



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101360485 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 17

(21) 申请号 200680045727. 5

代理人 丁业平 张天舒

(22) 申请日 2006. 10. 26

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/48 (2006. 01)

60/730, 406 2005. 10. 26 US

A61K 31/192 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/196 (2006. 01)

2008. 06. 05

A61K 31/554 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2006/042177 2006. 10. 26

W0 03086392 A2, 2003. 10. 23, 说明书第 50-53 页, 实施例 3, 5, 7.

(87) PCT申请的公布数据

CN 1516601 A, 2004. 07. 28, 说明书第 51-55 页, 实施例 5 和 7.

W02007/050975 EN 2007. 05. 03

CN 1399542 A, 2003. 02. 26, 说明书第 4 页第 3-4 段, 第 5 页最后 1 段 - 第 6 页第 4 段, 实施例 1

(73) 专利权人 班纳制药公司

权利要求 1, 4, 14, 15.

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 卡鲁纳卡尔·苏库鲁

审查员 谢京晶

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

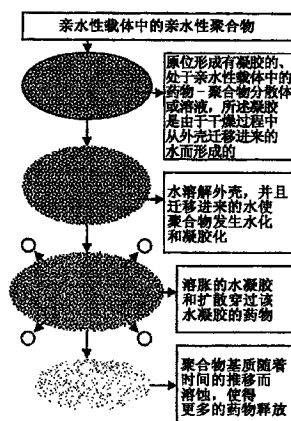
(54) 发明名称

作为胶囊填充物的基于亲水性载体的双重控释基质系统

(57) 摘要

本发明开发出适合封装于硬胶囊或软胶囊中的基于亲水性载体的双重控释基质系统。该基质为溶液或混悬液的形式,这使得可以更容易地对低剂量的化合物进行调配。所述基质包含两种用于对一种或多种药物活性剂进行控制释放的控速屏障。一级控速屏障包含亲水性载体,如高分子量和低分子量的聚乙二醇的组合物。一级控速屏障还可包含一种或多种可与亲水性载体混溶的溶剂。二级控速屏障包含溶解或分散于亲水性载体中的水凝胶形成性聚合物材料。在干燥过程中当水从外壳迁移到填充物中时,可以形成水凝胶,或者在胶囊壳溶解时,随着周围的水性介质与基质接触,也可以形成水凝胶。聚合物的水化以及随后聚合物材料的溶胀借助于药物扩散穿过水凝胶和/或水凝胶溶蚀的过程来控制药物的释放。对于可溶于亲水性介质的药物而言,该系统可以形成透明的控释液状凝胶。对聚合物基质的定性组成

和定量组成进行适当的选择,使得可以调控药物的释放曲线(包括两阶段药物释放曲线)最长达 24 小时。水凝胶形成性聚合物材料(其与水溶液接触后形成水凝胶,从而包含药物)的存在使药物更难从剂型中提取出来。这种特征可以有利于使包含易于滥用的药物的剂型被误用的情况得到抑制或达到最低程度。



1. 一种包含双重控释液态基质的胶囊,该基质包含:
 - (a) 一级控速屏障,其包含亲水性载体;
 - (b) 二级控速屏障,其包含溶解或分散于所述亲水性载体中的水凝胶形成性聚合物材料;和
 - (c) 治疗剂、预防剂或诊断剂,其溶解或分散于所述液态基质中,其中当所述液态基质与水性介质接触时,所述水凝胶形成性聚合物材料形成水凝胶,并且其中所述治疗剂、预防剂或诊断剂的释放为两阶段释放方式;
其中所述亲水性载体选自由聚乙二醇、聚氧乙烯(32)月桂酸甘油酯、聚氧乙烯(8)辛酸/癸酸甘油酯、四氢呋喃聚乙二醇醚和聚山梨醇酯及其组合组成的组;
其中所述水凝胶形成性聚合物材料选自由纤维素醚、交联的丙烯酸酯、海藻酸盐、瓜尔胶、黄原胶、角叉菜胶、羧甲基纤维素、高分子量的聚吡咯烷酮及其组合组成的组。
2. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述亲水性载体的量为所述基质的重量的10重量%至80重量%。
3. 如权利要求2所述的胶囊,其中所述亲水性载体的量为所述基质的重量的20重量%至60重量%。
4. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述亲水性载体还包含一种或多种与所述亲水性载体可混溶的溶剂。
5. 如权利要求4所述的胶囊,其中所述一种或多种可混溶的溶剂选自由甘油、丙二醇、乙醇、四氢呋喃聚乙二醇醚以及聚乙二醇(8)甘油酯组成的一组。
6. 如权利要求4所述的胶囊,其中所述一种或多种可混溶的溶剂的量为所述填充物的重量的0重量%至80重量%。
7. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述水凝胶形成性聚合物材料的量为所述基质的重量的3重量%至80重量%。
8. 如权利要求7所述的胶囊,其中所述水凝胶形成性聚合物材料的量为所述基质的重量的5重量%至50重量%。
9. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述治疗剂、预防剂和诊断剂选自: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;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、中枢神经系统药、 β -受体阻断剂和抗心律失常剂;利尿剂;遗传物质;激素阻滞剂;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;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;宫缩抑制剂;及其组合。
10. 如权利要求9所述的胶囊,其中所述兴奋剂为中枢神经系统兴奋剂。
11. 如权利要求9所述的胶囊,其中所述兴奋剂为精神兴奋剂。
12. 如权利要求9所述的胶囊,其中所述食欲抑制剂为食欲减退剂。
13. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述治疗剂、预防剂或诊断剂是易于滥用的药物。
14. 如权利要求1所述的胶囊,其中所述胶囊选自由软明胶胶囊、硬明胶胶囊和非明胶

软胶囊组成的一组。

15. 如权利要求 1 所述的胶囊,其中所述药物活性剂的释放被调控最长达 24 小时。

16. 一种制造包含双重控释基质的胶囊的方法,该方法包括:将二级控速屏障和一种或多种治疗剂、预防剂或诊断剂分散于一级控速屏障中,从而形成前述权利要求中任意一项所限定的胶囊,其中所述的二级控速屏障包含水凝胶形成性聚合物材料,所述的一级控速屏障包含亲水性载体。

作为胶囊填充物的基于亲水性载体的双重控释基质系统

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2005 年 10 月 26 日提交的美国专利申请 No. 60/730, 406 的优先权。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及药物组合物领域,具体地说,本发明涉及控释药物组合物。

背景技术

[0004] 控释 (CR) 配制物可用于要求药物在延长的时间段内释放的情况中 (如由一种或多种速释系统重复、间歇性地给药的情况中)。控释药物传递系统用于:通过提供比速释剂型的情况更为一致和平稳的血药浓度来改善治疗反应。现有的 CR 剂型基于骨架片或包衣片或填充有包衣的药物颗粒或微粒的胶囊。然而,这些系统具有一些缺点,其包括药物含量缺乏均一性和均匀性,在药物剂量较低的情况下尤其是如此。此外,低剂量的化合物以及湿敏性化合物可能难于以粉末形式 (其是在制备片剂或填充粉末的硬明胶胶囊时通常所用的形式) 进行处理。

[0005] 控释配制物、特别是易于滥用的药物 (如类鸦片镇痛药) 的控释配制物可能容易被误用。目前可得的此类药物的缓释配制物 (其包含相对大量的期望在延长的时间段内从该配制物中释放的药物) 对于滥用者特别具有吸引力,这是因为通过将上述配制物压碎或磨碎可破坏所述的缓释作用。所得的材料 (即,压碎的配制物) 不能再控制药物的释放。然后,根据药物的不同,滥用者可能 (1) 吸入该材料、(2) 吞咽该材料或 (3) 将材料溶解于水中随后进行静脉注射。这样,配制物中所含的一定剂量的药物通过鼻腔或胃肠粘膜 (分别对应于鼻吸或吞咽) 立即被吸收,或者以团块的形式施用而进入体循环中 (对应于静脉注射)。这些滥用方法使相对较大剂量的药物迅速被生物利用,从而使滥用者产生“兴奋感”。由于可使用相对较简单的方法 (压碎、磨碎、咀嚼和 / 或溶解于水中) 将这种配制物转化为可滥用的形式,因此它们实际上对潜在的滥用者未产生阻止作用。

[0006] 人们需要可以更容易地对低剂量的化合物进行调配的液态控释组合物。

[0007] 人们还需要这样的控释配制物,其可以通过使药物更难从剂型中提取出来而使易于滥用的药物被误用的情况达到最低程度或得到抑制。

[0008] 因此,本发明的目的在于:提供用于低剂量药物配制物的双重控释液态基质及其制造方法。

[0009] 本发明的目的还在于:提供可以使易于滥用的药物被误用的情况达到最低程度或得到抑制的双重控释液态基质。

[0010] 发明概述

[0011] 已经开发出适合封装于硬胶囊或软胶囊中的基于亲水性载体的双重控释基质系统。该基质为溶液或混悬液的形式,这使得可以更容易地对低剂量的化合物进行调配。所述基质包含两种用于对一种或多种药物活性剂进行控制释放的控速屏障。一级控速屏障包含亲水性载体,如高分子量和低分子量聚乙二醇的组合物。一级控速屏障还可包含一种或

多种可与亲水性载体混溶的溶剂。二级控速屏障包含溶解或分散于亲水性载体中的水凝胶形成性聚合物材料 (hydrogel-forming polymeric material)。在干燥过程中当水从外壳迁移到填充物中时,可以形成水凝胶,或者在胶囊壳溶解时,随着周围的水性介质与基质接触,也可以形成水凝胶。聚合物的水化以及随后聚合物材料的溶胀借助于药物扩散穿过水凝胶和 / 或水凝胶溶蚀的过程来控制药物的释放。对于可溶于亲水性介质的药物而言,该系统可以形成透明的控释液状凝胶。对聚合物基质的定性组成和定量组成进行适当的选择,使得可以调控药物的释放曲线 (包括两阶段药物释放曲线) 最长达 24 小时。液态基质的使用使得与粉末的处理有关的问题 (即含量的均一性和均匀性问题) 最小化,并且不再需要在片剂或填充粉末的硬壳胶囊的制造中通常要求的有机溶剂。

[0012] 水凝胶形成性聚合物材料 (其与水溶液接触后形成水凝胶,从而包含药物) 使药物更难从剂型中提取出来。这种特征有利于使包含易于滥用的药物的剂型被误用的情况减少。

[0013] 附图简要说明

[0014] 图 1 示出双氯芬酸钠 (双氯芬酸钠%) 随时间 (小时) 的推移从基于亲水性载体的基质系统中释放的曲线。

[0015] 图 2 示出盐酸地尔硫革 (盐酸地尔硫革%) 随时间 (小时) 的推移从基于亲水性载体的基质系统中释放的曲线。

[0016] 图 3 示出布洛芬 (布洛芬%) 随时间 (小时) 的推移从基于亲水性载体的基质系统中释放的曲线。

[0017] 图 4 为示出药物从基于亲水性载体的基质中释放的机理的示意图。

[0018] 发明详述

[0019] 已经开发出适合封装在软明胶胶囊、非动物源软壳胶囊或填充液体的硬壳胶囊中的液态控释基质系统。所述基质包含溶解或分散于亲水性载体 (如高分子量聚乙二醇和低分子量聚乙二醇的组合物) 中的水凝胶形成性聚合物材料。

[0020] I. 双重控释基质

[0021] A. 定义

[0022] 如本文所用,“双重控释基质”是指包含一级控速屏障和二级控速屏障的基质,其中所述二级控速屏障溶解或分散在所述一级控速屏障中。所述一级控速屏障包含亲水性载体。所述二级控速屏障包含水凝胶形成性聚合物材料。在干燥过程中当水从外壳迁移到填充物中时,可以形成水凝胶,或者在胶囊壳溶解时,随着周围的水性介质与基质接触,也可以形成水凝胶。对聚合物基质的定性组成和定量组成进行适当的选择,使得可以调控药物的释放曲线 (包括两阶段药物释放曲线) 最长达 24 小时。

[0023] 如本文所用,“水凝胶”是指这样的材料,该材料在水中大幅度溶胀,并且根据粘度和分子量的不同,该材料随着时间的推移而缓慢溶解或溶蚀,但并不是水溶性的。

[0024] 如本文所用,“亲水性载体”是指一种或多种对水具有强烈亲和力的化合物。亲水性材料容易溶解在水中、与水混合或被水润湿。

[0025] 如本文所用,“两阶段释放曲线”是指具有两个不同的阶段或时期的药物释放曲线。

[0026] 如本文所用,“控释”是指这样的药物释放规律,其中对药物释放的时程特征和 / 或

位置特征进行选择,从而实现常规的剂型(如溶液)或速溶剂型无法提供的治疗目的或便利目的。延迟释放、延长释放和脉冲式释放以及它们的组合都是控释的类型。

[0027] B. 亲水性载体

[0028] 水凝胶形成性聚合物材料被溶解或分散于亲水性载体中。示例性的亲水性载体包括(但不限于):聚乙二醇;聚氧乙烯(32)月桂酸甘油酯(可得自 Abitech 公司,商品名为 ACCONON[®]M-44);聚氧乙烯(8)辛酸/癸酸甘油酯(可得自 Abitech 公司,商品名为 ACCONON[®]MC-8)和四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)。亲水性载体的量为填充物的重量的约 10 重量%至约 80 重量%,优选为约 20 重量%至约 60 重量%。亲水性载体还可包含一种或多种可混溶的溶剂,例如甘油(其重量为基质的重量的 0 至 10 重量%)、丙二醇(其重量为基质的重量的 0 至 20 重量%)、乙醇(其重量为基质的重量的 0 至 15 重量%)、四氢呋喃聚乙二醇醚(其重量为基质的重量的 0 至 80 重量%)、以及甘油辛酸/癸酸酯和辛酸/癸酸聚乙二醇(8)酯(caprylocaproyl macrogol-8,其重量为基质的重量的 0 至 50 重量%,可得自位于法国 Saint Priest 市的 Gattefosse S.A. 公司,商品名为 LABRASOL[®])。改变亲水性载体和水凝胶形成性聚合物材料的定性组成和定量组成,使得可以调控药物的释放曲线(包括两阶段药物释放曲线)最长达 24 小时。

[0029] C. 水凝胶形成性聚合物

[0030] 示例性的水凝胶形成性聚合物材料包括(但不限于):纤维素醚,优选不同粘度/分子量级别的羟丙甲纤维素,如可得自 DowChemical 公司的 HPMC K4M至K100M;交联的丙烯酸酯,如可得自 B.F. Goodrich 公司的 CARBOPOL[®];海藻酸盐;瓜尔胶或黄原胶;角叉菜胶;聚吡咯烷酮;羧甲基纤维素;及它们的混合物。如果活性剂是水溶性的,则将水凝胶形成性聚合物材料溶解于亲水性载体中。如果活性剂是水不溶性的,则将聚合物材料和药物一起分散于亲水性载体中。水凝胶形成性聚合物材料的量为基质的重量的约 3 重量%至约 80 重量%,优选为 5 重量%至 50 重量%。将药物加入水凝胶形成性聚合物材料中可防止药物受到机械性破坏,如防止受到碾磨、咀嚼或切削破坏,因此使误用情况得到抑制或达到最低程度。

[0031] D. 活性剂

[0032] 大部分治疗剂、预防剂和/或诊断剂均可被包封。用于形成本文所述组合物的示例性药剂包括(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、宫缩抑制剂及其组合。

[0033] 活性剂可以以中性酸或中性碱的形式或者以可药用的盐的形式施用。如本文所

用,“可药用的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸加成盐或碱加成盐而被改性。可药用的盐的例子包括(但不限于):碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱金属盐或有机盐;等等。可药用的盐包括:由(例如)非毒性的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的非毒性盐或季铵盐。例如,上述的常规非毒性盐包括:衍生自无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)的那些盐和由有机酸(如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、2-氨基戊二酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙基磺酸)制备的盐。

[0034] 化合物的可药用的盐可以通过常规的化学方法由具有碱性部分或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可以通过下述方法制备:使处于游离酸或游离碱形式的这些化合物与化学计量的合适的碱或酸在水中或有机溶剂中或以上两者的混合物中进行反应;通常,优选非水性介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。可列举的合适的盐可在文献 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, 第 704 页中找到。

[0035] E. 辅料

[0036] 可以使用可药用的辅料来制备所述的配制物,所述辅料由这样的物质构成: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。所述辅料是指药物配制物中存在的除了活性成分和控速用化合物之外的其它所有组分。在本文中概括性使用的“辅料”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。

[0037] II. 胶囊壳组合物

[0038] A. 明胶胶囊

[0039] 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。胶囊可以被配制为硬明胶胶囊或软明胶胶囊。

[0040] B. 非明胶胶囊

[0041] 非明胶壳-角叉菜胶

[0042] 角叉菜胶是衍生自海藻的天然多糖亲水性胶体。它包括由重复的糖单元构成的、取代度或支化度不大的线性糖类聚合物。角叉菜胶分子中的大部分(如果并非全部的话)半乳糖单元都具有硫酸酯基。主要存在三种类型的角叉菜胶:κ 型角叉菜胶、ι 型角叉菜胶和 λ 型角叉菜胶,但是也存在少量的被称作 μ 型角叉菜胶和 ν 型角叉菜胶的形式。

[0043] C. 用于壳的添加剂

[0044] 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、以及缓冲盐和酸。

[0045] 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(但不限于):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

多元醇（例如丙二醇和麦芽糖醇）、或者它们的组合。

[0046] 当被封装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。

[0047] 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。

[0048] 可以使用保湿剂来抑制软凝胶内存在的水的活性。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酯（例如甲酯、乙酯、丙酯、丁酯和庚酯）（总称为“对羟基苯甲酸酯类”），或者对羟基苯甲酸烷醇酯的组合。

[0049] 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。

[0050] D. 肠溶性包衣层或用于壳的添加剂

[0051] 胶囊可以用肠溶性包衣层包衣或者可供选用的另外一种方式是，肠溶性聚合物可以被掺入胶囊壳内。在使用肠溶性聚合物的优选实施方案中，胶囊壳由包含成膜聚合物、酸不溶性聚合物、水性溶剂以及可任选的增塑剂的浆状体制成。合适的成膜聚合物包括（但不限于）明胶。合适的酸不溶性聚合物包括（但不限于）丙烯酸 / 甲基丙烯酸共聚物。酸不溶性聚合物的含量为湿凝胶浆状体的重量的约 8 重量%至约 20 重量%。酸不溶性聚合物与成膜聚合物的重量比为约 25%至约 50%。水性溶剂是水或碱（如氨或二乙胺）的水溶液或碱的水 - 醇溶液 (hydroalcoholic solution)。合适的增塑剂包括甘油和柠檬酸三乙酯。肠溶性胶囊壳以及制备胶囊壳的方法在专利文献 W02004/030658 (Banner Pharmacaps 公司) 中有所描述。

[0052] III. 制备方法

[0053] A. 双重控释基质

[0054] 双重控释基质可以使用在室温下是固体或液体的亲水性载体制备而得。如果亲水性载体在室温下是固体，则双重控释基质可以通过将亲水性载体熔融从而形成液体基材来制备。可任选地是，将一种或多种表面活性剂或液态赋形剂加入亲水性载体中。在一个实施方案中，首先将活性剂加入水凝胶形成性聚合物材料中，从而形成二级控速屏障；然后将二级控速屏障溶解或分散于亲水性载体中。通过在高于亲水性载体的冻凝温度的温度下，将水凝胶形成性聚合物材料与亲水性载体混合或均化，从而使二级控速屏障溶解或分散于亲水性载体中。在一些实施方案中，以与水凝胶形成性聚合物材料分开的方式将活性剂溶解或分散于亲水性载体中。通过混合或均化将活性剂溶解或分散于亲水性载体中。然后在进行封装之前，（例如）通过施用真空或用其它气体吹扫来使填充材料（其包含亲水性载体、水凝胶形成性聚合物材料和活性剂）脱气，以除去任何夹带的空气。

[0055] B. 对双重控释基质的包封

[0056] 可在室温或高温（对于软明胶胶囊而言，该温度最高为 35℃，而对于非动物源软壳胶囊而言，该温度最高为 60℃）下将上述经脱气的填充材料包封，以有利于填充物的流动。采用转模式灌封机、通过标准方法将上述填充材料包封在软壳胶囊中。将胶囊干燥至

所需的硬度和 / 或填充物含水量,以有利于胶囊在包装、运输和储存过程中的操作。

[0057] 任何需要控制释放的活性剂都可被封装在基于亲水性载体的基质中,其中活性剂的填充的重量在尺寸适于吞咽的胶囊中为 100mg 至 2200mg。将胶囊按照标准程序处理,并可封装在小瓶或泡罩型包装体中。

[0058] 实施例

[0059] 实施例 1. 双氯芬酸钠填充基质的制备

[0060] 制备包含下列成分的基于亲水性载体的双重控释基质系统。

[0061]

成分的名称	占填充基质的重量%
聚乙二醇	60
CARBOPOL®	2.5
羟丙甲纤维素	10
PVP K90	2.5
双氯芬酸钠	25

[0062] 在温度刚好高于聚乙二醇的冻凝温度的条件下,将 CARBOPOL®和 PVP K90 分散于液化的 / 熔融的聚乙二醇中,同时使用合适的混合器进行混合。在搅拌下将羟丙甲纤维素加入该混合物中。然后在连续搅拌下将双氯芬酸钠加入上述混合物中。在封装于软明胶胶囊之前,将混合物均化和脱气。使用相同的步骤制备地尔硫䇲和布洛芬的填充基质制剂。

[0063] 使用 USP 溶解装置 II(桨式)以 50rpm 的转速进行体外药物释放研究。将结果示于图 1 中。在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 温度下的溶解介质中(磷酸盐缓冲液的 pH 为 6.8)进行试验达 8 小时。定期取出样品,并使用紫外(“UV”)法分析双氯芬酸钠的含量。在 276nm 的波长下对样品进行分析。

[0064] 实施例 2. 盐酸地尔硫䇲填充基质的制备

[0065] 制备包含下列成分的基于亲水性载体的双重控释基质系统。

[0066]

成分的名称	占填充基质的重量%
聚乙二醇	60
羟丙甲纤维素	9.3
CARBOPOL®	1.1
PVPK90	1.6
盐酸地尔硫䇲	28

[0067] 使用 USP 溶解装置 II(桨式)以 100rpm 的速度进行体外药物释放研究。将结果示于图 2 中。在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 温度下的溶解介质中(磷酸盐缓冲液的 pH 为 6.5)进行试验达 24 小时。定期取出样品,并使用紫外(“UV”)法分析盐酸地尔硫䇲的含量。在 236nm 的波长下对样品进行分析。

[0068] 实施例 3. 布洛芬填充基质的制备

[0069] 制备包含下列成分的基于亲水性载体的双重控释基质系统。

[0070]

成分的名称	占填充基质的重量%
聚乙二醇	42
羟丙甲纤维素	3.5
CARBOPOL® 972P	1
PVP90M	1
布洛芬	52.5

[0071] 使用 USP 溶解装置 II (桨式) 以 100rpm 的速度进行体外药物释放研究。将结果示于图 3 中。在 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 温度下的溶解介质中 (磷酸盐缓冲液的 pH 为 7.2) 进行试验达 8 小时。定期取出样品, 并使用紫外 (“UV”) 法分析布洛芬的含量。在 276nm 的波长下对样品进行分析。

[0072] 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, 因为它们可以变化。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的目的, 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书来限定。

[0073] 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似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。

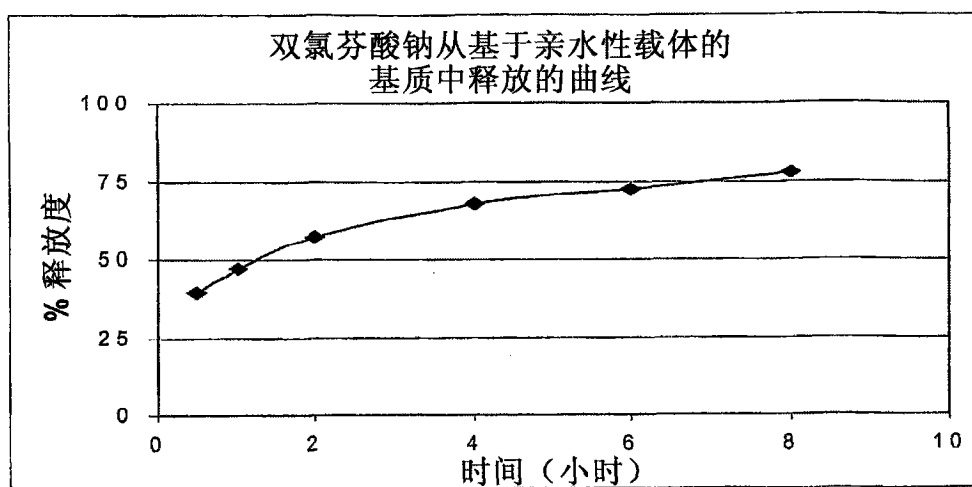


图 1

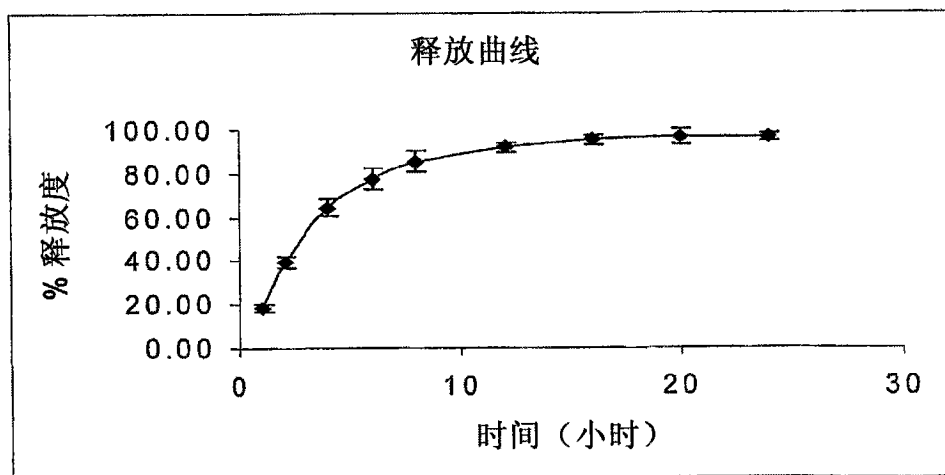


图 2

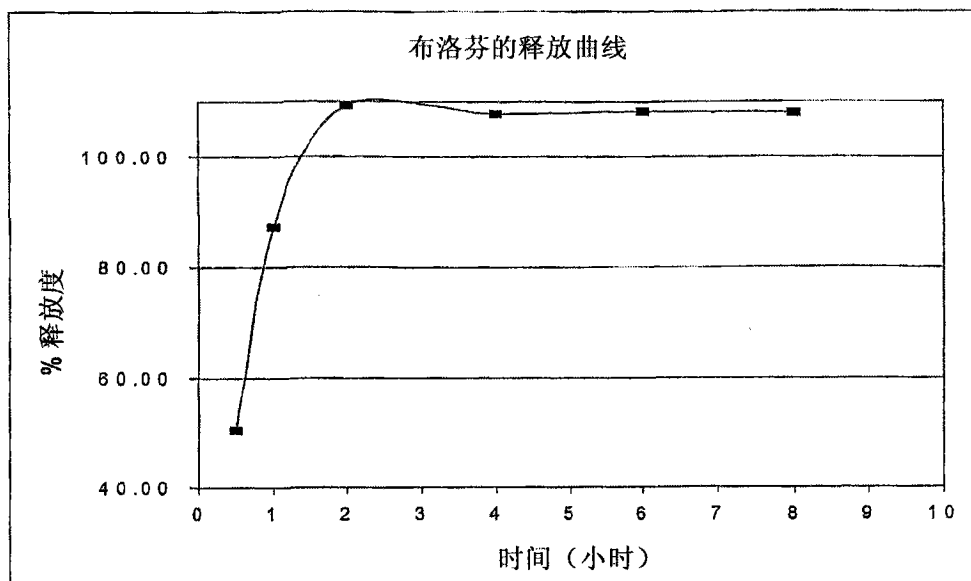


图 3

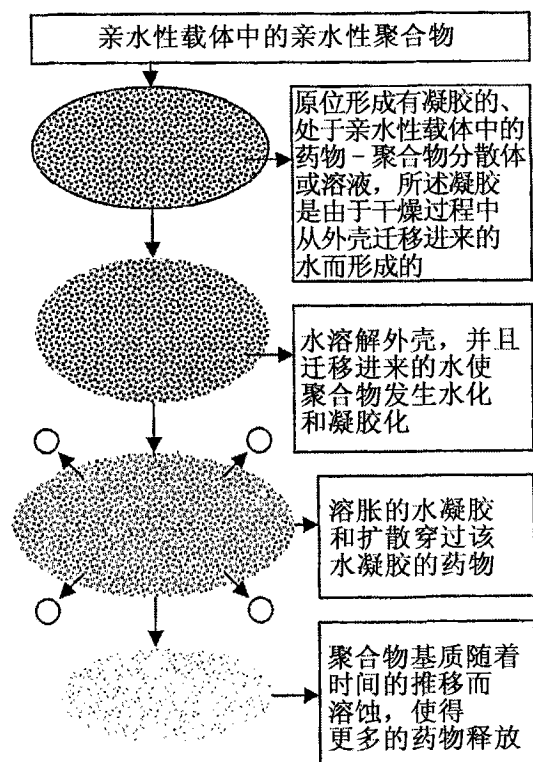


图 4