
5
6
0.182
0.364
0.1
0.9
5.0

图6

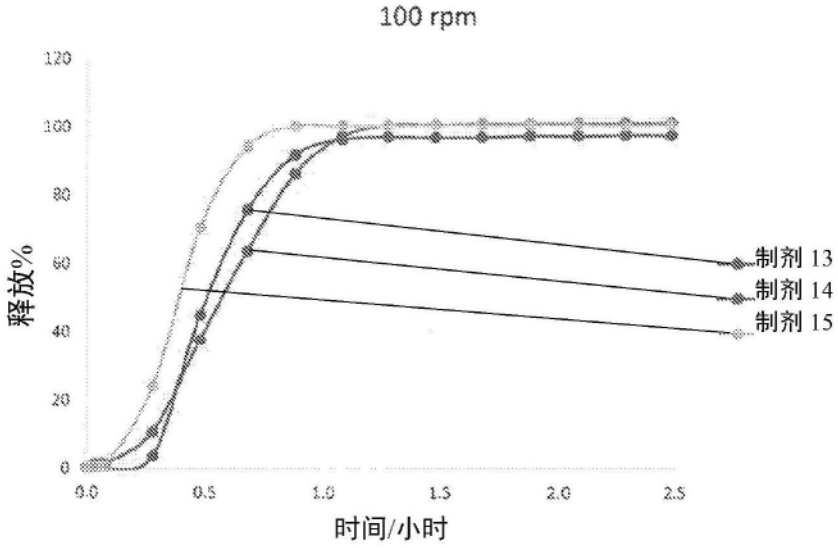

100 rpm
释放%
0
20
40
60
80
100
120
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
时间/小时
制剂 13
制剂 14
制剂 15

图7

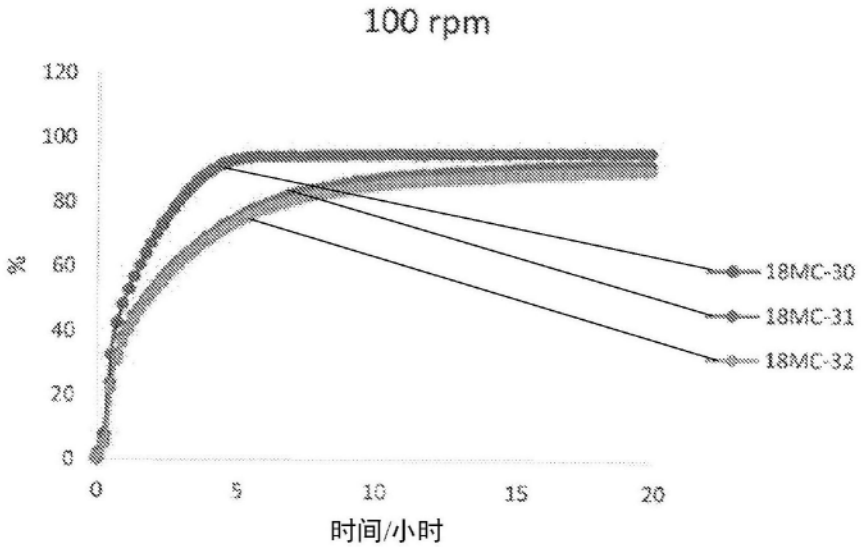

100 rpm
120
100
80
%
60
40
20
0
0
5
10
15
20
时间/小时
18MC-30
18MC-31
18MC-32

图8

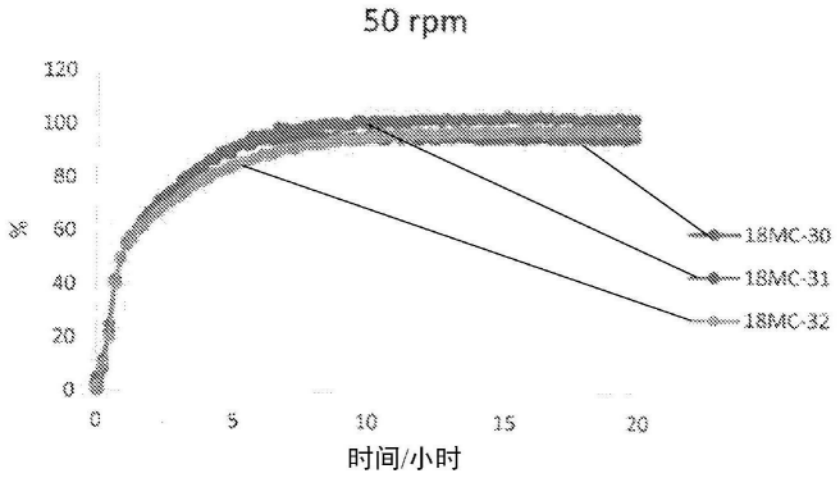

50 rpm
120
100
80
%
60
40
20
0
0
5
10
15
20
时间/小时
18MC-30
18MC-31
18MC-32

图9

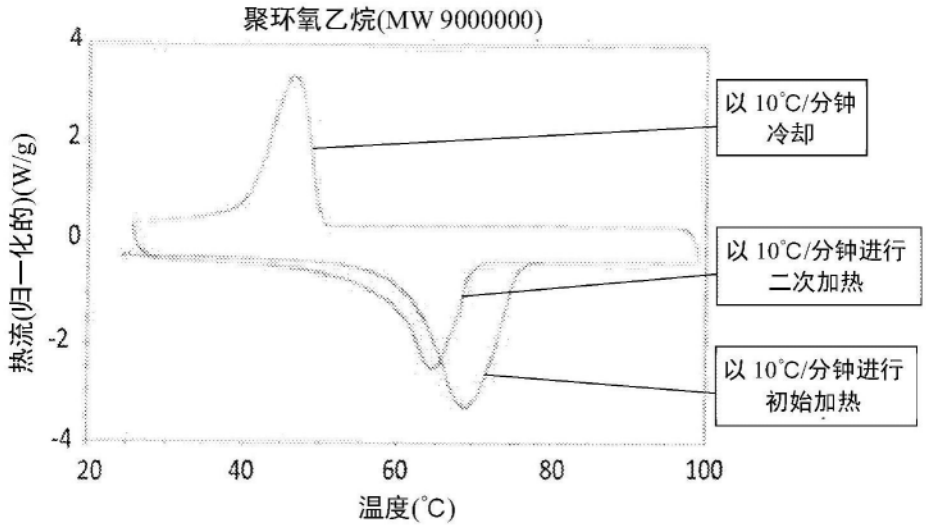

聚环氧乙烷(MW 9000000)
热流(归一化的)(W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟
冷却
以 10°C/分钟进行
二次加热
以 10°C/分钟进行
初始加热

图10

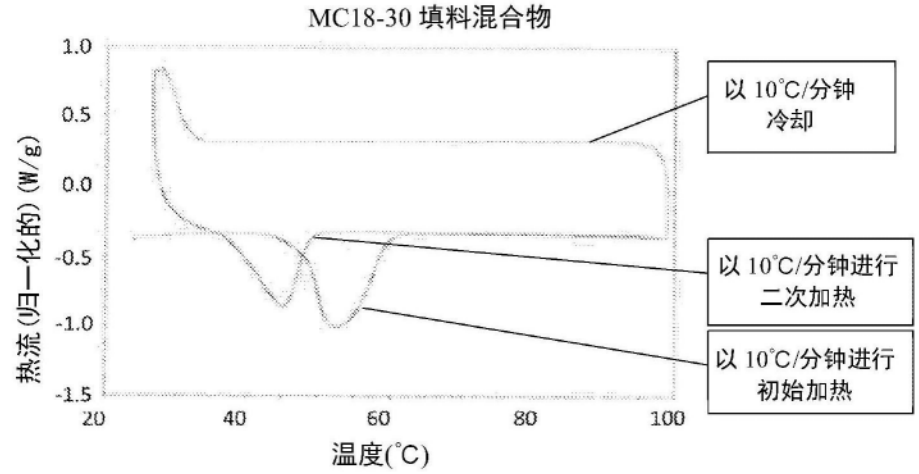

MC18-30 填料混合物
热流 (归一化的) (W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟
冷却
以 10°C/分钟进行
二次加热
以 10°C/分钟进行
初始加热

图11

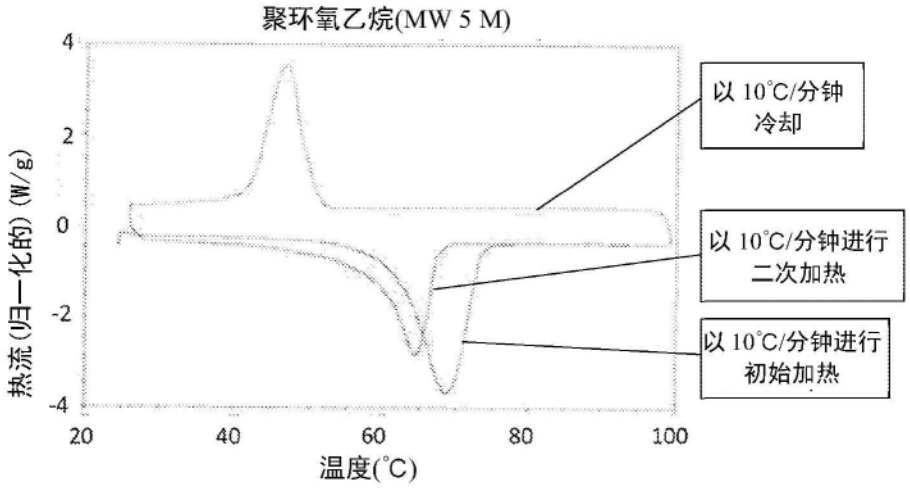

聚环氧乙烷(MW 5 M)
热流(归一化的)(W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟
冷却
以 10°C/分钟进行
二次加热
以 10°C/分钟进行
初始加热

图12

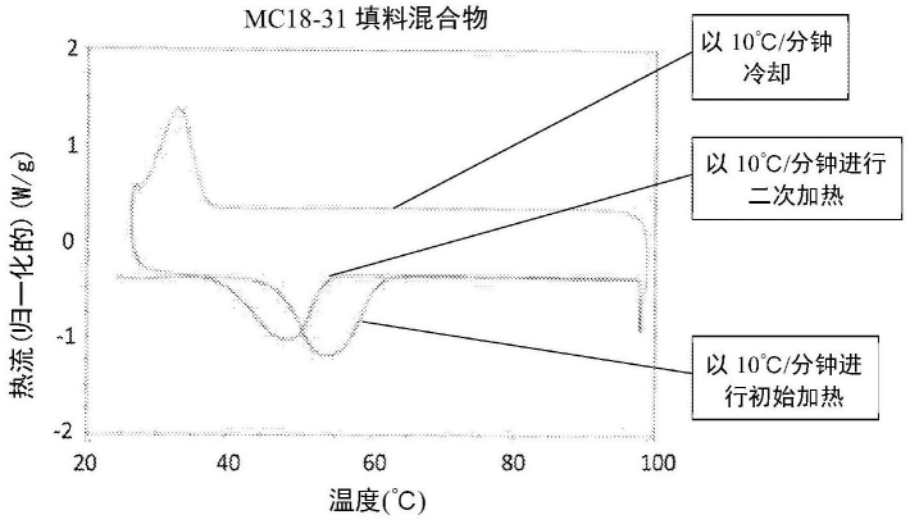

MC18-31 填料混合物
热流(归一化的)(W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟
冷却
以 10°C/分钟进行
二次加热
以 10°C/分钟进
行初始加热

图13

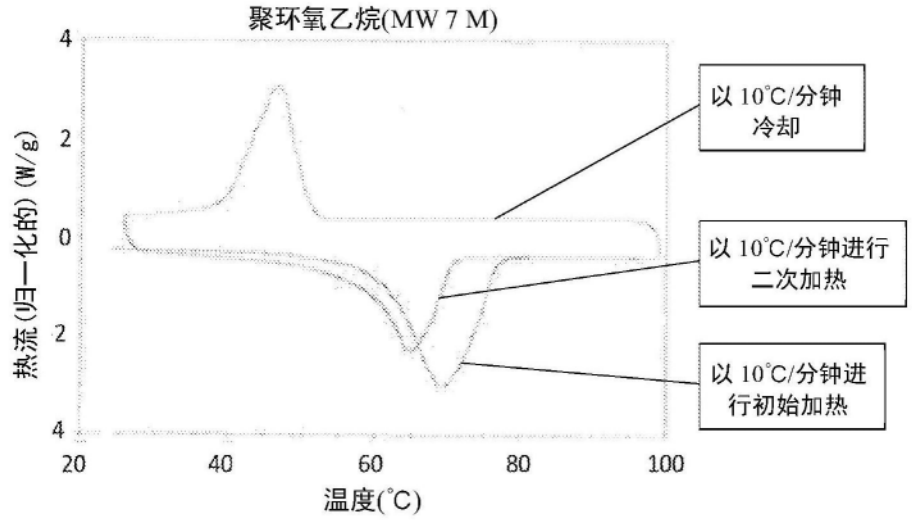

聚环氧乙烷(MW 7 M)
热流(归一化的)(W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟冷却
以 10°C/分钟进行二次加热
以 10°C/分钟进行初始加热

图14

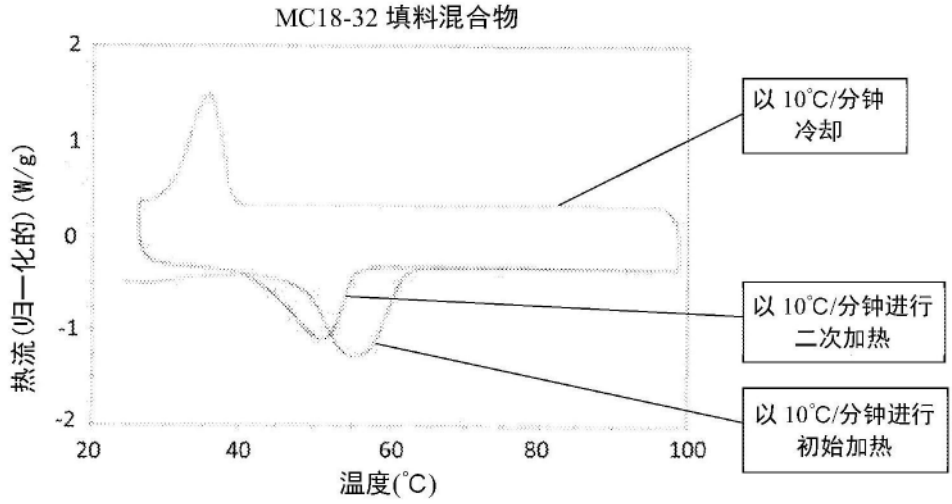

MC18-32 填料混合物
热流(归一化的)(W/g)
温度(°C)
以 10°C/分钟冷却
以 10°C/分钟进行二次加热
以 10°C/分钟进行初始加热

图15