



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106456554 B

(45) 授权公告日 2021. 03. 09

(21) 申请号 201580025649.1	(73) 专利权人 蒂洛特斯制药股份有限公司
(22) 申请日 2015.05.13	地址 瑞士莱茵费尔登
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 106456554 A	(72) 发明人 R.C.布拉沃冈萨雷斯 F.J.奥利维拉瓦鲁姆 T.布塞尔
(43) 申请公布日 2017.02.22	(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
(30) 优先权数据 14168871.3 2014.05.19 EP	代理人 曹立莉
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2016.11.18	(51) Int.Cl. A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/54 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2015/060638 2015.05.13	审查员 杨玉婷
(87) PCT国际申请的公布数据 W02015/177028 EN 2015.11.26	

权利要求书1页 说明书9页 附图11页

(54) 发明名称  
修饰释放的包衣胶囊

(57) 摘要  
本发明涉及修饰释放包衣胶囊和得到该胶囊的方法。

1. 含有非液体填料且包含修饰释放包衣的胶囊,其特征在于该胶囊被带密封,且所述修饰释放包衣在胶囊壳上,其中所述带密封为密封所述胶囊的本体和帽之间的间隙的明胶或HPMC带,以及该修饰释放包衣包含成膜剂,其存在量为3mg至7mg,基于每 $\text{cm}^2$ 的修饰释放包衣,其中所述胶囊在胶囊壳和修饰释放包衣之间不包含任何预涂层。

2. 根据权利要求1的胶囊,其中所述胶囊壳为明胶壳、羟丙基甲基纤维素壳、普鲁兰多糖壳或基于PVA的壳。

3. 根据上述权利要求任一项的胶囊,其中该修饰释放包衣为延迟释放包衣和/或控制释放包衣。

4. 根据权利要求3的胶囊,其中该修饰释放包衣为肠溶包衣且所述成膜剂选自丙烯酸酯聚合物、纤维素聚合物、基于聚乙烯基的聚合物,或其混合物。

5. 根据权利要求4的胶囊,其中所述成膜剂选自(甲基)丙烯酸和(甲基)丙烯酸 $\text{C}_{1-4}$ 烷基酯的共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸丁酸羧基甲基乙基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,或其混合物。

6. 根据权利要求5的胶囊,其中所述成膜剂选自Eudragit L、Eudragit S或Eudragit FS。

7. 根据权利要求1或2的胶囊,其中该修饰释放包衣另外包含至少一种选自以下的赋形剂:增塑剂、抗粘着剂、着色剂、色素、增溶剂、分散剂和表面活性剂。

8. 根据权利要求1或2的胶囊,还包含一个或多个额外的包衣。

9. 根据权利要求1或2的胶囊,其中该胶囊填充有粉末、颗粒、小丸和/或小片。

10. 根据权利要求1或2的胶囊,其中所述非液体填料包括营养成分和/或活性药物成分。

11. 获得根据上述权利要求任一项的胶囊的方法,包括以下步骤:用非液体填料填充胶囊本体;用帽封闭胶囊;用带密封本体和帽之间的间隙;和将修饰释放包衣涂覆至胶囊壳上。

12. 根据权利要求11的方法,其中所述修饰释放包衣以包含成膜剂的水性或非水性液体组合物的形式涂覆至胶囊壳上。

13. 根据权利要求1的胶囊,其中所述修饰释放包衣包含的成膜剂不以每 $\text{cm}^2$ 的修饰释放包衣3.0mg的量存在。

14. 根据权利要求1或13的胶囊,其中所述成膜剂不包含Eudragit<sup>®</sup> RLPO。

15. 根据权利要求1或13的胶囊,其中所述成膜剂不包含Eudragit<sup>®</sup> FS。

16. 根据权利要求1或13的胶囊,其中所述胶囊不在修饰释放包衣之上包含额外的包衣。

17. 根据权利要求16的胶囊,其中所述额外的包衣为巴西棕榈蜡或石蜡。

18. 根据权利要求1或13的胶囊,其中所述胶囊不填充有大量的颗粒、小片和/或小丸。

## 修饰释放的包衣胶囊

[0001] 本发明涉及修饰释放的包衣胶囊(modified release coated capsule)和得到该胶囊的方法。

[0002] 当口服给药时,药物制剂通常在胃中崩解。然而,当需要药物或营养成分的某种释放曲线时,口服药物制剂可被涂覆所谓的功能包衣或修饰释放包衣以实现活性药物成分(API)的延迟或控制释放。那些旨在保护药物对抗胃介质的酸性环境、防止药物在胃中释放、或使得活性成分释放至胃肠道(GIT)的某个和具体部分(例如空肠、十二指肠、回肠、结肠和直肠)的包衣,通常称为使用肠溶聚合物的延迟释放包衣制剂。

[0003] 不同于延迟药物释放包衣,控制释放包衣要求控制药物在延长的时间段内释放。根据药物释放机理,控制释放方法在药物领域也分别称为持续释放、缓释(extended release)和延长释放。也可以使用这些包衣的组合。

[0004] 已进行了尝试以提供具有修饰释放包衣的药物填充的硬胶囊。在该开发过程中,发现预涂层是需要的,这是因为修饰释放包衣在硬明胶胶囊上不完善的粘合(K.S.Murthy等人,Pharm.Tech.10,36(1986))。然而,预涂层具有以下缺点:其需要更多制备步骤,导致更多的制备时间和所用的材料、更高的能量消耗和更高的成本。

[0005] 为克服与预涂层相关的缺点,US 4,670,287公开了在真空下对硬胶囊进行薄膜包衣的方法。然而,由于为高技术的工作,这种技术在工业应用中受到限制。

[0006] 在克服预涂层缺点的一个替代方法中,暗示肠溶包衣的HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊实现了肠靶向(E.T.Cole等人,Int.J.Pharm.231(2002)83-95)。在包衣之前,胶囊用LEM(通过微喷雾的液体封闭)方法密封。肠溶聚合物的量为至少6mg/cm<sup>2</sup>的肠溶包衣显示没有孔或裂缝。然而,E.T.Cole等人报告了由于HPMC和肠溶膜之间的良好相容性,包衣水平的变化显示对溶出性能有极小的影响。

[0007] 而且,液体填充的胶囊经常通过使用带或使用LEM技术密封以避免在进一步的制备步骤中(如包衣步骤、包装等)的泄露。对于粉末或颗粒填充的胶囊,通常不考虑带或其它密封,即使涉及包衣的过程,因为胶囊打开的风险较小。

[0008] WO 2013/054285公开了胃内滞留剂量系统,其中缓释层包含一种或多种缓释聚合物和一种或多种包衣添加剂。该系统可为带密封(band sealed)的胶囊,其包覆着缓释包衣,施加该包衣直到增重基于剂型的总重量多达15%w/w。

[0009] WO 2004/030652公开了具有内核和至少两个包围层的组合物。该内核可为可通过施加带或LEM而密封的胶囊。内层可为连续涂层,其具有的涂层重量高达25mg/cm<sup>2</sup>。外层可为蜡,其涂层重量为约10mg/cm<sup>2</sup>。

[0010] WO 03/017940公开了口服药物制剂,其递送第一脉冲的药物与渗透增强剂的组合和第二脉冲的渗透增强剂以促进药物吸收,该药物在第一脉冲的渗透增强剂释放后不被吸收。

[0011] 因此,仍然需要进一步改善释放的包衣胶囊。特别是,期望提供修饰释放的包衣胶囊,其可容易以降低的成本使用通常制备方法制备。而且,期望提供这样的修饰释放的包衣胶囊,其可通过相同方法且使用相同的包衣材料(不依赖于胶囊壳材料)制备。此外,期望提

供这样的修饰释放的包衣胶囊,其具有可根据需求容易定制的药物释放曲线。

[0012] 目前出人意料的发现上述和其它问题可通过将修饰释放包衣施加至包含带密封且含有非液体填料的胶囊的胶囊壳上而解决。

[0013] 本发明因此涉及含有非液体填料且包含修饰释放包衣的胶囊,其特征在于该胶囊在所述修饰释放包衣之下被带密封。

[0014] 尽管申请人不希望被任何理论所束缚,但认为肠溶包衣在胶囊壳上不完美的粘合至少部分与胶囊的本体和帽之间的间隙相关。在存在该间隙的情况下,可出现机械应力,导致在包衣中可能的裂缝和包衣的粘合减少。用带密封该间隙出人意料的允许直接将肠溶包衣施加至胶囊壳而在胶囊壳和肠溶包衣之间没有任何预涂层。而且,发现通过带密封该间隙使得相比现有技术的包衣,获得相同或甚至改善水平的肠溶包衣所需的肠溶聚合物的量减少。这具有以下优点,即制备成本不仅通过省略预涂层而减少,而且可另外通过减少肠溶聚合物的量而减少。这种减少具有其它优点,即肠溶包衣厚度可被减少,从而减少最终胶囊的整体尺寸和重量。此外,基于本发明,已经可使用非常薄的肠溶包衣膜实现在模拟胃条件下对释放的抗性。在本文中,本发明还具有的优点为可根据胃肠道中释放的所需面积通过调节包衣厚度而定制药物释放曲线。

[0015] 本发明的胶囊特别用于口服给药,如用于口服给药药物或营养成分。

[0016] 胶囊尺寸没有特别限制,且可为任何常见尺寸,如000、00、0、1、2、3、4或5。

[0017] 该胶囊壳可为任何合适的材料,如明胶,HPMC,普鲁兰多糖或聚乙烯醇(PVA)。HPMC和硬明胶胶囊是优选的。硬明胶胶囊是特别优选的。

[0018] 胶囊且尤其是硬胶囊通常通过用帽封闭胶囊本体而制备。根据本发明,胶囊的本体和帽之间的间隙用带密封。所述带可为与胶囊壳材料相容的任何常见的材料。例如,所述带的材料可选自明胶,羟丙基甲基纤维素,聚乙烯醇,聚乙烯醇共聚物或两种或更多种这些材料的混合物。优选地,该带密封与胶囊壳的材料相同,如明胶带(如果使用硬明胶胶囊的话)。更优选地,所述带密封材料为明胶或羟丙基甲基纤维素。

[0019] 根据本发明的胶囊的修饰释放包衣可为延迟释放包衣,如肠溶包衣,或控制释放包衣。这些包衣的组合也是可以的。

[0020] 包衣的功能通常通过成膜剂,特别是成膜聚合物获得。可使用用于形成所需包衣的本领域技术人员已知的任何常见的成膜剂。

[0021] 对于肠溶包衣,成膜剂通常包含在pH低于5的胃肠液中不溶且在pH为5以上的肠液中可溶的化合物。因此,该成膜剂以pH依赖性方式溶解。该成膜剂具有pH阈值,在该pH阈值之下不溶且在该阈值以上可溶。周围介质的pH引发成膜剂的溶解。因此,在低于pH阈值时没有(或基本上没有)成膜剂溶解。一旦周围介质的pH达到(或超过)pH阈值,该成膜剂变得可溶。

[0022] 所述“不溶”应理解为1g成膜剂需要超过10,000ml溶剂(周围介质)以在给定pH溶解。所述“可溶”,应理解为1g成膜剂需要少于10,000ml,优选少于5,000ml,更优选少于1,000ml,甚至更优选少于100ml或10ml溶剂以在给定pH溶解。“周围介质”是指胃肠道中的介质,如胃液或肠液。或者,周围介质可为胃肠道中介质的体外等价物。

[0023] 胃液的正常pH通常在1至3的范围内。因此用于靶向肠(如结肠)的成膜剂应在低于pH 5不溶且应在pH 5以上可溶。因此该成膜剂通常在胃液中不溶。该材料可称为“肠溶”材

料。肠液的pH沿着小肠逐渐增加至约7至8。因此用于肠靶向的成膜剂在末端回肠/结肠处变得可溶且允许例如活性剂从胶囊中释放。该成膜剂优选具有的pH阈值为6.5,更优选7。

[0024] 用于靶向肠且特别是用于制备包围胶囊的包衣的合适的成膜剂的实例为丙烯酸酯聚合物,纤维素聚合物和基于聚乙烯基的聚合物,或其它聚合物。合适的纤维素聚合物的实例包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基乙酸琥珀酸纤维素和羧基甲基乙基醋酸丁酸纤维素。合适的基于聚乙烯基的聚合物的实例包括聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0025] 在一个优选实施方案中,用于肠靶向的材料为(甲基)丙烯酸和(甲基)丙烯酸C<sub>1-4</sub>烷基酯的共聚物,例如,甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。该共聚物合适的实例通常为阴离子共聚物。而且,这些共聚物通常不为持续释放的聚甲基丙烯酸酯。这些共聚物中羧酸基团与甲酯基团的比例决定在何种pH下该共聚物可溶。酸:酯的比例可为约2:1至约1:3,例如约1:1,或约1:2。该阴离子共聚物的分子量通常为约120,000至150,000,优选约135,000。

[0026] 已知的阴离子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物包括 Eudragit<sup>®</sup> L (pH阈值约6.0), Eudragit<sup>®</sup> S (pH阈值约7) 和 Eudragit<sup>®</sup> FS (pH阈值约7)。Eudragit<sup>®</sup> L 100-55为甲基丙烯酸和乙酸乙酯的共聚物且具有的pH阈值为约5.5,其也是可溶的。Eudragit<sup>®</sup> 共聚物可获自Evonik。

[0027] 除了上述具有pH阈值的化合物外,或作为该化合物的替代,用于靶向肠(如结肠)的成膜剂可包含对结肠细菌的攻击敏感的化合物,如多糖。合适的多糖例如为淀粉、直链淀粉、支链淀粉(amylopectine)、壳聚糖、硫酸软骨素、环糊精、葡聚糖、普鲁兰多糖、角叉菜胶、硬葡聚糖、甲壳质、curdulan、果胶、瓜尔胶、黄原胶和果聚糖。

[0028] 或者或此外,该修饰释放包衣可为控制释放包衣。这些包衣能够提供活性物质在给药后在预定时间后的释放或随时间的控制释放。

[0029] 用于实现不同释放形式的盖仑制剂成分(Galenical principle)通常减少活性成分的溶出;建立扩散屏障,包括渗透系统和侵蚀系统。关于功能性包衣,焦点集中于建立扩散屏障。扩散屏障可通过以下建立:通过控制扩散的膜为渗透性的还是非渗透性的;通过在GIT运输中随pH或自然降解使用控制成分;通过使用控制的释放基质,其通过扩散控制释放基质中包含的活性成分;通过使用膜控制的渗透作用,或通过使用降解后腐蚀的扩散膜。

[0030] 用于通常在胃部有抗性的扩散膜的合适的聚合物为纤维素衍生物,如邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、聚甲基丙烯酸酯和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯。

[0031] 在本发明一个实施方案中,所述成膜剂不包含乙酸纤维素。在本发明另一实施方案中,所述成膜剂不包含邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0032] 在本发明一个实施方案中,所述成膜剂不包含羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

[0033] 用于控制释放的基质包衣的合适聚合物为可消化的、长链(C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>,特别是C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>)、取代或未取代的碳氢化合物,如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、矿物油和植物油和蜡、聚亚烷基二醇;亲水性聚合物,如胶质、纤维素醚、丙烯酸树脂和蛋白质衍生的材料;和在整个pH范围不溶的一般聚合物,及其组合。

[0034] 其它合适的聚合物为羧基甲基乙基纤维素 (CMC) 或乙基纤维素,其通过扩散提供释放但不是完全在胃部有抗性的。其它实例包括聚甲基丙烯酸酯缓释聚合物,如 Eudragit® RS、RL、NM 和 NE。

[0035] 在本发明一个实施方案中,所述成膜剂不包含乙基纤维素。

[0036] 在本发明一个实施方案中,所述成膜剂不包含 Eudragit® RL PO。在本发明另一实施方案中,所述成膜剂不包含 Eudragit® FS,如 Eudragit® FS30D。

[0037] 用于侵蚀系统的合适的聚合物尤其为纤维素醚衍生物和可降解的天然聚合物如多糖。

[0038] 使用上述材料,本领域技术人员能以以下方式定制包衣的组成,即活性成分的释放具体在 GIT 的靶向位点开始或发生。这尤其可以通过以下而实现:通过掺入造孔剂和/或其它赋形剂引入孔以使得膜可渗透或更加可渗透;通过引入其它用于侵蚀的赋形剂,例如使用可降解的天然聚合物如多糖或在一定 pH 溶解的合成聚合物。

[0039] 可适当使用两种或更多种成膜剂的混合物。

[0040] 任选地,该修饰释放包衣可另外包含常规赋形剂,如用于膜形成的增塑剂(例如柠檬酸三乙酯)、抗粘着剂(如单硬脂酸甘油酯或滑石)、着色剂、色素、增溶剂、分散剂和表面活性剂。例如这些赋形剂可以本领域技术人员已知的量包含,例如高达包衣总重量的 30% 重量。

[0041] 本发明的一个特别优点为成膜剂的量可低于通常的量。事实上,发现相比于包含更高含量的成膜剂的修饰释放包衣,在有或没有任何预涂层的情况下包含少量成膜剂的修饰释放包衣在施加于胶囊壳上(具有带密封)后显示改善的粘附性且甚至可赋予胶囊以改善的溶出性质。这不仅节约材料且因此节约成本,而且构成相对现有技术的包衣胶囊的一个出人意料的有益技术效果。因此,根据本发明的成膜剂可例如以以下量存在:约 1mg 至约 16mg,优选约 2mg 至约 12mg,更优选约 2mg 至约 8mg,如约 3.0mg 至  $\leq 8.0$ mg,更优选  $>3.0$ mg 至  $\leq 8.0$ mg,如约 3.1mg 至  $\leq 8.0$ mg,约 3.2mg 至  $\leq 8.0$ mg,约 3.3mg 至  $\leq 8.0$ mg,约 3.4mg 至  $\leq 8.0$ mg 或约 3.5mg 至  $\leq 8.0$ mg。在另一实施方案中,成膜剂的量为约 2mg 至约 7mg,更优选  $>2.0$ mg 至约 7.0mg,如约 2.1mg 至约 7.0mg,约 2.2mg 至约 7.0mg,约 2.3mg 至约 7.0mg,约 2.4mg 至约 7.0mg 或约 2.5mg 至约 7.0mg,约 3.0mg 至约 7.0mg,约 3.1mg 至约 7.0mg,约 3.2mg 至约 7.0mg,约 3.3mg 至约 7.0mg,约 3.4mg 至约 7.0mg,约 3.5mg 至约 7.0mg。甚至更优选的实例为约 2.0mg 至约 6.0mg,约 3.0mg 至约 6.0mg 和约 3.5mg 至约 6.0mg,且最优选约 3mg 至约 5mg,如约 4mg,各量基于每  $\text{cm}^2$  的修饰释放包衣。

[0042] 在本发明另一实施方案中,根据本发明的成膜剂不以每  $\text{cm}^2$  的修饰释放包衣 3.0mg 的量存在。

[0043] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有一种或多种药物活性成分。在一个优选实施方案中,该一种或多种药物活性成分选自用于治疗炎性肠病的化合物,如美沙拉秦、泼尼松、甲氨蝶呤和抗生素,如甲硝唑。特别优选的是美沙拉秦。

[0044] 根据本发明的胶囊可包含一个或多个额外的包衣,优选在修饰释放包衣之上。在本文中,“之上”是指额外的包衣可涂覆在修饰释放包衣上。该额外的包衣也可在胶囊壳和包衣之间,但优选在胶囊壳和修饰释放包衣之间没有包衣,特别是没有预涂层。该额外的包

衣可例如存在以增加胶囊对抗湿度的稳定性或改善胶囊的视觉外观。

[0045] 上述包衣的任一种,包括修饰释放包衣,可包含一种或多种药物活性成分。除了修饰释放包衣之外的任何包衣可由该一种或多种药物活性成分组成。

[0046] 在一个实施方案中,上述包衣中的该一种或多种药物活性成分可连同胶囊中的药物活性成分具有组合效果。

[0047] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有一种或多种药物活性成分且修饰释放包衣之上的额外的包衣包含一种或多种药物活性成分或由一种或多种药物活性成分组成。胶囊中和额外的包衣中的所述一种或多种药物活性成分可相同或不同。在一个优选实施方案中,胶囊中和包衣中的该一种或多种药物活性成分不同。

[0048] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有一种或多种药物活性成分且该修饰释放包衣包含一种或多种药物活性成分。胶囊中和修饰释放包衣中的该一种或多种药物活性成分可相同或不同。在一个优选实施方案中,胶囊中和修饰释放包衣中的该一种或多种药物活性成分是不同的。

[0049] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有美沙拉秦 (5-ASA) 且修饰释放包衣之上的额外的包衣包含甲硝唑,或其酯或盐,特别是苯甲酸甲硝唑。

[0050] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊填充有美沙拉秦 (5-ASA) 且所述包衣包括甲硝唑,或其酯或盐,特别是苯甲酸甲硝唑。

[0051] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊不包含额外的包衣,特别是修饰释放包衣之上的任何额外的包衣。

[0052] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊不包含含有巴西棕榈蜡 (carnauba wax) 或石蜡,特别是蜡的额外的包衣 (特别是在修饰释放包衣之上)。

[0053] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊不包含含有一种或多种药物活性成分的包衣,如额外的包衣。

[0054] 根据本发明的胶囊填充有非液体填料,如粉末、颗粒、小丸或小片。非液体填料包括半固体状蜡质材料和在填充时为液体但在胶囊中变为固体的材料。非液体填料不包括分散体和溶液,除非这些例如包含在小丸中。非液体填料可包括营养成分和/或活性药物成分,其单独或与常见的赋形剂组合。

[0055] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有粉末且根据本发明的成膜剂的存在量为  $>3.0\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 如约  $3.1\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $3.2\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $3.3\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $3.4\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$  或约  $3.5\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 且更优选为约  $4\text{mg}$ , 各量是基于每  $\text{cm}^2$  的修饰释放包衣。

[0056] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊填充有粉末且根据本发明的成膜剂的存在量为  $>2.0\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 如约  $2.1\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $2.2\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $2.3\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 约  $2.4\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$  或约  $2.5\text{mg}$  至  $\leq 8.0\text{mg}$ , 各量是基于每  $\text{cm}^2$  的修饰释放包衣。

[0057] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊填充有粉末或颗粒且成膜剂的存在量为  $>2.0\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 如约  $2.1\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $2.2\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $2.3\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $2.4\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $2.5\text{g}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $3.0\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $3.1\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $3.2\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $3.3\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 约  $3.4\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 或约  $3.5\text{mg}$  至约  $7.0\text{mg}$ , 如  $>2.0\text{mg}$  至约  $6.0\text{mg}$ , 约  $3.0\text{mg}$  至约  $6.0\text{mg}$  和  $3.5\text{mg}$  至约  $6.0\text{mg}$ , 各量是基于每  $\text{cm}^2$  的修饰释放包衣。

[0058] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊不填充有粉末。

[0059] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有大量微粒,如小丸、小片、颗粒,等。

[0060] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊填充有上述的大量颗粒且根据本发明的成膜剂的存在量为 $>3.0\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,如约 $3.1\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $3.2\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $3.3\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $3.4\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ 或约 $3.5\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,且更优选为约 $4\text{mg}$ ,各量是基于每 $\text{cm}^2$ 的修饰释放包衣。

[0061] 在另一实施方案中,根据本发明的胶囊填充有上述的大量颗粒且根据本发明的成膜剂的存在量为 $>2.0\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,如约 $2.1\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $2.2\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $2.3\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,约 $2.4\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ 或约 $2.5\text{mg}$ 至 $\leq 8.0\text{mg}$ ,各量是基于每 $\text{cm}^2$ 的修饰释放包衣。

[0062] 在另一实施方案,根据本发明的胶囊填充有上述的大量颗粒且成膜剂的存在量为 $>2.0\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,如约 $2.1\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $2.2\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $2.3\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $2.4\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $2.5\text{g}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $3.0\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $3.1\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $3.2\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $3.3\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,约 $3.4\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,或约 $3.5\text{mg}$ 至约 $7.0\text{mg}$ ,如 $>2.0\text{mg}$ 至约 $6.0\text{mg}$ ,约 $3.0\text{mg}$ 至约 $6.0\text{mg}$ 和 $3.5\text{mg}$ 至约 $6.0\text{mg}$ ,各量是基于每 $\text{cm}^2$ 的修饰释放包衣。

[0063] 在一个实施方案中,根据本发明的胶囊不填充有上述的大量颗粒。在一个优选实施方案中,根据本发明的胶囊不填充有小片或小丸。

[0064] 本发明还涉及获得上述胶囊的方法,包括以下步骤:任选在胶囊本体中填充非液体填料,用帽封闭胶囊,用带密封本体和帽之间的间隙和将修饰释放包衣涂覆至胶囊壳。

[0065] 包衣可通过本领域技术人员已知的任何一般方法进行。例如,包含成膜剂和任选的赋形剂的膜可作为有机溶液、作为水性-有机包衣乳剂、作为水性-有机包衣溶液、作为水性分散体或作为中和的水溶液施加。作为有机液体,可使用醇,特别是乙醇。

[0066] 例如,成膜剂和任选的赋形剂的溶液、乳剂或分散体可以提供每 $\text{cm}^2$ 最终修饰释放包衣所需量的干燥成膜剂的量喷涂至胶囊上。

[0067] 图1显示浸入酸溶液后根据实施例1和根据对比例1A的胶囊。

[0068] 图2显示浸入酸溶液后根据对比例1B的胶囊。

[0069] 图3显示根据实施例1和根据对比例1A的胶囊的释放曲线。

[0070] 图4显示根据实施例1和根据对比例1A的胶囊(具有更大量的包衣)的释放曲线。

[0071] 图5显示浸入酸溶液后根据实施例2的胶囊和根据对比例2A的胶囊。

[0072] 图6显示浸入酸溶液后根据对比例2B的胶囊。

[0073] 图7显示浸入酸溶液后根据实施例3的胶囊和根据对比例3A的胶囊。

[0074] 图8显示浸入酸溶液后根据对比例3B的胶囊。

[0075] 图9显示根据实施例4的胶囊的溶出曲线。

[0076] 图10显示根据实施例5的胶囊的溶出曲线。

[0077] 图11显示根据对比例5的胶囊的溶出曲线。

[0078] 本发明现在将进一步通过以下实施例阐述,其不旨在被解释为限制本发明。

[0079] 实施例1

[0080] 1号(Size)硬明胶胶囊填充有模型粉末配制物,其包含亚甲基蓝作为标记。将胶囊封闭且用明胶带密封。不含任何预涂层,该胶囊然后用水性Eudragit L30D-55包衣,其量分别为 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 和 $16\text{mg}/\text{cm}^2$ ,各个量是指每 $\text{cm}^2$ 最终包衣的成膜剂的干燥量。

[0081] 对比例1A

[0082] 胶囊以与实施例1相同的方式制备,但在肠溶包衣之前不用明胶带密封该胶囊。

[0083] 对比例1B

[0084] 胶囊以与对比例1A相同的方式制备,但在明胶胶囊壳和Eudragit L30D-55肠溶包衣之间使用 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ HPMC预涂层。

[0085] 评价根据实施例1和对比例1A和1B的胶囊

[0086] 实施例1和对比例1A和1B所得的胶囊的耐酸性通过将胶囊浸渍于0.1N的HCl溶液中120分钟而测试。在从溶液取出胶囊后,将它们通过目测对比。由于在填充至胶囊的模型粉末配制物中使用亚甲基蓝作为标记,即使小的渗漏也可易于观察到。

[0087] 该试验的结果示于图1和2。图1显示从酸溶液回收后的用 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂涂覆的实施例1的胶囊。没有观察到胶囊损坏或渗漏。

[0088] 与之相对,对比例1A的胶囊在浸入酸溶液后显示强烈损坏和渗漏(胶囊变蓝),尽管它们相比实施例1涂覆有三倍量的肠溶包衣,即 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂。该对比例证实实用带密封胶囊允许使用低得多的量的肠溶包衣材料以获得甚至具有改善的性质的胶囊。

[0089] 浸入酸溶液后对比例1B的胶囊示于图2。这些胶囊根据通常现有技术方法使用HPMC预涂层且以 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂被肠溶包衣而制备。尽管有预涂层,但胶囊显示强烈损坏。而且,胶囊变蓝表明标记物质从胶囊泄露。再一次,根据本发明的不含任何预涂层的带密封的胶囊(实施例1)显示改善的耐酸性,尽管它们涂覆有更少量的肠溶包衣。

[0090] 此外,胶囊的释放曲线使用pH 6.8Hanks缓冲液测量。体外溶出研究在USP II型装置上使用50rpm的桨速度和 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的介质温度进行。胶囊首先在900ml 0.1N的HCl中测试2小时,然后在Hanks缓冲液(pH 6.8)中测试8或10小时。缓冲液的pH通过连续鼓泡5%  $\text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ 稳定为 $6.8 \pm 0.05$ 。亚甲基蓝吸光度测量以5分钟间隔进行,且吸收波长为663nm。每升Hanks缓冲液的组成为0.06g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.06g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、8.0g  $\text{NaCl}$ 、0.4g  $\text{KCl}$ 、0.2g  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、0.139g  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和0.350g  $\text{NaHCO}_3$ 。

[0091] 根据实施例1的胶囊(含带的胶囊)和对比例1A的胶囊(不含带的胶囊)的释放曲线示于图3。两种胶囊都涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂。如上述耐酸性测试所预期,模型活性药物成分(API)从根据对比例1A的不含带的胶囊在模拟胃条件的0.1N的HCl溶液中已经开始释放。而且,不含带的胶囊即使在Hanks缓冲液中放置延长的时间后也没有释放所有API。与之相对,根据本发明的胶囊(含带的;实施例1)在模拟的胃条件没有释放任何API,但在碳酸氢盐缓冲液中在约20分钟的滞后时间后释放其全部API含量。

[0092] 图4显示涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂的根据实施例1的含带的胶囊和涂覆多达 $16\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂的根据实施例1A的不含带的胶囊的释放曲线的比较。尽管肠溶包衣的量的显著增加抑制了在模拟的胃条件下API的过早释放,但该API在较靠后的滞后时间释放,这可导致体内释放太晚,导致药物较低的口服生物利用度(优选在近端小肠吸收)。即使在碳酸氢盐缓冲溶液中在延长的时间后,仅有至多约60%的API被释放。

[0093] 实施例2

[0094] 胶囊以与实施例1相同的方式制备,但使用有机Eudragit L100-55制备肠溶包衣。

[0095] 对比例2A

[0096] 胶囊以与实施例2相同的方式制备,但在肠溶包衣之前不用明胶带密封该胶囊。

[0097] 对比例2B

[0098] 胶囊以与对比例2A相同的方式制备,但在肠溶包衣之前使用 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ HPMC的预涂层。

[0099] 评价根据实施例2和对比例2A和2B的胶囊

[0100] 获自实施例2和对比例2A和2B的胶囊的耐酸性如以上关于实施例1和对比例1A和1B的胶囊那样测试。结果示于图5和6,分别为涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂的实施例2获得的胶囊(图5),涂覆 $16\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂的对比例2A获得的胶囊(图5),和涂覆预涂层和 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 成膜剂的对比例2B获得的胶囊(图6)。

[0101] 可以看出,根据本发明的胶囊(实施例2)显示无损坏或渗漏,而对比例2A获得的涂覆高达四倍量的肠溶包衣的胶囊和对比例2B获得的与实施例2的胶囊涂覆相同量的肠溶包衣但另外包含预涂层的胶囊显示强的损坏和渗漏。

[0102] 实施例3

[0103] 1号硬HPMC胶囊填充有模型粉末配制物,其包含亚甲基蓝作为标记。将胶囊封闭且用HPMC带密封。不含任何预涂层,该胶囊然后涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 的水性Eudragit L30D-55,该量是指每 $\text{cm}^2$ 最终包衣的成膜剂的干燥量。

[0104] 对比例3A

[0105] 胶囊以与实施例3相同的方式制备,但在肠溶包衣之前不使用HPMC带密封胶囊。

[0106] 对比例3B

[0107] 胶囊以与对比例3A相同的方式制备,但在HPMC胶囊壳和Eudragit L30D-55肠溶包衣之间使用 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ HPMC预涂层。

[0108] 实施例4

[0109] 1号硬明胶胶囊填充有 $314\text{mg}$ 美沙拉秦(5-ASA)。将胶囊闭合且用明胶带密封。不含任何预涂层,该胶囊然后用 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 的水性Eudragit L30D-55包衣,该量是指每 $\text{cm}^2$ 最终包衣的成膜剂的干燥量。然后该胶囊用包含 $60\text{mg}$ 苯甲酸甲硝唑的额外的包衣涂覆。

[0110] 胶囊的释放曲线使用 $\text{pH } 6.8$ Hanks缓冲液测量。体外溶出研究在USP II型装置上使用 $50\text{rpm}$ 的桨速度和 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的介质温度进行。胶囊首先在 $900\text{ml } 0.1\text{N}$ 的HCl中测试2小时,然后在Hanks缓冲液( $\text{pH } 6.8$ )中测试8或10小时。缓冲液的 $\text{pH}$ 通过连续鼓泡 $5\% \text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ 稳定为 $6.8 \pm 0.05$ 。苯甲酸甲硝唑和美沙拉秦测量以5分钟间隔进行。每升Hanks缓冲液的组成为 $0.06\text{g KH}_2\text{PO}_4$ 、 $0.06\text{g Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $8.0\text{g NaCl}$ 、 $0.4\text{g KCl}$ 、 $0.2\text{g MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $0.139\text{g CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $0.350\text{g NaHCO}_3$ 。结果示于图9。

[0111] 实施例5

[0112] 1号硬明胶胶囊填充有 $312\text{mg}$ 美沙拉秦(5-ASA)。将胶囊封闭且用明胶带密封。不含任何预涂层,该胶囊然后被涂覆包含在Eudragit<sup>®</sup> RS中的苯甲酸甲硝唑的包衣,其量分别为 $20\text{mg}$  ( $4\text{mg}/\text{cm}^2$  Eudragit<sup>®</sup> RS) 和 $60\text{mg}$  ( $12\text{mg}/\text{cm}^2$  Eudragit<sup>®</sup> RS)。

[0113] 对比例5

[0114] 胶囊以与实施例5相同的方式制备,但在包衣之前不用明胶带密封该胶囊。

[0115] 根据实施例5和对比例5的胶囊的评价

[0116] 胶囊的释放曲线使用 $\text{pH } 6.8$ 磷酸盐缓冲液测量。体外溶出研究在USP II型装置上

使用50rpm的桨速度和 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的介质温度进行。胶囊首先在900ml 0.1N的HCl中测试2小时,然后在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 中测试8或10小时。苯甲酸甲硝唑和美沙拉秦测量以5分钟间隔进行。

[0117] 根据实施例5的胶囊(含带的胶囊)和对比例5的胶囊(不含带的胶囊)的释放曲线示于图10和11。两种胶囊都分别涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 和 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 的成膜剂。

[0118] 根据本发明的胶囊(实施例5)在模拟的肠条件下在长达450分钟的期间不释放显著量的苯甲酸甲硝唑和美沙拉秦,无论胶囊涂覆 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 还是 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 的成膜剂(图10)。与之相对,不含带的胶囊(对比例5)在模拟的肠条件下分别从160分钟( $4\text{mg}/\text{cm}^2$ )或210分钟( $12\text{mg}/\text{cm}^2$ )就开始释放苯甲酸美沙拉秦。苯甲酸甲硝唑在上述条件不释放(图11)。

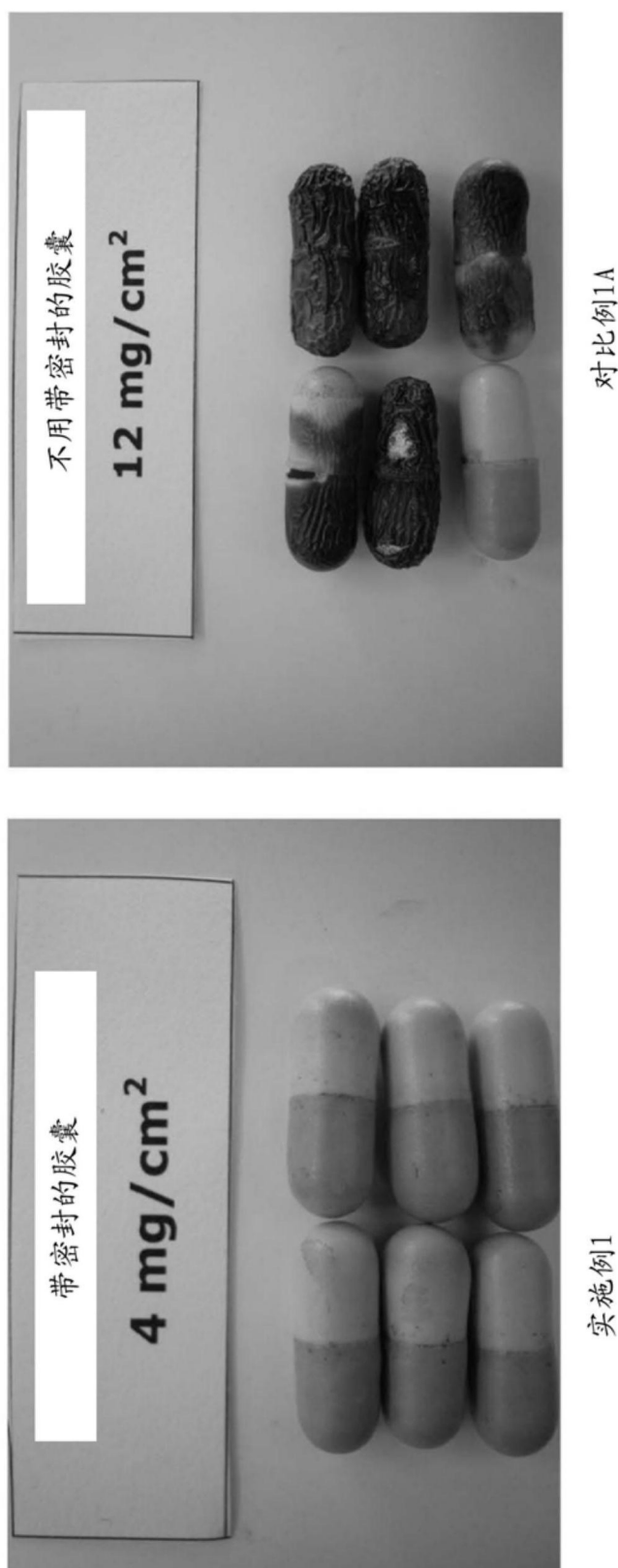


图1



图2

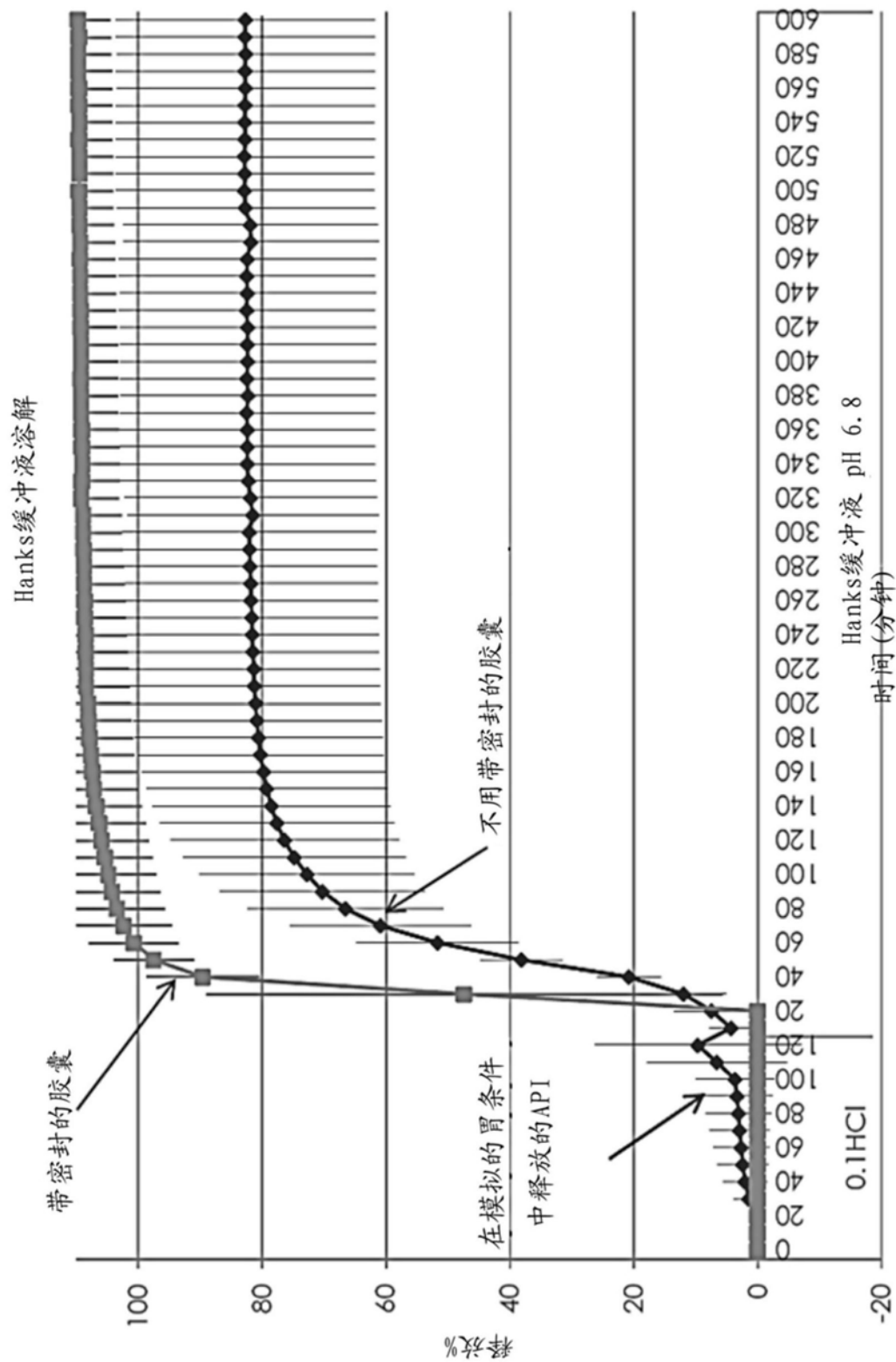


图3

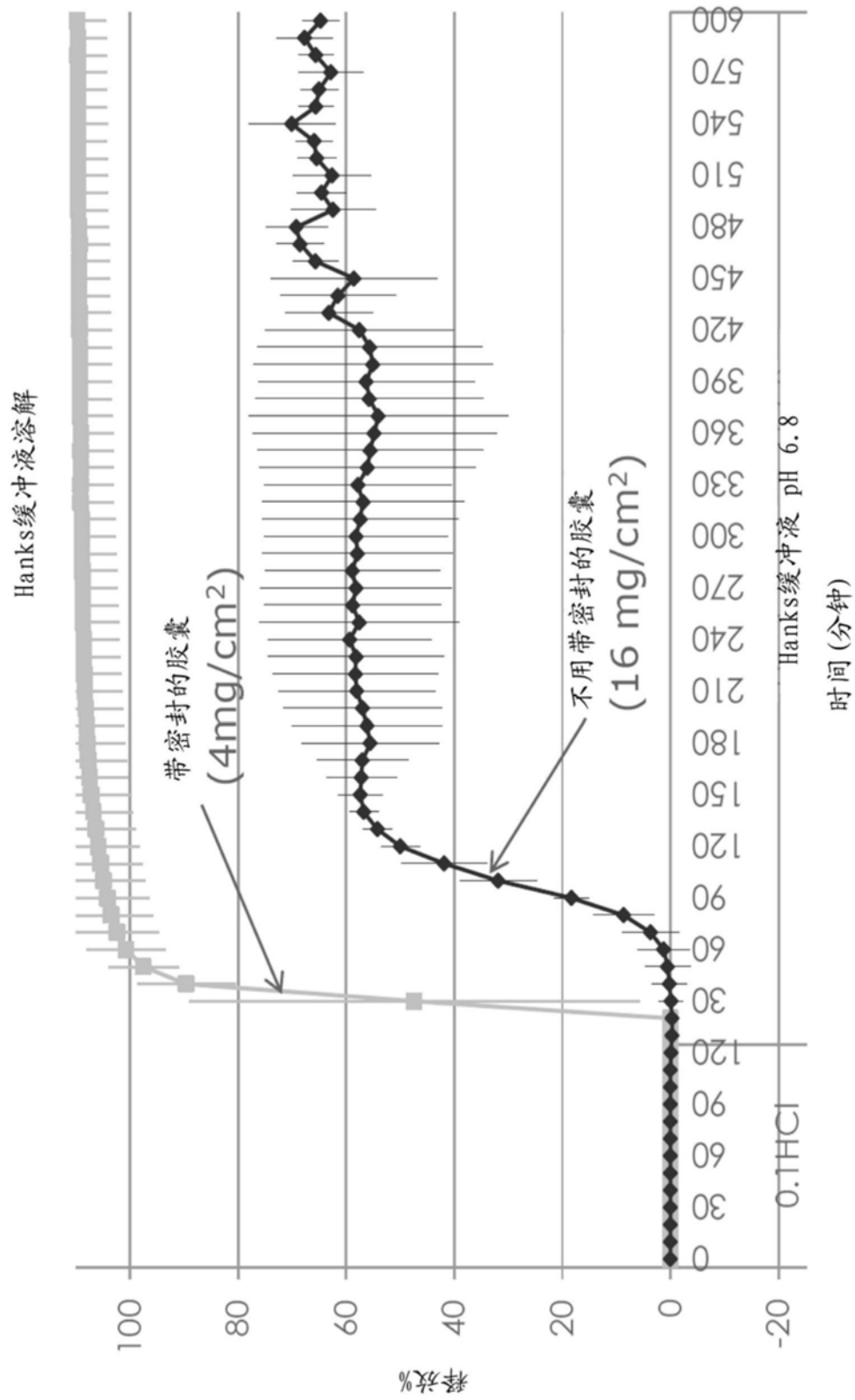


图4

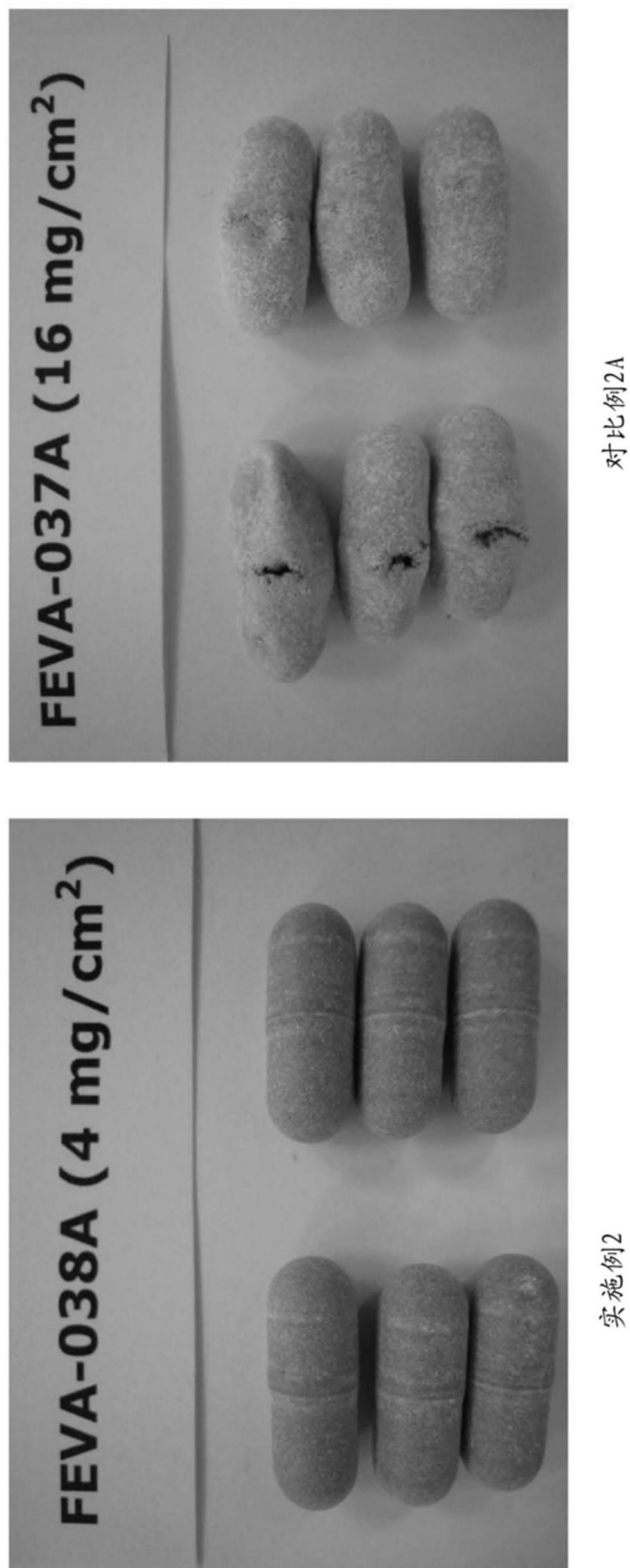


图5

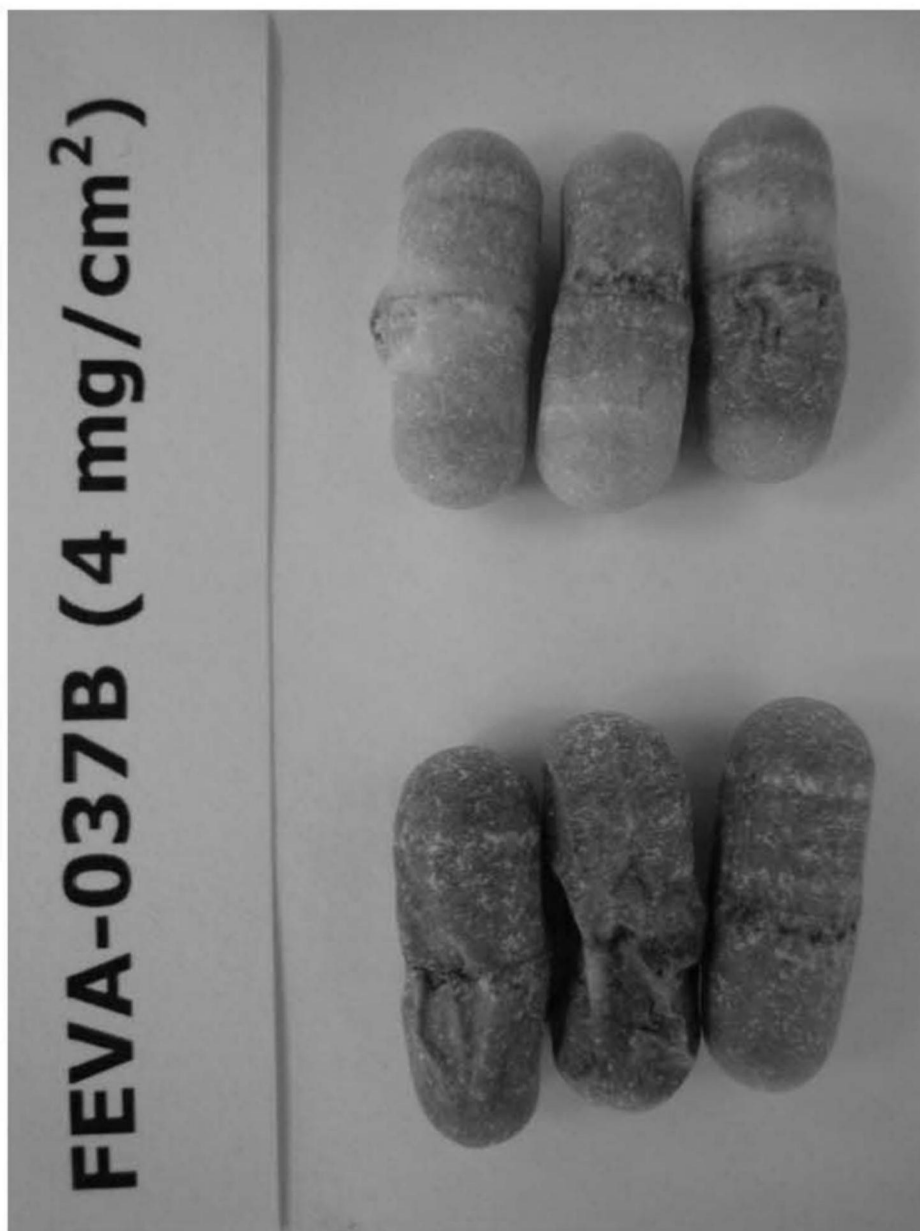


图6



图7



图8

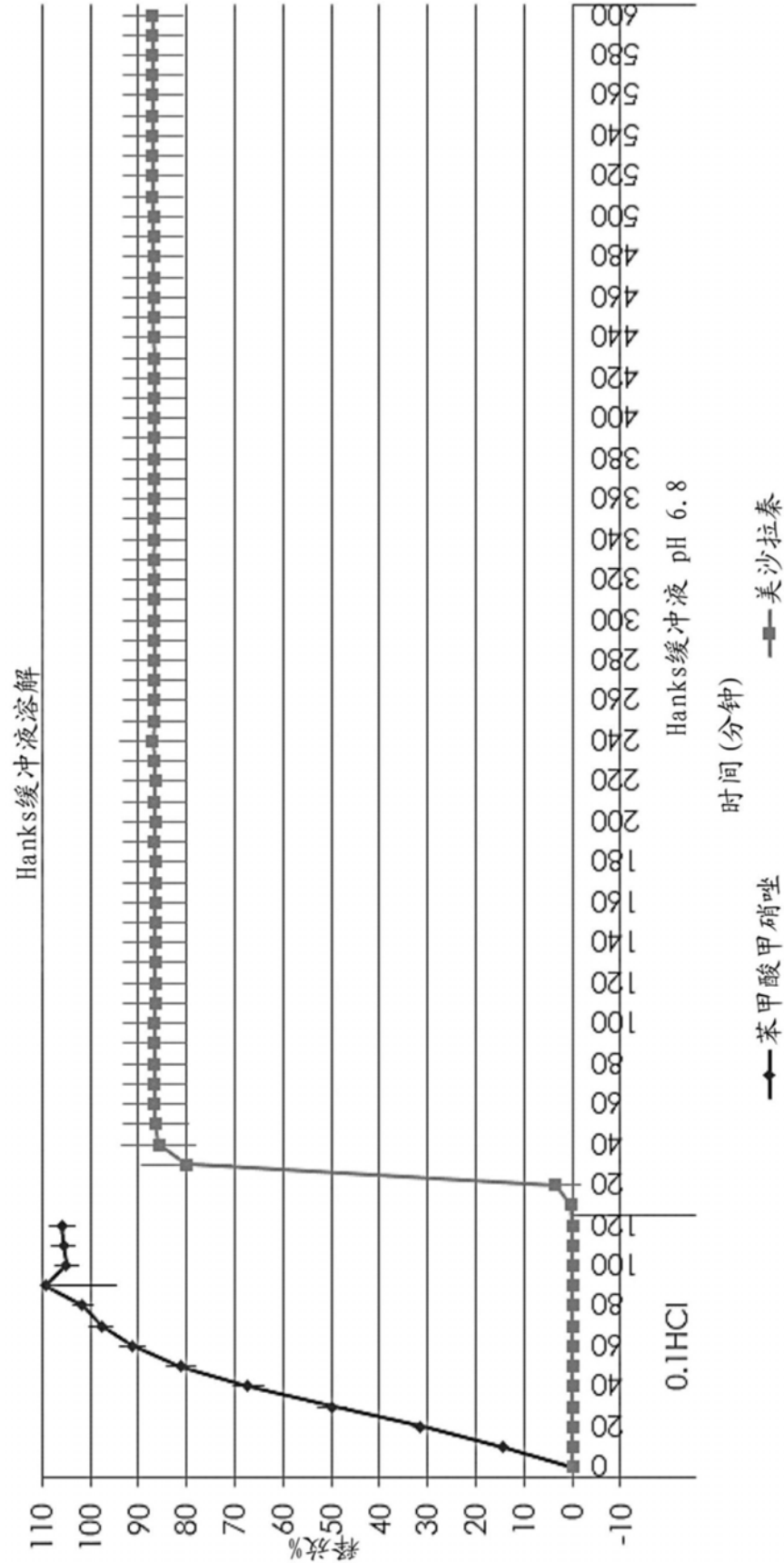


图9

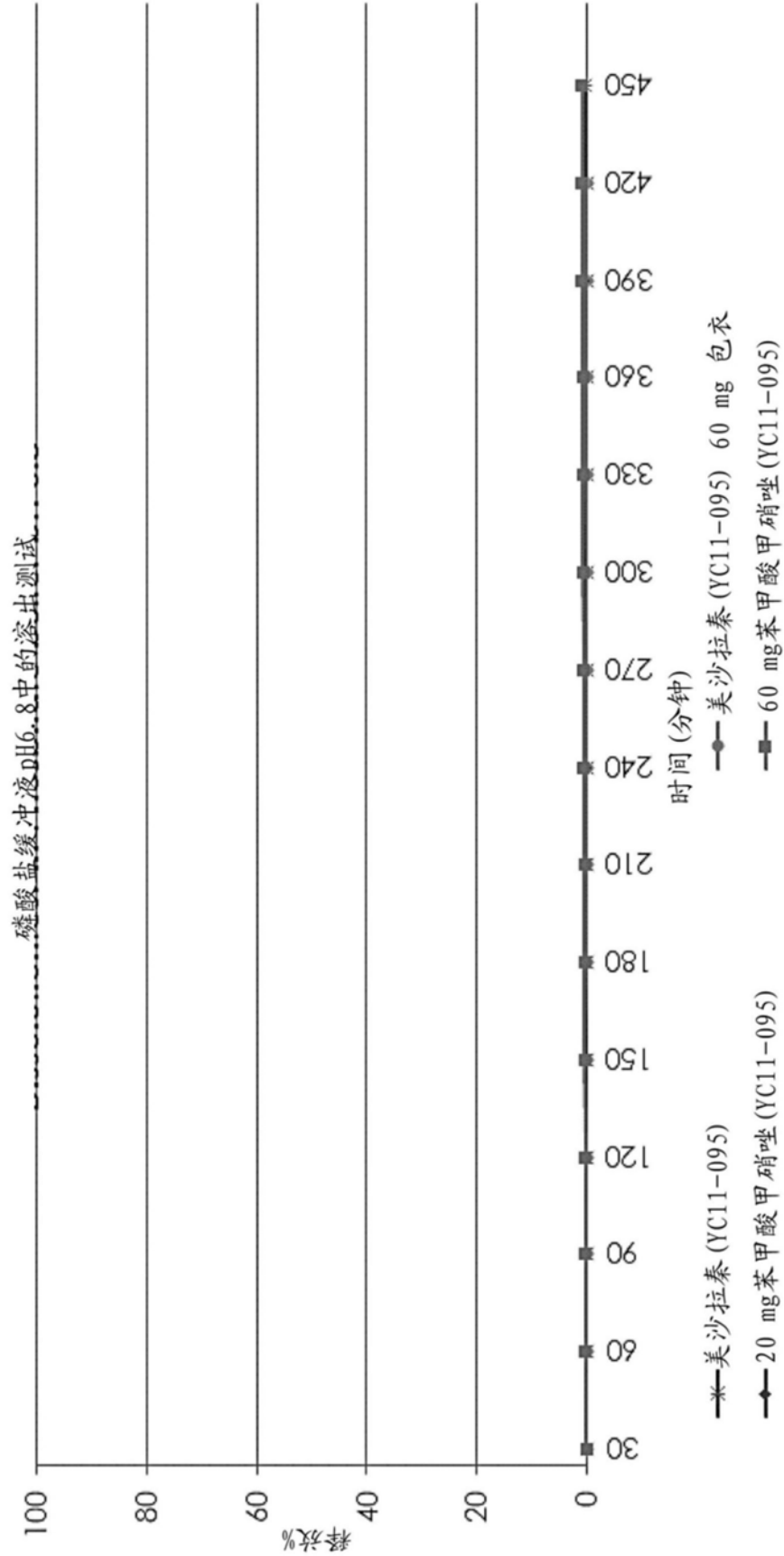


图10

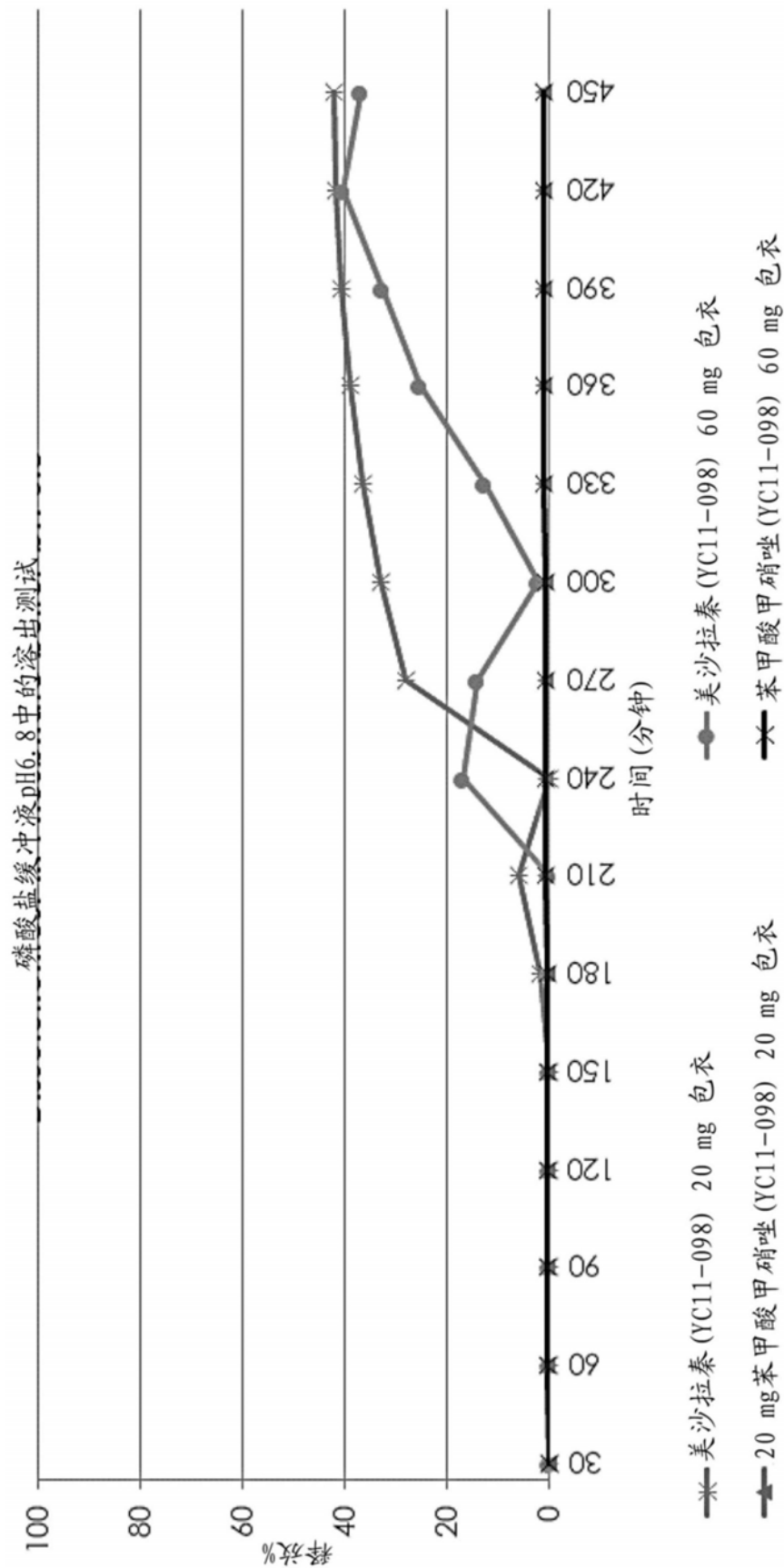


图11