



(21)申請案號：110138319

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K9/48 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61K47/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/10/16 美國

63/092,679

(71)申請人：美商 R P 先靈爾科技公司(美國) R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (US)  
美國

(72)發明人：方 奇 FANG, QI (US) ; 舒庫魯 卡魯納卡 SUKURU, KARUNAKAR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：15 共 73 頁

(54)名稱

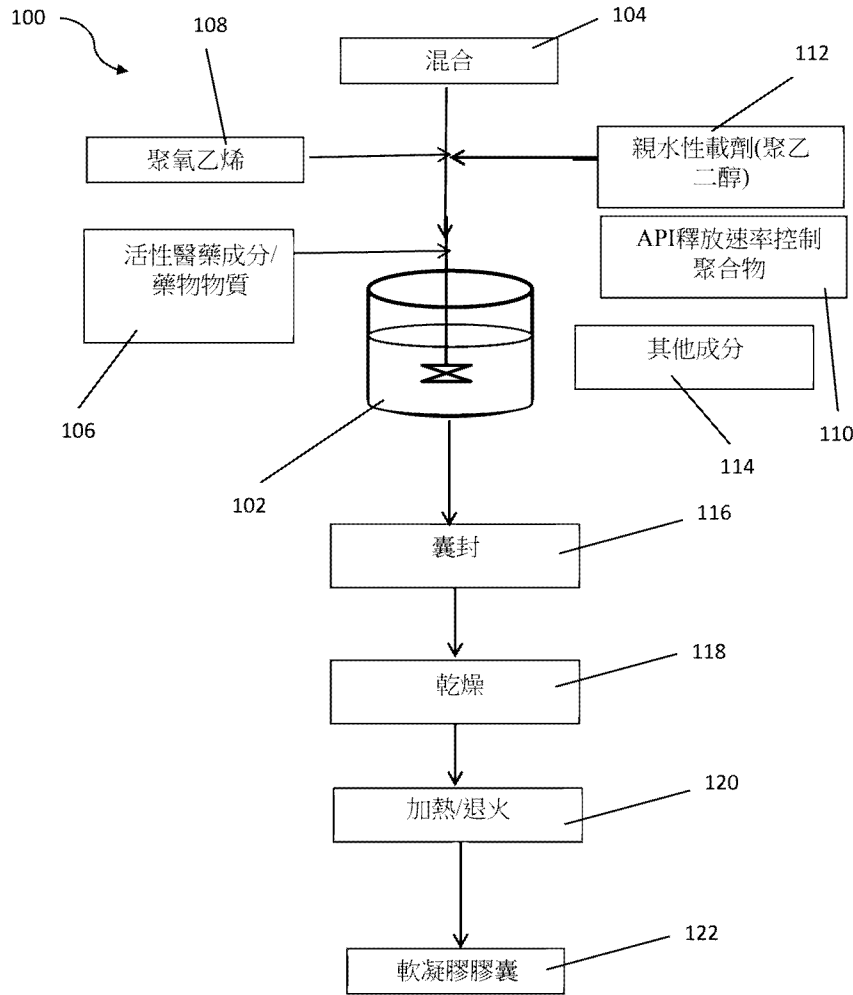
控制釋放填充組合物及含彼之膠囊

(57)摘要

本發明提供一種用於軟或硬膠囊之控制釋放填充組合物；囊封控制釋放填充組合物的軟或硬外殼膠囊；一種產生軟凝膠膠囊之方法，該軟凝膠膠囊具有囊封於該軟凝膠膠囊外殼中之控制釋放填充組合物。該控制釋放填充組合物包括活性醫藥成分；具有 0.05 M 道爾頓至 15 M 道爾頓之數目平均分子量的聚氧乙烯；及水或具有 200 道爾頓至 5000 道爾頓之數目平均分子量的親水性載劑中之至少一者。另外，在該控制釋放填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以至少 21.5 wt% 之量存在，或按該控制釋放填充組合物之總重量計，該親水性載劑以至多 65 wt % 之量存在。

A controlled release fill composition for use in soft or hard capsules, soft- or hard-shell capsules encapsulating controlled release fill compositions, a method of producing a softgel capsule with a controlled release fill composition encapsulated in the soft gel capsule shell. The controlled release fill composition includes an active pharmaceutical ingredient; polyethylene oxide having a number average molecule weight of from 0.05 M daltons to 15 M daltons; and at least one of water or a hydrophilic carrier having a number average molecule weight of from 200 daltons to 5000 daltons. Also, in the controlled release fill composition either the polyethylene oxide is present in an amount of at least 21.5 wt.%, based on a total weight of the controlled release fill composition, or the hydrophilic carrier is present in an amount up to 65 wt.%, based on a total weight of the controlled release fill composition.

指定代表圖：



符號簡單說明：

100:流程圖

102:填充組合物

104:步驟

106:活性醫藥成分

108:聚氧乙烯

110:活性醫藥成分釋放  
速率控制聚合物

112:親水性載劑

114:額外成分

116:步驟

118:步驟

120:步驟

122:膠囊

【圖1】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

控制釋放填充組合物及含彼之膠囊

### 【英文發明名稱】

CONTROLLED RELEASE FILL COMPOSITIONS AND  
CAPSULES CONTAINING SAME

### 【中文】

本發明提供一種用於軟或硬膠囊之控制釋放填充組合物；囊封控制釋放填充組合物的軟或硬外殼膠囊；一種產生軟凝膠膠囊之方法，該軟凝膠膠囊具有囊封於該軟凝膠膠囊外殼中之控制釋放填充組合物。該控制釋放填充組合物包括活性醫藥成分；具有0.05 M道爾頓至15 M道爾頓之數目平均分子量的聚氧乙烯；及水或具有200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量的親水性載劑中之至少一者。另外，在該控制釋放填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以至少21.5 wt%之量存在，或按該控制釋放填充組合物之總重量計，該親水性載劑以至多65 wt%之量存在。

### 【英文】

A controlled release fill composition for use in soft or hard capsules, soft- or hard-shell capsules encapsulating controlled release fill compositions, a method of producing a softgel capsule with a controlled release fill composition encapsulated in the soft gel capsule shell. The controlled release fill composition includes an active pharmaceutical ingredient; polyethylene oxide having a number average molecule weight

of from 0.05 M daltons to 15 M daltons; and at least one of water or a hydrophilic carrier having a number average molecule weight of from 200 daltons to 5000 daltons. Also, in the controlled release fill composition either the polyethylene oxide is present in an amount of at least 21.5 wt.%, based on a total weight of the controlled release fill composition, or the hydrophilic carrier is present in an amount up to 65 wt.%, based on a total weight of the controlled release fill composition.

**【指定代表圖】**

圖1

**【代表圖之符號簡單說明】**

- 100: 流程圖
- 102: 填充組合物
- 104: 步驟
- 106: 活性醫藥成分
- 108: 聚氧乙烯
- 110: 活性醫藥成分釋放速率控制聚合物
- 112: 親水性載劑
- 114: 額外成分
- 116: 步驟
- 118: 步驟
- 120: 步驟
- 122: 膠囊

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

控制釋放填充組合物及含彼之膠囊

### 【英文發明名稱】

CONTROLLED RELEASE FILL COMPOSITIONS AND  
CAPSULES CONTAINING SAME

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於囊封於膠囊中之控制釋放填充組合物，該等填充組合物併入不同類型及量之控制釋放材料(例如，聚氧乙烯)來控制或調節藥物釋放速率。本發明亦係關於含有該等控制釋放填充組合物之膠囊及用於製造該等膠囊及該等控制釋放填充組合物之方法。

### 【先前技術】

【0002】 膠囊為通常包括填充有含有一或多種活性醫藥成分或其他賦形劑之填充組合物之外殼的熟知劑型。軟明膠膠囊(軟凝膠膠囊)已作為重要醫藥劑型長期用於醫藥行業中。軟凝膠膠囊可指圍繞液體或半固體內部填充組合物之固體膠囊/外殼，該液體或半固體內部填充組合物具有併入填充組合物中之活性成分。

【0003】 與其他醫藥劑型相比，軟凝膠膠囊提供包括以下之優點：易於吞咽；味道/氣味掩蔽；實現多種投與途徑；單位劑量之便利性；防篡改；廣泛多種顏色、形狀以及大小；能夠容納廣泛多種活性成分；用於立即或延遲藥物遞送；及對併入其中之活性成分之生物可用性的潛在積極影響。

【0004】 在一些情況下，需要控制釋放軟凝膠膠囊以在延長時段內

(通常8至24小時)遞送藥物物質。當前的控制釋放軟凝膠產品利用蠟質基質調配物。填充材料在膠囊囊封期間必須保持處於高溫以使黏度保持足夠低以促進囊封。高溫可能影響熱敏藥物物質，且熱填充可能不利地影響明膠外殼，該明膠外殼潛在地影響膠囊密封及形狀中之一者或兩者，尤其是當囊封溫度超過35-40°C時。

**【0005】** 聚氧乙炔(PEO)樹脂已用於醫藥產品研發，以用於代替蠟質基質調配物之調節釋放及防濫用組合物。使用聚氧乙炔樹脂可避免對蠟質基質材料之材料製備及囊封所需之高溫的需求，此係由於PEO樹脂可在約20-35°C之低溫下囊封。

**【0006】** 舉例而言，美國專利第9,861,629號揭示防濫用控制釋放口服劑型及用於產生其之方法，其中一些採用PEO樹脂。然而，使用PEO控制釋放速率之嘗試使得組合物增加了製造本專利膠囊所需的處理步驟之難度且需要包括流動性增強劑，諸如單亞油酸甘油酯。

**【0007】** 美國專利第8,101,630號亦揭示提供藥物之延長釋放的防濫用劑型。本發明之劑型包括用於在藉由將其壓碎或溶解而篡改劑型的情況下來增加溶液之黏度的PEO樹脂。本發明之劑型亦需要包括硬脂酸鎂來促進處理。

**【0008】** 對於許多活性醫藥成分，自膠囊填充組合物中控制釋放藥物為合乎需要的。軟凝膠膠囊之現有控制釋放填充組合物與有時藉由併入促進處理之賦形劑解決的處理挑戰相關。此類賦形劑可能為不合乎需要的且可佔據填充組合物內之體積，否則該體積可能被更大劑量之活性成分佔據。替代地，可完全消除此類賦形劑，從而能夠產生更易於吞咽的每單位劑量的較小膠囊。

【0009】 因此，正在尋求一種可藉由使用最少的促進處理之賦形劑容易地囊封的控制釋放膠囊填充組合物。

【發明內容】

【0010】 在第一實施例中，本發明係關於一種控制釋放膠囊填充組合物，其包括：

(i) 活性醫藥成分；

(ii) 聚氧乙烯，其具有0.05 M道爾頓至15 M道爾頓之數目平均分子量；及

(iii) 水或具有200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量之親水性載劑中之至少一者，

其中：

(I) 按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以該控制釋放填充組合物之至少21.5 wt%之量存在；或

(II) 按該控制釋放填充組合物之總重量計，該水及/或該親水性載劑以該控制釋放填充組合物之至多65 wt%之量存在。

【0011】 按該控制釋放填充組合物之總重量計，該活性醫藥成分可包含約1 wt%至約60 wt%之該控制釋放膠囊填充組合物。

【0012】 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯可包含10 wt%至65 wt%之該控制釋放填充組合物。

【0013】 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該水及/或該親水性載劑可包含約30 wt%至約70 wt%之該控制釋放填充組合物。

**【0014】** 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，該聚氧乙烯之數目平均分子量為900,000至7,000,000道爾頓。

**【0015】** 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該親水性載劑可包含40 wt%至60 wt%之該控制釋放填充組合物。

**【0016】** 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，該親水性載劑可選自由聚乙二醇、聚丙二醇及其他親水性溶劑組成之群。

**【0017】** 在前述實施例中之每一者之控制釋放膠囊填充組合物中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯可包含25 wt%至40 wt%之該填充組合物。

**【0018】** 在一實施例中，本發明係關於一種控制釋放膠囊填充組合物，其包括：

- (i) 不易濫用之活性醫藥成分；
- (ii) 聚氧乙烯；及
- (iii) 水或親水性載劑中之至少一者。

**【0019】** 在一實施例中，本發明係關於一種控制釋放膠囊填充組合物，其包括：

- (i) 活性醫藥成分；
- (ii) 聚氧乙烯；及
- (iii) 水或親水性載劑中之至少一者，

其中(ii)與(iii)之重量與重量比範圍介於約10:1至1:3。

**【0020】** 在另一實施例中，本發明涵蓋一種膠囊，其包括：

- (a) 軟凝膠膠囊外殼或硬膠囊外殼；及

(b) 囊封在該軟凝膠膠囊外殼或該硬膠囊外殼中的前述實施例中之任一者之控制釋放填充組合物。

**【0021】** 在一實施例中，本發明涵蓋一種膠囊，其包括：

(a) 軟凝膠明膠膠囊外殼；及

(b) 囊封在該軟凝膠明膠膠囊外殼中的前述實施例中之任一者之控制釋放填充組合物。

**【0022】** 在一實施例中，本發明涵蓋一種退火膠囊，其包括：

(a) 軟凝膠膠囊外殼或硬膠囊外殼；及

(b) 囊封在該軟凝膠明膠膠囊外殼中的前述實施例中之任一者之控制釋放填充組合物。

**【0023】** 在前述實施例之膠囊中，在使用USP設備II以100 rpm之漿速在37°C下在500 ml 0.1 N HCl或水中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後可釋放少於80%之該活性醫藥成分。

**【0024】** 在另一實施例中，本發明係關於一種用於產生膠囊之方法。該方法包括以下步驟：(a)混合包括以下之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯，其具有約0.05 M道爾頓至約15 M道爾頓之數目平均分子量；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或具有200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量之親水性載劑中之至少一者，

其中：

(I) 按該填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以至少21.5 wt%之量

存在；或

(II) 按該填充組合物之總重量計，該親水性載劑以至多65 wt%之量存在。

(b)將混合的液體填充組合物囊封在膠囊外殼中以產生該膠囊；及

(c)將該膠囊(其可在某些實施例中在囊封之後脫水)加熱至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該膠囊內形成固體或半固體填充組合物。

**【0025】** 在另一實施例中，本發明係關於一種用於產生膠囊之方法。該方法包括以下步驟：(a)混合包括以下之液體填充組合物：

(i)不易濫用之活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者；

(b)將混合的液體填充組合物囊封在膠囊外殼中以產生該膠囊；及

(c)將該膠囊(其可在某些實施例中在囊封之後脫水)加熱至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該膠囊內形成固體或半固體填充組合物。

**【0026】** 在又一實施例中，本發明係關於一種用於產生膠囊之方法。該方法包括以下步驟：(a)混合包括以下之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者，

其中(ii)與(iv)之重量與重量比範圍介於約10:1至1:3；

(b)將混合的液體填充組合物囊封在膠囊外殼中以產生該膠囊；及

(c)將該膠囊(其可在某些實施例中在囊封之後脫水)加熱至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該膠囊內形成固體或半固體填充組合物。

**【0027】** 在另一實施例中，本發明係關於一種用於產生軟凝膠明膠膠囊之方法。該方法包括以下步驟：(a)混合包括以下之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者，

(b)將混合的液體填充組合物囊封在明膠膠囊外殼中以產生該軟凝膠明膠膠囊；及

(c)將該軟凝膠明膠膠囊(其可在某些實施例中在囊封之後脫水)加熱至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該軟凝膠明膠膠囊內形成固體或半固體填充組合物。

**【0028】** 在方法之前述實施例中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該活性醫藥成分可以該控制釋放填充組合物之約1 wt%至約60 wt%之量包括在內。

**【0029】** 在方法之前述實施例中之每一者中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯可以該控制釋放填充組合物之10 wt%至65 wt%之量包括於該控制釋放填充組合物中。

【0030】 在前述方法中之每一者中，該填充組合物可進一步包含一或多種釋放速率控制聚合物。

【0031】 在方法之前述實施例中之每一者中，按該控制釋放填充組合物之總重量計，該水及/或親水性載劑可以該控制釋放填充組合物之約30 wt%至約70 wt%之量或約40 wt%至約60 wt%之量包括於該控制釋放填充組合物中。

【0032】 在方法之前述實施例中之每一者中，按該填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯可以該填充組合物之約25 wt%至約40 wt%之量包括於該控制釋放填充組合物中。

【0033】 在前述實施例中之每一者中，該活性醫藥成分可為歸類於生物藥劑學分類系統類別I、II、III及IV中之一者中的活性醫藥成分。

【0034】 在另一實施例中，本發明係關於一種藉由前述方法中之任一者製造的軟凝膠膠囊或硬膠囊。在軟凝膠膠囊或硬膠囊之此實施例中，在使用USP設備II使用100 rpm之漿速在37°C下在500 ml 0.1 N HCl或水中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後可釋放少於80%之該活性醫藥成分。

#### 【圖式簡單說明】

【0035】 圖1為展示用於製造根據本發明之膠囊之方法之步驟的流程圖。

【0036】 圖2描繪根據實施例在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml水中進行的光纖溶解測試中獲得的膠囊之溶解曲線。

【0037】 圖3描繪根據實施例在使用USP設備II使用50 RPM之漿速在37°C下在500 ml水中進行的光纖溶解測試中獲得的膠囊之溶解曲線。

【0038】 圖4A至圖4D及圖5至圖6展示用於實例1至6之溶解資料之統計分析的釋放90%之時間(小時)的殘差圖。

【0039】 圖4A為釋放90%之時間(小時)的常態機率圖。

【0040】 圖4B為釋放90%之時間(小時)的對比擬合圖。

【0041】 圖4C為釋放90%之時間(小時)的直方圖。

【0042】 圖4D為釋放90%之時間(小時)的對比次序圖。

【0043】 圖5為釋放90%之時間(小時)的交互作用圖。

【0044】 圖6為釋放90%之時間(小時)的主效果圖。

【0045】 圖7描繪根據實施例填充有在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml水中進行的光纖溶解測試中獲得之調配物13至15的膠囊之溶解曲線。

【0046】 圖8描繪根據實施例在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml水中進行的光纖溶解測試中獲得的膠囊之溶解曲線。

【0047】 圖9描繪根據實施例在使用USP設備II使用50 RPM之漿速在37°C下在500 ml水中進行的光纖溶解測試中獲得的膠囊之溶解曲線。

【0048】 圖10為含有具有900,000 Da之數目平均分子量之聚氧乙稀的膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

【0049】 圖11為含有MC18-30填充混合物之膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

【0050】 圖12為含有具有5,000,000 Da之數目平均分子量之聚氧乙稀的膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

【0051】 圖13為含有MC18-31填充混合物之膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

【0052】 圖14為含有具有7,000,000 Da之數目平均分子量之聚氧乙稀的膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

【0053】 圖15為含有MC18-32填充混合物之膠囊填充組合物之熱流相較於溫度的DSC曲線。

#### 【實施方式】

【0054】 出於說明之目的，藉由參考各種例示性實施例來描述本發明之原理。儘管在本文中具體描述本發明之某些實施例，但一般熟習此項技術者將易於認識到相同原理同樣適用於且可用於其他系統及方法中。在詳細解釋本發明所揭示之實施例之前，應瞭解，本發明不將其應用限制於所展示之任何實施例之細節。此外，本文所使用之術語係出於描述而非限制之目的。此外，儘管參考以某一次序呈現於本文中的步驟來描述某些方法，但在許多情況下，可以如可由熟習此項技術者理解之任何次序執行此等步驟；因此，新穎方法不限於本文中所揭示之特定步驟排列。

【0055】 須注意，除非上下文另外明確指示，否則如本文及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一個(種)(a/an)」及「該(the)」包括複數個(種)指示物。此外，術語「一(a或an)」、「一或多個(種)」及「至少一個(種)」在本文中可互換使用。術語「包含」、「包括」、「具有」及「由...構築」亦可互換使用。

【0056】 除非另外指示，否則在說明書及申請專利範圍中所使用的表示成分數量、特性(諸如分子量、百分比、比率、反應條件等)之所有數字應理解為在所有情況下由術語「約」修飾，無論該術語「約」是否存在。因此，除非有相反指示，否則說明書及申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可視本發明設法獲得之所需特性而變化。至少，且不試

圖將均等論之應用限於申請專利範圍之範疇，各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數目且藉由應用普通捨入技術來解釋。儘管闡述本發明之廣泛範疇的數值範圍及參數為近似值，但儘可能精確地報導特定實例中所闡述之數值。然而，任何數值均固有地含有因其對應測試量測值中發現之標準差所必然引起的某些誤差。如本文所使用，「約」指 $\pm 10\%$ 之變化內的任何值，使得「約10」將包括9至11。

**【0057】** 應理解，本文所揭示之各組分、化合物、取代基或參數應解釋為單獨或與本文所揭示之每一種其他組分、化合物、取代基或參數中之一或多者組合使用來進行揭示。

**【0058】** 亦應理解，本文所揭示之各組分、化合物、取代基或參數之各量/值或量/值之範圍應解釋為亦與針對本文揭示之任何其他組分、化合物、取代基或參數所揭示之各量/值或量/值之範圍組合進行揭示，且因此，任何兩種或更多種本文所揭示之組分、化合物、取代基或參數之量/值或量/值之範圍之組合亦出於本說明書之目的彼此組合進行揭示。

**【0059】** 應進一步理解，本文揭示之各範圍之各下限解釋為與本文針對相同組分、化合物、取代基或參數所揭示之各範圍之各上限之組合進行揭示。因此，兩個範圍之揭示內容解釋為藉由組合各範圍之各下限與各範圍之各上限所衍生的四個範圍之揭示內容。因此，三個範圍之揭示內容解釋為藉由組合各範圍之各下限與各範圍之各上限所衍生的九個範圍之揭示內容等。此外，本說明書或實例中所揭示之組分、化合物、取代基或參數之特定量/值應解釋為範圍之下限或上限之揭示內容，且因此可與範圍之任何其他下限或上限或本申請案中別處所揭示之相同組分、化合物、取代基或參數之特定量/值組合，以形成該組分、化合物、取代基或參數之

範圍。

**【0060】** 除非另外規定，否則本文中對「分子量」之所有提及均指數目平均分子量。

**【0061】** 如本文所使用，術語「環境溫度」係指約20-35°C之溫度。

**【0062】** 本發明填充組合物及方法經設計以用於硬膠囊及軟凝膠膠囊中，以提供活性醫藥成分之控制釋放且提供防濫用性。本發明填充組合物在囊封於膠囊中時為液體，以使得其在膠囊填充過程中更容易處理填充組合物。適合的液體包括該成分於水及/或親水性載劑中之溶液、懸浮液及分散液。

**【0063】** 術語「軟凝膠膠囊」係指含有明膠之軟膠囊，以及不含有明膠的其他類型之軟膠囊。類似測試可用於不含有明膠之膠囊，以便測定特定膠囊調配物所必需之製造參數。如貫穿本說明書所使用，「軟膠囊」、「軟凝膠膠囊」及「軟彈性膠囊」係指含有明膠或與諸如丙三醇之顯性塑化劑、PEG 400或諸如水之固有塑化劑組合之其他聚合物的膠囊。

**【0064】** 貫穿本說明書，術語「外殼組合物」可與術語「膜組合物」、「外殼」及「膜」互換使用。此等術語係指囊封填充材料的膠囊之外部部分。

**【0065】** 貫穿本說明書，術語「填充材料」可與術語「填充組合物」及「填料」互換使用。此等術語係指由外殼組合物囊封的膠囊之內部部分。

**【0066】** 術語「控制釋放」係指「調節釋放」、「延遲釋放」及「延長釋放」且指示活性醫藥成分自填充組合物或膠囊之釋放經控制以延

遲、調節或延長活性醫藥成分自填充組合物或膠囊之釋放。在一個實施例中，「控制釋放」係指自控制釋放填充組合物或膠囊之藥物釋放速率使得在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後釋放少於80%之API。在一個實施例中，「控制釋放」係指在一段時間，例如約2小時至約24小時內逐漸釋放之活性劑，以提供例如每日一次或每日兩次劑型。控制釋放對於有效的低劑量藥物或對於隨時間推移以受控方式投與而非藉由間斷給藥時更佳起作用的藥物而言可為重要的。

**【0067】** 在一個態樣中，本發明係關於適用於膠囊(例如，軟凝膠膠囊)中之控制釋放填充組合物，該等填充組合物含有聚氧乙烯(PEO)樹脂。聚氧乙烯聚合物用於填充組合物中以形成用於控制活性醫藥成分(API)自含有此類填充組合物之膠囊之釋放的固體或半固體基質。水及/或親水性載劑亦可包括於此等填充組合物中。藉由操控PEO在填充組合物中之數目平均分子量及/或濃度，可控制API在填充組合物中之釋放速率。

**【0068】** 用於產生膠囊(例如，軟凝膠膠囊)之製程亦可影響該API釋放曲線。在環境溫度下為固體或半固體的控制釋放材料需要加熱以易於處理。然而，基於明膠之外殼材料對熱量敏感。因此，包括需要加熱以易於處理之控制釋放材料對於與基於明膠之外殼材料一起使用而言為不合乎需要的。相反，在某些實施例中，本發明在約20-35°C之環境溫度下用液體填充組合物填充此類基於明膠之膠囊，且隨後加熱填充的膠囊以固化液體填充組合物，以形成固體或半固體(且形成聚合物基質)，而不會傷害熱敏性基於明膠之外殼材料之完整性。

【0069】 在一個實施例中，填充組合物作為含有API、親水性載劑及/或水之混合物以及PEO聚合物提供。此混合物可接著在約20-35°C之環境溫度下囊封在膠囊(例如，軟凝膠膠囊)中，此提供使用多種膠囊外殼材料之可撓性。

【0070】 填充組合物可視情況包括其他組分，諸如高分子量聚氧乙烯及纖維素衍生物。此等視情況選用之組分可出於多種原因而包括，其中一個原因可為改變填充組合物之API釋放曲線。填充組合物亦可包括其他額外成分，包括一或多種額外API、釋放速率控制聚合物、非活性成分(例如，醫藥學上可接受之賦形劑)或本領域中已知的膠囊(例如，軟凝膠膠囊)之填充組合物之其他組分。在某些實施例中，填充組合物可不含或基本上不含流動性增強材料，諸如單亞油酸甘油酯、單辛酸甘油酯、單辛酸癸酸甘油酯、單亞油酸甘油酯、油酸；加工性促進材料，諸如硬脂酸鎂；及類似物。由於填充組合物在處理期間為液體，促進填充組合物之流動性或加工性之材料在本發明中僅為視情況選用的，且若需要，在其已囊封於膠囊之外殼內後可固化成固體或半固體。

【0071】 如本文所使用，「不含或實質上不含」組分係指包含少於約1 wt%、少於約0.5 wt%、少於約0.25 wt%、少於約0.1 wt%、少於約0.05 wt%、少於約0.01 wt%或0 wt%之該組分的組合物。

【0072】 API可為用於醫療用途之醫藥組分。如本領域中已知，API可為單一成分或一或多種活性醫藥成分之混合物，包括但受限於任何藥物、治療上可接受之藥物鹽、藥物衍生物、藥物類似物、藥物同系物或多晶型物。較佳地，API歸類在生物分類系統類別I、II、III或IV中之一者中。API可涵蓋易遭受濫用之API及不易濫用之API。在一個實施例中，填

充組合物中之API易濫用。在一個實施例中，填充組合物中之API不易濫用。

**【0073】** 可出於本發明之目的使用任何醫藥學上活性成分，包括水溶性成分及難溶性成分兩者。適合的醫藥活性成分包括但不限於鎮痛劑及抗炎劑(例如，布洛芬(ibuprofen)、萘普生鈉(naproxen sodium)、阿司匹林(aspirin))、抗酸劑、驅蟲劑、抗心律不齊劑、抗細菌劑、抗凝血劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、抗腹瀉劑、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗偏頭痛劑、抗蕈毒劑、抗贅生劑及免疫抑止劑、抗原蟲劑、抗風濕劑、抗甲狀腺劑、抗組織胺劑(例如，苯海拉明(diphenhydramine))、抗病毒劑、抗焦慮劑、鎮靜劑、催眠劑及精神安定劑、 $\beta$ -阻斷劑、強心劑、皮質類固醇、咳嗽抑制劑、細胞毒性劑、解充血劑、利尿劑、酶類、抗帕金森病劑(anti-parkinsonian agent)、胃腸劑、組織胺受體拮抗劑、脂質調節劑、局部麻醉劑、肌神經劑、硝酸鹽及抗心絞痛劑、營養劑、類鴉片鎮痛劑、抗驚厥劑(例如，丙戊酸)、口服疫苗、蛋白質、肽及重組藥物、性激素及避孕藥、殺精劑、刺激劑及其組合。

**【0074】** 在一些實施例中，活性醫藥成分可選自但不限於由以下組成之群：達比加群(dabigatran)、屈奈達隆(dronedarone)、替卡格雷(ticagrelor)、伊潘立酮(iloperidone)、依伐卡托(ivacaftor)、米喏妥林(midostaurine)、阿西馬朵林(asimadoline)、倍氯米松(beclomethasone)、阿普司特(apremilast)、沙帕他濱(sapacitabine)、林斯替尼(linsitinib)、阿比特龍(abiraterone)、維生素D類似物(例如，骨化二醇(calcifediol)、鈣化三醇(calcitriol)、帕利骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol))、COX-2抑制劑(例如，塞內昔布(celecoxib)、伐

地昔布(valdecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、他克莫司(tacrolimus)、睪固酮(testosterone)、魯比前列酮(lubiprostone)、醫藥學上可接受之鹽及其組合。

【0075】 在本發明之一個實施例中，活性醫藥成分為諸如布洛芬或類鴉片之止痛藥。術語「類鴉片」係指藉由與類鴉片受體結合而起作用之神經活性化合物。類鴉片因其鎮痛作用而通常用於醫學領域中。威信類鴉片為易濫用之API。類鴉片之實例包括可待因(codeine)、曲馬多(tramadol)、阿尼利定(anileridine)、普魯丁(prodine)、哌替啶(pethidine)、氫可酮(hydrocodone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、美沙酮(methadone)、二乙醯嗎啡(diamorphine)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、7-羥基米特拉吉寧(7-hydroxymitragynine)、丁基原啡因(buprenorphine)、芬太尼(fentanyl)、舒芬太尼(sufentanil)、左啡諾(levorphanol)、麥啉(meperidine)、替利定(tilidine)、二氫可待因(dihydrocodeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)及其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 活性醫藥成分之實例可包括N-{1-[2-(4-乙基-5-側氧基-2-四唑啉-1-基)乙基]-4-甲氧基甲基-4-哌啶基}丙醯苯胺；阿芬太尼(alfentanil)；5,5-二烯丙基巴比妥酸；阿洛巴比妥(allobarbital)；烯丙羅定(allylprodine)；阿法羅定(alphaprodine)；8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-苯并二氮平；阿普唑侖(alprazolam)；2-二乙胺基苯丙酮；安非拉酮(amfepramone)；(±)- $\alpha$  甲苯乙胺；安非他命(amphetamine)；2-( $\alpha$ -甲苯乙胺)-2-苯乙腈；安非他尼(amphetaminil)；5-乙基-5 異戊巴比妥酸；異戊巴比妥(amobarbital)；阿尼利定

(anileridine)；阿樸可待因(apocodeine)；5,5-二乙基巴比妥酸；巴比妥(barbital)；苯甲基嗎啡(benzylmorphine)；貝齊米特(bezitramide)；7-溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；溴西洋(bromazepam)；2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-1-6H-噻吩[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮平；溴替唑侖(brotizolam)；17-環丙基甲基-4,5a-環氧基-7a[(S)-1-羥基-1,2,2,3-三甲基-丙基]-6-甲氧基-6,14-內乙醇嗎啡喃-3-醇；丁基原啡因(buprenorphine)；5-丁基-5-乙基巴比妥酸；丁巴比妥(butobarbital)；布托啡諾(butorphanol)；(7-氯-1,3-二氫-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮平-3-基)二甲基胺基甲酸酯；卡馬西洋(camazepam)；(1S,2S)-2-胺基-1-苯基-1-丙醇；去甲偽麻黃鹼(cathine)；右旋去甲基偽麻黃鹼(d-norpseudoephedrine)；7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮平-2-基-胺4-氧化物；氯二氮平(chlordiazepoxide)；7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,5-苯并二氮平-2,4(3H,5H)-二酮；氯巴占(clobazam)；5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；可那氮平(clonazepam)；氯尼他秦(clonitazene)；7-氯-2,3-二氫-2-側氧基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-3-甲酸；氯氮平酸鹽(clorazepate)；5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮平-2(3H)-酮；氯噻西洋(clotiazepam)；10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氫喹啉并[3,2-d][1,4]苯并二氮平-6(5H)-酮；氯喹唑侖(cloxazolam)；(-)-甲基-[3β-苯甲醯氧基-2β(1αH,5αH)-托烷甲酸酯]；古柯鹼(cocaine)；(5α,6α)-7,8-二去氫-4,5-環氧基-3-甲氧基-17-甲基嗎啡喃-6-醇；4,5α-環氧基-3-甲氧基-17-甲基-7-嗎啡寧(morphinen)-6α-醇；可待因；5-(1-環己烯基)-5-乙基巴比妥酸；環巴比妥(cyclobarbital)；賽克羅酚(cyclorphan)；環丙諾啡(cyprenorphine)；7-氯-5-(2-氯苯基-1)-1H-

1,4- 苯并二氮平 -2(3H)- 酮 ; 地洛西洋 (delorazepam) ; 地索嗎啡 (desomorphine) ; 右旋嗎拉邁得 (dextromoramide) ; (+)-(1- 苯甲基-3-二甲胺基-2- 甲基-1- 苯丙基) 丙酸酯 ; 右旋丙氧吩 (dextropropoxyphene) ; 地佐辛 (dezocine) ; 地恩丙胺 (diampromide) ; 二醋嗎啡 (diamorphone) ; 7- 氯-1- 甲基-5- 苯基-1H-1,4- 苯并二氮平 -2(3H)- 酮 ; 二氮平 (diazepam) ; 4,5 $\alpha$ - 環氧基-3- 甲氧基-17- 甲基-6 $\alpha$ - 嗎啡醇 ; 二氫可待因 ; 4,5 $\alpha$ - 環氧基-17- 甲基-3,6 $\alpha$ - 嗎啡二醇 ; 二氫嗎啡 ; 地美沙多 (dimenoxadol) ; 二甲苯胺醇 (dimephetamol) ; 二甲噻丁 (dimethylthiambutene) ; 丁酸二氧雜苯酯 (dioxaphetyl butyrate) ; 地匹哌酮 (dipipanone) ; (6aR,10aR)-6,6,9- 三甲基 -3- 戊基 -6a,7,8,10a- 四氫 -6H- 苯并 [c] 吡啶 -1- 醇 ; 屈大麻酚 (dronabinol) ; 依他佐辛 (eptazocine) ; 8- 氯-6- 苯基-4H-[1,2,4]- 三唑并 [4,3-(a)][1,4] 苯并二氮平 ; 艾司唑侖 (estazolam) ; 乙庚嗪 (ethoheptazine) ; 乙甲噻丁 (ethylmethylthiambutene) ; 乙基 [7- 氯-5-(2- 氟苯基)-2,3- 二氫-2- 側氧基-1H-1,4- 苯并二氮平-3- 甲酸酯] ; 氯氟卓乙酯 (ethyl loflazepate) ; 4,5 $\alpha$ - 環氧基-3- 乙氧基-17- 甲基-7- 嗎啡寧-6 $\alpha$ - 醇 ; 乙基嗎啡 (ethylmorphine) ; 依託尼秦 (etonitazene) ; 4,5 $\alpha$ - 環氧基-7 $\alpha$ -(1- 羥基-1- 甲基丁基)-6- 甲氧基-17- 甲基-6,14- 內乙炔嗎啡喃-3- 醇 ; 埃托啡 (etorphine) ; N- 乙基 -3- 苯基 -8,9,10- 三降萘烷-2- 基胺 ; 芬坎法明 (fencamfamine) ; 7-[2-( $\alpha$ - 甲苯乙胺) 乙基]- 茶鹼 ; 芬乙茶鹼 (fenethylamine) ; 3-( $\alpha$ - 甲苯乙胺) 丙腈 ; 芬普雷司 (fenproporex) ; N-(1- 苯乙基-4- 哌啶基) 丙醯苯胺 ; 芬太尼 ; 7- 氯-5-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,4- 苯并二氮平 -2(3H)- 酮 ; 氟地西洋 (fludiazepam) ; 5-(2- 氟苯基)-1- 甲基-7- 硝基-1H-1,4- 苯并二氮平 -2(3H)- 酮 ; 氟硝西洋 (flunitrazepam) ; 7- 氯-1-(2- 二乙胺基乙基)-5-

(2-氟苯基)-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；氟基安定(flurazepam)；7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；哈拉西洋(halazepam)；10-溴-11b-(2-氟苯基)-2,3,7,11b-四氫[1,3]咪唑基[3,2-d][1,4]苯并二氮平-6(5H)-酮；鹵沙唑侖(haloxazolam)；海洛因(heroin)；4,5 $\alpha$ -環氧基-3-甲氧基-17-甲基-6-嗎啡喃酮；氫可酮；4,5 $\alpha$ -環氧基-3-羥基-17-甲基-6-嗎啡喃酮；氫嗎啡酮；羥哌替啶(hydroxypethidine)；異美沙酮(isomethadone)；羥甲基嗎啡喃(hydroxymethylmorphinan)；11-氯-8,12b-二氫-2,8-二甲基-12b-苯基-4H-[1,3]咪唑并[3,2d][1,4]苯并二氮平-4,7(6H)-二酮；凱他唑侖(ketazolam)；1-[4-(3-羥苯基)-1-甲基-4-哌啶基]-1-丙酮；凱托米酮(ketobemidone)；(3S,6S)-乙酸6-二甲胺基-4,4-二苯基庚烷-3-基酯；左乙醯美沙多(levacetylmethadol)；LAAM；(-)-6-二甲胺基-4,4-二苯酚-3-庚酮；左美沙酮(levomethadone)；(-)-17-甲基-3-嗎啡醇；左啡諾(levorphanol)；左苯甲醯嗎啡(levophenacetylmorphane)；洛芬太尼(lofentanil)；6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌啶亞甲基)-8-硝基-2H-咪唑并[1,2-a][1,4]-苯并二氮平-1(4H)-酮；氯普唑侖(lopirazolam)；7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羥基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；勞拉西洋(lorazepam)；7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羥基-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；氯甲西洋(lormetazepam)；5-(4-氯苯基)-2,5-二氫-3H-咪唑并[2,1a]異吲哚-5-醇；氯苯咪吲哚(mazindol)；7-氯-2,3-二氫-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平；美達西洋(medazepam)；N-(3-氯丙基)- $\alpha$ -甲基苯乙胺；美非雷司(mefenorex)；麥啉(meperidine)；2-甲基-2-丙基三亞甲基二胺基甲酸酯；美普巴(meproamate)；美普他酚(meptazinol)；美他佐辛

(metazocine)；甲基嗎啡(methylmorphine)；N,α-二甲基苯乙胺；甲基安非他明(metamphetamine)；(±)-6-二甲胺基-4,4-二酚-3-庚酮；美沙酮；2-甲基-3-鄰甲苯基-4(3H)-喹啉酮；甲喹酮(methaqualone)；[2-苯基-2-(2-哌啶基)乙酸甲酯]；哌醋甲酯(methylphenidate)；5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸；甲苯比妥(methylphenobarbital)；3,3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮；甲乙哌酮(methyprylon)；美托酮(metopon)；8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮平；咪達唑侖(midazolam)；2-(二苯甲基亞磺醯基)乙醯胺；莫達非尼(modafinil)；(5α,6α)-7,8-二去氫-4,5-環氧基-17-甲基-7-甲基嗎啡喃-3,6-二醇；嗎啡；麥羅啡(myrophine)；(±)-反式-3-(1,1-二甲基庚基)-7,8,10,10α-四氫-1-羥基-6,6-二甲基-6H-二苯并-[b,d]哌喃-9(6αH)酮；大麻隆(nabilone)；納布分(nalbuphene)；納洛芬(nalorphine)；那碎因(鹼)(narceine)；尼可嗎啡(nicomorphine)；1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；尼美西洋(nimetazepam)；7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；硝西洋(nitrazepam)；7-氯-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(-3H)-酮；去甲西洋(nordazepam)；去甲左啡諾(norlevorphanol)；6-二甲胺基-4,4-二苯基-3-己酮；去甲美沙酮(normethadone)；去甲嗎啡(normorphine)；諾匹哌酮(norpipanone)；鴉片(opium)；7-氯-3-羥基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；去甲羥基安定(oxazepam)；(順式-/反式-)-10-氯-2,3,7,11b-四氫-2-甲基-11b-苯喹啉[3,2-d][1,4]苯并二氮平-6-(5H)-酮；奧沙唑侖(oxazolam)；4,5α-環氧基-14-羥基-3-甲氧基-17-甲基-6-嗎啡喃酮；羥考酮；羥嗎啡酮；阿片全鹼(papaveretum)；2-亞胺基-5-苯基-4-喹啉酮；帕諾林(pernoline)；1,2,3,4,5,6-六氫-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-

2,6-甲橋-3-苯紮唑星-8-醇；戊唑星(pentazocine)；5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸；戊巴比妥(pentobarbital)；乙基-(1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸酯)；哌替啶(pethidine)；非那多松(phenadoxone)；非諾啡烷(phenomorphan)；非那佐辛(phenazocine)；苯哌利定(phenoperidine)；匹米諾定(piminodine)；福爾可定(pholcodeine)；3-甲基-2-苯基咪啉；吩美嗪(phenmetrazine)；5-乙基-5-苯基巴比妥酸；苯巴比妥(phenobarbital)； $\alpha,\alpha$ -二甲基苯乙胺；苯丁胺(phentermine)；(R)-3-[-1-羥基-2-(甲胺基)乙基]酚；苯腎上腺素(phenylephrine)；7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；匹那西洋(pinazepam)； $\alpha$ -(2-哌啶基)二苯甲醇；米拉脫靈(pipradrol)；1'-(3-氰基(-C $\equiv$ N)-3,3-二苯基丙基)[1,4'--二哌啶]-4'-甲醯胺；哌替米特(piritramide)；7-氯-1-(環丙基甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；普拉西洋(prazepam)；普羅法朵(profadol)；普羅庚嗪(proheptazine)；二甲哌替啶(promedol)；丙哌利定(properidine)；丙氧吩(propoxyphene)；N-(1-甲基-2-哌啶乙基)-N-(2-吡啶基)丙醯胺；甲基{3-[4-甲氧羰基-4-(N-苯基丙醯胺基)哌啶基]丙酸酯}；(S,S)-2-甲胺基-1-苯基丙-1-醇；假麻黃素(pseudoephedrine)；瑞芬太尼(remifentanyl)；5-二級丁基-5-乙基巴比妥酸；二級丁巴比妥(secbutabarbital)；5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸；司可巴比妥(secobarbital)；N-{4-甲氧基甲基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基}丙醯苯胺；舒芬太尼(sufentanyl)；7-氯-2-羥甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；替馬西洋(temazepam)；7-氯-5-(1-環己烯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮平-2(3H)-酮；四氫西洋(tetrazepam)；(2-二甲胺基-1-苯基-3-環己烯-1-甲酸)乙酯；順式-/反式-替利定(cis-/trans-tilidine)；曲馬多

(tramadol)；8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮平；三唑侖(triazolam)；5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸；乙烯基巴比妥(vinylbital)；(1R\*,2R\*)-3-(3-二甲胺基-1-乙基-2-甲基丙基)酚；(1R,2R,4S)-2-(二甲胺基)甲基-4-(對氟苯甲氧基)-1-(間甲氧苯基)環己醇。

【0077】除以上化合物外，活性醫藥成分亦包括此等化合物中之任一者之前驅藥。術語「前驅藥」意謂作為活性醫藥成分之代謝前驅體的化合物。此前驅體在活體內轉化以提供具有所需治療效果之活性醫藥成分。

【0078】活性醫藥成分亦包括上文提及之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。片語化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂醫藥學上可接受且具有母體化合物之所需藥理學活性的鹽。此類鹽包括例如酸加成鹽，其與諸如以下之無機酸一起形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸；或與諸如以下之有機酸一起形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸及類似酸；以及在存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基還原葡糖胺及類似物)配位時形成的鹽。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸

鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽以及類似鹽。此等可包括基於鹼及鹼土金屬之陽離子，諸如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似物，tetraethylammonium 以及無毒性銨、四甲銨、四甲銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺及類似物。

**【0079】** 片語「醫藥學上可接受」意謂其適用於製備醫藥組合物，該醫藥組合物一般安全、無毒且在生物學上或其他方面不為不合乎需要的且對於人類醫藥用途為可接受的。

**【0080】** 另外，除以上化合物外，活性醫藥成分亦包括上文提及之化合物中之任一者之溶劑合物。術語「溶劑合物」係指包含一或多種活性醫藥成分分子與一或多種溶劑分子之聚集物。溶劑可為水，在此情況下溶劑合物可為水合物。替代地，溶劑可為有機溶劑。在一個實施例中，「溶劑合物」係指處於其溶解前狀態的活性醫藥成分。替代地，經懸浮活性醫藥成分之固體顆粒可包含共沈澱溶劑。

**【0081】** 在某些實施例中，除活性醫藥成分之外或代替活性醫藥成分，填充組合物亦可包括類藥劑營養品，諸如維生素、礦物質或補充劑。應理解，貫穿本說明書對API之任何提及(例如，濃度)亦可適合於不同活性劑，諸如類藥劑營養品(亦即維生素、礦物質及/或補充劑)。

**【0082】** 在一些實施例中，劑型中之脂可選自但不限於由以下組成之群：杏仁油、阿甘油、鱷梨油、琉璃苣籽油、菜籽油、腰果油、蓖麻油、氫化蓖麻油、可可豆油、椰子油、菜(籽)油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻籽油、羥化卵磷脂、卵磷脂、亞麻籽油、昆士蘭龍眼

油(macadamia oil)、芒果黃油、馬尼拉油(manila oil)、蒙剛果堅果油(mongongo nut oil)、橄欖油、棕櫚仁油、棕櫚油、花生油、山核桃油、紫蘇油、松果油、開心果油、罌粟籽油、南瓜籽油、薄荷油、米糠油、紅花油、芝麻油、牛油樹油脂、大豆油、葵花籽油、氫化植物油、胡桃油以及西瓜籽油。其他油及脂肪可包括但不限於魚油( $\Omega$ -3)、磷蝦油、蒜油、動物或植物脂肪(例如，呈其氫化形式)、游離脂肪酸，以及具有C8-脂肪酸、C10-脂肪酸、C12-脂肪酸、C14-脂肪酸、C16-脂肪酸、C18-脂肪酸、C20-脂肪酸以及C22-脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯，如EPA及DHA 3之脂肪酸酯以及其組合。

**【0083】** 根據某些實施例，活性劑可包括降脂劑，包括但不限於士他汀(statin) (例如，洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin))、貝特類(fibrate) (例如，氯貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及吉非羅齊(gemfibrozil))、菸鹼酸、膽酸扣押劑(bile acid sequestrant)、依澤替米貝(ezetimibe)、洛美他派(lomitapide)、植物固醇(phytosterol)及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及前驅藥、前述任一者之混合物以及類似物。

**【0084】** 適合的類藥劑營養品活性劑可包括但不限於5-羥基色胺酸、乙醯基L-肉鹼、 $\alpha$ 類脂酸、 $\alpha$ -酮戊二酸鹽、蜂產物、鹽酸甜菜鹼、牛軟骨、咖啡鹼、鯨蠟基肉豆蔻酸酯、木炭、聚葡萄糖胺糖、膽鹼、硫酸軟骨素、輔酶Q10、膠原蛋白、初乳、肌酸、氰鈷胺素(維生素812)、二甲胺基乙醇、反丁烯二酸、倍半氧化鋅、腺體產物、鹽酸葡萄糖胺、硫酸葡萄

糖胺、丁酸羥酯甲酯、免疫球蛋白、乳酸、L-肉鹼、肝臟產物、蘋果酸、無水麥芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、甲基磺醯基甲烷、植物固醇、吡啶甲酸、丙酮酸酯、紅色酵母提取物、S-腺苷甲硫胺酸、硒酵母、鯊魚軟骨、可可豆鹼、硫酸氧釩(vanadyl sulfate)及酵母。

**【0085】** 適合的營養補充劑活性劑可包括維生素、礦物質、纖維、脂肪酸、胺基酸、草藥補充劑或其組合。

**【0086】** 適合的維生素活性劑可包括但不限於以下：抗壞血酸(維生素C)、維生素B、生物素、脂溶性維生素、葉酸、羥基檸檬酸、肌醇、礦物質抗壞血酸、混合生育酚、菸鹼酸(維生素B3)、乳清酸、對胺基苯甲酸、泛酸鹽(維生素B5)、鹽酸吡哆醇(維生素B6)、核黃素(維生素B2)、合成維生素、硫胺素(維生素B1)、參雙鍵生殖酚、維生素A、維生素D、維生素E、維生素F、維生素K、維生素油以及油溶性維生素。

**【0087】** 適合的草本營養補充劑活性劑可包括但不限於以下：山金車花(arnica)、山桑(bilberry)、黑升麻(black cohosh)、貓爪草(cat's claw)、甘菊(chamomile)、紫花馬蘭菊(echinacea)、月見草油(evening primrose oil)、葫蘆巴(fenugreek)、亞麻籽(flaxseed)、夏白菊(feverfew)、蒜油(garlic oil)、生薑根(ginger root)、銀杏(ginko biloba)、人參(ginseng)、鼠尾草(goldenrod)、山楂(hawthorn)、卡瓦胡椒(kava-kava)、甘草(licorice)、奶薊(milk thistle)、洋車前子(psyllium)、蘿芙木(rauwolfia)、番瀉葉(senna)、大豆(soybean)、聖約翰草(St. John's wort)、鋸棕櫚(saw palmetto)、薑黃(turmeric)、纈草(valerian)。

**【0088】** 礦物質活性劑可包括但不限於以下：硼、鈣、螯合礦物質、氯化物、鉻、經塗佈之礦物質、鈷、銅、白雲石、碘、鐵、鎂、錳、

礦物質預混物、礦物質產物、鋁、磷、鉀、硒、鈉、鈉、鈉、蘋果酸、丙酮酸鹽、鋅及其他礦物質。

【0089】 其他可能的活性劑之實例包括但不限於：抗組織胺(例如，雷尼替丁 (ranitidine)、茶苯海明 (dimenhydrinate)、苯海拉明 (diphenhydramine)、氯芬尼拉明 (chlorpheniramine) 及右氯菲安明 (dexchlorpheniramine) 順丁烯二酸鹽)、非類固醇抗炎劑(例如，阿司匹林、塞內昔布、Cox-2 抑制劑、雙氯芬酸 (diclofenac)、苯惡洛芬 (benoxaprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、氟布芬 (flubufen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、吡洛芬 (piroprofen)、卡洛芬 (carprofen)、奧沙普嗪 (oxaprozin)、普拉洛芬 (pramoprofen)、莫羅洛芬 (muroprofen)、三惡洛芬 (trioxaprofen)、舒洛芬 (suprofen)、胺布洛芬 (aminoprofen)、氟洛芬 (fluprofen)、布氯酸 (bucloxic acid)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、佐美酸 (zomepirac)、硫平酸 (tiopinac)、齊多美辛 (zidometacin)、阿西美辛 (acemetacin)、芬替酸 (fentiazac)、環氯萆酸 (clidanac)、奧西平酸 (oxpinac)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、氟尼酸 (niflumic acid)、托芬那酸 (tolfenamic acid)、二氟尼柳 (diflurisal)、氟苯柳 (flufenisal)、吡羅昔康 (piroxicam)、舒多昔康 (sudoxicam)、伊索昔康 (isoxicam)、醋氯芬酸 (aceclofenac)、阿洛普令 (aloxiprin)、阿紮丙酮 (azapropazone)、貝諾酯 (benorilate)、溴芬酸 (bromfenac)、卡洛芬 (carprofen)、膽鹼柳酸鎂、二氟尼柳 (diflunisal)、依託度酸 (etodolac)、依他昔布 (etoricoxib)、菲斯胺 (faislamine)、芬布芬 (fenbufen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、伊布洛芬 (ibuprofen)、吲哚美辛

(indometacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、洛索洛芬(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、甲芬那酸(mefenamic acid)、安乃近(metamizole)、柳酸甲酯(methyl salicylate)、柳酸鎂、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、羥布宗(oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(parecoxib)、苯基丁氫酮(phenylbutazone)、水楊酸水楊酸酯(salicyl salicylate)、舒林酸、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、替諾昔康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、托美丁(tolmetin)、其醫藥學上可接受之鹽及其混合物)及乙醯胺酚、鎮吐藥(例如，甲氧氯普胺(metoclopramide)、甲基拿淬松(methylnaltrexone))、抗癲癇劑(例如，苯妥英(phenytoin)、甲丙胺酯(meprobamate)及硝西洋(nitrazepam))、血管擴張劑(例如，硝苯地平(nifedipine)、罌粟鹼(papaverine)、地爾硫卓(diltiazem)及尼卡地平(nicardipine))、抗咳嗽劑及祛痰劑(例如，磷酸可待因(codeine phosphate))、抗氣喘劑(例如，茶鹼(theophylline))、抗酸劑、抗痙攣劑(例如，阿托品(atropine)、莨菪胺(scopolamine))、抗糖尿病劑(例如，胰島素(insulin))、利尿劑(例如，依他尼酸(ethacrynic acid)、苯卓氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗低血壓劑(例如，普萘洛爾(propranolol)、可樂定(clonidine))、抗高血壓劑(例如，可樂定、甲基多巴(methyldopa))、支氣管擴張劑(例如，沙丁胺醇(albuterol))、類固醇(例如，氫皮質酮(hydrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)、普賴松(prednisone))、抗生素(例如，四環素(tetracycline))、抗痔瘡藥、催眠劑、精神藥物、止瀉藥、黏液溶解劑、鎮靜劑、解充血劑(例如，假麻黃素)、輕瀉劑、維生素、刺激劑(包括食慾抑制劑，諸如苯丙醇胺)及大麻鹼，以及其醫藥學上

可接受鹽、水合物、溶劑合物及前驅藥。

**【0090】** 活性劑亦可為苯并二氮平、巴比妥酸鹽、刺激劑或其混合物。術語「苯并二氮平類」係指苯并二氮平及能夠抑制中樞神經系統之苯并二氮平之衍生物的藥物。苯并二氮平包括但不限於阿普唑侖、溴西洋、氯二氮平、氯氮平酸鹽、二氮平、艾司唑侖、氟基安定、哈拉西洋、凱他唑侖、勞拉西洋、硝西洋、去甲羥基安定、普拉西洋、誇西洋(quazepam)、替馬西洋、三唑侖，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前驅藥及混合物。可用作活性劑之苯并二氮平拮抗劑包括但不限於氟馬西尼(flumazenil)，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

**【0091】** 術語「巴比妥酸鹽」係指衍生自巴比妥酸(2,4,6,-三側氧基六氫嘧啶)之鎮靜劑-催眠劑藥物。巴比妥酸鹽包括但不限於異戊巴比妥、阿普比妥(aprobarbotal)、丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、美索比妥(methohexital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前驅藥及混合物。可用作活性劑之巴比妥酸鹽拮抗劑包括但不限於安非他命，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

**【0092】** 術語「刺激劑」包括但不限於安非他命，諸如右旋安非他命樹脂複合物、右旋安非他命、甲基安非他命、哌醋甲酯，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物及溶劑合物及混合物。可用作活性劑之刺激劑拮抗劑包括但不限於苯并二氮平，以及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及混合物。

【0093】 本發明適合用於遞送易受濫用之活性醫藥成分，此係由於填充組合物可藉由例如使得難以自填充組合物分離且純化活性醫藥成分來提供一定程度的防濫用。本發明之填充組合物亦適用於API以及高效API之控制釋放遞送，以及適用於高效API之控制釋放遞送，該高效API較佳地在延長時段內(諸如約2小時至約24小時)以相對較小量釋放至個體中。

【0094】 按控制釋放填充組合物之總重量計，API較佳地以約5 wt%至約60 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。更佳地，按控制釋放填充組合物之總重量計，API以約10 wt%至約30 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。

【0095】 在某些實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，API (或活性劑)以至少約1 wt%、至少約5 wt%、至少約10 wt%、至少約15 wt%、至少約20 wt%、至少約25 wt%或至少約30 wt%及至多約35 wt%、至多約40 wt%、至多約45 wt%、至多約50 wt%、至多約55 wt%或至多約60 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。在某些實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，API (或活性劑)以約12 wt%至約18 wt%、約19 wt%至約25 wt%、約24 wt%至約32 wt%、約4 wt%至約10 wt%或約25 wt%至約42 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。本文所描述之活性劑之濃度範圍可指單一API之濃度(與API在填充組合物中之數目無關)或指所有API在填充組合物中之累積濃度(若超過一種API存在於填充組合物中)。類似地，API之濃度可適用於不為醫藥成分之活性劑，諸如但不限於如上文所描述之類藥劑營養品及其他活性劑。

【0096】 控制釋放填充組合物中之聚氧乙烯(PEO)具有約50萬道爾頓至約1500萬道爾頓，更佳為約500,000道爾頓至約10,000 000道爾頓，

且最佳為約1,000,000道爾頓至約8,000,000道爾頓之數目平均分子量。在實施例中，可利用之PEO具有範圍介於約0.05 M、約0.5 M道爾頓、約1 M道爾頓、約2 M道爾頓、約3 M道爾頓或約4 M道爾頓中之任一者至約5 M、約7 M道爾頓、約10 M道爾頓、約12 M道爾頓、約15 M道爾頓或約20 M道爾頓中之任一者或任何子範圍或其中之單一值的數目平均分子量。在一個實施例中，控制釋放填充組合物中之聚氧乙炔之數目平均分子量範圍介於約0.05 M道爾頓至約15 M道爾頓。在一個實施例中，控制釋放填充組合物中之聚氧乙炔之數目平均分子量範圍介於約1 M道爾頓至約10 M道爾頓。在一個實施例中，控制釋放填充組合物中之聚氧乙炔之數目平均分子量範圍介於約1 M道爾頓至約8 M道爾頓。在一個實施例中，控制釋放填充組合物中之聚氧乙炔之數目平均分子量範圍介於約2 M道爾頓至約5 M道爾頓。

**【0097】** 按控制釋放填充組合物之總重量計，PEO以至少21.5 wt%之量用於控制釋放填充組合物中。在一替代性實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，PEO以約10 wt%至約65 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。最佳地，按控制釋放填充組合物之總重量計，PEO以約25 wt%至約40 wt%之量存在於控制釋放填充組合物中。

**【0098】** 在實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，PEO以至少約8 wt%、至少約10 wt%、至少約12 wt%、至少約14 wt%、至少約16 wt%、至少約18 wt%或至少約20 wt%、至多約25 wt%、至多約35 wt%、至多約45 wt%、至多約55 wt%或至多約65 wt%或其中任何子範圍之量存在於控制釋放填充組合物中。在某些實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，控制釋放填充組合物包括約8 wt%至約15 wt%、約16

wt%至約20 wt%、約22 wt%至約28 wt%、約15 wt%至約30 wt%、約20 wt%至約42 wt%、約10 wt%至約35 wt%或約11 wt%至約40.5 wt% PEO。

**【0099】** 在一替代性實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，當水及/或親水性載劑以至多65 wt%之量存在時，PEO可以任何適合的量存在於控制釋放填充組合物中。在此實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，水及/或親水性載劑之最小量可視情況為至少約30 wt%或至少約40 wt%或至少約55 wt%。在此等替代性實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，控制釋放填充組合物中PEO之量可為約5 wt%至約35 wt%或約20 wt%。

**【0100】** 在某些實施例中，PEO及水及/或親水性載劑可以使得PEO與水及/或親水性載劑(單獨或累積)之重量比範圍介於以下的任何適合量存在於控制釋放填充組合物中：約10:1至約1:10、約8:1至約1:8、約5:1至約1:5、約3:1至約1:3、約2:1至約1:2、約10:1至多1:3、約8:1至多1:3、約5:1至多1:3、約3:1至多1:3、約2:1至多1:3、約1:1至多1:3、約10:1至約1:2、約8:1至約1:2、約5:1至約1:2、約3:1至約1:2、約1:1至約1:2或其中之任何子範圍或單一重量比值。在一個實施例中，PEO與水及/或親水性載劑(單獨或累積)之重量比範圍介於約2:1至約1:2。在一個實施例中，PEO與水及/或親水性載劑(單獨或累積)之重量比範圍介於約3:1至多1:3。

**【0101】** 適合的聚氧乙烯通常為非離子性、高分子量、水溶性聚氧乙烯樹脂。此類型之例示性PEO樹脂為可自DuPont Pharma Solutions獲得之Polyox™水溶性樹脂。此等PEO樹脂通常用作增稠劑及流變控制劑。在本發明中，此等水溶性PEO樹脂可用於調整或控制API自軟凝膠膠囊及/或硬膠囊及/或膠囊填充組合物之釋放。PEO樹脂亦可用於填充組合物中以

防止濫用含於填充組合物中之API。

**【0102】** 可調整PEO與填充組合物之其他組分(若存在，諸如API或其他控制釋放材料)之比率以獲得API之目標釋放曲線。在某些實施例中，PEO與API之wt:wt比率可範圍介於約10:1至約1:10、約8:1至約1:8、約5:1至約1:5、約3:1至約1:3或約1:1。

**【0103】** 在某些實施例中，填充組合物中之親水性載劑具有約50道爾頓至約7000道爾頓、約200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量，親水性載劑之數目平均分子量為約300道爾頓至約3000道爾頓更佳，且最佳地，親水性載劑之數目平均分子量為約400道爾頓至約1500道爾頓。在某些實施例中，親水性載劑可包括具有低於200道爾頓之數目平均分子量的化合物。

**【0104】** 適合的親水性載劑之實例為包括脫水山梨糖醇酯之聚氧乙炔衍生物的親水性溶劑，諸如脫水山梨糖醇單月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚氧乙炔20脫水山梨糖醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)，及包括聚乙二醇、聚丙二醇、丙二醇、乙酸、甲酸、其他親水性界面活性劑及其混合物之其他親水性載劑。

**【0105】** 親水性載劑較佳地選自聚乙二醇及聚丙二醇。此外，或作為此等親水性載劑之替代物，亦可將水添加至本文所描述之填充組合物。最佳地，親水性載劑為聚乙二醇。聚乙二醇將通常具有300至7000 g/mol之數目平均分子量。如本文所使用，術語「高分子量聚乙二醇」係指具有高於1500道爾頓，例如1500道爾頓至7000道爾頓之數目平均分子量的聚乙二醇。亦可採用具有不同分子量之兩種或更多種聚乙二醇之組合。當需要降低液體填充組合物之黏度時，聚丙二醇為親水性載劑之較佳額外組

分。

**【0106】** 在一個實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，水及/或親水性載劑以至多65 wt%之量包括於控制釋放填充組合物中。在另一實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，水及/或親水性載劑以約10 wt%至約75 wt%或30 wt%至約70 wt%之量包括於控制釋放填充組合物中。較佳地，按控制釋放填充組合物之總重量計，水及/或親水性載劑以約40 wt%至約60 wt%之量包括於控制釋放填充組合物中。

**【0107】** 在某些實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，水及/或親水性載劑以高於0 wt%、至少約15 wt%或至少約30 wt%至多約45 wt%、至多約60 wt%、至多約70 wt%或至多約80 wt%之量包括於控制釋放填充組合物中。在某些實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，控制釋放填充組合物包括約5 wt%至約15 wt%、約15 wt%至約28 wt%、約20 wt%至約32 wt%、約20 wt%至約42 wt%、約22 wt%至約45 wt%、約40 wt%至約45 wt%約40 wt%至約55 wt%、約35 wt%至約55 wt%、約56 wt%至約77 wt%、約40 wt%至約79 wt%或約29 wt%至約66 wt%之水及/或親水性載劑。本文所描述之親水性載劑之濃度範圍可指單一親水性載劑材料之濃度(與填充組合物中親水性載劑材料之數目無關)或指填充組合物中之所有親水性載劑材料之累積濃度(若超過一種親水性載劑材料存在於填充組合物中)。

**【0108】** 在另一實施例中，親水性載劑可以任何量存在於控制釋放填充組合物中，只要按控制釋放填充組合物之總重量計，聚氧乙烯以控制釋放填充組合物之至少21.5 wt%之量存在。在此實施例中，按控制釋放填充組合物之總重量計，親水性載劑通常以至多65 wt%、或10 wt%至65

wt%、或30 wt%至60 wt%、或30 wt%至55 wt%之量存在。親水性載劑用於將液體填充組合物之其他組分溶解、分散及/或懸浮於液體中，且亦可用以將液體填充組合物之黏度調整至用於囊封步驟之所需黏度。

**【0109】** 在填充膠囊(或囊封在膠囊內)時，液體填充組合物可具有在1000 cP至100,000 cP、或5,000 cP至80,000 cP、或10,000 cP至60,000 cP之範圍內的黏度。在20°C下使用配備有40 mm平板幾何結構之HAAKE RheoStress 600流變計測定液體填充組合物之黏度。幾何形狀以1 Hz振盪，間隙設置為2 mm。

**【0110】** 本文所描述之填充組合物提供控制API自劑型釋放之能力。可調整PEO組分之PEO量及/或分子量以最佳化API自膠囊之釋放速率。

**【0111】** 填充組合物在處理期間為液體的顯著優點在於，與通常需要在整個製備劑型之過程中處置粉末的錠劑劑型相反，除在初始混合步驟中以外，其避免了在製備劑型之過程中處置粉末的需求。另外，處理本文所描述之液體填充組合物可減少或避免包括流動性增強劑或加工性增強劑以促進處理之需求。類似地，鑒於填充組合物在環境溫度下為液體，不需要在囊封之前將其加熱，加熱可能對熱敏性材料，諸如用於某些軟凝膠膠囊之外殼組合物中之彼等熱敏性材料有害。為囊封提供液體填料之能力允許使用軟凝膠及硬外殼膠囊來提供控制釋放劑型。

**【0112】** 另一實施例係關於含有上文描述之填充組合物的膠囊。此等膠囊可為軟凝膠膠囊、軟膠囊或硬膠囊。在軟膠囊之情況下，可採用任何大小的膠囊。在一個實施例中，軟凝膠明膠膠囊囊封本文所描述之填充組合物中之任一者。

【0113】 按經填充軟膠囊之總重量計，乾外殼佔約30 wt%至約60 wt%。在此情況下，按經填充軟膠囊之總重量計，控制釋放填充組合物佔約40 wt%至約70 wt%。

【0114】 對於硬膠囊，按經填充硬膠囊之總重量計，膠囊外殼佔至多約10 wt%。在此情況下，按經填充硬膠囊之總重量計，控制釋放填充組合物佔至多約90 wt%。將使用此項技術中已知之習知硬膠囊密封方法密封硬膠囊以防止在囊封期間液體填充組合物自膠囊洩漏。

【0115】 軟凝膠膠囊可含有明膠但不必為基於明膠之膠囊。亦可採用其他適合的習知軟凝膠膠囊。非明膠軟膠囊之優點在於，可在囊封步驟中採用高達70°C之較高囊封溫度以確保填充組合物具有足夠的流動性，此允許使用高黏度填料，諸如含有例如高分子量親水性賦形劑之彼等高黏度填料。

【0116】 硬外殼膠囊在囊封步驟中提供類似的可撓性，此係由於硬外殼膠囊亦允許使用高達70°C之此類較高囊封溫度。

【0117】 當非明膠軟膠囊或硬膠囊耐受加熱高於PEO之熔點(約50°C)時，可將液體填料在囊封後加熱至高於PEO之熔點以熔化PEO且藉由冷卻並凝固經熔化填充組合物來形成所需實質上均勻的控制釋放填充組合物。由於此熔化步驟，在膠囊內原位形成更均勻的填充組合物。藉由存在亦可在此熔化步驟期間充當塑化劑之親水性載劑來促進填充組合物之此均勻性。

【0118】 使用聚氧乙烯作為液體填充組合物之主要速率控制組分之顯著優點在於，其不傾向於如同其他速率控制聚合物一樣黏或黏稠，藉此促進囊封過程且確保更均勻的填充組合物。雖然可採用其他額外速率控制

聚合物時，但必須謹慎選擇此類速率控制聚合物之量以防止此黏稠性或黏性在囊封過程期間引起可能導致劣產品的問題。

**【0119】** 較佳地，自控制釋放填充組合物之API釋放速率使得在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後釋放少於80%之API。更佳地，自控制釋放膠囊之API釋放速率使得在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下，在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中在1小時之後釋放少於80%之API。填充組合物為獨立於外殼之速率控制組合物，無論為軟凝膠膠囊或硬膠囊。在某些實施例中，控制釋放填充組合物在1小時時釋放約10 wt%至約30 wt%之API，在2小時時釋放約15 wt%至約50 wt%之API，在4小時時釋放約20 wt%至約80 wt%之API，在8小時時釋放約40 wt%至約95 wt%之API，在12小時時釋放約65 wt%至約100 wt%之API，及在24小時時釋放大於90 wt%之API，在各情況下，如在活體外在使用USP設備II (漿)在100 RPM下在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中所量測。

**【0120】** 填充組合物可包含一或多種視情況選用之成分，包括界面活性劑、塑化劑以及一或多種除PEO以外的API釋放速率控制聚合物。可包括於填充組合物中的視情況選用之額外API釋放速率控制聚合物較佳地選自以下中之一或多者：纖維素衍生物(例如，微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基

甲基纖維素或其組合)、聚葡萄糖胺糖、巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、卡波姆(carbomer)、多醣、膠(例如,阿拉伯膠(acacia)、果膠、瓊脂、黃蓍膠、瓜爾豆膠(guar gum)、三仙膠、刺槐豆膠、刺雲豆膠、刺梧桐樹膠、結冷膠(gellan gum)、威蘭膠(welan gum)及鼠李聚糖膠(rhamsan gum)或其組合),或其組合。

【0121】視情況選用之界面活性劑之實例包括聚乙二醇40氫化蓖麻油、辛醯基己醯基聚乙二醇-8甘油酯、甘油、聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯、Cremophor® RH 40、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、Cremophor® EL、甘油單油酸酯40、Peceol™、聚乙二醇甘油亞麻油酸酯、Labrafil M 2125 CS、丙二醇單月桂酸酯FCC、十二烷乙二醇FCC、聚丙三醇-6-二油酸酯、聚丙三醇-3-二油酸酯、Plurol® Oleique、丙二醇單辛酸酯、Capryol® 90、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、Span® 20、脫水山梨糖醇單油酸酯、Span® 80、維生素E-聚乙二醇-丁二酸酯、Labrasol®、聚乙二醇-32-甘油-月桂酸酯、Gelucire 44/14、甘油單癸酸酯/辛酸酯、Capmul MCM及其混合物。

【0122】視情況選用之額外API釋放控制聚合物可包括諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及羧甲基纖維素、生物膠及其他膠凝劑之纖維素衍生物。生物膠可選自阿拉伯膠、果膠、瓊脂、黃蓍膠、瓜爾豆膠、三仙膠、刺槐豆膠、刺雲豆膠、刺梧桐樹膠、結冷膠、威蘭膠及鼠李聚糖膠。其他膠凝劑可包括果膠、澱粉、卡波姆、海藻酸鈉、明膠、酪蛋白、角叉菜膠(carrageenan)、膠原蛋白、聚葡萄糖、琥珀糖苷及聚乙烯醇黏土。

【0123】另一實施例係關於一種產生含有控制釋放填充組合物之控

制釋放軟凝膠膠囊之方法，該控制釋放填充組合物含有聚氧乙炔樹脂。此方法經設計以容納軟凝膠膠囊，該等軟凝膠膠囊由於膠囊外殼材料之相對較低熔點而與高囊封溫度不相容。舉例而言，在一定程度上視在囊封時膠囊外殼材料之含水量而定，基於明膠之軟凝膠可在自33-45°C之溫度下開始融化。對於此類較低融化溫度膠囊外殼材料，方法已經設計以在較低溫度下用液體填充組合物填充膠囊。此方法之顯著優點在於其可用於最終提供經囊封之高度黏稠液體、半固體或固體填充組合物。在此方法中，由於在囊封之後進行的加熱步驟，在膠囊內原位形成固溶體或半固體填料。

**【0124】** 在此方法中，可採用懸浮液及分散液而非溶液。在完成囊封步驟後，按膠囊外殼之總重量計，軟凝膠膠囊外殼將通常含有至多20 wt%之量的水。在囊封及隨後的乾燥步驟期間，膠囊外殼中之大部分(亦即至多約70%)之水將遷移至填充組合物中且原位溶解填充組合物之懸浮液/分散液內之固體組分，如PEO，以形成所需溶液。使用此方法，原位發生填充組合物內之固體組分(例如，PEO)之溶解。在囊封之前，填充組合物中之含水量足夠低以限制或避免在囊封及乾燥步驟之前填充組合物之至少一些成分(諸如PEO)的溶解。填充組合物內之某些成分的過早溶解(亦即在囊封及乾燥之前)可能增加填充組合物之黏度且妨礙加工性。通常，按填充組合物之總重量計，初始填充組合物將具有約2 wt%至約10 wt%之含水量，以避免填充組合物之PEO組分在囊封之前過早溶解。在囊封填充組合物之後，來自軟凝膠膠囊外殼之一部分水遷移至填充組合物中，按經囊封填充組合物之總重量計，通常將填充組合物之含水量提高至約15 wt%至約20 wt%，藉此使得經囊封填充組合物中之PEO溶解。在隨後的乾燥期間，逐漸移除水，直至按經囊封及經乾燥填充組合物之總重量計，經

囊封填充組合物之含水量降至低於10 wt%。在最終加熱步驟(亦稱為退火步驟)之後，按最終經囊封填充組合物之總重量計，最終經囊封填充組合物之含水量進一步降低至約5 wt%至約8 wt%。最終經囊封填充組合物形成PEO於親水性載劑中之固溶體。

**【0125】** 原位形成固溶體之此過程係重要的，此係由於不同於粉末填充膠囊或其他固體劑型，其在填充組合物中提供API之更均勻分佈。API之均勻分佈為用於遞送高效及/或較低劑量API之重要特徵，此係由於此類API應隨時間推移以相對恆定速率遞送，以避免過量或不足給藥。在某些實施例中，API於填充組合物中之均勻分佈實現API自控制釋放填充組合物之零級釋放(其中API隨時間推移，例如約2小時至約12小時或約2小時至約24小時以相對恆定速率遞送)。

**【0126】** 圖1展示在此方法中用於製造膠囊的步驟及材料之流程圖100。在此方法中，在混合步驟104中使用此項技術中已知的能夠用於混合填充組合物102的任何適合設備來混合填充組合物102。填充組合物102至少包括活性醫藥成分(API) 106、聚氧乙烯108及視情況一或多種額外API釋放速率控制聚合物110以及水及/或親水性載劑112。填充組合物102亦可包括其他額外成分114 (例如，醫藥學上可接受之賦形劑)，諸如無活性成分及其他適合的組分，諸如此項技術中已知的用於填充組合物中之界面活性劑及塑化劑。

**【0127】** API 106可為醫藥組分，該醫藥組分可為如此項技術中已知的單一成分或一或多種API之混合物。較佳地，API 106選自歸類於生物分類系統類別I、II、III或IV中之一者中的API。在某些實施例中，代替API 106或除API 106之外，包括諸如維生素、礦物質或補充劑之類藥劑營

養品。在一個實施例中，API為不易濫用之藥物。按填充組合物102之總重量計，API 106較佳地以約5 wt%至約60 wt%之量混合至填充組合物102中。更佳地，按填充組合物102之總重量計，API 106以約5 wt%至約40 wt%或約10 wt%至約30 wt%之量混合至填充組合物102中。

**【0128】** 聚氧乙烯108可具有約0.05 M道爾頓至約15 M道爾頓，更佳為約0.5 M道爾頓至約10 M道爾頓，且最佳為約1,000,000道爾頓至約8,000,000道爾頓之數目平均分子量。在方法之一個實施例中，按填充組合物102之總重量計，聚氧乙烯108以至少21.5 wt%之量混合至填充組合物102中。在另一實施例中，按填充組合物102之總重量計，聚氧乙烯108以約10 wt%至約65 wt%之量混合至填充組合物102中；且最佳地，按填充組合物102之總重量計，聚氧乙烯108以約25 wt%至約40 wt%之量混合至填充組合物102中。

**【0129】** 在方法之另一實施例中，按填充組合物102之總重量計，聚氧乙烯108可以任何量混合至填充組合物102中，只要該親水性載劑112以至多65 wt%之量存在。在此實施例中，按填充組合物102之總重量計，親水性載劑112之最少量可視情況為至少55 wt%。在此實施例中，按填充組合物102之總重量計，親水性載劑112之最少量可視情況為至少約30 wt%或至少約40 wt%或至少約55 wt%。在此替代性實施例中，PEO 108之量可為約5 wt%至約35 wt%或約20 wt%。

**【0130】** 混合至填充組合物102中之親水性載劑112可具有50道爾頓至7000道爾頓、200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量，更佳地，親水性載劑112之數目平均分子量為約300道爾頓至約3000道爾頓，且最佳地，親水性載劑112之數目平均分子量為約400道爾頓至約1500道爾頓。

在某些實施例中，親水性載劑112可具有低於200道爾頓之數目平均分子量。

**【0131】** 親水性載劑112較佳地選自聚乙二醇、聚丙二醇或其他已知親水性溶劑。最佳地，水及/或親水性載劑112為聚乙二醇。按填充組合物102之總重量計，水及/或親水性載劑112以至多65 wt%之量混合至填充組合物102中。在一替代性實施例中，按填充組合物102之總重量計，水及/或親水性載劑112以約30 wt%至約70 wt%之量混合至填充組合物102中。較佳地，按填充組合物102之總重量計，水及/或親水性載劑112以約40 wt%至約60 wt%之量混合至填充組合物102中。

**【0132】** 在又一實施例中，當聚氧乙烯108以至少21.5 wt%之量存在時，按填充組合物102之總重量計，水及/或親水性載劑112可以任何量存在於填充組合物102中。

**【0133】** 在某些實施例中，聚氧乙烯108及水及/或親水性載劑112可以使得PEO 108與水及/或親水性載劑112 (單獨或累積)之重量比範圍介於以下的任何適合量存在於填充組合物102中：約10:1至約1:10、約8:1至約1:8、約5:1至約1:5、約3:1至約1:3、約2:1至約1:2、約10:1至多1:3、約8:1至多1:3、約5:1至多1:3、約3:1至多1:3、約2:1至多1:3、約1:1至多1:3、約10:1至約1:2、約8:1至約1:2、約5:1至約1:2、約3:1至約1:2、約1:1至約1:2或其中之任何子範圍或單一重量比值。在一個實施例中，在填充組合物102中，PEO 108與水及/或親水性載劑112 (單獨或累積)之重量比範圍介於約2:1至約1:2。在一個實施例中，在填充組合物102中，PEO 108與水及/或親水性載劑112 (單獨或累積)之重量比範圍介於約3:1至1:3。

【0134】可混合至填充組合物102中之一或多種額外API釋放速率控制聚合物110可選自以下聚合物中之一或多者：羥丙基甲基纖維素、纖維素衍生物、聚葡萄糖胺糖、巴西棕櫚蠟、卡波姆及多醣，或上文描述之任何其他釋放速率控制聚合物，或其組合。在混合填充組合物102之後(步驟104)，填充組合物102囊封(步驟116)於膠囊外殼中以產生膠囊。在囊封步驟116之後，軟凝膠膠囊較佳經乾燥(步驟118)，儘管此步驟為視情況選用的。在某些實施例中，若存在，乾燥步驟118不應自膠囊外殼移除過多水，此係由於在隨後的加熱步驟期間遷移至填充組合物中的膠囊外殼中之水充當助溶劑以原位溶解填充組合物。

【0135】接著將軟凝膠膠囊加熱(步驟120)至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段。更佳地，將軟凝膠膠囊加熱(步驟120)至約45°C至約70°C之溫度。最佳地，將軟凝膠膠囊加熱(步驟120)至約50°C至約60°C之溫度。更佳地，將軟凝膠膠囊加熱(步驟120)持續約20分鐘至120分鐘之時段，且最佳地持續約30分鐘至90分鐘之時段。在加熱軟凝膠膠囊之後(步驟120)，形成最終膠囊122。此加熱步驟(亦可稱為退火或固化)之目的為在加熱步驟期間藉由使用自膠囊外殼遷移至填充組合物之水來溶解懸浮液或分散液類型液體填料內之粒子。因此，填充組合物形成均勻溶液，其在冷卻時固化以在填充組合物中形成至少部分提供控制釋放特性之固體或半固體均勻溶液。通常，在加熱步驟開始時，膠囊外殼(例如，軟凝膠膠囊外殼)中約10 wt%至15 wt%之含水量用於向填充組合物提供足夠的水遷移以形成填充組合物溶液。若膠囊外殼之含水量在囊封之後過高，則可在加熱(或退火)步驟之前採用視情況選用之乾燥步驟以達至軟凝膠膠囊外殼的所需含水量。

【0136】在此方法中，藉由包括加熱(步驟120)含有填充組合物之膠

囊122之步驟的製程來製備膠囊。可藉由選擇填充組合物中PEO 108之分子量及/或濃度來調適由膠囊122展現之API釋放曲線。在一些實施例中，API釋放速率使得在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後釋放10%至80%之API 106。更佳地，釋放速率使得在1小時之後釋放少於20%至100%之API，或在6小時之後釋放30%至100%之API，或在12小時之後釋放50%至100%之API，或在18小時之後釋放70%至100%之API，或在24小時之後釋放80%至100%之API，所有均如在使用USP設備II使用100 RPM之漿速在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中所測定。

**【0137】** 在某些實施例中，此方法提供囊封控制釋放填充組合物之膠囊，其在1小時時釋放約10 wt%至約30 wt%之API，在2小時時釋放約15 wt%至約50 wt%之API，在4小時時釋放約20 wt%至約80 wt%之API，在8小時時釋放約40 wt%至約95 wt%之API，在12小時時釋放約65 wt%至約100 wt%之API，及在24小時時釋放大於90 wt%之API，在各情況下，如在活體外在使用USP設備II (漿)在100 RPM下在37°C下在500 ml生物、人造或模擬胃液(諸如0.1 N HCl)及/或生物、人造或模擬腸液(諸如pH 6.8磷酸鹽緩衝液及/或水)中進行的光纖溶解測試中所量測。

**【0138】** 本發明之方法可包括在加熱步驟120之前的視情況選用的乾燥(步驟118)膠囊122之步驟。在適度的溫度及濕度(20-35°C及10-50%或20-40%或30%相對濕度)下，乾燥步驟118可在20-30°C之溫度下進行

24-240小時之時段。

**【0139】** 在某些實施例中，本發明亦關於一種治療病況之方法，其包含向有需要之個體投與本文所描述之膠囊中之任一者。術語「病況 (condition/conditions)」係指可藉由向個體投與有效量之活性醫藥成分來治療或預防的彼等醫學病況。

**【0140】** 在某些實施例中，本發明係關於一種用於調節控制釋放填充組合物之溶解曲線的方法，該方法包含：調整i)至v)中之至少一者以獲得API之目標溶解曲線：i)控制釋放填充組合物中之聚氧乙烯之數目平均分子量；ii)控制釋放填充組合物中之聚氧乙烯之濃度；iii)控制釋放填充組合物中之水或親水性載劑含量；iv)退火溫度；v)退火持續時間。

**【0141】** 以下實例為對本發明之說明而非限制。此項技術中通常遇到且對熟習此項技術者顯而易見之各種條件及參數之其他適合的修改及調整均在本發明之範疇內。以下實例說明本發明在一些較佳實施例中之實踐。

## 實例

### 實例1-6 填充組合物之溶解曲線

**【0142】** 重複兩次之2×3全因子實驗設計用於設計樣本1-12中使用的六(6)種填充組合物，如以下表1中所示。組合物中之每一者製備兩次以使得能夠評定組合物可變性。鹽酸苯海拉明用作填充組合物中之活性醫藥成分之模型藥物。「PEG 400」為具有400之數目平均分子量之聚乙二醇的縮寫，「PEO」為聚氧乙烯之縮寫，「M」表示「百萬」，「HCl」為鹽酸之縮寫，且「Mn」為數目平均分子量之縮寫。用於實例1-12中之所有PEO為非離子性的及水溶性的且為可獲自DuPont Pharma Solutions之

Polyox™產品。

表1.填充組合物

樣本	PEG 400 (g)	PEO Polyox™ 級別	PEO(g)	水(g)	鹽酸苯海拉明(g)
1	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
3	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
6	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
7	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
8	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
9	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
10	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
11	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
12	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

【0143】 如下製備使用表1中所示之填充組合物的樣本1-12之苯海拉明膠囊。首先，藉由將鹽酸苯海拉明(DHP)溶解於2 ml水中且將PEG 400與PEO混合以形成兩種組分來製得填充組合物。接著將DPH水溶液添加至PEG/PEO混合物中。各0號膠囊填充有0.55 g填充組合物以提供50 mg 苯海拉明/膠囊之劑量。接著使膠囊在60°C下在烘箱中退火一(1)小時。

【0144】 使用含有填充組合物之預填充0號明膠硬外殼膠囊，藉由使用USP設備II以50 rpm及100 rpm之漿速在37°C下在500 ml作為溶解介質之水中進行的光纖溶解來進行溶解研究。用於溶解研究之填充組合物展示於表2中。

表2.用於溶解研究之填充組合物

調配物	PEG 400 (g)	PEO Polyox™ 級別	PEO(g)	苯海拉明(g)	水(g)
1	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
3	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
6	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

【0145】 表2中列出之六(6)種填充組合物在100 RPM漿速下之溶解

曲線展示於圖2中。表2列出之六(6)種填充組合物在50 RPM漿速下之溶解曲線展示於圖3中。

【0146】各填充組合物之溶解曲線在50 RPM及100 RPM漿速下相似，從而指示藥物釋放機制主要係藉由擴散。溶解結果展示，高分子量PEO及較高PEO濃度各自引起較慢的藥物釋放。由0.1 M PEO製備之填充組合物5及6具有立即釋放曲線，而所有其他填充組合物展現可變的藥物釋放速率，如圖2至圖3中所示時。

【0147】Minitab 16軟體包用於分析收集的溶解資料集。達至90%之藥物釋放的時間用作因變數。使用Minitab 16軟體包中之一般線性模型模組來分析PEO含量及PEO分子量對因變數之影響。結果概述於以下表3-4\6中。

**表3.一般線性模型：釋放90% DHP之時間與PEO%、PEO Mn (MDa)**

因子	類型	水準	值		
PEO %	固定	2	18.182	36.364	
PEO Mn (MDa)	固定	3	0.1	0.9	5.0

**表4.時間90% (小時)之方差分析，使用經調整SS進行測試**

來源	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
PEO %	1	29.482	29.482	29.482	22.14	0.000
PEO Mn (MDa)	2	116.323	116.323	58.162	43.68	0.000
PEO %*PEO Mn (MDa)	2	22.703	22.703	11.352	8.52	0.002
誤差	18	23.970	23.970	1.332		
總計	23	192.478				
S=1.15398			R-Sq=87.55%	R-Sq(adj)=84.09%		

**表5.使用Tukey方法及95.0%置信度對資訊進行分組**

PEO %	N	平均值	分組
36.364	12	4.1500	A
18.182	12	1.9333	B
不共用字母分組之平均值明顯不同			

表6.使用Tukey方法及95.0%置信度對資訊進行分組

PEO Mn (MDa)	N	平均值	分組
5.0	8	5.9500	A
0.9	8	2.5500	B
0.1	8	0.6250	C
不共用字母分組之平均值明顯不同			

【0148】 在前述表中，採用以下縮寫：

DF - 自由度

Seq SS - 連續平方和，其為模型之不同組分之變化量度。

Adj SS - 與僅具有其他項之模型相比，項的經調整平方和為回歸平方和之增加

Adj MS - 經調整均方值量測項或模型解釋了多少變化

F - F值為用於確定模型是否缺少包括當前模型中之預測值之高階項的檢驗統計量。

P - 機率。P < 0.05 指示結果顯著；除此以外不顯著。

N-資料點數目

【0149】 圖4展示時間90% (小時)之殘差圖。圖4A為常態機率圖，圖4B為對比擬合，圖4C為直方圖，且圖4D為對比次序。圖5展示釋放90%之時間(小時)之交互作用圖。圖6為展示達釋放90%之時間(小時)之主效果圖的圖表。

【0150】 基於此等統計分析，釋放時間與PEO分子量及濃度之間存在交互作用。PEO分子量愈高，且PEO濃度愈高，API釋放越慢。

#### 實例7 - PEO聚合物、高Mn聚乙二醇及HPMC聚合物立即釋放組合物

【0151】 基於PEO樹脂、高分子量聚乙二醇及低黏度羥丙基甲基纖維素(HPMC)的立即釋放組合物經研發用於防濫用軟凝膠膠囊中之潛在應用。製備以下表7中所示之三(3)種調配物。調配物13含有數目平均分子量

為100,000 Da之PEO及PEG 3350。調配物14含有PEO及HPMC。調配物15含有PEO、PEG 3350以及HPMC。

**表7.含有PEG 3350及HPMC之調配物**

	調配物 13 (g)	%	調配物 14 (g)	%	調配物15 (g)	%
PEO (Mn=100,000 Da)	6.0	30.0	6.0	30.0	4.0	20.0
PEG 400	10	50.0	10	50.0	10.0	50.0
PEG 3350	1.0	5.0	-	-	2.0	10.0
HPMC METHOCEL™ VLV	-	-	1.0	5	1.0	5.0
水	2.0	10.0	2.0	10.0	2.0	10.0
苯海拉明	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0
總計(g)	20.0	100.0	20.0	100.0	20.0	100.0

【0152】 藉由將PEG 400與PEO及PEG 3350及/或HPMC混合來製備0號苯海拉明(DPH)膠囊。將溶解於水及DPH溶液中之DPH添加至PEG/PEO混合物或HPMC/PEO混合物或PEO/PEG/HPMC混合物中。各膠囊填充有0.5 g之填充混合物(25 mg苯海拉明/膠囊)。最後，使膠囊在60°C下在烘箱中退火一(1)小時。

【0153】 對於溶解研究，使用USP設備II以100 RPM之漿速在37°C下在500 ml作為溶解介質之水中進行光纖溶解。調配物13-15之溶解曲線展示於圖7中。

【0154】 調配物13-15經展示為立即釋放劑型。苯海拉明在大約一(1)小時內自此等調配物釋放達至100%。調配物15在三種調配物中具有最快的藥物釋放速率。不受理論束縛，但咸信此係由於調配物15中PEG 3350之量較高。

#### **實例8-10 控制釋放PEO軟凝膠膠囊**

【0155】 使用軟凝膠膠囊囊封機器製造含有由具有各種數目平均分子量(900,000 Da、5,000,000 Da以及7,000,000 Da)之PEO樹脂製得之填

充組合物的三批軟凝膠膠囊。用於分批製造之填充組合物展示於以下表8-10中。

**表8.實例8 (18MC-30)之填充調配物**

毫克/膠囊	項目描述
25.0	鹽酸苯海拉明，USP
300.0	聚乙二醇400，NF
175.0	聚氧乙烯- Mn 900,000 Da (Polyox™ WSR 1105)
總計	
500.0	

**表9.實例9 (18MC-31)之填充調配物**

毫克/膠囊	項目描述
25.0	鹽酸苯海拉明，USP
300.0	聚乙二醇400，NF
175.0	聚氧乙烯- Mn 5,000,000 Da (Polyox™ WSR促凝劑)
總計	
500.0	

**表10.實例10 (18MC-32)之填充調配物**

毫克/膠囊	項目描述
25.0	鹽酸苯海拉明，USP
300.0	聚乙二醇400，NF
175.0	聚氧乙烯- Mn 7,000,000 Da (Polyox™ WSR-303)
總計	
500.0	

**【0156】** 在囊封之後，將該軟凝膠膠囊密封於鋁包中五(5)天以允許水分自潮濕膠囊外殼中遷移至該填充中。此水分遷移用以溶解該填充組合物中之該PEO，且以形成凝膠來提供持續釋放曲線。在五(5)天之後，測試膠囊中之每一者之該填充水分且結果顯示於以下表11中。

**表11.軟凝膠膠囊填充水分**

實例	填充水分，%		
	樣本1	樣本2	平均值
8 (18MC-30)	19.3	16.2	17.3
9 (18MC-31)	17.1	16.2	16.7
10 (18MC-32)	17.2	17.3	17.3

【0157】 儘管填充水分足夠高，但結果展示軟凝膠膠囊內之PEO樹脂粒子未充分溶解。不受理論束縛，似乎PEG 400結合填充水分，使得其不能完全溶解PEO樹脂粒子。因此，使軟凝膠膠囊在60°C在烘箱中退火一(1)小時，以熔化且溶解PEO樹脂粒子。接著使經退火軟凝膠膠囊進行溶解測試。

【0158】 使用USP設備II以50 RPM及100 RPM之漿速在37°C下在500 ml水溶解介質中進行的光纖溶解用於評估活體外藥物釋放速率。用具有不同數目平均分子量之三(3)種PEO樹脂製備之膠囊的比較溶解結果展示於圖8至圖9中。

【0159】 在100 RPM漿速下，與用具有5,000,000或7,000,000 Da數目平均分子量之PEO製備的膠囊相比，含有具有900,000 Da數目平均分子量之PEO的膠囊展示更快的藥物釋放速率。用具有5,000,000及7,000,000 Da數目平均分子量之PEO製備的膠囊展示相似的藥物釋放速率。在50 RPM下，實例8-10之所有三種膠囊之溶解曲線相似。

【0160】 對用於軟凝膠囊封之PEO樹脂及填充組合物進行示差掃描比色法(DSC)分析，如圖10至圖15中所示。藍色曲線表示10°C/分鐘下之初始加熱。綠色曲線表示10°C/分鐘下之冷卻。紅色曲線表示10°C/分鐘下之第二次加熱。在初始加熱循環時，所有三種PEO樹脂具有低於60°C之熔化溫度。不受理論束縛，咸信填充組合物之此降低的熔化溫度係歸因於PEG 400對PEO樹脂之塑化作用。DSC分析可用於選擇用於該特定填充組合物之恰當處理溫度及退火溫度。

【0161】 根據實驗設計研發基於聚氧乙烯樹脂之控制釋放軟凝膠填充組合物。研究PEO濃度及分子量對藥物釋放速率之影響。藥物釋放速率

明顯受PEO分子量及PEO聚合物濃度二者影響。PEO分子量或PEO聚合物濃度愈高，藥物釋放速率愈慢。相同組合物在50 rpm或100 rpm漿速下之溶解曲線相似，從而指示藥物釋放機制主要歸因於經由聚合物基質之擴散。

【0162】亦研發用於立即釋放軟凝膠膠囊的含有低分子量PEO、PEG 3350以及低黏度HPMC之組合物。當進行溶解研究時，此等組合物展示立即釋放曲線。

【0163】製造含有各種Mn PEO樹脂之三批軟凝膠膠囊。使軟凝膠膠囊進行溶解測試。所有三批軟凝膠膠囊均展示延長的釋放曲線。對PEO樹脂及三種組合物進行DSC分析。組合物中之PEG 400似乎充當PEO樹脂之塑化劑，從而使得PEO樹脂之熔化溫度較低(<60°C)中得到以用於該，此有益於產品製造。

### 使用聚氧乙烯對填充組合物進行黏度調整

【0164】製得僅含有聚氧乙烯(Polyox™)及聚乙二醇400之三種組合物以顯示填充組合物之黏度可如何藉由改變填充組合物中之聚氧乙烯及聚乙二醇之量來進行控制。填充組合物及其黏度展示於以下表12中。

表12黏度調整

PEO (wt%)	PEG 400 wt%	黏度(cP)
10	90	229
30	70	2374
40	60	18190

【0165】然而，應理解儘管已在前述描述中連同本發明之結構及功能之細節闡述本發明之許多特徵及優點，但本發明僅為說明性的，且可詳細地作出改變，尤其關於本發明之原理內之部分之形狀、大小及配置，其最大程度地藉由術語之廣泛一般含義所指示，在該等術語中表現所附申請

專利範圍。

**【符號說明】**

**【0166】**

100: 流程圖

102: 填充組合物

104: 步驟

106: 活性醫藥成分

108: 聚氧乙烯

110: 活性醫藥成分釋放速率控制聚合物

112: 親水性載劑

114: 額外成分

116: 步驟

118: 步驟

120: 步驟

122: 膠囊

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種控制釋放膠囊填充組合物，其包含：

(i) 活性醫藥成分；

(ii) 聚氧乙烯，其具有0.05 M道爾頓至15 M道爾頓之數目平均分子量；及

(iii) 水或具有50道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量之親水性載劑中之至少一者，

其中：

(I) 按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以至少21.5 wt%之量存在；或

(II) 按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該親水性載劑以至少65 wt%之量存在。

### 【請求項2】

如請求項1之控制釋放膠囊填充組合物，其中按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該活性醫藥成分佔約5 wt%至約60 wt%。

### 【請求項3】

如請求項1至2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯佔10 wt%至65 wt%。

### 【請求項4】

如請求項1或2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該水或親水性載劑中之至少一者佔約30 wt%至約70 wt%。

**【請求項5】**

如請求項1或2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中該聚氧乙稀之數目平均分子量為約500,000道爾頓至約15,000,000道爾頓。

**【請求項6】**

如請求項1或2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該水或親水性載劑中之至少一者佔40 wt%至60 wt%。

**【請求項7】**

如請求項1或2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中該親水性載劑係選自由以下組成之群：聚乙二醇、聚丙二醇、乙酸、甲酸、其他親水性溶劑及其組合。

**【請求項8】**

如請求項1或2中任一項之控制釋放膠囊填充組合物，其中按該控制釋放膠囊填充組合物之總重量計，該聚氧乙稀佔25 wt%至40 wt%。

**【請求項9】**

一種膠囊，其包含：

- (a) 軟凝膠膠囊外殼或硬膠囊外殼，及
- (b) 如請求項1至8中任一項之控制釋放填充組合物，其囊封在該軟凝膠膠囊外殼或該硬膠囊外殼中。

**【請求項10】**

如請求項9之膠囊，其中在使用USP設備II以100 rpm之漿速在37°C下在500 ml之0.1 N HCl或水中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後釋放少於80%之活性醫藥成分。

**【請求項11】**

一種用於產生軟凝膠膠囊之方法，該方法包含以下步驟：

(a)混合包含以下組分之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯，其具有約0.05 M道爾頓至約15 M道爾頓之數目平均分子量；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或具有200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量之親水性載劑中之至少一者，

其中：

(I) 按該填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯以至少21.5 wt%之量存在；或

(II) 按該填充組合物之總重量計，該親水性載劑以至多65 wt%之量存在；

(b)將來自步驟(a)之該混合液體填充組合物囊封在軟凝膠膠囊外殼中以提供該軟凝膠膠囊；及

(c)使該軟凝膠膠囊退火至約40°C至約80°C之溫度持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該軟凝膠膠囊外殼內形成固溶體或半固溶體填充組合物。

**【請求項12】**

如請求項11之方法，其中按該填充組合物之總重量計，該活性醫藥成分佔約5 wt%至約60 wt%，且該活性醫藥成分被歸類於生物醫藥分類系統類別I、II、III及IV中之一者中。

**【請求項13】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中該填充組合物包含該一或多種釋放速率控制聚合物。

**【請求項14】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中按該填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯佔10 wt%至65 wt%。

**【請求項15】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中按該填充組合物之總重量計，該親水性載劑佔約30 wt%至約70 wt%。

**【請求項16】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中該聚氧乙烯之數目平均分子量為1,000,000至8,000,000道爾頓。

**【請求項17】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中按該填充組合物之總重量計，該親水性載劑佔40 wt%至60 wt%。

**【請求項18】**

如請求項11或12中任一項之方法，其中按該填充組合物之總重量計，該聚氧乙烯佔25 wt%至40 wt%。

**【請求項19】**

如請求項11或12中任一項之方法，其進一步包含在步驟(c)之前乾燥該軟凝膠膠囊之步驟。

**【請求項20】**

一種由如請求項11至19中任一項之方法製得的軟凝膠膠囊，其中在

使用USP設備II以100 rpm之漿速在37°C下在500 ml之0.1 N HCl或水中進行的光纖溶解測試中在0.5小時之後釋放少於80%之活性醫藥成分。

**【請求項21】**

一種膠囊，其包含：

外殼組合物；及

控制釋放填充組合物，其包含：

(i) 活性醫藥成分；

(ii) 聚氧乙烯，其具有0.05 M道爾頓至15 M道爾頓之數目平均分子量；及

(iii) 水或具有200道爾頓至5000道爾頓之數目平均分子量之親水性載劑中之至少一者，

其中該膠囊實質上不含流動性增強劑。

**【請求項22】**

如請求項21之膠囊，其中該等流動性增強劑包含單辛酸甘油酯、單辛酸癸酸甘油酯、單亞油酸甘油酯、油酸、硬脂酸鎂或其組合。

**【請求項23】**

如請求項21至22中任一項之膠囊，其中該控制釋放填充組合物為液體、固體或半固體。

**【請求項24】**

一種治療病況之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至10或20至23中任一項之膠囊或根據如請求項11至19中任一項之方法製備的膠囊。

**【請求項25】**

一種用於調節控制釋放填充組合物之溶解曲線的方法，該方法包含：

調整i)至v)中之至少一者以獲得API之目標溶解曲線：

i)該控制釋放填充組合物中之聚氧乙烯之數目平均分子量；

ii)該控制釋放填充組合物中之聚氧乙烯之濃度；

iii)該控制釋放填充組合物中之水或親水性載劑含量；

iv)退火溫度；及

v)退火持續時間。

**【請求項26】**

一種控制釋放膠囊填充組合物，其包含：

(i)不易濫用之活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；及

(iii)水或親水性載劑中之至少一者。

**【請求項27】**

一種控制釋放膠囊填充組合物，其包含：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；及

(iii)水或親水性載劑中之至少一者，

其中(ii)與(iii)之重量比範圍介於約10:1至1:3。

**【請求項28】**

一種膠囊，其包含：

外殼組合物；及

控制釋放填充組合物，其包含：

- (i)不易濫用之活性醫藥成分；
- (ii)聚氧乙烯；及
- (iii)水或親水性載劑中之至少一者。

**【請求項29】**

- 一種膠囊，其包含：
- 外殼組合物；及
- 控制釋放填充組合物，其包含：
- (i)活性醫藥成分；
  - (ii)聚氧乙烯；及
  - (iii)水或親水性載劑中之至少一者，
- 其中(ii)與(iii)之重量比範圍介於約10:1至1:3。

**【請求項30】**

- 一種膠囊，其包含：
- 外殼組合物，其包含明膠；及
- 控制釋放填充組合物，其包含：
- (i)活性醫藥成分；
  - (ii)聚氧乙烯；及
  - (iii)水或親水性載劑中之至少一者。

**【請求項31】**

- 一種膠囊，其包含：
- 外殼組合物；及
- 控制釋放填充組合物，其包含：
- (i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；及

(iii)水或親水性載劑中之至少一者，

其中該膠囊已經退火。

**【請求項32】**

一種用於產生膠囊之方法，該方法包含以下步驟：

(a)混合包含以下組分之液體填充組合物：

(i)不易濫用之活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者；及

(b)將來自步驟(a)之該混合液體填充組合物囊封在膠囊外殼組合物中以提供該膠囊。

**【請求項33】**

一種用於產生膠囊之方法，該方法包含以下步驟：

(a)混合包含以下組分之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者，

其中(ii)與(iv)之重量比範圍介於約10:1至1:3；及

(b)將來自步驟(a)之該混合液體填充組合物囊封在膠囊外殼組合物中以提供該膠囊。

**【請求項34】**

一種用於產生軟凝膠膠囊之方法，該方法包含以下步驟：

(a)混合包含以下組分之液體填充組合物：

(i)活性醫藥成分；

(ii)聚氧乙烯；

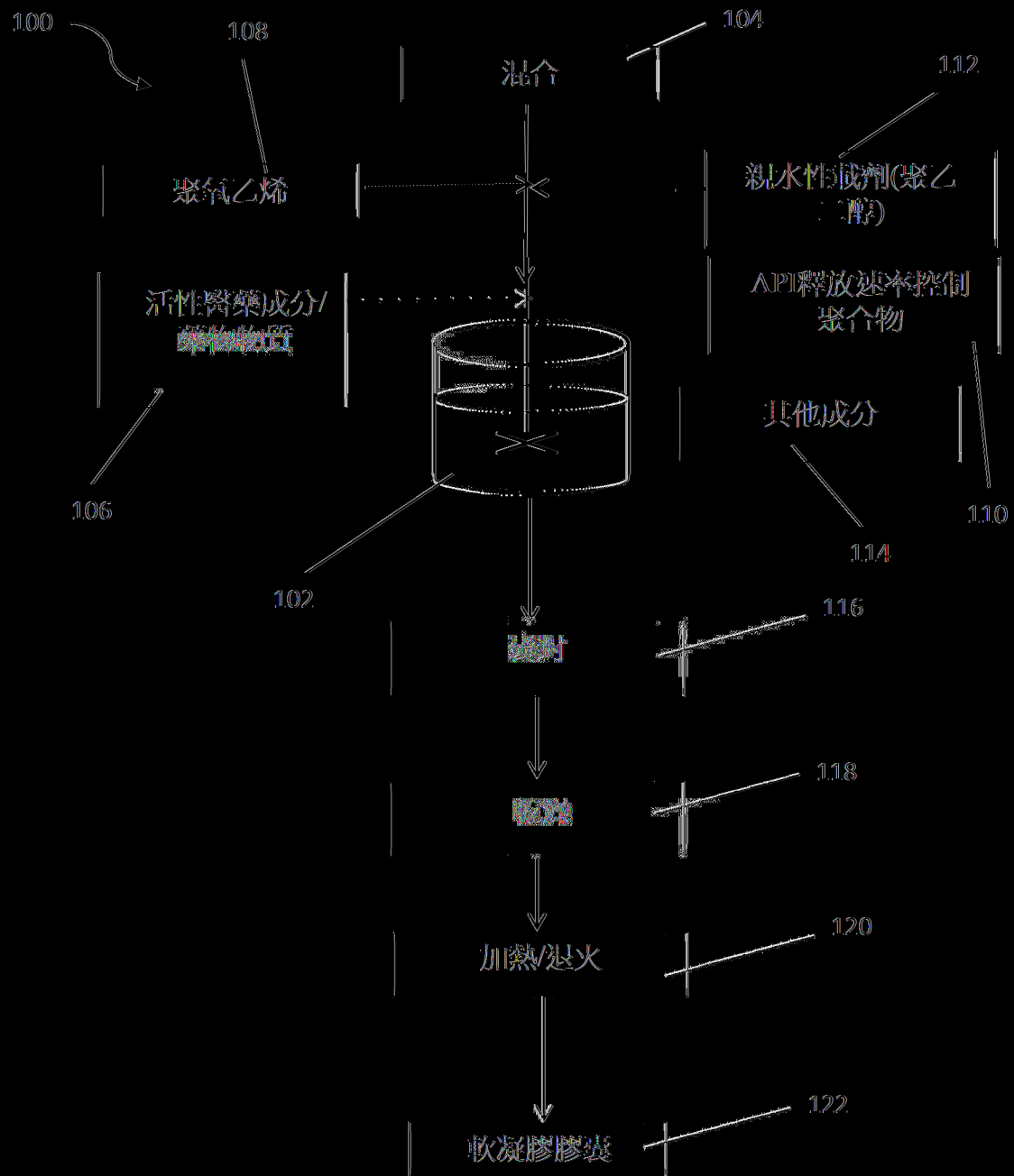
(iii)視情況，一或多種額外釋放速率控制聚合物，及

(iv)水或親水性載劑中之至少一者；

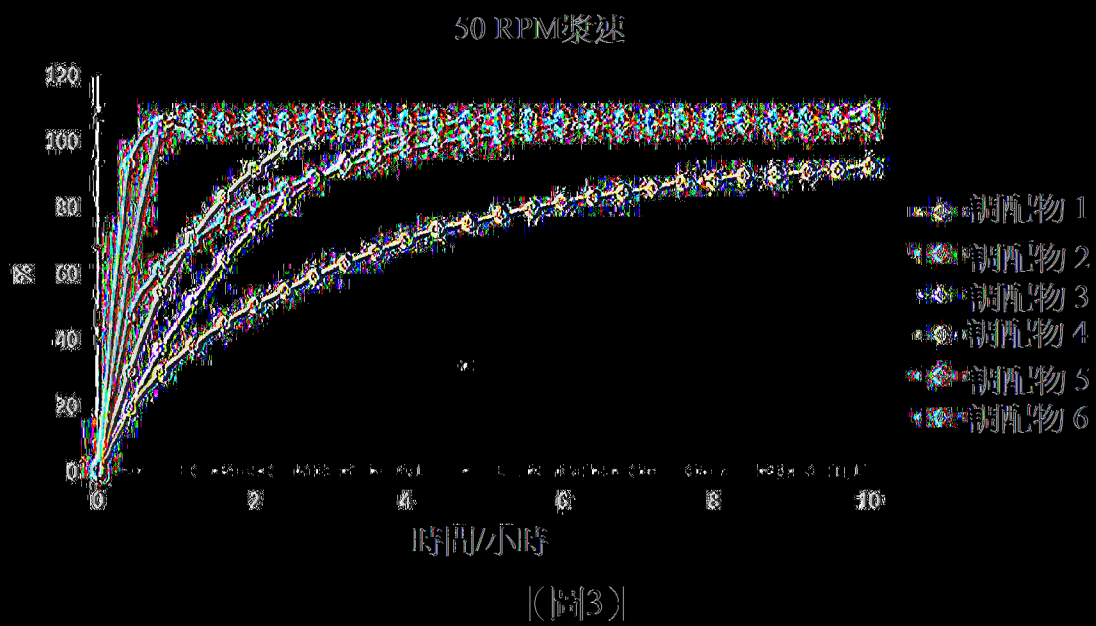
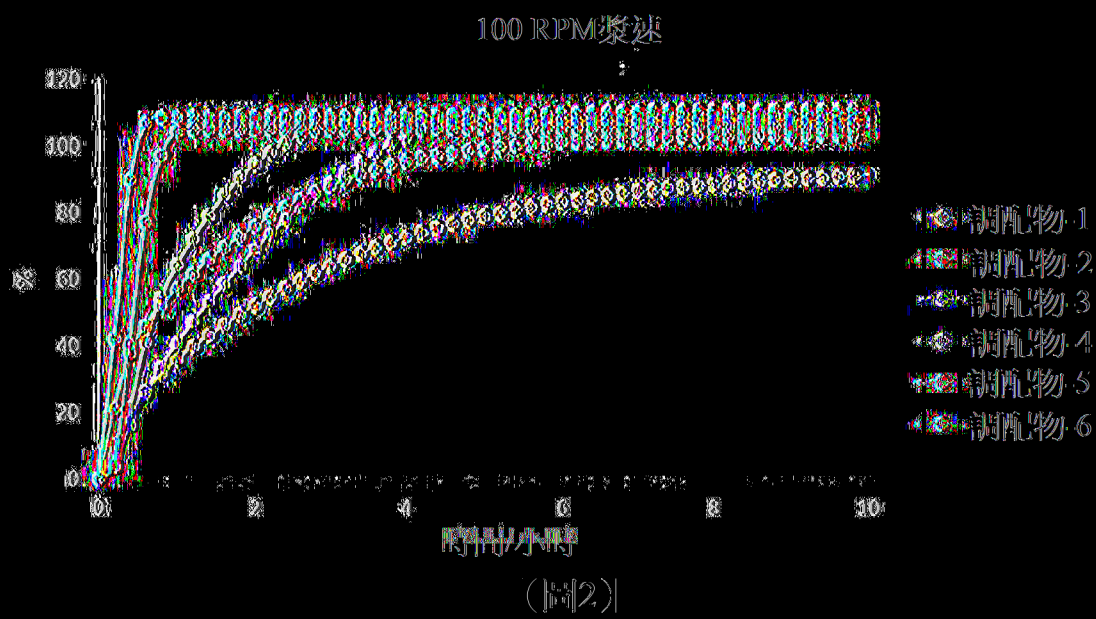
(b)將來自步驟(a)之該混合液體填充組合物囊封在軟凝膠膠囊外殼組合物中以提供該膠囊，其中該軟凝膠膠囊外殼組合物包含明膠；及

(c)使該軟凝膠膠囊在約40°C至約80°C之溫度下退火持續約10分鐘至約180分鐘之時段，以在該軟凝膠膠囊外殼內形成固溶體或半固溶體填充組合物。

|(發明圖式)|

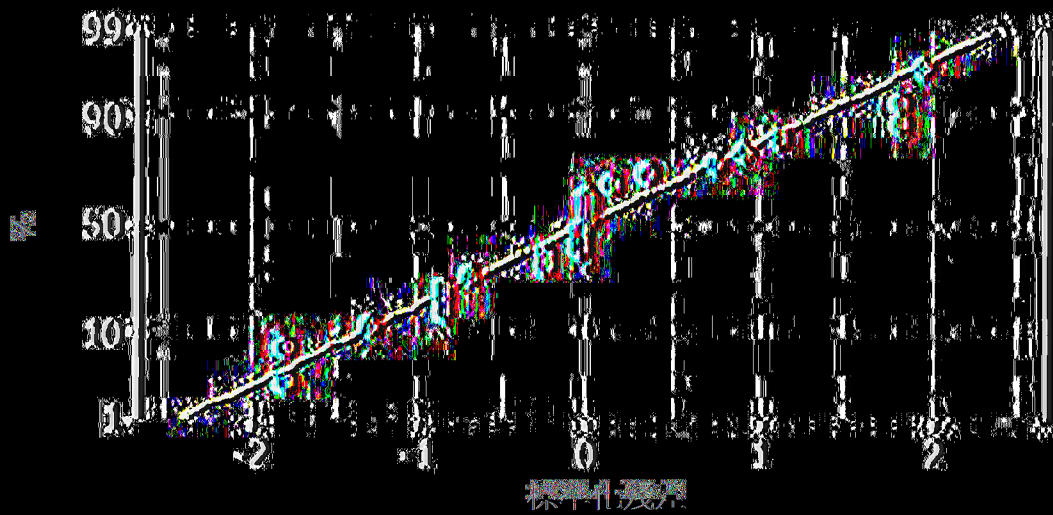


|(圖1)|



時間90% (h)之殘差圖

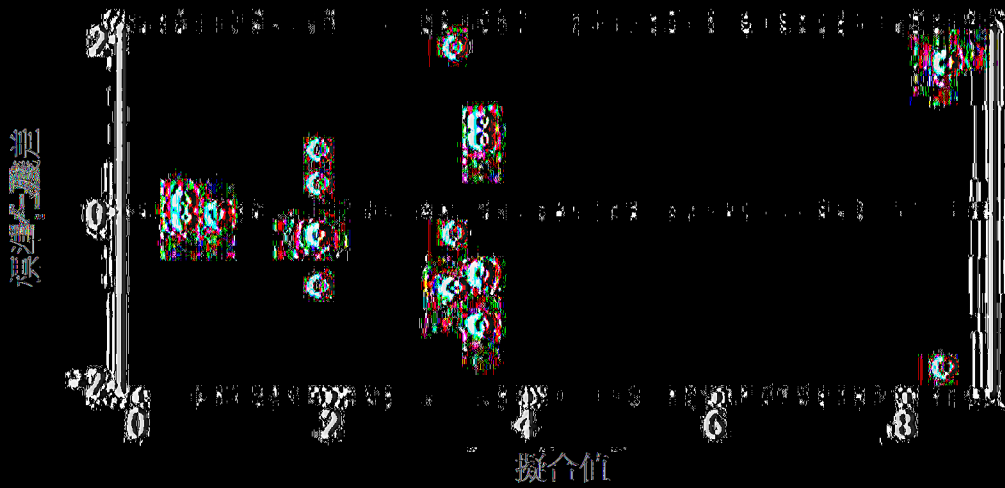
常態機率圖



(圖4A)

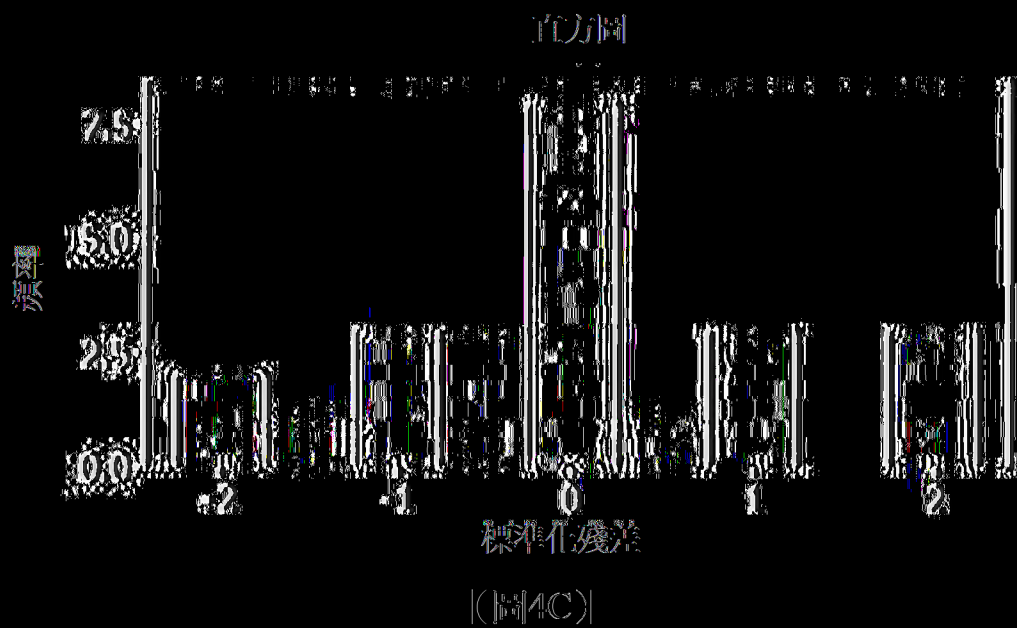
時間90% (h)之殘差圖

對比擬合

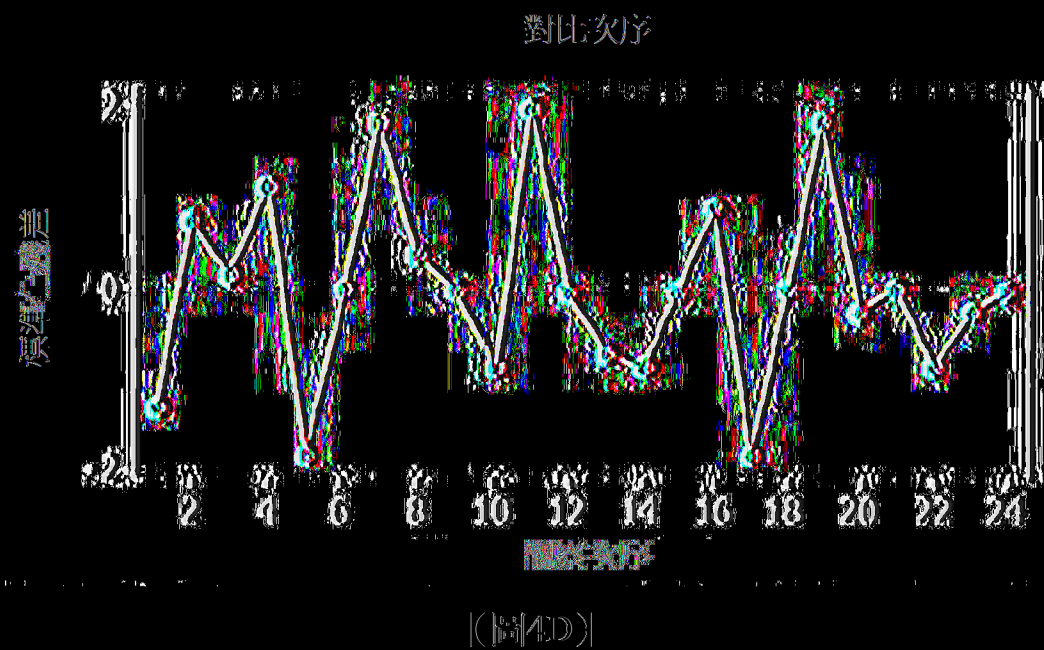


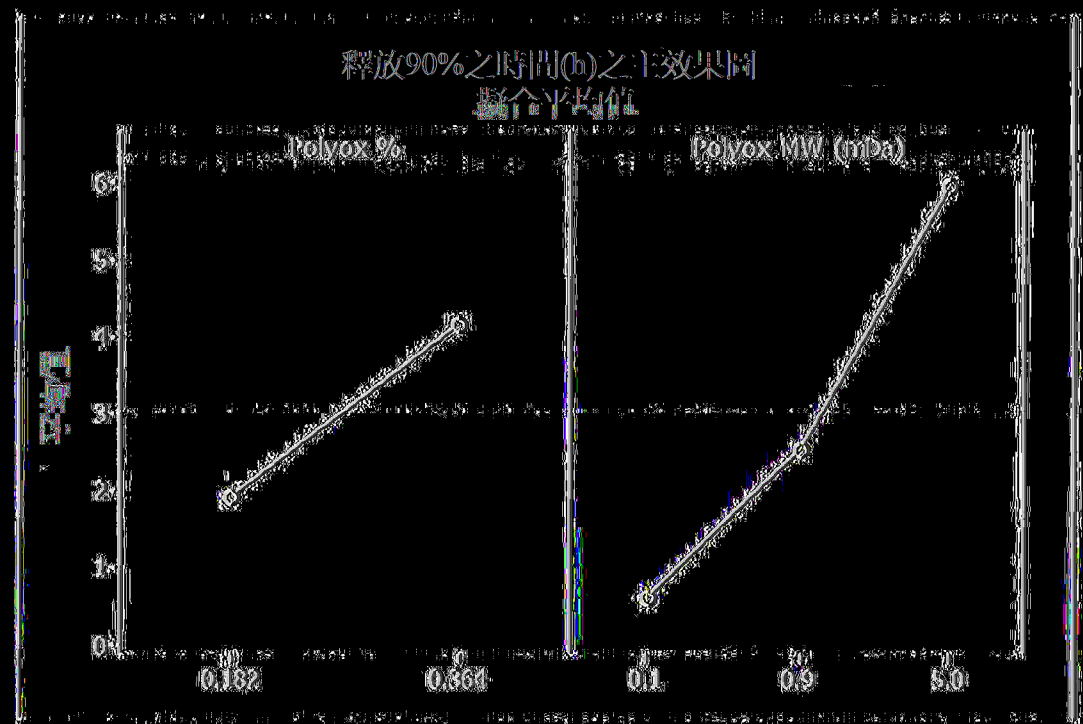
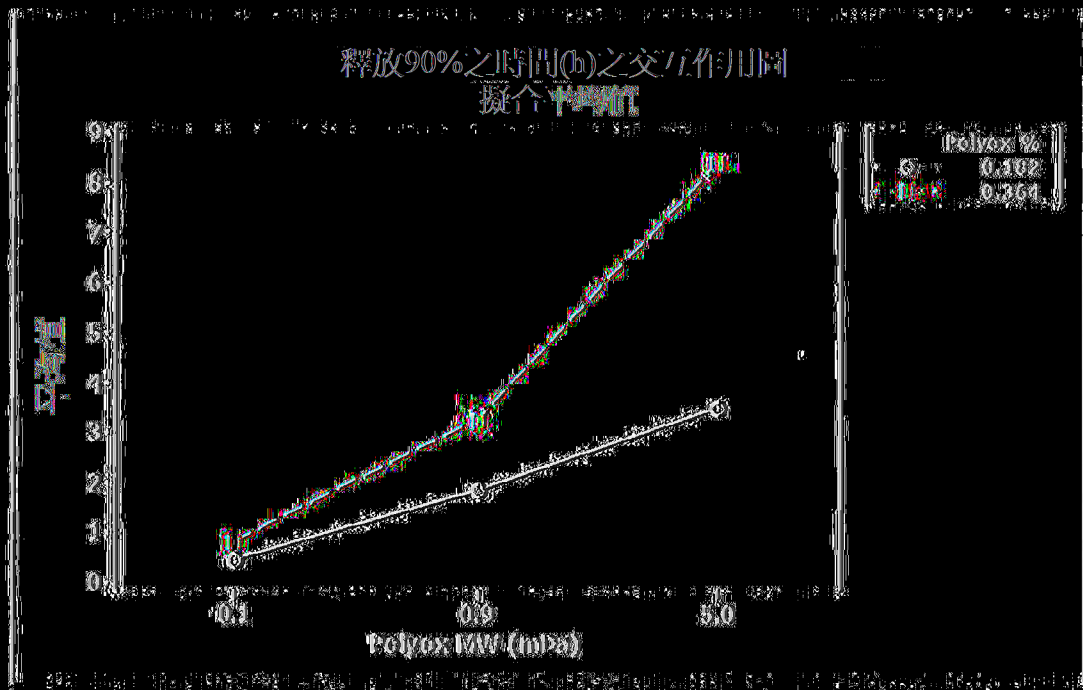
(圖4B)

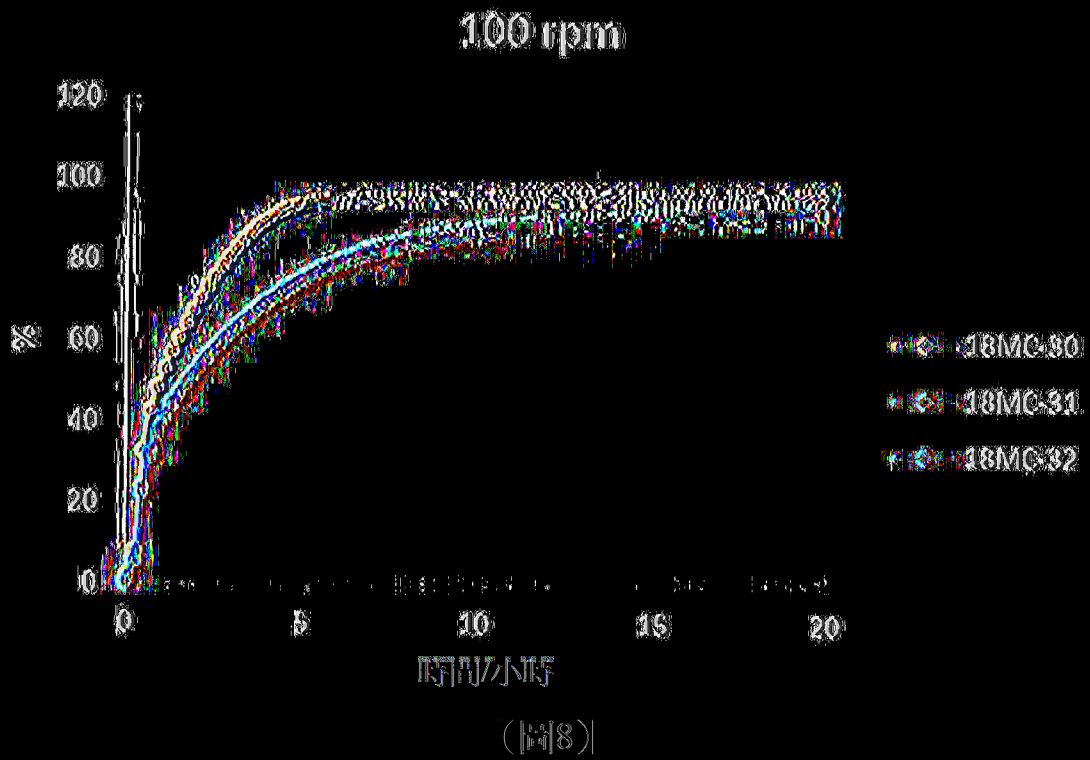
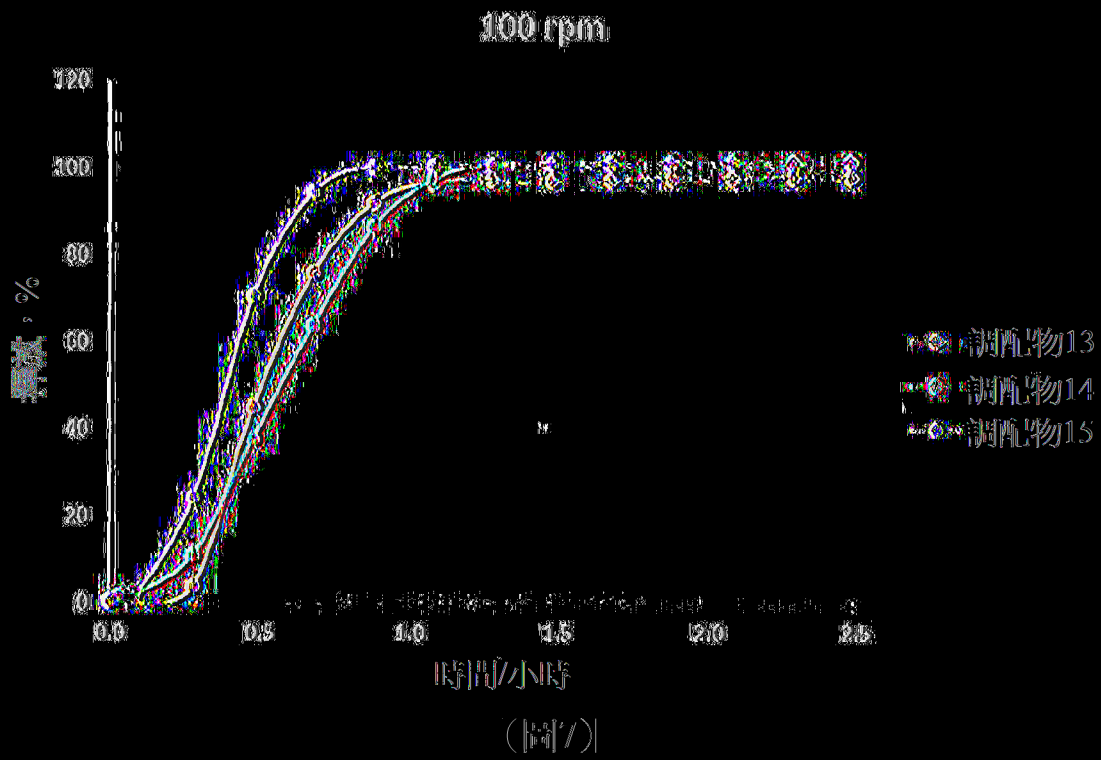
時間90% (h)之殘差圖

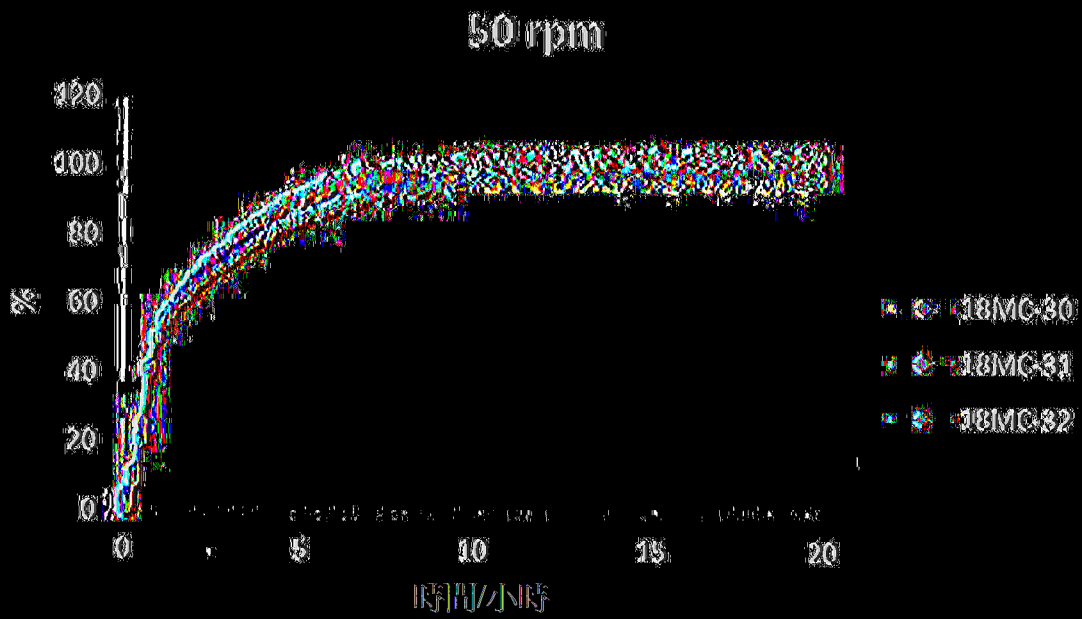


時間90% (h)之殘差圖

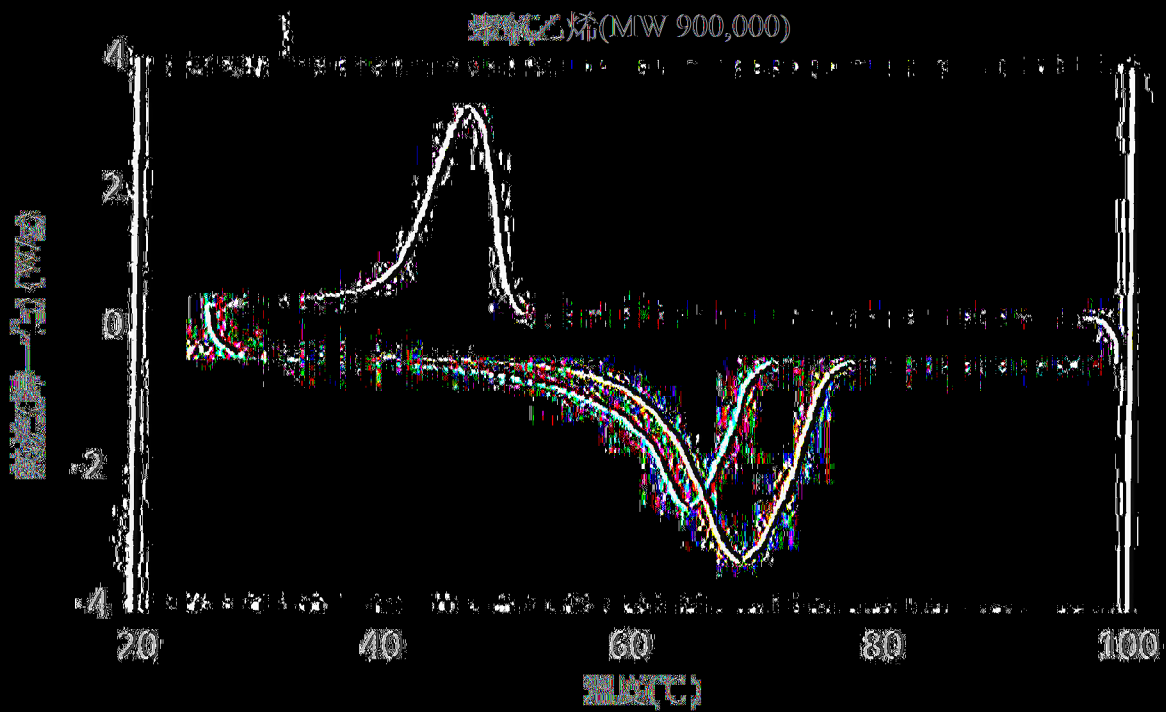




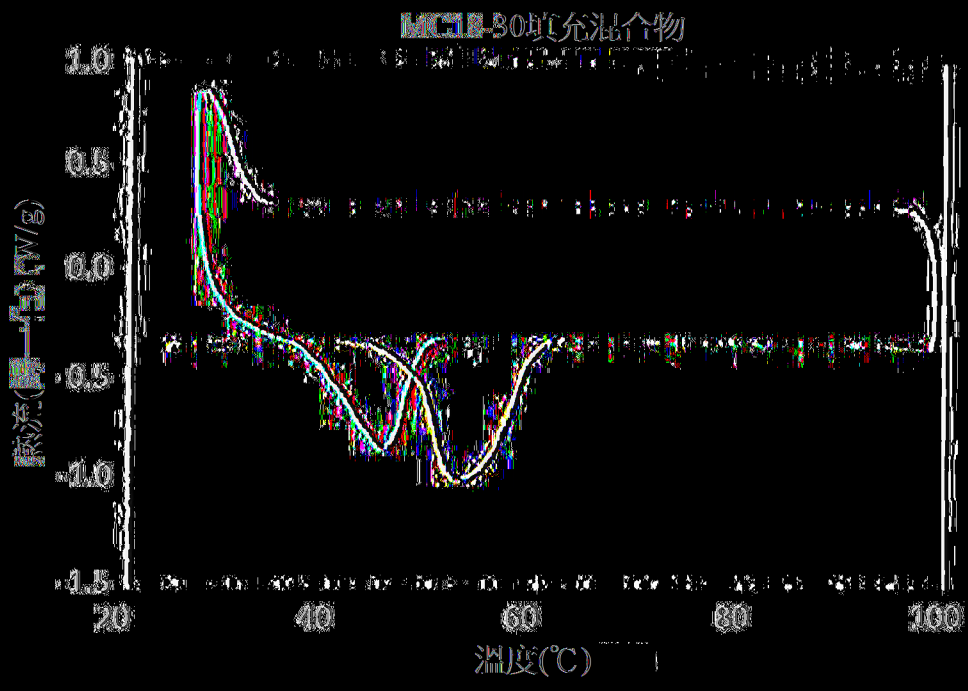




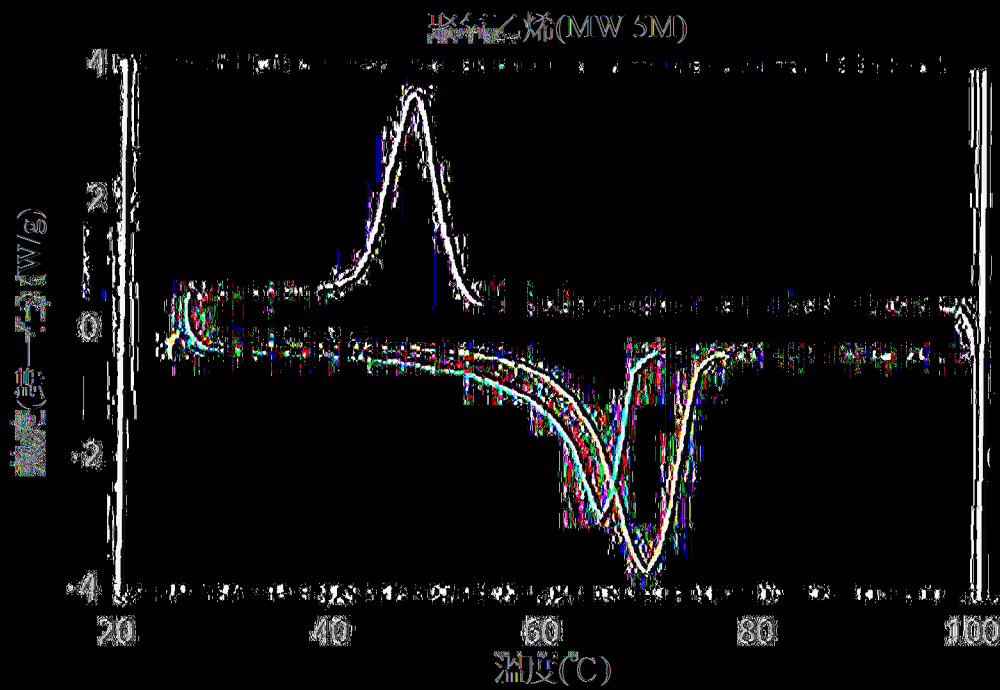
(圖9)



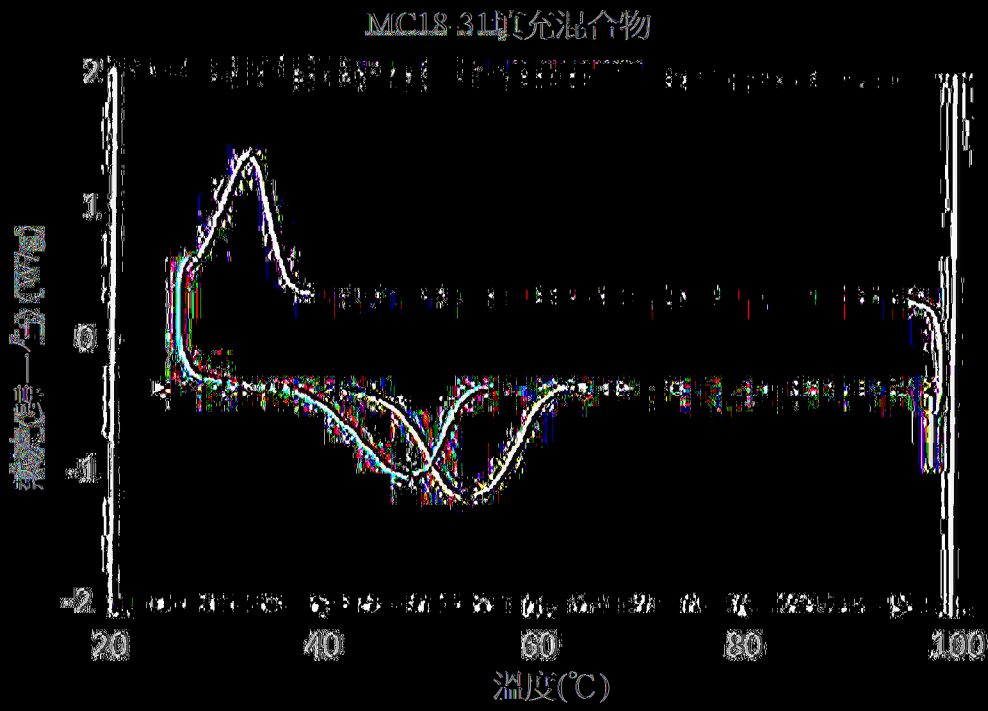
(圖10)



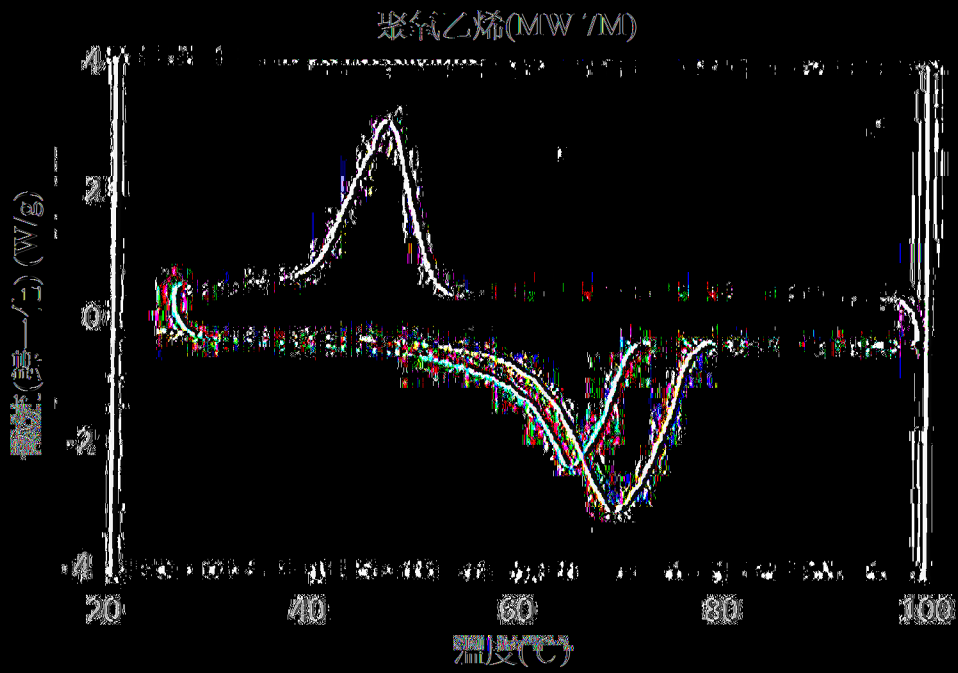
(圖11)



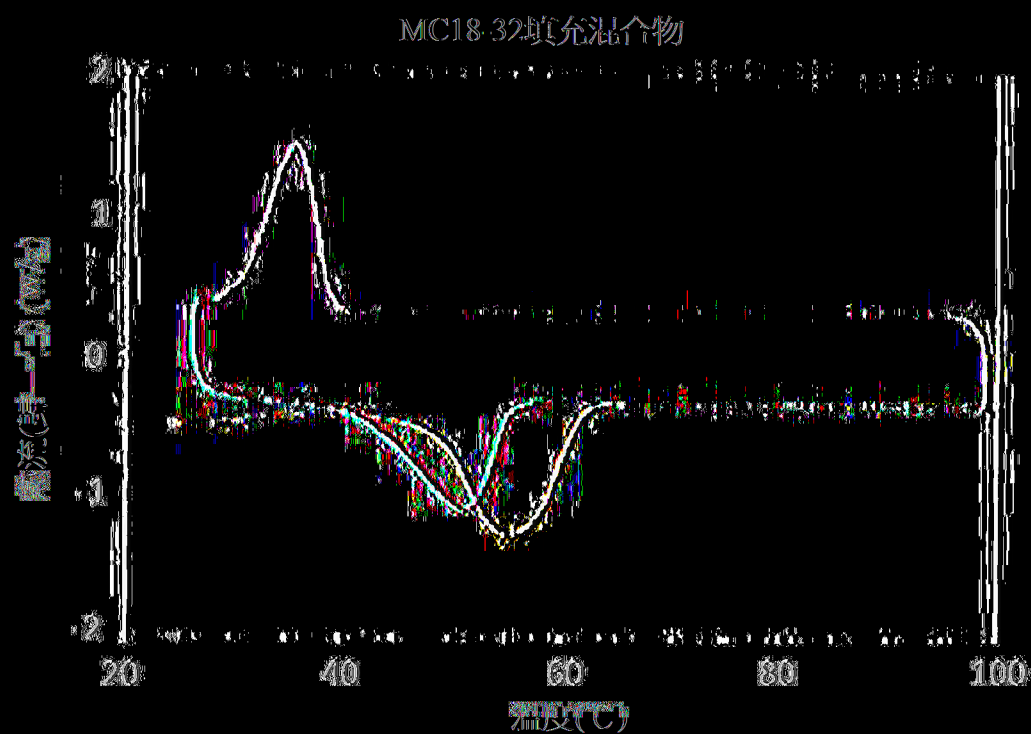
(圖12)



(圖13)



(圖14)



(圖15)