



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102940887 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 27

(21) 申请号 201210499255. 8

(22) 申请日 2006. 03. 06

(30) 优先权数据

60/659, 679 2005. 03. 08 US

(62) 分案原申请数据

200680014012. 3 2006. 03. 06

(71) 申请人 班纳制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 纳奇阿潘·奇丹巴拉姆

阿基尔·法特米

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 金小芳

(51) Int. Cl.

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

药物组合物及其制备方法、以及含有填充物的软胶囊

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物及其制备方法、以及含有填充物的软胶囊。该药物组合物可以以液体形式施用或者可用于制备胶囊。所述组合物包含一种或多种活性剂的盐以及去离子剂。所述去离子剂使所述的活性剂的盐发生部分去离子化(中和), 从而提高了弱酸性、弱碱性或两性活性剂的盐的生物利用度并降低了聚乙二醇(PEG) 酯的量。

1. 一种药物组合物,该药物组合物包含
 - (a) 一种或者多种弱酸性或弱碱性药物活性剂的盐 ;以及
 - (b) 去离子剂,该去离子剂的量为使得相对于每摩尔所述活性剂为约 0.2 至 1.0 摩尔当量的所述盐部分去离子化。
2. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述药物活性剂选自治疗用活性剂、诊断剂和预防剂。
3. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述去离子剂选自氢离子和氢氧根离子。
4. 权利要求 1 所述的组合物,还包含聚乙二醇。
5. 权利要求 4 所述的组合物,其中所述聚乙二醇的量为约 10 重量 % 至约 80 重量 %。
6. 权利要求 4 所述的组合物,其中所述聚乙二醇为分子量在 300 和 1500 之间的一种或者多种聚乙二醇。
7. 权利要求 1 所述的组合物,还包含水。
8. 权利要求 7 所述的组合物,其中所述水的量为约 1 重量 % 至约 18 重量 %。
9. 权利要求 1 所述的组合物,还包含一种或多种赋形剂。
10. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述赋形剂选自增塑剂、结晶抑制剂、润湿剂、增容剂、增溶剂、生物利用度增强剂、溶剂、染料、防腐剂、表面活性剂及它们的组合。
11. 权利要求 10 所述的组合物,其中所述增溶剂选自甘油、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇及它们的组合。
12. 权利要求 10 所述的组合物,其中所述增溶剂的量为约 1 重量 % 至约 10 重量 %。
13. 一种制备权利要求 1-12 中任意一项所述组合物的方法,包括将一种或者多种弱酸性或弱碱性药物活性剂的盐与去离子剂在合适的温度下混合。
14. 权利要求 13 所述的方法,其中所述组合物还包含聚乙二醇。
15. 权利要求 13 所述的方法,其中所述组合物还包含水。
16. 权利要求 13 所述的方法,其中所述合适的温度为约 50℃ 至约 70℃。
17. 一种含有填充物的软胶囊,其中所述填充物包含 :
 - (a) 一种或者多种弱酸性或弱碱性药物活性剂的盐 ;以及
 - (b) 去离子剂,该去离子剂的量为使得相对于每摩尔所述活性剂为约 0.2 至 1.0 摩尔当量的所述盐部分去离子化。
18. 权利要求 17 所述的胶囊,其中所述药物活性剂选自治疗用活性剂、诊断剂和预防剂。
19. 权利要求 17 所述的胶囊,其中所述去离子剂选自氢离子和氢氧根离子。
20. 权利要求 17 所述的胶囊,还包含聚乙二醇。
21. 权利要求 20 所述的胶囊,其中所述聚乙二醇的量为约 10 重量 % 至约 80 重量 %。
22. 权利要求 20 所述的胶囊,其中所述聚乙二醇为分子量在 300 和 1500 之间的一种或者多种聚乙二醇。
23. 权利要求 17 所述的胶囊,还包含水。
24. 权利要求 23 所述的胶囊,其中所述水的量为约 1 重量 % 至约 18 重量 %。
25. 权利要求 17 所述的胶囊,还包含一种或多种赋形剂。
26. 权利要求 25 所述的胶囊,其中所述赋形剂选自增塑剂、结晶抑制剂、润湿剂、增容

剂、增溶剂、生物利用度增强剂、溶剂、pH 调节剂、染料、防腐剂、表面活性剂及它们的组合。

27. 权利要求 26 所述的胶囊,其中所述增溶剂选自甘油、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇及它们的组合。

28. 权利要求 26 所述的胶囊,其中所述增溶剂的量为约 1 重量 % 至约 10 重量 %。

药物组合物及其制备方法、以及含有填充物的软胶囊

[0001] 本专利申请是申请号为 200680014012.3、申请日为 2006 年 3 月 6 日、发明名称为“用于提高药物制剂溶解性的溶剂体系”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明属于被囊封在软明胶胶囊内的填充物的技术领域。

[0003] 本申请要求 2005 年 3 月 8 日提交的 U. S. S. N. 60/659,679 的优先权。

背景技术

[0004] 多年来,填充型一体式软明胶胶囊(“软胶囊”)被广泛用于囊封一些消耗品,例如,维生素和存在于液体赋形剂或载体中的药物。因为软胶囊具有完全不同于两节式硬壳胶囊的性质,所以软胶囊更能够保留住液体填充物。

[0005] 不是所有的液体都可以被封装在软胶囊内。通常,软胶囊内不能封装含水量多于约 20 重量%的液体,这是因为水往往会溶解明胶壳。诸如丙二醇、甘油、低分子量的醇类、酮类、酸类、胺类和酯类的其它溶剂在一定程度上均有可能降解或溶解明胶壳。

[0006] 软胶囊对 pH 也有些敏感,一般要求被囊封的液体的 pH 为约 2.5 到约 7.5。强酸性液体可能会使明胶水解,导致渗漏,而碱性液体则可能会使明胶鞣质化,导致明胶壳的溶解性降低。

[0007] 通常,药物液体以粘性溶液的形式或者以悬浮液的形式被封装在软胶囊内。在药学上,悬浮液是不太令人满意的,这是因为在制造过程中它们可能会沉淀,从而导致产品的均匀性较差。与此形成对比的是,对于在一个批次中得到最佳的“内容物均匀性”而言,溶液提供了最好的液态形式。另外,与悬浮液相比,溶液通常能够使活性剂的吸收更快更均匀。

[0008] 然而,很难得到合适的软胶囊溶液。一个限制因素是大小。许多药物制剂所需的溶剂的体积太大,从而不能生产出足够小的可供患者服用的软胶囊。溶剂还必须具有足够的溶剂化能力,以便溶解大量的药物制剂,从而制得浓缩溶液,并且该溶剂不会溶解明胶壳、不会使明胶壳水解或使明胶壳鞣质化。

[0009] 对于在软胶囊内使用的药物制剂浓缩溶液已经有所描述。大部分的这些体系涉及使游离态药物制剂发生原位离子化,从而形成相应的盐。例如,Yu 等人的美国专利 No. 5,360,615 公开了一种用于提高酸性、碱性或两性药物制剂的溶解性的溶剂体系。该溶剂体系包含聚乙二醇、离子化试剂和水。离子化试剂起到了使游离态药物制剂发生部分离子化的作用。Sawyer 等人的美国专利 No. 6,383,515、美国专利申请公开 No. 2002/0187195 和美国专利申请公开 No. 2001/0007668 公开了一种适于填充到软胶囊内的含有药剂的可药用的溶液,该溶液含有聚合物(例如,聚乙二醇)和具有三个或更多个碳原子的化合物的酸式盐(例如,丙酸钠)。所述盐有助于在不依靠使用强酸或强碱的条件下使药剂离子化。Berthel 等人的美国专利 No. 6,689,382 公开了一种适于填充到软胶囊内的药物配方,该配方包含:(a) 治疗有效量的非甾体抗炎药物(NSAID);和(b) 溶剂体系,其包含 40 重量%到 60 重量%的聚氧乙烯醚、15 重量%到 35 重量%的甘油和 15 重量%到 35 重量%的水。

在 NSAID 具有羧基或者酸性官能团的情况下,所述溶剂体系还包含氢氧根离子。Shelley 等人的美国专利 No. 5, 505, 961 公开了一种方法,该方法用于提高单独使用的或者与其它药物活性剂组合使用的对乙酰氨基苯酚的溶解性,从而形成用于囊封在软胶囊内的澄清溶液。该方法包括将对乙酰氨基苯酚溶解于由丙二醇、聚乙二醇、水、聚乙烯吡咯烷酮和乙酸钠(或乙酸钾)所形成的混合物中。

[0010] 以上所述的方法都涉及将游离态的药物制剂转变为其相应的盐。在游离态的药物制剂为酸性的情况下,其形成的阴离子可以与填充物内的聚乙二醇反应生成聚乙二醇酯,因此会使可用的药物制剂的量减少。

[0011] 人们需要一种可以被封装在软胶囊内的、含有药剂的溶剂体系,其中 PEG 酯的形成被减少到最少。

[0012] 因此,本发明的目的是提供一种用于药物制剂的稳定的溶剂体系,该溶剂体系适于被囊封在软胶囊内,其中 PEG 酯的形成被减少到最少。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明涉及液态和半固态的药物组合物,该药物组合物可以以液体形式施用或者可用于制备胶囊。所述组合物包含一种或多种活性剂的盐、以及相对于每摩尔活性剂为 0.2 摩尔当量至 1.0 摩尔当量的去离子剂。该组合物的 pH 值被调节到 2.5 至 7.5 的范围内。去离子剂使活性剂的盐发生部分去离子化(中和),从而提高了弱酸性、弱碱性或两性活性剂的盐的生物利用率并减少了聚乙二醇(PEG)酯的量。

[0015] 发明详述

[0016] I. 组合物

[0017] A. 填充物

[0018] 1. 待配制的药物

[0019] 配制物可以含有任何治疗剂、诊断剂、预防剂或营养剂。示例性的药剂包括(但不限于):兴奋剂、镇痛剂、麻醉剂、平喘剂、抗关节炎药、抗癌剂、抗胆碱能剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗糖尿病药、止泻药、止吐剂、驱虫剂、抗组胺剂、抗高血脂药、抗高血压药、抗感染药、抗炎药、抗偏头痛药、抗肿瘤药、抗帕金森病药、止痒剂、抗精神病药、退热药、镇痉剂、抗结核药、抗溃疡药、抗病毒剂、抗焦虑剂、食欲抑制剂(食欲减退剂)、治疗注意力缺陷障碍及注意力缺陷多动障碍的药物、心血管类药物(包括钙离子通道阻断剂、防心绞痛药、中枢神经系统(“CNS”)药、 β -受体阻断剂和抗心律失常剂)、中枢神经系统兴奋剂、利尿剂、遗传物质、激素阻滞剂(hormonolytics)、催眠药、降血糖药、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、麻醉品拮抗剂、尼古丁、营养剂、副交感神经阻滞剂、多肽类药物、精神兴奋剂、镇静剂、催涎剂、类固醇、戒烟剂、类交感神经药、镇定剂、血管舒张剂、 β -受体激动剂和宫缩抑制剂。

[0020] 根据可形成盐的弱酸性、弱碱性或者两性类分子所具有的结构来选择第一组药物。含有酸性或碱性官能团(例如,胺基、亚胺基、咪唑基、胍基、哌啶基、吡啶基、季铵或者其它碱性基团;或者羧基、磷酸基、酚基、硫酸基、磺酸基或其它酸性基团)的任何药物都可以与去离子剂反应。

[0021] 含有酸性或者碱性官能团、并由此可转变为在上述配制物中使用的相应的盐的一些特效药物包括(但不限于):对乙酰氨基苯酚、阿司匹林、阿仑膦酸、阿洛司琼、金刚胺、氨氯地平、阿那格雷、阿加曲班、阿托莫西汀、阿托伐他汀、脱水阿奇霉素、巴柳氮、溴隐亭、安

非他酮、坎德萨坦、卡铂、头孢曲松、克拉维酸、克林霉素、西咪替丁、去氢胆酸、右哌甲酯、双氯芬酸、双环胺、二氟尼柳、地尔硫草、多奈哌齐、多柔比星、多塞平、表阿霉素、依托度酸、利尿酸、非诺洛芬、氟西汀、氟比洛芬、呋塞米、吉非贝齐、安他乐、布洛芬、丙咪嗪、吡哌美辛、酮洛芬、左甲状腺素、马普替林、氯苯甲嗪、美沙酮、哌甲酯、米诺环素、米托蒽醌、莫西沙星、霉酚酸、萘普生、尼氟灭酸、氧氟沙星、舒丹、泮托拉唑、帕罗西汀、培高利特、普拉克索、苯妥英、普伐他汀、丙磺舒、雷贝拉唑、利塞膦酸、视黄酸、罗匹尼罗、司来吉兰、舒林酸、坦洛新、替米沙坦、特比萘芬、茶碱、替鲁膦酸、亭扎肝素、替卡西林、托美丁、丙戊酸、水杨酸、司维拉姆、齐拉西酮、唑来膦酸、醋奋乃静、沙丁胺醇、阿莫曲坦、阿米替林、苯丙胺、阿曲库铵、倍氯米松、苯扎托品、比哌立登、波生坦、溴苯醇胺、溴苯那敏、卡比沙明、咖啡因、卡培他滨、卡麦角林、西替利嗪、氯环嗪、氯苯那敏、氯苄醚胺、氯丙嗪、西酞普兰、克拉维酸钾、环丙沙星、氯马斯汀、克罗米芬、可乐定、氯吡格雷、可待因、赛克利嗪、环苯扎林、赛庚啶、地拉韦定、安非拉酮、双丙戊酸、地昔帕明、右哌甲酯、右溴苯那敏、右氯苯那敏、右旋氯化物(Dexchlor)、右旋苯异丙胺、硫酸右旋苯丙胺、右美沙芬、五氟尼柳(Fiflunisal)、甲硫酸二苯甲哌、苯海拉明、多拉司琼、多西拉敏、依诺肝素、麦角胺、埃梯皮纳姆(Ertepenem)、依普萨坦、依地普仑、埃索美拉唑、非诺多泮、芬太尼、非索非那定、氟灭酸、氟伐他汀、氟奋乃静、氟替卡松、福辛普利、夫罗曲坦、加巴喷丁、加兰他敏、加替沙星、吉西他滨、氟哌啶醇、透明质酸酯、氢可酮、羟氯喹、莨菪碱、伊马替尼、亚胺培南、异丙基阿托品、赖诺普利、亮丙瑞林、左丙氧芬、氯沙坦、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美沙拉秦、美喷酯、哌替啶、美芬丁胺、美沙利明(Mesalimine)、美索达嗪、硫酸奥西那林、二甲双胍、甲吡吩嗪、甲东莨菪碱、美西麦角、美托洛尔、甲硝唑、米贝拉地、孟鲁司特、吗啡、莫米松、那拉曲坦、奈非那韦、去甲替林、那可丁、布酚宁、奥美拉唑、奥芬那君、奥斯他韦、奥昔布宁、罂粟碱、喷他佐辛、苯甲曲秦、芬特明、吡格列酮、匹罗卡品、丙氯拉嗪、美吡拉敏、噻硫平、雷尼替丁、酒石酸卡巴拉汀、罗格列酮、沙美特罗、舍曲林、索他洛尔、舒马普坦、三唑巴坦、他克莫司、他莫西芬、噻氯匹定、托吡酯、托特罗定、曲普瑞林、曲吡那敏、曲普利啶、曲马朵、托氟沙星、熊去氧胆酸、丙嗪、右丙氧芬、普洛萘尔、伪麻黄碱、美吡拉敏、奎尼丁、羟丁酸钠、舍莫瑞林、他克莫司、梯格西洛伊德(Tegaseroid)、特立帕肽、托特罗定、双羟萘酸曲普瑞林、东莨菪碱、文拉法辛、扎那米韦、氨基己酸、氨基水杨酸、氢吗啡酮、苯氧丙酚胺、左啡诺、异芳芥、萘啶酸和对氨基水杨酸。

[0022] 2. 去离子剂

[0023] 去离子剂是通过使一种或多种药物活性剂的盐发生部分去离子化(中和)来发挥作用的。当活性剂为弱酸强碱盐时,去离子剂优选为氢离子类物质。当活性剂为弱碱强酸盐时,去离子剂优选为氢氧根离子类物质。去离子剂的量优选为 0.2 至 1.0 摩尔当量/摩尔药物活性剂。

[0024] 可用作本文所述的去离子剂的示例性氢离子类物质包括(但不限于):盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、富马酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、柠檬酸、苹果酸、醋酸、丙酸、丙酮酸、丁酸和乳酸。

[0025] 可用作本文所述的去离子剂的示例性氢氧根离子类物质包括(但不限于):金属氢氧化物,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化铝和氢氧化镁。

[0026] 为了调节填充组合物的 pH,可以加入其它酸或碱。在优选的实施方案中,填充组合物的 pH 为约 2.5 到约 7.5。

[0027] 3. 赋形剂

[0028] 可以使用可药用的载体来制备所述的配制物,其中所述载体由这样的物质构成:该物质被认为是安全有效的,并且可以对人施用而不会引起不希望的生物副作用或者发生有害的相互作用。所述载体是指药物配制物中存在的除了活性成分之外的其它所有组分。在本文中通用的“载体”包括(但不限于):增塑剂、结晶抑制剂、润湿剂、增容剂、增溶剂、生物利用度增强剂、溶剂、pH 调节剂及它们的组合。

[0029] 在优选的实施方案中,聚乙二醇和水的混合物被用作活性剂的盐和去离子剂的溶剂。聚乙二醇的量为约 10 重量%至约 80 重量%。水的量为约 1 重量%至 18 重量%。聚乙二醇的分子量在 300 至 1500 之间。其它合适的溶剂包括表面活性剂以及聚乙二醇的共聚物。可任选的是,可以加入甘油、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或者丙二醇(PPG)来提高药剂的溶解性。

[0030] B. 用于壳的组合物

[0031] 1. 明胶

[0032] 明胶是胶原蛋白的部分水解产物。明胶分为 A 型明胶或者 B 型明胶。A 型明胶衍生自胶原蛋白的酸水解过程,而 B 型明胶衍生自胶原蛋白的碱水解过程。传统上,牛骨和牛皮被用作制造 A 型明胶和 B 型明胶的原料,而猪皮则被广泛用于制造 A 型明胶。一般来说,酸处理法明胶比平均分子量与之相同的碱处理法明胶能够形成更强的凝胶。

[0033] 2. 用于壳的其它添加剂

[0034] 其它合适的用于壳的添加剂包括增塑剂、遮光剂、着色剂、保湿剂、防腐剂、矫味剂、以及缓冲盐和缓冲酸。

[0035] 增塑剂是添加到明胶中、从而使所得物质更柔软且更有挠性的化学试剂。合适的增塑剂包括甘油、山梨醇溶液(为山梨醇和山梨聚糖的混合物)以及其它的多羟基醇(例如丙二醇和麦芽糖醇)、或者它们的组合。

[0036] 当被囊封的活性剂为光敏性时,使用遮光剂来使胶囊壳不透明。合适的遮光剂包括二氧化钛、氧化锌、碳酸钙及它们的组合。

[0037] 为了达到适应市场以及辨认/区分产品的目的,可以使用着色剂。合适的着色剂包括合成的及天然的染料、以及它们的组合。

[0038] 可以使用保湿剂来抑制软胶囊内存在的水的活性。合适的保湿剂包括甘油和山梨醇,它们通常是增塑剂组合物的组分。由于干燥的、被适当储存的软胶囊内的水的活性较低,所以由微生物产生的最大风险来自霉菌和酵母菌。因此,可以向胶囊壳中加入防腐剂。合适的防腐剂包括对羟基苯甲酸的烷醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和庚醇)酯(总称为“对羟基苯甲酸酯类”),或者对羟基苯甲酸的烷醇酯的组合。

[0039] 矫味剂可以用于掩盖填充配制物的令人厌恶的气味和味道。合适的矫味剂包括合成的和天然的矫味剂。由于存在可使明胶发生交联的醛类而使得矫味剂的使用可能有问题。因此,可以将缓冲盐和缓冲酸与含有醛类的矫味剂联合使用,从而抑制明胶的交联反应。

[0040] II. 制造方法

[0041] A. 填充物

[0042] 在 50℃至 70℃的温度下,通过将药剂(例如,药物的盐)、去离子剂、水和聚乙二醇

混合来制备填充物。使用合适的凝胶聚集体(gel mass)将所得到的溶液囊封起来。药剂的量为约 10 重量%至约 50 重量%。去离子剂的量为约 0.2 摩尔 / 摩尔药剂至 1.0 摩尔 / 摩尔药剂。水的量为约 1 重量%至约 20 重量%，聚乙二醇的量为约 10 重量%至约 80 重量%。可任选的是，丙二醇和 / 或聚乙烯吡咯烷酮的量为约 1%至约 10%。

[0043] B. 凝胶聚集体

[0044] 软胶囊的胶囊壳的主要成分是明胶、增塑剂和经纯化的水。以重量 / 重量计，典型的凝胶配制物含有 40%至 50%的明胶、20%至 30%的增塑剂和 30%至 40%的经纯化的水。大部分的水随后在胶囊干燥过程中失去。通过冷熔处理或者通过热熔处理来使所述的多种成分混合，从而形成熔融态的明胶聚集体(gelatin mass)。将如此制得的凝胶聚集体转移到经预热的温度受控的夹套式收集器中，在该收集器中，使明胶聚集体在 50℃至 60℃的条件下老化直到可用于进行囊封为止。

[0045] 1. 冷熔处理

[0046] 冷熔处理涉及将明胶与增塑剂和冷水混合，然后将所得混合物转移至经夹套加热的收集器中。一般来说，在环境温度(18℃至 22℃)下将明胶加入增塑剂中。将所得混合物在真空条件下蒸煮(57℃至 95℃)15 分钟至 30 分钟，从而得到均匀的被脱去气体的凝胶聚集体。可以在凝胶制造过程中的任何时刻向上述凝胶聚集体中加入用于壳的其它添加剂，或者可以使用高扭矩搅拌器将用于壳的其它添加剂加入到制好的凝胶聚集体中。

[0047] 2. 热熔处理

[0048] 热熔处理是通过以下过程实现的：在温和的搅拌条件下将明胶加入到经预热(60℃至 80℃)的增塑剂与水的混合物中，并搅拌所得混合物直至其完全熔融。虽然热熔处理比冷熔处理更快，但是对热熔处理进行控制的精确性较差，而且热熔处理易于起泡和起尘。

[0049] C. 软胶囊

[0050] 通常，采用旋转模具囊封工艺来制造软胶囊。通过重力作用或者通过变容真空泵将凝胶聚集体供入到两个经加热(48℃至 65℃)的计量装置中。该计量装置控制进入到被冷却(10℃至 18℃)的旋转浇铸转筒中的凝胶的流量。当所浇铸的凝胶聚集体开始与转筒的表面接触时，便形成带状物。

[0051] 所述带状物被输送经过一系列导辊，并位于注射楔部和胶囊形成模具之间。将食品级的润滑油施加到带状物上，从而降低其粘性，并有利于其转移。合适的润滑油包括矿物油、中等链长的甘油三酯和大豆油。通过重力作用将填充配制物供入到囊封机内。在优选的实施方案中，软胶囊的表面具有印刷物，从而用于可任选地识别被囊封的药剂和 / 或剂量。

[0052] III. 使用方法

[0053] 所述软胶囊可用于囊封范围广泛的药物活性剂、营养剂和个人保健产品。软胶囊可以通过对患者进行口服给药来释放其中的药物活性剂。

实施例

[0054] 在以下实施例中，可以在 50℃至 70℃的温度下，通过混合一种或多种药物活性剂的盐、去离子剂、水和聚乙二醇来制备填充物。可以使用合适的凝胶聚集体将所得到的溶液囊封在软胶囊内。

[0055] 实施例 1. 萘普生钠与作为去离子剂的乙酸

[0056] 填充物：

[0057]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
乙酸	3.00
PVP	1.85
PEG 400	62.30
水	7.40

[0058] 实施例 2. 萘普生钠与作为去离子剂的柠檬酸

[0059] 填充物：

[0060]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
柠檬酸	4.75
PVP	1.85
PEG 400	60.50
水	7.40

[0061] 实施例 3. 萘普生钠与作为去离子剂的盐酸

[0062] 填充物：

[0063]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
盐酸	4.72
PVP	1.85
PEG 400	63.52
水	7.40

[0064] 实施例 4. 萘普生钠与作为去离子剂的乙酸

[0065] 填充物：

[0066]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
乙酸	3.00
PVP	1.85
PEG 400	31.15
水	7.40
PEG 600	31.15

[0067] 实施例 5. 萘普生钠与作为去离子剂的柠檬酸

[0068] 填充物：

[0069]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
柠檬酸	4.75
PVP	1.85
PEG 400	30.25
水	7.40
PEG 600	30.25

[0070] 实施例 6. 萘普生钠与作为去离子剂的盐酸

[0071] 填充物：

[0072]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.50
盐酸	4.72
PVP	1.85
PEG 400	30.25

水	7.40
PEG 600	30.25

[0073] 实施例 7. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0074] 填充物：

[0075]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	27.50
乳酸	5.27
丙二醇	2.00
PEG 400	64.64
水	0.60

[0076] 实施例 8. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0077] 填充物：

[0078]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.00
乳酸	0.24M 至 0.35M
丙二醇	2.00
PEG 600	足量

[0079] 实施例 9. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0080] 填充物：

[0081]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.00
乳酸	5.00
丙二醇	2.00
PEG 600	61.2
PEG 1000	6.80

[0082] 实施例 10. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0083] 填充物：

[0084]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.00
乳酸	5.00
丙二醇	2.00
PEG 600	51.00
PEG 1000	17.00

[0085] 实施例 11. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0086] 填充物：

[0087]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.00
乳酸	5.00
丙二醇	2.00
PEG 600	34.00
PEG 1000	34.00

[0088] 实施例 12. 萘普生钠与作为去离子剂的乳酸

[0089] 填充物：

[0090]

<u>成分</u>	<u>% (重量)</u>
萘普生钠	25.00
乳酸	5.00
丙二醇	2.00
PEG 600	17.00
PEG 1000	51.00

[0091] 应该理解的是, 本文所公开的发明不限于所述的特定的方法、方案和试剂, 它们可

以变化。还应该理解的是,本文所用的术语仅仅是为了描述特定的实施方案,而无意于限定本发明的范围,本发明的范围仅由所附的权利要求来限定。

[0092] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语均与本发明所属领域的技术人员一般所理解的意义相同。虽然在本发明的实践或试验中可以使用任何与本文所述相同或相当的方法和材料,但是优选的方法、装置和材料如本文所述。本文中所引用的专利申请公开及其中所引用的材料以引用方式明确地并入本文。但是,无论如何,不能将这种引用解释成本申请人或发明人承认本发明不是先于在先发明而完成的。