

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/48 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021142.0

[43] 公开日 2006 年 8 月 30 日

[11] 公开号 CN 1826101A

[22] 申请日 2004. 7. 21

[21] 申请号 200480021142.0

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 21 [33] US [31] 60/489,159

[86] 国际申请 PCT/US2004/023542 2004. 7. 21

[87] 国际公布 WO2005/009380 英 2005. 2. 3

[85] 进入国家阶段日期 2006. 1. 23

[71] 申请人 史密斯科莱·比奇曼公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 斯蒂芬·M·麦卡里斯特

小罗纳德·K·雷比

阿德里安·布朗

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 5 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及适合于单或多组分药物剂型的注射成型的新的药物上可接受的聚合物组合物，所述的单或多组分药物剂型包括多个含有药物物质的亚单元，为包括含有药物物质的聚合物的固体基质的囊室和/或固体亚单元，所述的亚单元通过装配的剂型部分之间的熔接物在装配剂型中彼此连接。

1. 模制组分的药物组合物, 包括: 含量为约15-约50% w/w的Eudragit 4135F; 至少两种羟丙基纤维素聚合物, 它们各自具有不同的分子量, 其所含总量为约20%-约70% w/w; 含量为约10%-约25% w/w的润滑剂; 和任选含量为约0%-约70% w/w的溶出调节赋形剂; 含量为0-10%的表面活性剂、含量为0-10% w/w的增塑剂和/或含量为0-约10% w/w的加工助剂。

2. 权利要求1所述的组合物, 其中Eudragit 4135F的含量为约15-约30% w/w。

3. 权利要求1所述的组合物, 包括含量低于5% w/w的表面活性剂。

4. 权利要求3所述的组合物, 其中所述的表面活性剂为十二烷基硫酸钠或氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物。

5. 权利要求4所述的组合物, 其中所述的表面活性剂为十二烷基硫酸钠, 其含量低于2% w/w。

6. 权利要求4所述的组合物, 其中所述的表面活性剂为氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物。

7. 权利要求1所述的组合物, 其中所述润滑剂的含量为约10-约30% w/w。

8. 权利要求1所述的组合物, 其中所述的润滑剂为十八烷醇、甘油单硬脂酰酯(GMS)、滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、无定形硅酸、或热解法二氧化硅; 或其组合或混合物。

9. 权利要求8所述的组合物, 其中所述的润滑剂为十八烷醇。

10. 权利要求9所述的组合物, 其中十八烷醇的含量为约10-约15% w/w。

11. 权利要求1所述的组合物, 其中所述的溶出调节赋形剂为: 羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)、共聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮共聚维酮、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素; 第三种羟丙基纤维素聚合物、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、木糖醇、甘露糖醇、乳糖、淀粉、或氯化钠; 或其组合或混合物。

12. 权利要求1所述的组合物, 其中所述的溶出调节赋形剂为羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)、共聚维酮、

聚乙烯吡咯烷酮共聚维酮或其组合或混合物。

13. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的溶出调节赋形剂为乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、木糖醇、甘露糖醇、乳糖、淀粉、氯化钠或其组合或混合物。

14. 权利要求 1 所述的组合物, 其中溶出调节赋形剂的含量为约 5-约 15% w/w。

15. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的增塑剂为柠檬酸三乙酯(TEC)、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATEC)、乙酰基柠檬酸三丁酯(ATBC)、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯(DBS)、邻苯二甲酸二乙酯、乙基吡咯烷酮乙二醇三乙酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、丙二醇、蓖麻油或其组合或混合物。

16. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的加工助剂为滑石粉。

17. 权利要求 16 所述的组合物, 其中所述加工助剂的含量为约 1-约 5 % w/w。

18. 权利要求 1 所述的组合物, 进一步包括吸收促进剂。

19. 权利要求 18 所述的组合物, 其中所述的吸收促进剂为脱乙酰壳多糖、卵磷脂、凝集素、蔗糖脂肪酸酯、维生素 E-TPGS; 或其组合或混合物。

20. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述 Eudragit 4135F 的含量为约 15-25% w/w, 所述的润滑剂为十八烷醇, 所述的溶出调节赋形剂为羟基乙酸淀粉钠, 且所述的表面活性剂为十二烷基硫酸钠或氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物。

21. 权利要求 1 所述的组合物, 其中至少两种 HPC 聚合物具有约 30,000-约 370,000 的总分子量。

22. 权利要求 1 所述的组合物, 其中至少两种 HPC 聚合物具有约 50,000-约 170,000 的总分子量。

23. 权利要求 1 所述的组合物, 其中至少两种 HPC 聚合物具有约 80,000-约 140,000 的总分子量。

24. 权利要求 1 所述的组合物, 其中至少两种羟丙基纤维素聚合物独立地选自 Klucel EF、Klucel E、Klucel EXF、Klucel JF、Klucel LF、Klucel GF、Nisso HPC-L 和 Nisso HPC-M。

25. 权利要求 1 所述的组合物, 其中至少两种羟丙基纤维素聚合物为

Klucel EF和Klucel JF。

26. 权利要求 1 所述的组合物，其中至少两种羟丙基纤维素聚合物为 Klucel JF 和 Klucel GF。

27. 权利要求 1 所述的组合物，其中至少两种羟丙基纤维素聚合物为 Klucel EF 和 Klucel GF。

28. 权利要求1或24所述的组合物，其中至少两种羟丙基纤维素聚合物以等量w/w %的每种成分存在。

29. 权利要求1或24所述的组合物，其中至少两种羟丙基纤维素聚合物以每种聚合物约32% w/w的量存在。

30. 权利要求1或24所述的组合物，其中溶出调节赋形剂还包括芯吸剂。

31. 权利要求30所述的组合物，其中所述的芯吸剂为乳糖。

32. 用于模制囊壳的药物组合物，包括：

成分-----%w/w-----

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Eudragit 4135F	24.0	24.0	24.0
十八烷醇	12.0	12.0	12.0
Klucel EF	30.0	30.0	0.0
Klucel JF	30.0	0.0	30.0
Klucel GF	0.03	30.0	30.0
羟基乙酸淀粉钠：			
	2.0	2.0	2.0
十二烷基硫酸钠			
	1.0	1.0	1.0
聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物			
	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
	100	100	100

33. 用于模制囊壳的药物组合物，包括：

成分-----% w/w-----

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Eudragit 4135F	24.0	29.0	21.0
十八烷醇	12.0	12.0	12.0

Klucel EF	32.0	25.0	32.0
Klucel JF	32.0	30.0	32.0
羟基乙酸淀粉钠:			
	0.0	2.0	2.0
十二烷基硫酸钠			
	0.0	1.0	0.0
聚氧丙烯-聚氧乙			
烯嵌段共聚物	<u>0.0</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
	100	100	100

34. 具有如权利要求 1-33 中任意一项所定义的组合物的注射成型囊壳、连接体或间隔物。

35. 具有如权利要求 1-33 中任意一项所定义的组合物的多组分注射成型囊壳、连接体或间隔物。

36. 具有如权利要求 1-33 中任意一项所定义的组合物的熔接的多组分注射成型囊壳、连接体或间隔物。

37. 包括多个亚单元的多组分药物剂型，每个亚单元选自：

a) 含有药物物质的囊室，该囊室溶于患者胃肠环境或可在其中崩解以释放包含在囊室中的药物物质；和

b) 固体基质，该基质中包括含量为约 15-约 50% w/w 的 Eudragit 4135F；至少两种羟丙基纤维素聚合物，它们各自具有不同的分子量，其所含总量为约 30%-约 64% w/w，且该基质中含有药物物质，所述的聚合物于患者胃肠环境中是可溶解、可分散或可崩解的，以释放包含在固体基质中的药物物质，且其中至少在对患者给药前，所述的亚单元在装配的剂型中彼此熔接。

38. 权利要求 37 的多组分药物剂型，其中所述亚单元中至少一个为包括 Klucel EF 和 Klucel JF 作为羟丙基纤维素聚合物的固体基质，所述 Klucel EF 和 Klucel JF 各自的含量为约 30-32% w/w。

39. 权利要求 37 的多组分药物剂型，其中所述亚单元中至少一个为包括 Klucel JF 和 Klucel GF 作为羟丙基纤维素聚合物的固体基质，所述 Klucel JF 和 Klucel GF 各自的含量为约 30-32% w/w。

40. 权利要求 37 的多组分药物剂型，其中所述亚单元中至少一个为包括 Klucel EF 和 Klucel GF 作为羟丙基纤维素聚合物的固体基质，所述 Klucel EF

和 Klucel GF 各自的含量为约 30-32% w/w。

41. 权利要求 37 的多组分药物剂型,其中所述的固体基质中还包括含量为约 10-约 25% w/w 的润滑剂。

42. 权利要求 37 的剂型,其中所述亚单元中至少一个为含有药物物质的囊室,该囊室具有厚度在约 0.3-0.8 mm 的壁。

43. 权利要求 42 的剂型,其中所述亚单元中至少一个为基本上即刻释放的亚单元。

药物制剂

发明领域

本发明涉及使用新的药物上可接受的聚合物共混物制备注射成型的单或多组分剂型。

发明背景

已知用于口服给药的各种类型的药物剂型。一般用于口服给药的药物胶囊是众所周知的。这类胶囊一般包括药物上可接受的，例如可口服摄取的聚合物材料，诸如明胶的外壳壁，不过，用于囊壁的其它材料，例如基于淀粉和纤维素的聚合物也是已知的。这类胶囊一般具有通过在囊模型上形成薄膜，然后使之干燥而制成的软壁。通过注射成型制备的硬质壁胶囊也是已知的。例如，参见美国专利：US 4,576,284；US 4,591,475；US 4,655,840；US 4,738,724；US 4,738,817 和 US 4,790,881 (均授予 Warner Lambert)。这些文献中披露了由明胶、淀粉和其它聚合物制成的胶囊的具体结构和通过对亲水聚合物-水混合物注射成型制备它们的方法。美国专利 US 4,576,284 中具体披露了这类配有封闭胶囊且通过模塑在填充胶囊上原位形成的帽的胶囊。美国专利 US 4,738,724 中披露了广泛的硬质胶囊形状和部分。

多组分胶囊，包括每个室具有不同药物释放特性或例如含有不同药物物质或制剂的那些类型也是已知的，例如披露在下列文献中：US 4,738,724 (Warner-Lambert)；US 5,672,359 (University of Kentucky)；US 5,443,461 (Alza Corp.)；WO 95/16438 (Cortecs Ltd.)；WO 90/12567 (Helminthology Inst.)；DE-A- 3727894,和 BE 900950 (Warner Lambert)；FR 2524311 和 NL 7610038 (Tapanhony NV)；FR 1,454,013 (Pluripharm)；US 3,228,789 (Glassman)；和 US 3,186,910 (Glassman)等。US 4,738,817 中公开了与 US 3,228,789 和 US 3,186,910 公开的具有相似结构的由水-增塑的明胶制成的多组分胶囊。Witter 等的 US 4,738,817 ('817)、Wittwer 等的 US 4,790, 881 ('881)和 Wittwer, F.的 EP 0 092 908 中均披露了使用明胶和其它赋形剂制备的注射成型的胶囊。

Wittwer 等的'817 和'881 中还使用其他亲水聚合物, 诸如邻苯二甲酸羟丙基甲基-纤维素(HPMCP)、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙二醇、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)和使用聚乙烯吡咯烷酮制备胶囊。US 4,790,881 和 EP 0 091 908 中均提出了具有适用于肠溶特性的其它聚合物, 一般包括丙烯酸酯类和甲基丙烯酸酯类(Eudragits), 不过, 没有一种得到证实且未提供具体内容。

包括固体聚合物基质的药物剂型也是已知的, 在固体聚合物基质中药物被分散、包埋或溶解为固溶体。可以通过注射成型法形成这类基质。这项技术在 Cuff G 和 Raouf F 的 *Pharmaceutical Technology*, (1998)6 月, 96-106 页中有讨论。用于这类剂型的某些具体制剂披露在下列文献中: US 4,678,516; US 4,806,337; US 4,764,378; US 5,004,601; US 5,135,752; US 5,244,668; US 5,139,790; US 5,082,655; US 5,552,159; US 5,939,099; US 5,741,519; US 4,801,460; US 6,063,821; WO 99/27909; CA 2,227,272; CA 2,188,185; CA 2,211,671; CA 2,311,308; CA 2,298,659; CA 2,264,287; CA 2,253,695; CA 2,253,700; 和 CA 2,257,547 等。

美国专利 US 5,705,189 涉及用作生产药物包衣材料和胶囊中的热塑性剂的甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯的一组共聚物。没有提供有关胶囊形成质量上因注射成型法产生的弯曲或其它变形的信息。也没有对有关其中存在的乳剂的粘度/温度特性提供的剪切速率数据。

另外理想的是制备药物剂型, 其中通过热熔挤压出药物上可接受的聚合物共混物或将其注射成型为合适的剂型, 它可以为多室的, 诸如胶囊。这种作为剂型的药物聚合物组合物可以为含有活性剂的每个部分提供不同的物理-化学特性, 使得可以选择便利的剂型, 可以包括通过对每个部分简单选择模制的适宜聚合物而生产的速溶、即刻释放、缓释、脉动释放或改进释放剂型。

发明概述

本发明提供了如本申请权利要求和说明书中所限定的新药物组合物及其在制备注射成型的囊壳、连接体、间隔物、多组分注射成型囊壳、连接体或间隔物、多组分药物剂型和其它方面中的应用。

本发明的另一个实施方案在于提供了可选择的和改进的药物剂型，该剂型特别在适合于患者具体给药需求的剂型中提供了巨大的灵活性，在所述剂型中使用了药物上可接受的聚合物和合适的赋形剂的新制品或组合物。

本发明的另一个实施方案在于提供了通过注射成型生产包括新的药物上可接受的聚合物共混物的多组分剂型的方法。这些多组分剂型适合于含有药物上可接受的活性剂或多种活性剂，由此用于释放。

本发明提供了具有包括Eudragit 4135F的组合物的注射成型的囊壳和/或连接体。

所述的囊壳或连接体包括固体基质，且由含量为约20-70% w/w的Eudragit 4135F和含量为约20-约70% w/w的羟丙基纤维素衍生物，或羟丙基纤维素衍生物的共混物组成。该组合物可以任选进一步包括含量为约0% w/w-约30% w/w的溶出-调节赋形剂；含量高达约30% w/w的润滑剂；含量高达约10% w/w的增塑剂；和含量高达约10% w/w的加工助剂。

在可选择的实施方案中，所述的药物剂型包括多个亚单元，每个亚单元为含有药物物质的囊室。在这种情况下，每个室在物理结构上与至少一个相邻室分隔开，优选通过由药物上可接受的聚合物材料制成的壁分隔开。在亚单元中至少一个为含有药物物质的室的情况下，其壁厚优选在约0.3 - 0.8 mm的范围。

本发明的多组分剂型提供了高度适应性在于它可以由具有不同释放特性的不同剂型的各种组合组成。例如，所述的亚单元可以为基本上即刻释放的亚单元、缓释亚单元或脉冲式释放的亚单元。

本发明的其它目的和优点从下列描述中显而易见。

发明详述

本发明涉及药物上可接受的聚合物和赋形剂的新组合物，可以将该聚合物组合物注射成型为可以任选一起利用的，诸如在堆积式或多组分剂型中的一种或多种部分。认为可以将聚合物共混物注射成型为单一组分，它还可以含有用于口服给药的活性剂。

本发明还涉及将药物上可接受的薄膜包衣层涂布在包括如本文所述的新药物上可接受的聚合物共混物的组分上。薄膜包衣层可以为本领域众所周知的缓释制品或 pH 控制制品。一种合适的包衣材料为 Eudragit L30D-55。

可以使用标准设备, 诸如 GMP Aerocoater 柱涂布器涂布肠溶包衣层。组分的重量增加通常为约 3%-约 5% w/w。

将本文的药物上可接受的聚合物共混物设计成可提供一致和快速溶出的特性。

优选的多组分剂型披露在 2001 年 2 月 8 日的 WO 01/08666 中, 将该文献的全部内容引入本文作为参考。

本发明剂型中的部分, 例如囊室壁、固体亚单元或间隔物或连接体包括药物上可接受的聚合物共混物(且如果形成粘合熔接物, 则为粘合材料), 一般将其视为安全的, 例如用于口服摄取且能够形成如上所述的囊室壁、固体亚单元或间隔物或连接体的所需形状。使聚合物材料形成所需形状的优选方法为注射成型, 可以为热或冷流道注射成型法。用于这类方法的合适的注射成型机是公知的。

所述的药物剂型可以包括多个结合且在物理结构上通过药物上可接受的聚合物材料, 诸如本文所述的聚合物材料制成的壁与至少一个相邻室分隔开的囊室, 在装配的剂型中相邻室彼此连接且至少在对患者给药前通过这种连接彼此固定, 这些室中的一个或多个含有药物物质。在这第一个实施方案的装配剂型中, 合适的是存在至少两个, 例如三个这类囊室。三个或多个这类室可以成线性排列在装配剂型中, 例如在一种排列中在该线的相对端上包括两个端室并包括一个或多个中间室。合适的是存在两个这类囊室。合适的是, 这两个囊室之一可以由缓释成分的材料制成, 即使得例如在囊室到达肠时, 囊室壁溶解、破裂, 否则就裂口以便在一段时间以后释放其内含物。合适的是, 这两个囊室中的另一个可以由即刻释放成分的材料制成, 即使得例如在囊室在口腔或胃中时, 囊室壁溶解、破裂, 否则就裂口以便即刻或有效地即刻释放其内含物。

囊室中的一个或多个, 例如所有囊室例如可以为圆柱形的, 该术语包括具有通过纵轴的圆形、椭圆形或扁圆形横截面的形状和具有平行或圆锥体的形状, 例如具有至少在其延伸部分上成圆锥形地锥形化的侧壁。这类基本上圆柱形的囊室可以在其纵列端的一端或两端上配有可连接的部分, 以便装配的剂型还可以整体为基本上圆柱形。

合适的情况是, 甲基丙烯酸共聚物(诸如 Eudragit E®、Eudragit E100® Eudragit® L 和/或 Eudragit® S), 聚(甲基)丙烯酸酯共聚物, 诸如 Eudragit®

4135F, 和甲基丙烯酸铵共聚物(诸如 Eudragit® RL 和/或 Eudragit® RS)用于注射成型。一类聚(甲基)丙烯酸酯共聚物, 诸如 Eudragit® 4135F 为本发明的优选方面。

溶于肠液且可以形成胶囊的基于丙烯酸和/或甲基丙烯酸的聚合物例如披露在 US 5,705,189 (Roehm GmbH)中, 将该文献的全部内容引入本文作为参考。这些聚(甲基)丙烯酸酯共聚物是可挤压的且可以注射成型为胶囊的一半部分, 其中丙烯酸和/或甲基丙烯酸的比例一般占共聚物的 20% w/w 或 20% w/w 以上(实施例 1-8)。在这些实施例中, 加入占聚合物基质 3-5% wt 的甘油单硬脂酰酯作为脱模剂。

已经发现, US 5,705,189 的乳剂 E2 (第 6 列, 第 10 行)中披露的特定聚合物为甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯的共聚物(合适的比例为 10:25:65)为用于本发明的优选聚合物。这种比例的成分也称作 Eudragit® 4135F 且为获自 Eudragit FS 30D 的固体产品且如上所述购自 Rohm Pharma/Degussa, Darmstadt, Germany。然而, 已经发现未共混的单独的聚合物不适合于注射成型, 而按照本文的教导, 必须共混才能生产合适的注射成型的、不变形的、不弯曲的囊/亚单元组分以便装配成单一胶囊或多组分剂型。为了本文的目的, 使用 Eudragit 4135F 和相似比例成分的各种衍生物共混物, 即甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯的共聚物共混物, 诸如 10-40% w/w 甲基丙烯酸、30-80% 丙烯酸甲酯和 0-40% 甲基丙烯酸甲酯, 包括, 但不限于 US 5,705,189 中描述为 E1 和 E3 乳剂聚合物的那些物质。Eudragit 4135F 具有约 220,000 的平均分子量。

就聚合物 E 4135F 而言, 至少一种润滑剂和一种溶出调节剂的应用必然获得质量不变的模制组分, 它易于从注塑模具中脱模。如 US 5,705,189 中举例说明的, 其中的聚合物与本文教导的共混组合物相比均具有增加的粘度。

聚合物 Eudragit 4135F™ 仅在高于 pH 7 的情况下溶解, 例如在结肠中, 且由此适合于在制剂中作为缓释成分。相反, 聚合物 Eudragit E100 溶于酸, 所以适合于用作即刻释放成分。

这些和其它药物上可接受的聚合物详细描述在 American Pharmaceutical association 和 Pharmaceutical society of Britain 共同出版的 Handbook of Pharmaceutical excipients 中。

正如注意到的, Eudragit 4135F在pH高于7.2时水合且开始侵蚀。已经发现存在较大受试者之间的差异的肠腔pH且难以实现为大量患者中所需pH有效接触囊壁。此外, 0.5mm的壳壁厚产生了对未修饰聚合物具有延长的溶出时间的结果(>30小时)。因此, 为了在注射成型壳内使用这种聚合物获得脉动释放, 制剂中需要各种赋形剂。这类试剂包括, 但不限于: 溶胀剂, 诸如HPMC和超崩解剂; 表面活性剂, 诸如SDS或Pluronic族; 成孔剂/通道剂, 诸如乳糖或PEG; 用于共混的其它聚合物, 诸如HPMC、称作POLYOX的聚氧乙烯(Union Carbide)或羟丙基纤维素(HPC); 和用于调节微气候pH条件的其它缓冲剂。

与 Eudragit 4135F 优选共混的是聚合物 HPC。一种合适的商标为 Hercules Incorporated 分部 Aqualon 销售的, 称作 Klucel®。Klucel HPC 以不同等级生产, 正如通过其应用所确定的。选择的 Klucel 聚合物为 Klucel EF、Klucel JH、Klucel LF 和 Klucel GF 或其组合。认为其它 Klucel 聚合物可以与低分子量聚合物组合使用以便生产在本文应用的共混组分。Klucel E 具有的粘度在 150-700 (对 EF pharm 而言, 在 25°C 和水溶液中 10%的浓度下为 200-600 mPas; 对 EXF Pharm 而言, 为 300-600 mPas)且分子量为约 80,000; JF 在 25°C 和水溶液中 5%的浓度下具有的粘度为 150-400 mPas 且分子量为约 140,000; LF 在 25°C 和水溶液中 5%的浓度下具有的粘度为 75-150 mPas 且分子量为约 95,000; GF 在 25°C 和水溶液中 2%的浓度下具有的粘度为 150-400 mPas 且分子量为约 370,000; Klucel M 具有约 850,000 的分子量且在 25°C 和水溶液中 2%的浓度下具有的粘度为 4000-6500 mPas; 且 Klucel H 具有约 1,150,00 的分子量且在 25°C 和水溶液中 1%的浓度下具有的粘度为 1500-3000 mPas。

Nippon Soda Co Ltd.还生产了商品级的羟丙基纤维素, 商品名为 Nisso HPC, 如 Nisso HPC-L (在 20°C 和水溶液中 2%的浓度下的粘度为 6.0-10.0 mPas)和 HPC-M (在 20°C 和水溶液中 2%的浓度下具有的粘度为 150-400 mPas)。

有关各种等级的 HPC 按 mPa's 计的浓度测定的更详细内容等, 参见 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, (2000), 243-248 页, 将其披露的内容引入本文作为参考。为了本文的目的, HPC 等级指的是所谓近似分子量范围或在另一方面指的是所谓其近似粘度范围。

此外, 一般涉及的是单个聚合物或可以根据其分子量的一般分类将羟丙

基纤维素聚合物共混物分成类, 诸如具有等于或 $>370,000$ 和 $<370,000$ 的分子量的低分子量羟丙基纤维素; 中等分子量 HPC 具有等于或 $>370,000$ 和 $<850,000$ 的分子量; 且高分子量 HPC 具有等于或 $>850,000$ 和 $<1,300,000$ 的分子量。合适的是, HPC 聚合物或 HPC 聚合物共混物具有约等于或 $>30,000$ -约 $370,000$ 的低分子量。在另一个实施方案中, HPC 聚合物或 HPC 聚合物共混物的分子量范围在约 $50,000$ -约 $170,000$ 且合适的是在约 $80,000$ -约 $140,000$ 。可以通过彼此混合许多不同分子量的羟丙基纤维素聚合物获得共混物。就本文的应用而言, 对选择的 HPC 聚合物的限制在于它应适合于注射成型。因此, 该聚合物必须是热塑性的。一般来说, 最低分子量 HPC 的等级实质上不是热塑性的。在本发明范围内, 如果使用 HPC 聚合物共混物, 那么它可以包括两种聚合物或它可以包括两种以上 HPC 聚合物且可以为 w/w% 用量的 HPC 聚合物中的任意成员以获得所需特性。尽管本文所示的实验教导了等量或近似等量的共聚物, 但是这仅是代表性的且并非对本发明的范围和幅度起限定作用。两种聚合物的共混物可以稍大于 0%, 诸如 0.1% w/w, 具有的比例为 0.1:100-100:0.1, 三种聚合物的共混物可以为 0.1:100:0.1-100:0.1:0.1 to 0.1:0.1:100 等。

添加为如上所述的热塑性聚合物的这些聚合物提供了对熔接条件降低的敏感性、改善的水合前后的抗张性能和聚合物在 pH 1-6 下更强的溶胀。

已经确定这些共混的聚合物产生了在许多条件下显著比非共混的聚合物组合物水合和溶胀的壳。这一结果产生的制剂在溶出再现性上具有显著改善; 囊壳的释放受熔接固定影响程度减小; 水合特性增强, 导致在溶出时结构完整性下降; 和所得壳优良的外观以及抗张特性。

进一步发现 E4135 共混的成分在延长储存条件下是稳定的。

聚合物聚甲基丙烯酸酯 Eudragit 4135F 在制剂中的含量为约 20-约 90% w/w, 优选约 20-约 40% w/w。

羟丙基纤维素在制剂中的量为约 20-约 70% w/w, 优选约 30-约 60% w/w。如果存在一种以上, 那么每种 HPC 各自的量可以改变以达到总计 20-70% 总 w/w 量。在本发明的一个实施方案中, Eudragit 4135F 的组合物包括至少两种不同分子量的羟丙基纤维素聚合物的共混物。

尽管可以使用等量或近似等量以获得所需分子量共混物，但是可以将少量较高分子量 HPC's 与少量较低分子量 HPC's 等共混。因此，甚至少量，诸如 10% w/w 用量和 HPC 聚合物或共混物也可以适用于本文。

已经发现 E4135F 与 HPC 共混的制剂产生了易侵蚀和不依赖 pH 的制剂。

认为在熔体挤出过程中聚合物组合物首先熔化且该组合物还可以含有其它添加剂或赋形剂以便有助于熔体流动、强度、脆性和其它希望的模制特性。这些其它赋形剂包括，但不限于润滑剂或助流剂、增塑剂、吸收促进剂、其它表面活性剂、矫味剂和染料等。

尽管本发明的组合物可以模制不同壁厚的，但是优选胶囊或组分具有约 0.3-约 0.8mm 的壁厚，合适的是为约 0.5mm。然而，随所需释放特性的不同，溶出性能与壁厚更适合。壁厚增加对减少组分的弯曲是必不可少的，或除壁厚改变外改变其它赋形剂可能也是必不可少的。

除用于挤出过程中的赋形剂或添加剂外，聚合物组合物可以包括其它物质以改变其特性并使之适合于不同应用。这些物质可以包括如上所述的那些，此外，可以包括，但不限于表面活性剂、吸收促进剂、润滑剂、增塑剂、溶出调节剂、加工助剂、着色剂、矫味剂和增甜剂。

将表面活性剂混入制剂是必不可少的或是需要的以便降低制剂共混物的粘度和表面张力，不过，如果含量较高，则可能对所得剂型的质量产生不利作用。可以根据 HLB 值指导表面活性剂的选择，但它不一定是有用的标准。尽管本文使用了 HLB 值，诸如 Tween® 80 (HLB=10)、Pluronic F68 (HLB=28) 和 SDS (HLB>40)，但是也可以使用较低 HLB 值的表面活性剂，诸如 Pluronic F92 和 F127。由 BASF, USA 生产的 Pluronic 具有的别名为 POLOXAMER。Pluronic F68 具有约 8,400 的分子量。Pluronic F1127 具有约 12,600 的分子量。Pluronics 为氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物且也称作聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物。

表面活性剂也可以称作低聚表面改性剂且包括，但不限于：Pluronics®；卵磷脂；Aerosol OT® (磺基琥珀酸二辛酯钠)；月桂基硫酸钠(也称作十二烷基硫酸钠(SDS)；Polyoxyl 40 氢化蓖麻油；聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯类，即聚山梨醇酯类，诸如 Tween®，诸如 Tween 20、60 & 80；失水山梨糖醇脂肪酸酯类，即失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯等，诸如 Span ®或

Arlacel®、Emsorb®、Capmul®或 Sorbester®; Triton X-200; 聚乙二醇类; 甘油单硬脂酸酯; 维生素 E-TPGS® (d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯); 蔗糖脂肪酸酯类, 诸如蔗糖硬脂酸酯、蔗糖油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖月桂酸酯和蔗糖乙酸丁酸酯等; 及其组合和混合物。在本发明的一个实施方案中, 使用表面活性剂诸如维生素 E-TPGS®、月桂基硫酸钠、蔗糖脂肪酸酯类、卵磷脂和 Pluronic 类或其组合/混合物。在本发明的另一个实施方案中, 使用表面活性剂, 诸如月桂基硫酸钠或氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物或其组合或混合物。

合适的是, 所述制剂可以任选含有约 0-约 10% w/w 的表面活性剂。合适的是, 如果在制剂中使用 SDS (Texapon K-12®)或氧化乙烯与氧化丙烯的嵌段共聚物, 那么它们的含量低于 2%重量, 更优选< 1% w/w。

如果适当选择, 那么聚合物载体或低聚表面改性剂自身可以起吸收促进剂的作用。本文所用的合适的吸收促进剂包括, 但不限于: 脱乙酰壳多糖; 卵磷脂; 凝集素; 蔗糖脂肪酸酯类, 诸如那些来源于硬脂酸、油酸、棕榈酸、月桂酸和维生素 E-TPGS 的蔗糖脂肪酸酯类; 及其组合或混合物。这些吸收促进剂合适含量为约 0-约 20% w/w。

增塑剂还用于促进所述组合物的熔化特性。可以用于本发明的典型增塑剂为柠檬酸三乙酯(TEC)、三醋精、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATEC)、乙酰基柠檬酸三丁酯(ATBC)、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯(DBS)、邻苯二甲酸二乙酯、乙烯基吡咯烷酮二醇三乙酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、丙二醇或蓖麻油; 及其组合或混合物。聚合物共混的物质决定增塑剂适合的应用。例如, 三醋精在约 5%的水平下一般并不优选与 Eudragit 4135F 共同使用。合适的是增塑剂的含量为约 0-约 20% w/w。优选增塑剂的含量为约 0-约 5% w/w。在本发明的一个实施方案中, 可以在不添加诸如上文所述的那些增塑剂的情况下实现形成 4135F 制剂的注射成型壳的能力。

溶出调节剂或物质是那些有助于改变壳的侵蚀和/或溶胀特性的释放改进的物质。可以使用许多不同类的试剂且进一步在下文中更详细地描述, 不过, 包括这些类型, 诸如已知的由“Explotab”(羟基乙酸淀粉钠)、“Kollidon-CL”(交联 PVP)、Kollidon VA 64 (共聚维酮(copovidone))代表的购自 BASF 的崩解剂, Starch 1500; 溶胀固体或试剂, 诸如由 ISP-Plasdone 或

BASF-Kollidon 生产的聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 也称作聚维酮, USP), 主要具有 K 值的等级(K-15、K-25, 还有 K-30-K-90); 纤维素衍生物, 诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC); 芯吸剂, 诸如低分子量溶质, 例如木糖醇、甘露糖醇、乳糖和淀粉; 和无机盐, 诸如氯化钠 (一般在约 5-约 10%的水平)。

Kollidan VA 64 或共聚维酮(copovidone)也称作共聚维酮(copolyvidone)、共聚维酮(copovidonum)、共聚维酮(copovidone)或共聚维酮(copovidon), 其为一定比例的两种单体乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯。

更具体地说, 称作可溶胀固体的可以用作溶出调节剂的试剂类型包括, 但不限于: 聚氧化乙烯; 纤维素衍生物, 诸如乙基纤维素和乙酸邻苯二甲酸纤维素; 羟丙基纤维素(HPC), 尤其是低分子量的羟丙基纤维素(HPC), 例如 KLUCCEL EF 和 LF 级, 羟丙基甲基纤维素和其它羟基烷基纤维素和其它羟基烷基纤维素衍生物。合适的是用作溶出调节赋形剂的可溶胀固体的含量为约 5%-约 70%w/w。其它合适的溶出调节赋形剂包括, 但不限于非还原糖类, 诸如木糖醇或甘露糖醇, 其含量为约 2.5-约 15% w/w。还包括水溶性填充剂类, 诸如乳糖和淀粉, 其合适的含量为约 5-约 20%。

可以使用称作崩解剂的另一组溶出调节赋形剂, 诸如羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠 NF (由 FMC 生产的 Aci-Di-Sol ®)、共聚维酮(copovidone)和交聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)及其组合或混合物。合适的是这类崩解剂的含量为约 10-40%, 更优选约 20-约 30% w/w。认为可以单独使用多类溶出调节赋形剂中的一种或作为彼此的混合物共同使用, 得到它们在制剂中的总含量为约 2.5-约 70% w/w。一种这类组合为交联羧甲基纤维素钠与羟基乙酸淀粉钠。另一种为羟丙基纤维素与乳糖的组合。

其它试剂一般分类为加工助剂或补强剂且它们可以包括诸如滑石粉这类组分。加工助剂的合适含量为约 0-约 10% w/w。

所述制剂还可以包括模制加工助剂, 诸如润滑剂或助流剂。它们包括, 但不限于十八烷醇、硬脂酸、甘油单硬脂酰酯(GMS)、滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、无定形硅酸、热解法二氧化硅和卵磷脂及其组合或混合物。它们主要起组合物的流动促进剂的作用。十八烷醇的合适等级为商品级, 诸如 Crodacol S95 (Croda Oleochemicals)。选作润滑剂的物质还应适合于研磨。在本发明的一个实施方案中, 所述的润滑剂为十八烷醇或 GMS。在本发明的另一个实施方案中, 所述的润滑剂为十八烷醇。

润滑剂在制剂中的合适含量为约 0-约 30% w/w, 更合适的是约 10-约 25% w/w, 且最合适的是约 10-约 15% w/w。在优选的实施方案中, 十八烷醇的含量为约 10-约 20%w/w 且更优选约 12-约 15% w/w。

十八烷醇具有起模制加工润滑剂的作用, 但不会导致塑模变形, 即在从塑模中取出热的软壳时, 多剂量室壳变皱的优点, 这可能是因使共混物流动性更好的润滑剂所致。合适的是用于本文的润滑剂不会引入任何金属离子污染, 特别是如果使用天然产物, 诸如卵磷脂, 则更是如此。

已经发现, 包括润滑剂, 诸如十八烷醇可以促进流动性。还发现较高比例的十八烷醇增加了流动性以便能够模制较薄的壁。

本发明的一个实施方案为十八烷醇、可溶胀固体羟基乙酸淀粉钠和/或交联羧甲基纤维素钠的组合; 聚合物羟丙基纤维素或 HPC 共混物、表面活性剂和聚合物 Eudragit 4135F 或类似的共聚物共混物的组合。合适的是, 如果表面活性剂为 SDS, 那么其含量在 2% w/w 或 2% w/w 以下, 更优选 1% 或 1% w/w 以下和 <20% w/w 可溶胀固体。羟基乙酸淀粉钠和/或交联羧甲基纤维素钠的合适含量为约 10% w/w。

本发明的终产品, 即胶囊和或组分或亚单元还可以在聚合物组合物中另外包括易于促进其彼此熔接的物质, 例如遮光剂物质, 诸如碳(例如 0.2-0.5%)、氧化铁或二氧化钛(例如 0.5-1.0%), 它们有助于聚合物吸收激光能量。一般认为这类遮光剂物质是安全的。

例如, 囊室、固体亚单元或其组合中多个亚单元可以各自包括相同或不同的聚合物。例如, 多个亚单元, 例如囊室、固体亚单元或其组合可以各自包括相同或不同的药物物质。例如, 亚单元可以各自含有相同的药物物质, 但以不同速率在对患者给药后的不同时间或在患者胃肠系统的不同位置上释放内含物。另一方面, 亚单元可以各自含有不同的药物物质, 它们各自在给药后或在进入患者胃肠系统后以相同或不同速率得到释放。

例如, 两个或多个亚单元, 例如两个囊室可以各自含有不同的药物物质和/或不同的药物物质制剂和/或在不同制剂中的相同药物, 使得可以对患者给予两种或多种药物物质或制剂的组合。

本发明的剂型能够将药物含量和/或药物内含物释放特性有差异的亚单元彼此装配以便提供适合于特定给药要求的剂型。

各亚单元的尺寸和形状和由此总体装配的剂型可以根据其中包含的物质的性质和量和所用的给药方式和预计的接受者得到确定。例如，用于口服给药的剂型可以具有与用于口服给药的已知胶囊相似的形状和大小。

所述剂型特别适合于作为含有一种或多种药物物质的适合于口服给药的口服剂型提供且看起来适合于所有类型的这类药物物质。

任意囊室中包含的药物物质可以以任意合适的形式存在，例如作为粉末、颗粒、微囊、凝胶、糖浆或液体，条件是囊室壁材料对后三种形式的液体内含物具有充分的惰性。可以通过标准方法，诸如那些常用于填充胶囊的方法，诸如定量针(dosating pins)或模头填充将室内含物，例如药物物质导入室。

所述亚单元在其药物内含物释放特性方面可以彼此不同且可以按照不同方式达到这一目的。例如，一个或多个固体亚单元和/或囊室可以为基本上即刻释放的，即在摄入或达到胃时释放其药物内含物。例如，可以通过基质聚合物或囊室壁溶解、崩解，否则就是破裂以基本上即刻释放药物内含物达到这一目的。一般来说，即刻释放亚单元优选由囊室构成。

例如，一个或多个固体亚单元和/或囊室可以为缓释亚单元。优选它们为固体亚单元，因为疏松聚合物基质能够更缓慢地溶解或分散以释放其薄壁囊的药物内含物。

例如，一个或多个固体亚单元和/或囊室可以为脉冲式释放的亚单元，它们例如用于在具体的预定点时在患者胃肠系统中释放其药物内含物。可以通过使用仅在确定 pH 环境下溶解或分散的聚合物材料，诸如上述 Eudragit® 聚合物达到这一目的。例如，E100 对酸敏感。

例如，在上述囊室-连接体-囊室剂型中，一个囊室可以为有效即刻释放的，且另一个可以为缓释、延缓释放或脉冲式释放的。为了达到这一目的，例如，一个囊室可以由聚合物材料制成，这些聚合物材料可以使囊室在胃或消化道的上部释放其药物内含物，而连接体(起封闭第二个室的作用)和第二个室自身可以由例如上述肠溶聚合物这类物质制成，这类肠溶聚合物仅在肠环境中释放其药物内含物。

胃肠道内亚单元释放其药物物质内含物的时间或位置的确定可以根据例如亚单元材料的性质实现，例如，固体亚单元基质聚合物或囊室壁材料，或就由间隔物封闭的端室而言，根据间隔物材料的性质实现。例如，不同相

邻室的壁可以由聚合物制成，这些聚合物是不同的，另外在其溶解或崩解特性方面也不同，以便赋予不同室不同的药物释放特性。例如，类似地，不同相邻固体亚单元的聚合物基质材料可以由聚合物制成，这些聚合物是不同的，另外在其溶解或崩解特性方面也不同，以便赋予不同固体亚单元不同的药物释放特性。

例如，基质、壁或间隔物材料可以为在胃 pH 下溶解或分散以便在胃中释放药物物质的聚合物。另一方面，不同室的壁材料可以不同，使得不同室具有不同的释放特性。

例如，固体亚单元或囊室可以分别带有基质或壁或间隔物，它们包括在小肠或大肠 pH 下溶解或分散以便在肠中释放药物物质的肠溶聚合物。上文已经描述了合适的这类聚合物，例如，参见 US 5,705,189。

另外或另一方面，壁材料可以在室间厚度方面不同，使得较厚壁围绕的室壁较薄壁围绕的室破裂得更为缓慢。

另外或另一方面，室壁或间隔物可以具有脆弱的区域或点，优选它们溶解且由此可以确定药物物质内含物释放开始的时间和/或速率。例如，这类脆弱的点可以包括室壁或间隔物上的孔，例如小孔，例如激光打钻的孔，这些孔被在消化道中的预定点溶解的聚合物材料，例如插入聚合物材料封闭和/或覆盖。例如，这类脆弱的点可以包括在形成囊室的模制操作过程中形成的囊室壁上薄的部分。

亚单元可以另外或另一方面具有改变其药物释放特性的表面或其它构造特征。例如，固体亚单元中可以配有产生较大表面积的内腔或通道。例如，固体亚单元可以为空心圆柱体、环形或圆环形式，已知这些形状在液体介质中趋向于一级溶出或侵蚀且相应地趋向于一级释放其中分散的药物内含物。

本文所用的药物上可接受的活性剂、活性成分或药物指的是包括具有用于哺乳动物，优选人的药理活性的活性剂。药理活性可以为预防或治疗疾病状态。

本文所用的术语"活性剂"、"药物部分"或"药物"可以互换使用。

活性剂的水溶性由美国药典定义。因此，满足如其中所定义的极易溶、易溶、可溶和微溶标准的活性剂均包括在本发明中。

合适的药物物质可以选自各种已知类型的药物，包括，但不限于止痛药、抗炎药、驱虫药、抗心律失常药、抗生素(包括青霉素类)、抗凝药、抗抑郁

药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺药、抗高血压药、抗毒蕈碱药、抗分支杆菌药、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗甲状腺药、抗病毒药、抗焦虑镇静药(安眠药和安定药)、收敛剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血液制品和代用品、强心药、皮质类固醇、镇咳药(祛痰剂和粘液溶解药)、诊断用药、利尿剂、多巴胺能药(抗震颤麻痹药)、止血剂、免疫药、脂质调节剂、肌松药、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素、放射性药物、性激素(包括类固醇)、抗过敏药、兴奋剂和减食欲剂、拟交感神经药、甲状腺药、PDE IV 抑制剂、NK3 抑制剂、CSBP/RK/p38 抑制剂、抗精神病药、血管扩张药和黄嘌呤。

优选的药物物质包括那些用于口服给药和静脉内给药的物质。这类药物和每类中的种类目录的描述可以在 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29 Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989 中找到, 将该文献的全部内容引入本文作为参考。这些物质是商购的和/或可以通过本领域公知的技术制备。

聚合物共混物可以优选选自己知的制药聚合物。这些聚合物的物理-化学特性以及最终注射成型组分的厚度决定剂型的设计, 诸如快速溶出、即刻释放、延缓释放、改进释放, 诸如持续释放、控释或脉冲式释放等。

可以通过用于生产热熔挤压物的众所周知的方法制备聚合物共混物, 其中使选择的组分进入挤压机的进料斗。用于生产本文的共混物的热熔挤压物的合适的众所周知的设备易于得到。

为了生产早期释放胶囊或多剂量胶囊中的组分(诸如在 2 小时间隔内), 可以通过与本文所述的几种赋形剂共混将聚合物 Eudragit 4135F (Röhm) 挤压成薄壁的组分壳(诸如那些本文所述的)。正如通过实验部分观察到的, 目前已经证实含有润滑剂和羟丙基纤维素共混物的制剂可以产生稳定的注射成型组分, 它们可以可靠地再生且从具有减少或无折曲的壳的塑模中注射。

此外, 已经发现羟丙基纤维素共混物的应用使制剂中必要组分得到了令人意外的减少, 由此降低了成本并减少了混合时间。

已经制订了使用在 30-70% 范围内的不同百分比的 Klucel HPC 进行的实验并测试了不同溶出时间的变化。已经发现含有 30-60 % Klucel 的制剂在人工胃液和人工肠液中具有相似的溶出时间(<2 小时)。含有低于 30% Klucel 的

制剂的溶出时间较长且更可变地表明，大于40% Klucel的增加水平对提供可再现的释放特性而言必不可少。

为了确保较缓慢的释放，药物制剂包括各种亲水赋形剂。优选亲水赋形剂为不会在挤压温度下熔化的赋形剂，例如乳糖、无机盐、HPC、HPMC，诸如 Pharmacoat 603 (具有约 175 °C 的玻璃化转变温度的 HPMC)。在另一个实施方案中，还发现共聚维酮(copovidone)与 Eudragit F4135 以及 HPMC 和其它纤维素衍生物或溶胀剂一起为有用的组分。正如注意到的，这些可溶胀的固体可以根据分子量的许多等级商购得到，例如 HPC 的 95K 或 80K 级。例如，HPC 分子量的改变应保持使壳水合的能力，但水合速率可以较为缓慢，即膨胀率下降。因此，可以导致壳和其中成分的溶出时间较长。已经制订了使用不同百分比和不同分子量的 Klucel® HPC 进行的实验并测试了溶出时间的变化。已经发现含有 40-70 % Klucel®的制剂具有相似的溶出时间。预计含有 10-30% Klucel®的制剂的溶出时间表现相似。

实施例

现在参照下列实施例描述本发明，这些实施例仅为解释性的且不用来限定本发明的范围。所有温度均以摄氏度给出；除非另有说明，所有溶剂均为最高商购纯度。尽管还认为囊壳的不完全塑模填充或破裂对最终商品而言并不理想，但是预计制剂在本发明上下文中可模制且可注射。

实施例 1

本文描述了使用药物上可接受的聚合物组合物制备多组分药物剂型。使用 2002 年 8 月 8 日公布的 USSN 10/060,849 或 WO 02/060384 中所述的一般加工条件，可以将这些配方用于模制各种多组分胶囊和合适的亚单元。USSN 10/060,849 中描述了用于组分的挤压和注射成型的条件，诸如使用 16 或 19mm APV 挤压机和 MCP 机。

挤压含有 Eudragit 4135F 和羟丙基纤维素(不同分子量的 Klucel 组合)的配方、制粒且注射成型。

	实施例1	实施例2	实施例3
成分-----			
			%w/w-----

Eudragit 4135F	24.0	24.0	24.0
十八烷醇	12.0	12.0	12.0
Klucel EF	30.0	30.0	0.0
Klucel JF	30.0	0.0	30.0
Klucel GF	0.0	30.0	30.0
Explotab	2.0	2.0	2.0
SDS	1.0	1.0	1.0
Pluronic F68	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
	100	100	100

发现使用 0.5 mm 壁切片模具生产的壳极具柔韧性，这种质量归因于混合物中存在 Klucel。

使用 USP3 溶出仪测试实施例 1 和实施例 2 的配方。使用最大熔接强度使壳与 Eudragit 4135F / 10% Pharmacoat / 12% 十八烷醇连接体超声熔接。除一种样品外几乎均在 1.5 小时时释放。在两种制剂之间的释放时间没有显示出显著性差异。

实施例 4

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	24.00
Klucel LF	30.00
Klucel JF	30.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	1.00

挤压该配方并制粒，不过，在 175℃ 下注射成型时出现塑模填充不完全。

实施例 5

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	24.00
Klucel LF	30.00
Klucel GF	30.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	1.00

挤压该配方并制粒，不过，在 175℃下注射成型时出现塑模填充不完全。

实施例 6

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	24.00
Klucel JF	30.00
Klucel GF	30.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	1.00

挤压该配方并制粒，不过，在 175℃下使用 0.5mm 壁截面注射成型时出现塑模填充不完全。

实施例 7

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	24.00
Klucel EF	32.00
Klucel JF	32.00
十八烷醇	12.00

挤压该配方，制粒并在 178℃ 下使用 0.3mm 和 0.5mm 壁截面注射成型，生产出了令人满意的壳。

使用 USP3 溶出仪，以 5 次浸入/分钟的浸入速度(dpm)测试本实施例中生产的 0.5mm 壳。样品均在 USP3 中 45 -60 分钟之间释放且 2 小时后，所有壳均从连接体(Eudragit 4135F/10% pharmacoat/12%十八烷醇)中完全分离。释放机理看起来为在一段时间期限内基质溶胀且分离看起来显然不依赖于用于密封单元的熔接条件。

实施例 8

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	29.00
Klucel EF	25.00
Klucel JF	30.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	1.00

挤压该配方，制粒且然后在 185℃ 下使用 0.3mm 和 0.5mm 壁截面注射

成型，0.5mm 壳令人满意，不过，在某些 0.3mm 壳中显然出现小裂缝。

实施例 9

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	10.00
Klucel EF	70.00
十八烷醇	12.00
Explotab	5.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	2.00

挤压该配方，制粒且在 185℃下注射成型为 0.3mm 和 0.5mm 壁截面壳。在 0.3mm 壳的生产过程中出现偶然的入口阻塞。

实施例 10

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	10.00
Klucel LF	70.00
十八烷醇	12.00
Explotab	5.00
Texapon K-12	1.00
Pluronic F68	2.00

挤压该配方，制粒且然后在 185℃下使用 0.5mm 壁截面注射成型；放弃了生产具有 0.3mm 壁截面的壳的尝试，因为反复出现入口阻塞。

实施例 11

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	15.00
Klucel EF	55.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
乳糖	15.00

使用 110°C 模头温度和 200 rpm 螺旋速度以 1 kg/小时挤压该配方。这些条件产生了 38%的动力转矩和 4 巴的模头压力。在约 50%的样品中，注射成型的 0.5mm 壁截面壳中含有小裂缝；作为备选实例，还在 165°C 下模制了 0.3mm 壳；且在该实例中，发现 100%的壳中有裂缝；另外，在 170°C 的温度下，发现出现黄色显色，可能是乳糖分解所致。

实施例 12

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	15.00
Klucel EF	55.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
甘露糖醇	15.00

使用 110 °C 模头温度和 200 rpm 螺旋速度以 1 kg/小时挤压该配方，产生了 38%的动力转矩和 3 巴的模头压力。在约 50%的样品中，注射成型的

0.5mm 壁截面壳显示出小裂缝(在 170°C 模制)。在使用该配方进行的备选实验中,还注射成型了 0.3mm 壳且发现在 100%的壳中有裂缝(在 180°C 下模制)。

实施例 13

配方	
	%w/w
Eudragit 4135F	15.00
Klucel EF	55.00
十八烷醇	12.00
Explotab	2.00
Texapon K-12	1.00
甘露糖醇	15.00

使用 110 °C 模头温度和 200 rpm 螺旋速度以 1 kg/小时挤压该配方,产生了 43%的动力转矩和 3 巴的模头压力。在 165°C 下注射成型的 0.5mm 壁截面壳令人满意,不过,在约 50%的样品中,在 175°C 下注射成型的 0.3mm 壳中有小裂缝。

实施例 14

使用按照实施例 7 生产的壳,在 Aeromatic Aerocoater 中使用 5%、10% 和 15% Eudragit L30D-55 作为肠溶衣对 0.3 mm 壳进行薄膜包衣。溶出结果表明 15%肠溶衣提供了必要的释放延缓以及最可再现的释放时间。对 12 份测试样品中的 11 份测定释放为约 2 小时+/- 20 分钟。

将本说明书中引述的所有公开文献,包括,但不限于专利和专利申请引入本文作为参考,就如同特别和分别指定将每篇公开文献完整地引入本文作为参考一样。

上面描述完整地披露了本发明,包括其优选的实施方案。对本文具体披露的实施方案的修改和改进属于下列权利要求的范围。不需要进一步阐明,

认为本领域技术人员可以使用上述描述以最高的程度利用本发明。因此，本文的实施例仅为解释性的且不以任何方式限定本发明的范围。要求保护排他的所有权或特权的本发明实施方案限定如下。