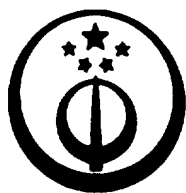


[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/80

A61K 9/48



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97115535.6

[43]公开日 1998 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 1172646A

[22]申请日 97.6.27

[30]优先权

[32]96.6.28 [33]US[31]671988

[71]申请人 麦克尼尔-PPC公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 B·T·德弗林 M·R·霍伊

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有抗气胀药的软明胶药物剂型的填充物质

[57]摘要

本发明涉及一种含有治疗有效量抗气胀药的软明胶胶囊用半固体填充物。该半固体足够粘稠使得室温用注射器不能容易地由胶囊中将其抽出。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物, 其中含有:
含一种平均分子量约400至约200000的聚二醇及
5 置于所述半固体中的治疗有效量的抗气胀药的半固体。
2. 权利要求1所述的组合物, 其中聚二醇是聚乙二醇。
3. 权利要求1所述的组合物, 其特征是在25℃粘度为约10000至约2500000厘泊。
4. 权利要求1所述的组合物, 其中进一步含有选自丙二醇、聚二硬脂酸-
10 6-甘油酯、油酸甘油酯和羟丙基纤维素的半固体形成辅剂。
5. 权利要求1所述的组合物, 按照重量计含有:
约30至约70%的聚乙二醇;
约30至约70%抗气胀药。
6. 权利要求1所述的组合物, 其中含有占组合物重量约0.25至约5%平均
15 分子量约600或更低的聚乙二醇和约45至约50%平均分子量大于约600至约10000的聚乙二醇。
7. 权利要求1所述的组合物, 其消泡时间小于约15秒。
8. 权利要求1所述的组合物, 其注射能力小于约0.5g。
9. 权利要求1所述的组合物, 其中所述抗气胀药选自聚二甲硅氧烷和二甲
20 硅油。
10. 权利要求9所述的组合物, 其中所述抗气胀药是聚二甲硅氧烷。
11. 权利要求1所述的组合物, 按重量计含有:
约40至60%平均分子量约400至约3350的聚乙二醇和
约40至约60%聚二甲硅氧烷。
- 25 12. 权利要求11所述的组合物, 其特征是在25℃粘度约400000至约2000000厘泊。
13. 权利要求1所述的组合物, 按重量计含有:
约40至约60%聚二甲硅氧烷;
约1至约3%平均分子量约300至约400的聚乙二醇; 和
30 约40至约60%平均分子量约1450至约4600的聚乙二醇。

14. 权利要求13所述的组合物，其在25℃粘度为约900000至约1000000厘泊，消泡时间小于约8秒，注射能力小于约0.5g。
15. 一种药物剂型，其中包括：
一种填充有聚二醇和治疗有效量抗气胀药的半固体的明胶胶囊壳。
16. 权利要求15所述的药物剂型，其中所述聚二醇是聚乙二醇。
17. 权利要求15所述的药物剂型，其特征是所述的半固体在25℃粘度为约10000至约2500000厘泊。
18. 权利要求15所述的药物剂型，其中进一步含有选自丙二醇、聚二硬脂酸-6-甘油酯、油酸甘油酯和羟丙基纤维素的半固体形成辅剂。
19. 权利要求15所述的药物剂型，按照重量计含有：
约30至约70%的聚乙二醇；
约30至约70%抗气胀药。
20. 权利要求15所述的药物剂型，其中含有占组合物重量约0.25至约5%平均分子量约600或更低的聚乙二醇和约45至约50%平均分子量大于约600至约10000的聚乙二醇。
21. 权利要求15所述的药物剂型，其中半固体的消泡时间小于约15秒。
22. 权利要求15所述的药物剂型，其半固体的注射能力小于约0.5g。
23. 权利要求15所述的药物剂型，其中所述抗气胀药选自聚二甲硅氧烷和二甲硅油。
24. 权利要求15所述的药物剂型，其中所述抗气胀药是聚二甲硅氧烷。
25. 权利要求24所述的药物剂型，按重量计含有：
约40至60%平均分子量约400至约3350的聚乙二醇和
约40至约60%聚二甲硅氧烷。
26. 权利要求25所述的药物剂型，其特征是在25℃粘度为约400000至约2000000厘泊。
27. 权利要求15所述的药物剂型，按重量计含有：
约40至约60%聚二甲硅氧烷；
约1至约3%平均分子量约300至约400的聚乙二醇；和
约40至约60%平均分子量约1450至约4600的聚乙二醇。

28. 权利要求27所述的组合物, 其半固体在25℃粘度为约900000至约1000000厘泊, 消泡时间小于约8秒, 注射能力小于约0.5g.

29. 权利要求15所述的药物剂型, 其外壳是软明胶胶囊。

含有抗气胀药的软明胶药物剂型的填充物质

5 本发明涉及填充有含治疗有效量抗气胀药的半固体的软明胶胶囊。

本发明也涉及普通转让的美国专利申请系列号：08/366945（1994年12月29日申请、题目为“软明胶药物剂型”）；08/366271（1994年12月29日申请、题目为“聚乙二醇的胶凝剂”）；系列号（代理人档案号MCP-155），申请日____，题目为“软明胶药物剂型的填充物质”；系列号（代理人档案号MCP-166），申请日____，题目为“多相软明胶剂型”，将所有
10 这些在此引作参考。

近年来，软明胶或软弹性明胶胶囊成为治疗剂（特别是凭付款传票购买的药物）口服给药的普遍剂型。这些胶囊一般填充有含活性成分的液体。因其软、弹性特性，一些病人认为这些胶囊比常规片剂或硬明胶胶囊
15 更易于吞咽。因为这种剂型一般是吞咽的，不需要矫正或掩盖药物常有的令人不愉快的味道。软明胶胶囊也优于大量液体，因为这样易于运输且避免了要求患者服药前衡量处方规定的液体量。

用于软明胶胶囊的填充物质一般含有溶解或分散于与胶囊壁相容的载体中的药物。除了液体外，美国专利4935243（L. Borkan等）建议填充物质
20 可以为半固体、固体或凝胶形式。含有活性成分的常规片剂或丸剂是固体填充物质的实例，可将其包封于软明胶胶囊内。

半固体（分散液）填充物质在D. Shah等的美国专利4486412中已讨论。含有口服给药抗酸盐的填充物分散于含一大部分一种或多种聚二醇及一小部分C2 - C5多元醇（如丙二醇或甘油）的无水、液体载体中。此载体形成
25 抗酸盐的稳定分散液并包被抗酸颗粒，以便使其与软明胶胶囊不反应。分散液可以含有聚硅氧烷胀气释放剂（如聚二甲硅氧烷）作为任选的组份。这种任选组份含量占总分散液重量的约0 - 5%。

Cohen等的美国专利4708834提出了一种控释药物剂型，其中包含包封水溶性或在水中可分散的凝胶状聚合物基质的软明胶胶囊。填充物包
30 含多糖胶的水溶液或分散液、药物活性成分及任选的醇。液体填充物被引

入含阳离子胶凝剂的软明胶胶囊内，液体填充物掺混入胶囊壳内后，此阳离子将该液体填充物凝胶化。用于填充物中的醇包括液体聚乙二醇、低级烷醇、C2 - C4多元醇及其混合物。

5 M. Yu等的美国专利5071643也讨论了聚乙二醇（PEG）作为软明胶剂型中填充物的用途。平均分子量在400 - 600之间、800 - 10000之间、10000 - 100000之间的PEGs分别是优选的液体、半固体和固体填充物。

Reminton's Pharmaceutical Sciences, 18版, 第83章, 1539 - 40页 (1990) 报告用于制备药物或化妆品用凝胶的胶凝剂包括藻酸钠和三乙醇胺。

10 PCT申请W091/07950描述了一种含有溶于或混悬于凝胶中的苯并二氮杂草的软或两节硬明胶胶囊壳。该凝胶含有至少63%（重量）的聚乙二醇600、至少4%（重量）的聚乙二醇4000或6000及至少21%（重量）聚乙二醇600 - 4000。此凝胶填充物在室温不易被注射器抽出，因而避免了所报道的静脉吸毒者对液体填充胶囊的滥用。

15 一般通过将油状物如聚二甲硅氧烷(simethicone)与标准片剂赋形剂在制片前混合将抗气胀药掺混进压制的片剂中。Valentine等的美国专利5073384描述了一种含有聚二甲硅氧烷和一种水溶性麦芽糖糊精附聚物的适于压片的组合物。据称所得结合物可自由流动并具有消泡活性。

1991年1月28日公开的匈牙利专利203477描述了一种抗气胀药，在一种
20 水溶性载体中含有聚（二甲基硅氧烷）作为分散相的固体分散液。此分散液也含有一种晶格形成和/或一种交联的、增加粘度的大分子辅剂如聚氯乙烯、聚丙烯酸或聚乙烯吡咯烷酮和/或无机固化剂如磷酸三钙、硫酸钙半水合物或磷酸氢钙。实施例1报告了一种含有60g聚乙二醇6000、15g聚氯乙烯和25g活化聚二甲硅氧烷的固体物质，可将其研磨并填充入固体明胶胶囊中
25 或将其制成片剂。

1989年6月9日公开的法国专利申请2624012涉及一种在高粘度惰性载体中含有水合氯醛混悬液或溶液的软明胶胶囊。用于该胶囊中的适宜的载体包括矿物或植物油的油性溶剂，如橄榄油、花生油、石蜡油、凡士林油或几种油的混合物；液体硅油如二甲硅油(dimethicone)或聚二甲硅氧烷

(simethicone); 二元醇聚合物如聚乙二醇600、800或1200; 及多元醇如乙二醇、丙二醇或甘油。

聚二甲硅氧烷以被用于糖浆或澄明基质液体口服制剂中。A. Banga等在“聚二甲硅氧烷掺混入糖浆或澄明基质液体口服液中 (Incorporation of
5 Simethicone into Syrup or Clear Base Liquid Orals) ” Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(5), 691-704页 (1989) 描述了聚二甲硅氧烷的多种载体, 但是报告与中和的CARBOPOL® (羧基聚亚甲基) 树脂与甘油和丙二醇合用得到最好的结果。

存在对适用于软明胶胶囊制备的含抗气胀药的半固体填充物的需求。
10 该填充物也应足够粘稠以防止用注射器将其由胶囊壳中抽出以将产品的损害降至最小。该填充物也应不影响抗气胀药的消泡性质。

本发明提供了一种含有聚二醇和抗气胀药的软明胶胶囊填充物。此半固体是足够粘稠的以便在室温下用注射器不能容易地将其由胶囊中抽出, 注射器优选具有16号或更小针头的。在本发明另一实施方案, 此填充物粘
15 度为约10000至2500000厘泊 (cP)。此半固体填充物对抗气胀药 (如聚二甲硅氧烷) 的消泡活性没有有害作用。

本发明涉及含有用来填充软明胶胶囊药物制剂的含抗气胀药的半固体。该半固体也可用于填充两节硬明胶胶囊。半固体的粘度也被控制, 以便不易用注射器在室温将填充物容易地取出。此性质有利于防止可能的药
20 物静脉滥用及产品的损坏。

在本发明中, 所谓半固体是由被液体包封、渗透的浓缩物质组成的至少两种成分的系统。该半固体填充物足够粘稠以便显著量的填充物 (小于约1g, 优选小于约0.5g) 在室温不被16号或更小号针头的注射器抽出。在25℃半固体优选的粘度为约10000至约2500000, 更优选约400000至约
25 2000000厘泊 (cP)。

本发明的半固体含有聚二醇。适宜的聚二醇包括平均分子量约400至约20000 (优选约400至约3350) 的聚乙二醇 (PEG)。此半固体一般含有约30%至约70%, 优选约40%至60% (重量) 的聚二醇。除非另外说明, 本文引述的百分数是占半固体填充物 (即半固体和抗气胀药) 总重量的重量百
30 分数。

不同分子量的PEGs混合物也可用于本发明的半固体填充物。此混合物一般含有平均分子量约600或更低的低分子量PEGs并混合有平均分子量大于约600至约10000的高分子量PEGs，其用量足以制备一种半固体。优选这种混合物含有约0.25至约5%的低分子量PEG和约45至约50%的高分子量PEG。

5 除液体聚二醇外，此半固体可含有一种或多种半固体形成辅剂，用量如下（占半固体重量的%）：

%	组份
0.05-10	丙二醇
0.05-15	Plurol Stearic（聚二硬脂酸-6-甘油酯）
0.05-10	Peceol（油酸甘油酯）
0.05-5	羟丙基纤维素，NF（KLUCEL HF；115000MW）

此半固体可以含有0至约10%的水。

10 抗气胀药以治疗有效量存在于剂型中，此量指口服产生所需治疗反应的量，本领域技术人员可容易地确定。在确定该用量时，必须考虑使用的具体化合物、该化合物的生物利用度、给药方案、患者的年龄及体重以及其它因素。适用于本发明的抗气胀药包括聚二甲硅氧烷（simethicone）和二甲硅油（dimethicone）。一般此抗气胀药在总半固体填充物重量的约30至70%，优选约40至约60%。含有抗气胀药的半固体填充物的消泡时间优选少于15秒，更优选小于9秒。

在该半固体填充物中可以包含多种其它药用赋形剂，例如，防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、着色剂、矫味剂、润滑剂、助流剂、抗氧剂、湿润剂（甘油）、表面活性剂、增塑剂、填充助剂及其它制备所需最终产品的化合物、试剂以及组份。

20 在一个优选的实施方案中，含有547mg/ml聚二甲硅氧烷的软明胶胶囊半固体填充物中含有约40至60%（重量）聚二甲硅氧烷、约1至约3%平均分子量约300至约400的液体聚乙二醇和约40至约60%的平均分子量约1450至约4600的固体聚乙二醇。此半固体在25℃优选粘度为约900000至约1000000厘泊，消泡时间小于约8秒（通过下述USP方法检测）而可注射能力
25 小于0.5g（按照下述方法检测）。

本发明的填充物可以使用市售软明胶胶囊，如购自R. P. Scherer或Banner Pharmacaps的。可以使用不同的大小、形状及颜色的胶囊来适合不同水平的活性成分。胶囊壁具有基本上半透明或澄明的外观。当本发明的填充物引入胶囊形成半固体时，所得剂型具有白色不透明外观，或者可加入着色剂以得到任何需要的颜色。

填充物在装入胶囊前需加热，因为它在低于40℃下很粘稠。可使用注射器对充气的软明胶胶囊进行手工填充。使充有填充物的胶囊冷却。

也可以使用本领域已知的包囊设备将填充物引入此软明胶胶囊中，如Moreland的美国专利4028024描述的，在此将其引作参考。如上所述的手工填充技术，在填充操作中填充物的温度必须保持在约40℃以上以便它们容易地流入胶囊中。因此，填充物可以存储在包有护套的容器中并通过恒温控制的填料管输入包囊设备中。

本发明的具体实施例通过以下实施例举例说明。本发明不限于在这些实施例中给出的具体界限，而是限定于后面权利要求的范围。除非另有声明，以下的百分比和比率按照占总组合物的重量计。

在下列实施例中用流变测定流体分光计（Rheometrics Fluids Spectrometer）8400在25℃测量粘度。用25mm平行盘和10%的固定张力，进行频率扫描。在1.0弧度/秒的频率记录粘度。

使用美国药典（23修订本）国家处方集（18版）的说明书和步骤在下列实施例中进行消泡试验。消泡溶液由1%辛基聚醇-9(Octoxynal-9)和0.0005% FD&C Blue#1水溶液组成。试验设备包括半径在 $13.3 \pm 0.4\text{mm}$ （由轴心至底部中央）的重力混合器。将一份20mg聚二甲硅氧烷移至装有100ml 消泡溶液的预先加热至37℃的瓶中。将该瓶盖住并以10度弧度和 300 ± 30 冲程/分钟

的频率摇动10秒。记录出现无泡沫液体部分所需的时间。USP限值为NMT15秒。

在下列实施例中进行的注射能力试验检测在一定时期内注射每种制剂的能力。此试验被当作堵塞物阻力的标准。使用带16号针头的1.5英寸长的10cc注射器。将此注射器置于制剂中，将向外拉栓并保持10秒。记录抽入注射器中填充物的重量。

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)				
	A	B	C	D	E
PEG 1450	50.0	—	—	—	—
PEG 3350	—	50.0	—	—	—
PEG 4600	—	—	50.0	—	—
PEG 8000	—	—	—	50.0	—
PEG 20000	—	—	—	—	50.0
聚二甲硅氧烷	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
(Dow Corning)					

此样品的制备如下:

- 5 1) 称量PEG。
- 2) 在约80℃加热板熔化并搅拌PEG至澄明。
- 3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌约20分钟。
- 4) 除去热源并在不搅拌情况下让其冷却。所得样品是不透明的半固体。

10 实施例 2

本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)			
	A	B	C	D
PEG 400	0.5	0.5	0.5	0.5
PEG 1450	49.5	—	—	—
PEG 3350	—	49.5	—	—
PEG 4600	—	—	49.5	—
PEG 8000	—	—	—	49.5
聚二甲硅氧烷	50.0	50.0	50.0	50.0
(Dow Corning)				

此样品的制备如下:

- 1) 称量PEG。
- 2) 在约80℃加热板熔化并搅拌PEG至澄明。
- 5 3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌约20分钟。
- 4) 除去热源并在不搅拌情况下让其冷却。所得样品是不透明的半固体。

实施例 3

- 10 本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)			
	A	B	C	D
PEG 400	3.0	3.0	3.0	3.0
PEG 1450	47.0	—	—	—
PEG 3350	—	47.0	—	—
PEG 4600	—	—	47.0	—
PEG 8000	—	—	—	47.0
聚 二 甲 硅 氧 烷	50.0	50.0	50.0	50.0
(Dow Corning)				

使用实施例2的方法制备制备这些样品。所得样品为不透明半固体。

实施例 4

- 15 本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)
PEG 400	2.5
PEG 3350	47.5
聚二甲硅氧烷 (Dow Corning)	50.0

使用实施例2的方法制备这些样品。所得样品为不透明半固体。

下面概括了实施例1 - 4和聚二甲硅氧烷对照样品试验结果:

样品	注射能力 (g)	消泡时间 (秒)	粘度 (cps)
1A	0.047	11	3009000
1B	0.091	5	1420566
1C	0.180	9	331700
1D	0.216	5	213420
1E	0.030	8	9069
2A	—	—	—
2B	0.054	6	2856000
2C	—	—	—
2D	—	—	—
3A	—	—	—
3B	0.039	10	301000
3C	—	—	—
3D	0.165	7	116350
4	0.347	6	1025633
聚二甲硅氧烷	1.675	9	612

(Dow Corning)

如果对同一制剂进行了重复试验, 则上述数据是该制剂测量值的平均值。本发明的半固体消泡时间等于或快于聚二甲硅氧烷对照。此外, 本发
5 明的半固体的注射能力明显小于聚二甲硅氧烷对照而消泡时间小于或基本上等于聚二甲硅氧烷对照。

实施例 8

10 本实施例公开了含547mg/ml聚二甲硅氧烷的本发明半固体填充物。制备了下列样品:

组份	量 (%w/w)
PEG 400	2.5
PEG 3350	47.5
聚二甲硅氧烷 (Dow Corning)	50.0

样品如下制备:

- 1) 称量PEG。
- 5 2) 在约80℃的加热板上熔化并搅拌。
- 3) 缓慢加入聚二甲硅氧烷并高速搅拌。
- 4) 除去加热源并冷却。

所得制剂为消泡时间为约6秒而粘度为3000000cp的不透明半固体。将此半固体加热使其能够流动，然后将其按照如下步骤注入疏水和亲水软明

10 胶胶囊中:

- 1) 将聚二甲硅氧烷制剂充入一个10cc注射针管（不带针头）。
- 2) 装上16号针头并将其刺入已称重的充气软明胶胶囊中。
- 3) 将125mg聚二甲硅氧烷小心地注入充气胶囊。
- 4) 用烙铁将胶囊顶密封。

15 所得软明胶胶囊具有不透明外观。

在不背离本发明的精神和范围的前提下，上述实施例可以作很多变化。