



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101351196 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 03

(21) 申请号 200680045615. X

(22) 申请日 2006. 10. 26

(30) 优先权数据

60/730, 514 2005. 10. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/041722 2006. 10. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02007/050724 EN 2007. 05. 03

(73) 专利权人 班纳制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 卡鲁纳卡尔·苏库鲁

(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 张天舒

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 31/192 (2006. 01)

A61K 31/196 (2006. 01)

A61K 31/554 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 0211701 A1, 2002. 02. 14, 说明书第 12 页第 1-20 行, 实施例 1-12, 权利要求 17-40, 表 1-12.

US 20020160041 A1, 2002. 10. 31, 说明书实施例 1 和 4、表 4 和附图 5-6.

审查员 谢京晶

权利要求书2页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称

作为胶囊填充物的基于亲脂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脂性载体的双重控释基质。该基质为混悬液的形式, 这使得可以更容易地对低剂量的化合物和 / 或湿敏性的化合物进行调配。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。一级控速屏障包含相对亲脂性的油状载体。一级控速屏障还可包含一种或多种溶解于亲脂性载体中的赋形剂 (其本身具有控速性能)。二级控速屏障是分散于一级控速屏障中的水凝胶形成性聚合物材料。随着一级控速屏障的分解, 药物活性剂缓慢释放, 周围的水介质开始渗入聚合物基质中。这导致聚合物发生水化, 随后形成水凝胶, 该水凝胶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。通过将一部分药物活性剂分散或悬浮在一级控速屏障中, 可获得双重释放曲线。药物从亲脂性油状载体中释放和药物从水凝胶中释放这二者的结合使得可以调控药物释放最长达 24 小时。这种系统

特别可用于湿敏性药物, 这是因为油状层会防止水从外壳迁移到填充物中。

CN 101351196 B

1. 一种软胶囊,该软胶囊含有双重控释液态基质,该基质包含:
 - (a) 一级控速屏障,其包含亲脂性油状载体;
 - (b) 二级控速屏障,其包含分散于所述一级控速屏障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,其被包含在所述基质中,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;
其中所述亲脂性油状载体选自由植物油;中等链长的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;矿物油;硬脂酸甘油酯;聚氧乙基化油酸甘油酯;甘油单酯和甘油二酯类乳化剂;二甲基聚硅氧烷;以及它们的组合组成的组;并且
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、黄原胶、瓜尔胶、角叉菜胶、羧甲基纤维素、高分子量的聚乙烯吡咯烷酮以及它们的组合组成的组。
2. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述甘油单酯和甘油二酯类乳化剂选自:甘油单油酸酯;甘油单癸酸酯;甘油单辛酸酯;丙二醇单辛酸酯;丙二醇单月桂酸酯;以及它们的组合。
3. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述亲脂性油状载体的量为所述基质重量的 3 重量%至 80 重量%。
4. 权利要求 3 所述的胶囊,其中所述亲脂性油状载体的量为所述基质重量的 15 重量%至 75 重量%。
5. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述一级控速屏障还包含一种或多种控速用赋形剂。
6. 权利要求 5 所述的胶囊,其中所述控速用赋形剂选自:山萘酸甘油酯、甘油聚氧乙烯醚月桂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、氢化植物油、蜂蜡以及它们的组合。
7. 权利要求 5 所述的胶囊,其中所述控速用赋形剂的量为所述基质重量的 1 重量%至 50 重量%。
8. 权利要求 7 所述的胶囊,其中所述控速用赋形剂的量为所述基质重量的 5 重量%至 30 重量%。
9. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述一级控速屏障包含一种或多种表面活性剂。
10. 权利要求 9 所述的胶囊,其中所述的一种或多种表面活性剂选自:聚山梨醇酯、山梨聚糖单酯、乙氧基化蓖麻油、甘油辛酸/癸酸酯和辛酸/癸酸聚乙二醇(8)酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、甘油单油酸酯/硬脂酸酯以及它们的组合。
11. 权利要求 9 所述的胶囊,其中所述的一种或多种表面活性剂的量为所述基质重量的 1 重量%至 15 重量%。
12. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述的水凝胶形成性材料的量为所述基质重量的 1 重量%至 80 重量%。
13. 权利要求 12 所述的胶囊,其中所述的水凝胶形成性材料的量为所述基质重量的 1 重量%至 50 重量%。
14. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述的治疗剂、预防剂或诊断剂既被分散或悬浮在所述一级控速屏障中,又被分散或悬浮在所述二级控速屏障中。
15. 权利要求 1 所述的胶囊,其中所述治疗剂选自: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 (“CNS”) 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。

16. 权利要求 15 所述的胶囊, 其中所述兴奋剂为中枢神经系统兴奋剂。

17. 权利要求 15 所述的胶囊, 其中所述兴奋剂为精神兴奋剂。

18. 权利要求 15 所述的胶囊, 其中所述食欲抑制剂为食欲减退剂。

19. 权利要求 1 所述的胶囊, 其中所述治疗剂是易于滥用的药物。

20. 权利要求 1 所述的胶囊, 其中所述的治疗剂、预防剂或诊断剂的释放被调控最长达 24 小时。

21. 权利要求 1 所述的胶囊, 其中所述的水凝胶形成性材料包括纤维素醚, 并且其中所述纤维素醚为羟丙甲纤维素。

22. 权利要求 1 所述的胶囊, 其中所述亲脂性油状载体包括二甲基聚硅氧烷, 并且其中所述二甲基聚硅氧烷为二甲基硅油。

作为胶囊填充物的基于亲脂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, 514 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 剂型通常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,以较低剂量使用的化合物以及湿敏性化合物可能难于以固体形式 (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] 美国专利申请公开 No. 2004/0052731 (Hirsh 等) 描述了用于防止滥用的药物组合物。这些组合物包含经过改性以增强其亲脂性的药物。改性的药物分散于由在水中缓慢溶解或不溶解的材料构成的微粒中。含有药物的微粒或药物颗粒可以包上一层或多层包衣层,其中至少一层包衣层是水不溶性的包衣层,并且优选是不可被有机溶剂溶解、但是可被胃肠道中的酶降解的包衣层。

[0006] 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,滥用者可能吸入该材料、吞咽该材料或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。

[0007] 人们需要可以更容易地对低剂量的化合物和湿敏性化合物进行调配的液态控释组合物。

[0008] 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。

[0009] 因此,本发明的目的在于:提供用于低剂量和 / 或湿敏性药物配制物的双重控释基质及其制造方法。

[0010] 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基质。

[0011] 发明概述

[0012] 已经开发出适合封装于硬胶囊或软胶囊中的基于亲脂性载体的双重控释基质。该基质为混悬液的形式,这使得可以更容易地对低剂量的化合物和 / 或湿敏性的化合物进行调配。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。一级控速屏障包含相对亲脂性的油状载体。一级控速屏障还可包含一种或多种溶解于亲脂性载体中的赋形剂(其本身具有控速性能)。二级控速屏障是分散于一级控速屏障中的水凝胶形成性聚合物材料(hydrogel-forming polymeric material)。随着一级控速屏障的降解,药物活性剂缓慢释放,周围的水介质开始渗入聚合物基质中。这导致聚合物发生水化,随后形成水凝胶,该水凝胶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。通过将一部分药物活性剂分散或悬浮在一级控速载体中,可获得双重释放曲线。药物从亲脂性油状载体中释放和药物从水凝胶中释放这二者的结合使得可以调控药物释放最长达 24 小时。这种系统特别可用于湿敏性药物,这是因为油状层会防止水从外壳迁移到填充物中。

[0013] 水凝胶形成性聚合物材料(其与水性介质接触后形成水凝胶,从而包含药物)的存在使得药物更难从剂型中提取出来。这种特征应当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。

[0014] 附图简要说明

[0015] 图 1 示出双氯芬酸钠(双氯芬酸钠%)随时间(小时)的推移从基于亲脂性载体的基质中释放的曲线。

[0016] 图 2 示出盐酸地尔硫革(盐酸地尔硫革%)随时间(小时)的推移从基于亲脂性载体的基质中释放的曲线。

[0017] 图 3 示出布洛芬(布洛芬%)随时间(小时)的推移从基于亲脂性载体的基质中释放的曲线。

[0018] 图 4 为示出药物从基于亲脂性载体的基质中释放的机理的示意图。

[0019] 发明详述

[0020] 已经开发出适合封装在软明胶胶囊、非动物源软明胶胶囊或填充液体的硬壳明胶胶囊中的液态控释基质系统。所述基质包含分散于亲脂性油状载体中的水凝胶形成性聚合物材料。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。

[0021] I. 控释基质

[0022] 定义

[0023] 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分散在所述一级控速屏障中。所述一级控速屏障包含亲脂性油状载体。所述二级控速屏障包含水凝胶形成性聚合物材料。由于一级控速屏障随着时间的推移而降解,因此药物从一级控速屏障中释放出来。一级控速屏障的降解使得水与二级控速屏障接触,从而形成水凝胶。水凝胶中包含的药物分子随着时间的推移借助于药物扩散穿过水凝胶和 / 或水凝胶溶蚀的过程而释放出来。

[0024] 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,并且根据材料

的粘度和分子量,该材料随着时间的推移而溶解或溶蚀。

[0025] 如本文所用,“亲脂性油状载体”、“亲脂性载体”或“亲脂性基材”是指一种或多种电中性和非极性的化合物。亲脂性化合物在脂肪、油或脂质中可溶解或者可部分溶解。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] A. 亲脂性油状载体

[0029] 水凝胶形成性聚合物材料分散于亲脂性油状载体中。示例性的亲脂性油状载体包括(但不限于):植物油;中等链长的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;硬脂酸甘油酯(可得自 Sasol 公司,商品名为 IMWITOR®);聚氧乙基化油酸甘油酯(可得自位于法国 Saint Priest 市的 Gattefosse, S. A. 公司,商品名为 LABRAFIL®);矿物油;甘油单酯和甘油二酯类乳化剂(如甘油单油酸酯、甘油单癸酸酯、甘油单辛酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯(可得自位于美国俄亥俄州 Columbus 市的 Abitec 公司,商品名为 CAPMUL®));和二甲基聚硅氧烷(例如二甲基硅油)。亲脂性油状载体的量为基质重量的约 3 重量%至约 80 重量%,更优选为约 15 重量%至约 75 重量%。将药物加入亲脂性载体中会降低药物的水萃取性。

[0030] B. 水凝胶形成性聚合物

[0031] 示例性的水凝胶形成性聚合物材料包括:纤维素醚,优选不同粘度/分子量级别的羟丙甲纤维素,如羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M 至 K100M,可得自 Dow Chemical 公司);交联丙烯酸酯(如 CARBOPOL®);海藻酸盐;瓜尔胶或黄原胶;角叉菜胶;羧甲基纤维素;及它们的混合物。水凝胶形成性聚合物材料的量为基质重量的约 2 重量%至约 80 重量%,优选为 3 重量%至 50 重量%。

[0032] 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。另外,水凝胶形成性聚合物材料往往是亲水性的,因此会抑制所包含的药物被有机溶剂提取出来。

[0033] C. 控速用赋形剂

[0034] 亲脂性载体可以与一种或多种控速用赋形剂组合,所述控速用赋形剂包括(但不限于):山萘酸甘油酯、甘油聚氧乙烯醚月桂酸酯(gelucire)、聚氧乙烯蓖麻油(cremophor)、氢化植物油、蜂蜡、纤维素类聚合物(如羟丙甲纤维素)、海藻酸盐、Carbopol®以及它们的组合。控速用赋形剂被定义为具有控速性能的化合物。所述的一种或多种赋形剂的含量为基质重量的约 0 重量%至约 50 重量%,更优选为约 2 重量%至约 30 重量%。

[0035] 亲脂性载体还可包含一种或多种表面活性剂。合适的表面活性剂包括(但不限于):聚山梨醇酯(可得自 ICI 公司,商品名为 TWEEN®)、山梨聚糖单酯(可得自 ICI 公司,商品名为 SPAN®)、甘油辛酸/癸酸酯和辛酸/癸酸聚乙二醇(8)酯(caprylocaproylmacrogol-8,可得自位于法国 Saint Priest 市的 Gattefosse S. A. 公司,商品名为 LABRASOL®)、聚氧乙烯蓖麻油、甘油单油酸酯/硬脂酸酯以及它们的混合物。

表面活性剂的含量为基质重量的约 1 重量%至约 30 重量%，优选为约 3 重量%至约 10 重量%。通过使用合适的赋形剂，可以获得初始快速释放药物、然后持续缓慢释放药物的两阶段释放曲线。例如，图 1 示出双氯芬酸钠从基于亲脂性载体的双重控释基质中释放的曲线。该系统表现出这样的释放规律，其中在 10 小时后释放了约 45% 的双氯芬酸钠，并且在约 25 小时后释放了约 65% 的双氯芬酸钠。

[0036] D. 治疗剂、预防剂和诊断剂

[0037] 可以将治疗剂、预防剂或诊断剂包封。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、宫缩抑制剂及其组合。

[0038] 药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。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、磷酸和硝酸）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、双羧萘酸、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。

[0039] 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，其公开内容以引用的方式并入本文。

[0040] E. 赋形剂和添加剂

[0041] 这些配制物可包含其它标准的药用赋形剂，其包括：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 调节剂以及它们的组合。

[0042] II. 胶囊壳组合物

[0043] A. 明胶胶囊

[0044] 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。胶囊可以被配制成硬明胶胶囊或软明胶胶囊。

[0045] B. 非明胶胶囊

[0046] 非明胶壳 - 角叉菜胶

[0047] 角叉菜胶是衍生自海藻的天然多糖亲水性胶体。它包括由重复的半乳糖单元构成的、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。

[0048] C. 用于壳的其它添加剂

[0049] 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、以及缓冲盐和酸。

[0050] 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）以及其它的多元醇（例如丙二醇和麦芽糖醇）、或者它们的组合。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] D. 肠溶性包衣层或用于壳的添加剂

[0056] 胶囊可以被封装于或者被容纳在壳（肠溶性包衣层）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明胶。合适的酸不溶性聚合物包括丙烯酸 / 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。

[0057] III. 制备方法

[0058] A. 双重控释基质

[0059] 双重控释基质可以使用在室温下是固体或液体的亲脂性载体制备而得。如果亲脂

性载体在室温下是固体,则双重控释基质可以通过将亲脂性载体熔融从而形成液体基材来制备。可任选地是,将一种或多种控速用赋形剂(如,山萘酸甘油酯、聚乙二醇化甘油酯(甘油聚氧乙烯醚月桂酸酯)、蜂蜡、氢化植物油或植物起酥油)增溶或溶解于亲脂性油状载体中。还可以将附加的液体赋形剂(如表面活性剂)分散于亲脂性载体中。通常,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分散于亲脂性载体中。通过在高于亲脂性基材的冻凝温度的温度下,将水凝胶形成性聚合物材料与亲脂性基材混合或均化,从而使二级控速屏障分散于亲脂性油状载体中。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分散于亲脂性载体中。通过混合或均化将活性剂分散于亲脂性载体中。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(其包含亲脂性油状载体、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。

[0060] B. 对双重控释基质的包封

[0061] 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/或含水量,以有利于胶囊在包装、运输和储存过程中的操作。

[0062] 任何需要控制释放的药剂都可被封装在基于亲脂性载体的基质中,其中药剂的填充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。

[0063] 实施例

[0064] 实施例 1. 双氯芬酸钠填充配制物的制备

[0065] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0066]

成分的名称	重量%
MCT	68.5
山萘酸甘油酯	2.5
HPMC K4M	2.5
HPMC K15M	1.25
二氧化硅气凝胶 200	0.25
双氯芬酸钠	25

[0067] 将山萘酸甘油酯溶解于约 70℃ 的中等链长的甘油三酯(“MCT”)中。在温度刚好高于山萘酸甘油酯/MCT 混合物的冻凝温度的条件下,使用连续混合法将二氧化硅气凝胶 200、HPMC K4M 和 HPMC K15M 依次分散于山萘酸甘油酯/MCT 混合物中。合适的混合器包括螺旋桨式混合器或锯齿片式混合器或者均质器。将双氯芬酸钠分散于上述混合物中,并进行混合直至获得均匀的浆状体为止。通过施用真空将浆状体脱气以除去任何夹带的空气。

然后将浆状体封装于软壳胶囊或填充液体的硬壳胶囊中。使用上述步骤制备盐酸地尔硫草和布洛芬的填充配制物。

[0068] 使用 USP 溶解装置 II (浆式) 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 24 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。

[0069] 实施例 2. 可供选用的另一种双氯芬酸钠填充配制物

[0070] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0071]

成分的名称	重量%
MCT	58.5
山萘酸甘油酯	0
HPMC K4M	15
HPMC K15M	1.25
二氧化硅气凝胶 200	0.25
双氯芬酸钠	25

[0072] 使用 USP 溶解装置 II (浆式) 以 50rpm 的速度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。

[0073] 实施例 3. 可供选用的另一种双氯芬酸钠填充配制物

[0074] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0075]

成分的名称	重量%
MCT	58
蜂蜡	10
HPMC K4M	5.75
HPMC K15M	1.25
二氧化硅气凝胶 200	0
双氯芬酸钠	25

[0076] 实施例 4. 盐酸地尔硫草填充配制物的制备

[0077] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0078]

成分的名称	占基质的重量%
MCT	68.8
山萘酸甘油酯	2.5
HPMC K4M	2.5
HPMC K15M	1
HPMC K100M	1
二氧化硅气凝胶 200	0.2
盐酸地尔硫草	24

[0079] 使用 USP 溶解装置 II(桨式)以 100rpm 的转速进行体外药物释放研究。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”)法分析盐酸地尔硫草的含量。在 236nm 的波长下对样品进行分析。盐酸地尔硫草的释放曲线示于图 2 中。

[0080] 实施例 5. 布洛芬填充配制物的制备

[0081] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0082]

成分的名称	占填充基质的重量%
MCT(中等链长的甘油三酯)	41
羟丙甲纤维素	1
布洛芬	58

[0083] 使用 USP 溶解装置 II(桨式)以 100rpm 的转速进行体外药物释放研究。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。布洛芬的释放曲线示于图 3 中。

[0084] 实施例 6. 对乙酰氨基酚填充配制物的制备

[0085] 制备包含下列成分的基于亲脂性载体的双重控释基质系统。

[0086]

成分的名称	占填充基质的重量%
MCT(中等链长的甘油三酯)	47.7
山萘酸甘油酯	0.76

羟丙甲纤维素	1.5
对乙酰氨基酚	50

[0087] 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。

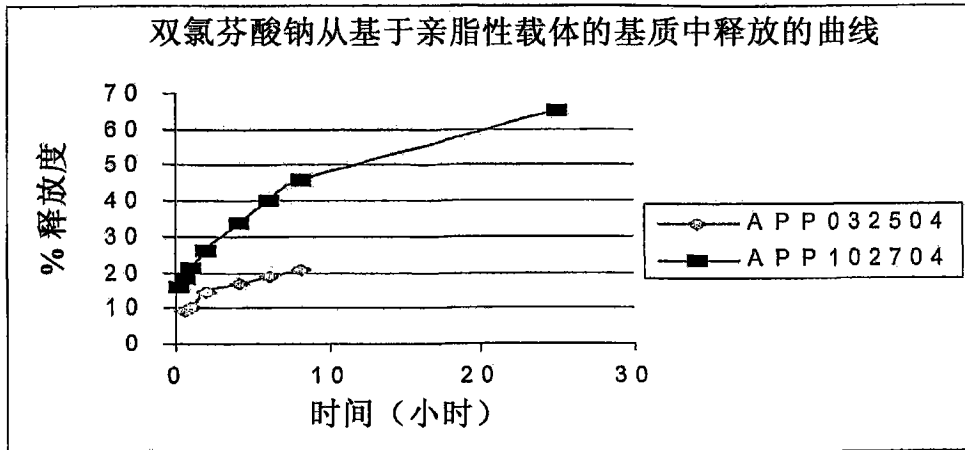


图 1

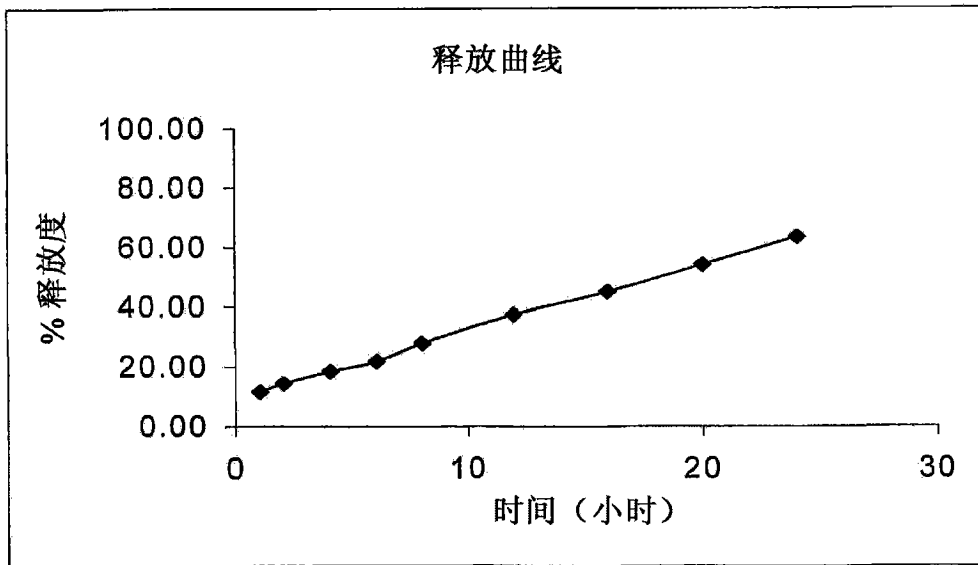


图 2

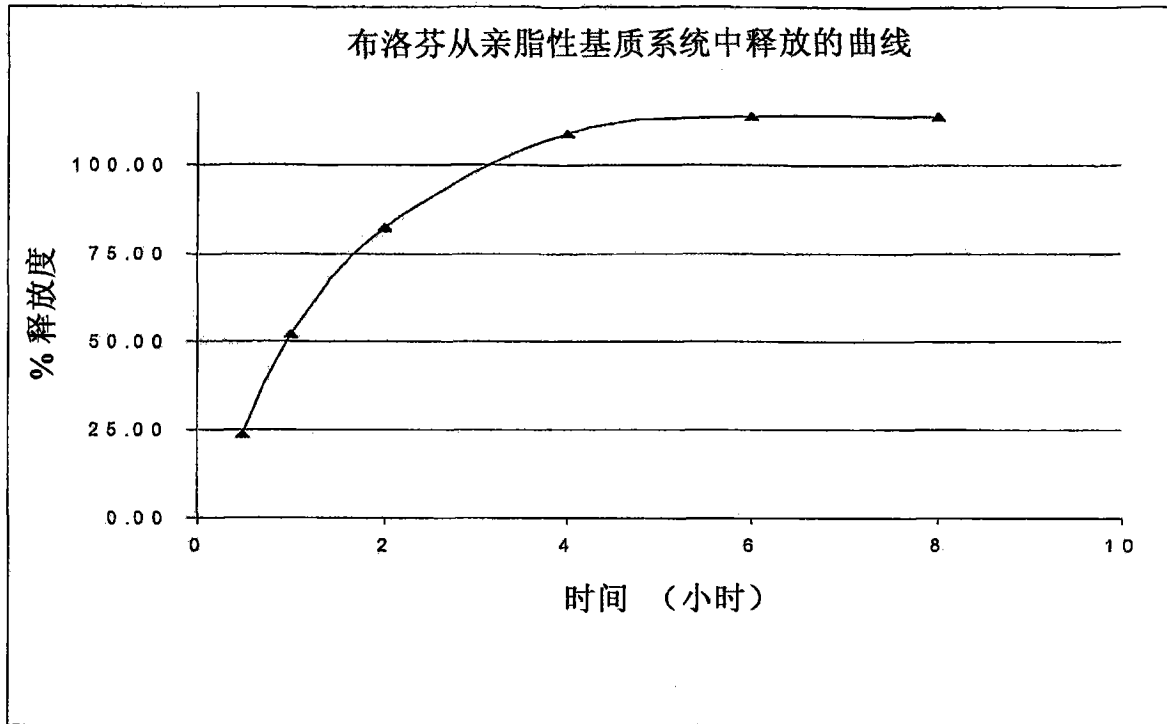


图 3

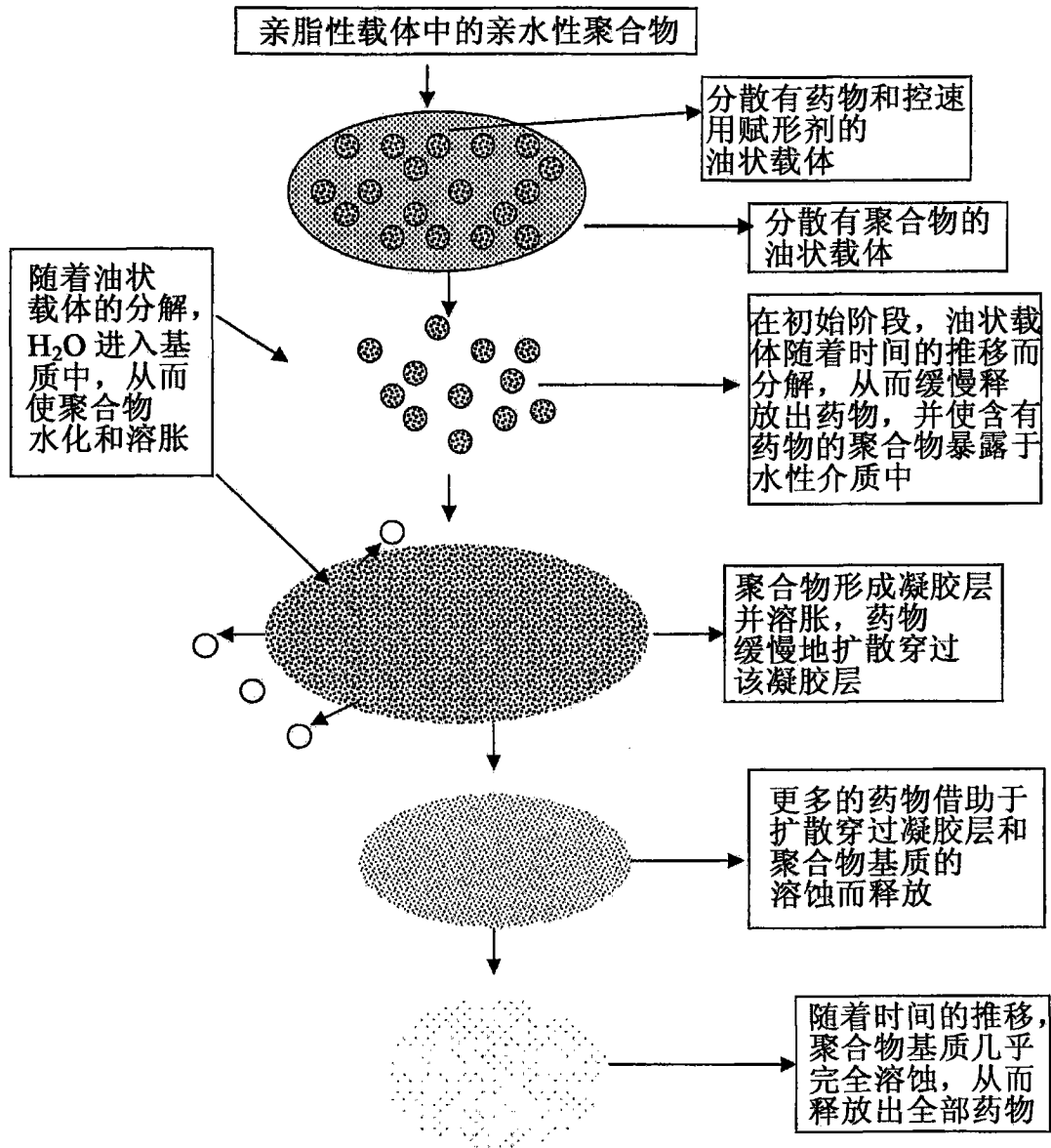


图 4