(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102000042 B
(45)授权公告日 2014.06.04

(21)申请号 201010559247.9
(22)申请日 2004.07.14
(30)优先权数据
60/487,968 2003.07.17 US
(62)分案原申请数据
200480020690.1 2004.07.14
(73)专利权人 旗帜药物胶囊公司
地址 美国北卡罗来纳州
(72)发明人 E·M·哈桑 N·齐达姆巴拉姆 A·A·法特米
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 张敏
(51)Int.Cl.
A61K 9/52(2006.01)
A61K 47/44(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/34(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61J 3/07(2006.01)

(56)对比文件
US 4882167 ,1989.11.21, 实施例 1-22.
US 5871776 A,1999.02.16, 实施例 1-9.

审查员 李冠琼

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

控释制剂

(57)摘要

本发明提供了控释制剂和胶囊。本发明还提供了乳液和混悬液,包括生产控释胶囊的组合物和方法,其中填充物包含混悬液和/或乳液。

CN 102000042 B

1. 包括壳和置于所述壳内的基质填充物并且包括活性组分或药物的控释硬胶囊，其中所述的基质填充物包括乳液形式的两相，所述的乳液包括有结构的含水或亲水的内相和脂质或亲脂性外相，所述的内相包括甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素，其中所述有结构的内相提供活性组分或药物的控释。

2. 权利要求 1 所述的控释硬胶囊，其中所述的脂质或亲脂性外相包括植物油、氢化植物油、脂肪酸、蜡、脂肪酸酯或其组合。

3. 权利要求 1 所述的控释硬胶囊，其中所述的活性组分或药物作为溶液或混悬液形式分散在所述内相中。

4. 权利要求 1 所述的控释硬胶囊，其中内相与外相之比按重量计为 0.5:10 － 1:1。

5. 权利要求 1 所述的控释硬胶囊，其中内相与外相之比按重量计为 1:9 － 1:1。

6. 权利要求 1 所述的控释硬胶囊，其中在所述外相和内相中均分布有活性组分或药物。

7. 权利要求 6 所述的控释硬胶囊，其中所述的活性组分或药物为固体颗粒形式。

8. 权利要求 6 所述的控释硬胶囊，其中所述的活性组分或药物作为混入内相和外相中的固体颗粒存在。

9. 包括壳和置于所述壳内的基质填充物并且包括活性组分或药物的控释硬胶囊，其中所述的基质填充物包括乳液形式的两相，所述的乳液包括有结构的含水或亲水的内相和脂质或亲脂性外相，所述的内相包括聚甲基丙烯酸甲酯或聚乙烯基吡咯烷酮或其组合，其中所述有结构的内相提供活性组分或药物的控释。

控释制剂

[0001] 本申请是发明名称为“控释制剂”的中国发明专利申请 200480020690.1 的分案申请，其申请是 2004 年 07 月 14 日，优先权日是 2003 年 07 月 17 日。

发明领域

[0002] 本发明一般涉及控释制剂和软胶囊。本发明进一步涉及乳液和混悬液，包括生产控释胶囊的组合物和方法，其中填充物含有混悬液和 / 或乳液。

[0003] 发明背景

[0004] 控释制剂已经在医疗保健科学领域中得到了重大发展。这类药剂的一个优点在于改善的患者依从性，尤其是在患者处于多重或长期治疗的环境中更是如此。就有关增加依从率的需要而言，注意到正在增长的老年人群进一步增加了对控释药剂的需求。老年患者通常对多次的每日剂量的依从性特别困难，尤其是在多种所需药物的情况中。

[0005] 尽管患者的依从性是控释产品的直接有益作用，但是将有效药物的副作用减小到最低限度也是控释制剂的理想优点。例如，心动过速是心血管药硝苯地平 (nifidipine) 的众所周知的副作用，当以控释剂型给予该药物时，这种副作用可以得到显著控制。实际上，使用控释制剂有助于避免药物在体循环中的浓度突然增高并减轻随后的副作用或毒性。

[0006] 一般将口服控释技术分类为具有″基质″或″薄膜″性质。基质型主要用于使用聚合物或脂质物质的片剂，所述的聚合物或脂质物质均可控制水的透入和活性组分释放至周围环境。例如，美国专利 US 4,882,167 中描述了含有疏水性碳水化合物聚合物并通过直接压制制备的片剂组合物，所述的疏水性碳水化合物聚合物例如为乙基纤维素和蜡物质，诸如巴西棕榈蜡。尽管直接压制技术具有显而易见的简便性，但是在将其应用于低剂量有效活性组分时，仍然存在局限性。低用量的有效药物难以在直接压制的基质中充分分布，这是由于在药物与基质颗粒之间在颗粒大小和密度方面存在无法控制的差别所致。这类差别通常导致药物在基质中缺乏均匀分布和缺乏含量均一性。为了克服直接压制基质生产的局限性，通常应用湿法制粒技术。湿制粒法的实例描述在 Guo 的美国专利 US 6,572,889 中，其中在有水和聚合物存在下对活性物质，诸如 cabamazepine 进行制粒。尽管湿法制粒基本上改善了活性物质在基质中的分布，但是仍然认为它是一种烦琐和耗时的技术。

[0007] 用于口服控释制剂的第二种主要技术是涂覆包衣层或薄膜以便控制药物从颗粒（例如丸剂或微囊）或单位剂量，诸如片剂中释放。美国专利 US 5,871,776 和 US 4,572,833 中提供了制备可以填充入硬胶囊或压制成片剂的控释颗粒的详细内容。尽管丸剂或微囊在控释产品中相当普遍，但是认为它们是中间产品，还需要生产步骤将其制成适合于由患者直接使用的有用剂型。另一方面，包衣单位剂量，诸如片剂看起来是生产口服控释药物的更直接的手段。为开始目的进行片剂包衣在制药工业中已经长期完全众所周知且在标准制药教科书中得到充分解释（例如，参见《Remington 氏制药工业》(Remington′ s Pharmaceutical Industries)，18 版，1666-1675 页，Alfonso Gennaro，编辑，Mack Publishing Co.Easto，PA，1990）。正如本领域技术人员可以预计的，单位剂量包衣存在许多缺陷，这些缺陷可能因包衣层中的缺损，诸如针孔和粘片而导致性能受损。

[0008] Cohen 等（美国专利 US 4,795,642）已经将软胶囊作为受控递药系统进行了测试，其中多糖树胶藻酸钠的含水填充物在有阳离子成分，诸如重金属离子存在下形成凝胶。然而，生产软胶囊是目前最少使用的生产口服控释制剂的技术。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了基于单独或在有亲水相存在下的脂质和亲脂性物质的众多基质系统。正如在其它部分中所述的，当用亲水性物质，诸如聚乙二醇或类似载体填充入软胶囊时，所述的基质具有与亲水性囊壳接触的疏水表面以便将任何可能的壳 - 填充物相互作用减少到最低限度。

[0011] 本发明提供了控释产品组合物及其制备方法。本发明还提供了生产软凝胶剂型形式的控释药剂的组合物和方法。本发明还提供了用于生产混悬液形式的控释软凝胶的填充物的方法，其中部分或全部活性组分或药物悬浮于或溶于基质中。还提供了组合物和方法，其中将药剂的活性组分或药物混入单相或两相基质。单相基质可以由均匀的脂质物质组成，而两相基质可以包括含水的亲水性物质作为内相和疏水性外相的乳液。

[0012] 因此，本发明在一个方面中涉及具有壳和基质填充物的控释软胶囊，其中基质填充物包括作为固体颗粒混入脂质或亲脂性物质的活性组分或药物。在某些实施方案中，所述的脂质或亲脂性物质可以为植物油、氢化植物油、脂肪酸、蜡、脂肪酸酯或其组合。所述的基质填充物可以包括释放调节剂，该调节剂可以为脂肪酸盐、脂肪酸酯或脂肪酸聚氧乙烯衍生物。所述的释放调节剂可以为具有约 3- 约 40 的亲水 / 亲油平衡 (HLB) 值的表面活性剂。

[0013] 在某些实施方案中，活性组分或药物可以为非类固醇抗炎药或止喘药。所述的活性组分或药物可以为双氯芬酸、萘普生 (naproxene)、布洛芬、酮洛芬、塞来考昔或茶碱。活性组分或药物与基质填充物之比按照重量计可以为约 1 ： 9- 约 1 ： 1。该比例按重量计还可以为约 1 ： 8- 约 1 ： 1。

[0014] 本发明在另一个方面中涉及具有壳和包括活性组分或药物的基质填充物的控释软胶囊，其中基质的物理状态可以为半流体或有结构的 (structured) 固体状态。在某些实施方案中，所述的基质在室温或在该胶囊所给予的受试者的体温下为流体或半流体。在某些实施方案中，活性组分或药物可以部分溶于基质且至少部分活性组分或药物在基质中可以为固体形式。

[0015] 本发明在另一个方面中涉及包括壳和基质填充物的控释软胶囊，其中基质填充物包括乳液形式的两相。在某些实施方案中，所述的溶剂可以为油包水型乳液。该乳液可以包括具有约 2- 约 20 的 HLB 值的表面活性剂或表面活性剂的组合。HLB 值还可以在约 5- 约 15 的范围。

[0016] 在某些实施方案中，所述的活性组分或药物可以为止喘药、麻醉性镇痛药、麻醉剂拮抗药或心血管药。所述的活性组分或药物可以为地尔硫卓、硝苯地平 (nifidipine)、羟考酮、吗啡、吗啡类似物或吗啡拮抗药。

[0017] 在某些实施方案中，活性组分或药物与基质填充物之比按重量计可以为约 1 ： 100- 约 1 ： 2。该比例按重量计还可以为约 1 ： 50- 约 1 ： 3。

[0018] 在某些实施方案中，所述的乳液可以包括含水或亲水的内相和脂质或亲脂性的外相。内相可以包括分子量为约 200- 约 8000 的聚乙二醇。在某些实施方案中，内相可以为

水或水 - 醇溶液，包括纤维素衍生物、聚丙烯酸酯类、聚乙烯基聚合物或其组合。

[0019] 在某些实施方案中，内相可以包括至少一种聚合物，它可以为甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯或聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)。内相还可以为有结构的。

[0020] 在某些实施方案中，外相可以包括植物油、氢化植物油、脂肪酸、蜡、脂肪酸酯或其组合。

[0021] 在某些实施方案中，活性组分或药物可以作为溶液或混悬液形式分散在内相中。

[0022] 在某些实施方案中，内相与外相之比按重量计可以为约 0.5 ： 10- 约 1 ： 1。该比例按重量计还可以为约 1 ： 9- 约 1 ： 1。

[0023] 本发明在另一个方面中涉及具有壳和基质填充物的控释软胶囊，其中基质填充物包括乳液形式的两相，其中活性组分或药物分布在外相和内相中。所述的活性组分或药物可以为固体颗粒形式。所述的活性组分或药物可以作为混入内相和外相的固体颗粒存在。

[0024] 本发明在另一个方面中涉及生产用于本发明控释软胶囊的基质填充物的方法。该方法包括 :在约基质填充物组合物的熔点下混合过程中或在其熔点下混合前给基质成分加热 ;和使用机械力或超声力将活性组分或药物与脂质或亲脂性基质组分混合成基质填充物。这种基质填充物可以为可流动的，使得可以使用旋转式模头包囊机包囊它。在某些实施方案中，可以将基质成分加热至约 25℃ - 约 70℃的温度范围。还可以将基质成分加热至约 30℃ - 约 50℃的温度范围。

[0025] 本发明在另一个方面中涉及生产控释软胶囊的方法，其中基质填充物包括乳液形式的两相。该方法包括 :使用推进式混合器或匀化器混合器将活性组分或药物分散在内相中以形成澄清溶液或混悬液 ;将内相物质加入到含有按重量计的用量约 0.1％ - 约 5％的至少一种表面活性剂的熔化外相中以形成所得混合物 ;通过使所述混合物接触由推进式混合器、匀化器或微型流化床装置 (microfluidizer) 产生的机械力而由所得混合物形成乳液 ;将所述乳液冷却至约 20℃ - 约 35℃;和使用旋转式模头包囊机包囊所述乳液而形成控释胶囊。

[0026] 本发明在另一个方面中涉及含有本发明基质填充物的控释硬壳胶囊。在具体的实施方案中，将本发明的基质填充物包囊在拼合式硬壳胶囊中。

[0027] 发明详述

[0028] 一般来说，本发明的控释软胶囊包括壳和基质填充物。所述的基质填充物可以为混悬液 - 型基质或乳液 - 型基质。

[0029] 在本发明具有混悬液 - 型基质填充物的实施方案中，将活性组分或药物作为在脂质或亲脂性物质中的固体颗粒混入基质填充物，所述的脂质或亲脂性物质诸如为植物油、氢化植物油、脂肪酸、蜡或脂肪酸酯类或其组合。所述的基质组合物可以进一步含有释放调节剂以便调节释放特性以适合于最佳治疗要求。所述的释放调节剂可以为促进水透入脂质或亲脂性基质以增加药物释放的表面活性剂。释放调节剂的实例为脂肪酸盐、脂肪酸酯类或脂肪酸聚氧乙烯衍生物。具有约 3- 约 40 的 HLB 值的表面活性剂可以选作释放调节剂。可以按照《物理制药 :制药科学中的物化机理》(" Physical Pharmacy :Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences") 第 4 版，371-373 页，A.Martin，Ed.，Lippincott Williams&Wilkins，Philadelphia(1993) 中所述测定表面活性剂的亲水 / 亲油平衡 (HLB) 特性。

[0030] 在本发明具有混悬液－型基质填充物的另一个实施方案中，基质在室温或体温下可以为流体或有结构的固态（固体、半固体或凝胶）。药物可以部分溶于基质，而剩余药物为固体形式。药物以固体颗粒和溶液这两种物理形式存在因提供双释放模式而可能是有用的，其中一种药物状态比另一种形式释放得快。

[0031] 除混悬液－型基质填充物外，本发明还包括乳液－型填充物。将这类填充物在本文中描述为"乳液－型"填充物，因为它们包括乳液。尽管活性组分或药物可以作为混悬液存在于如本文所述实施方案的乳液的一相或多相中，但是用于这些实施方案的基质填充物的特征一般可能在于乳液－型填充物。

[0032] 在本发明的另一个实施方案中，软凝胶基质填充物包括乳液形式的两相（乳液－型基质）。该乳液可以为油包水型乳液。内相包括含水或亲水性物质，诸如分子量约200-约8000的聚乙二醇。内相还可以为包括纤维素衍生物、聚丙烯酸酯类或聚乙烯聚合物的水或水－醇溶液。这类聚合物的实例包括甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。内相状态可以为"流体"或"有结构的"。本文所用的"流体"内相指的是可完全流动的液体，其小液滴可以聚集成较大液滴。本文所用的"有结构的"内相指的是固体、半固体或凝胶，其形状相对稳定且通常不会聚集成大液滴。有结构的内相由此使药物更为受控释放并使基质的物理状态保持稳定。

[0033] 基质填充乳液的外相包括与如上所述类似的脂质或亲脂性物质。活性组分或药物作为溶液和/或作为混悬液分散在内相中。该乳液基质可以含有具有约2-约20的HLB值的表面活性剂或表面活性剂的组合。HLB范围还可以为约5-约15。

[0034] 在另一个实施方案中，基质填充物为乳液型，其中药物分布在外相和内相中。可以将固体颗粒形式的一部分活性组分或药物混入内相。而将另一部分作为固体颗粒分散在外相中。

[0035] 本发明还提供了制备软胶囊形式的控释产品的方法。这些方法适合于生产低剂量（有效）高水溶性药物的控释制剂。这些方法还适合于制备相对低效、适度水溶性药物的控释产品。

[0036] 混悬液－型基质填充物组合物可以用于在约25mg-约500mg剂量下为适度水溶性的药物。这类药物包括非类固醇抗炎药和止喘药，例如双氯芬酸、萘普生(naproxene)、布洛芬、酮洛芬、塞来考昔和茶碱。

[0037] 另一方面，乳液－型基质填充物可以用于高水溶性分子，诸如止喘药、麻醉性镇痛药和镇痛拮抗药以及心血管药，例如地尔硫卓、硝苯地平(nifidipine)、羟考酮、吗啡、吗啡类似物和吗啡拮抗药。

[0038] 可以通过使用机械力或超声力将活性组分或药物与脂质或亲脂性基质组分混合生产混悬液－型基质填充物。在混合的同时或在混合前加热对降低基质粘度具有有益作用。基质粘度降低由此导致混合更为有效。可以将基质物质加热至与基质复合物熔点或接近该熔点的温度。复合基质的熔点在约25℃－约70℃范围内是可操作的。该基质组合物的熔点范围还可以为约30℃－约50℃。可以将药物－与－基质之比浓缩至足以提供每单位剂量低的总质量，而仍然可以流动以便使用旋转式模头包囊机包囊。可操作的药物－与－基质之比范围按重量计为约1：9-约1：1。药物－与－基质之比范围按重量计还可以为约1：8-约1：1。

[0039] 可以通过将活性组分或药物分散在内相中而形成澄清溶液或混悬液生产乳液-型的基质填充物。可以使用推进式混合器或匀化器混合物器分散活性组分或药物。然后可以将内相物质加入到含有按重量计约 0.1% - 约 5%的表面活性剂的熔化外相中。可以使用由推进式混合器、匀化器或微型流化床装置 (microfluidizer) 产生的机械力而由所得混合物制成乳液。然后将基质冷却至约 20℃ - 约 35℃的温度下以便使用旋转式模头包囊机包囊。内相 - 与 - 外相的可操作之比按重量计在约 0.5 ： 10- 约 1 ： 1 的范围。该比例按重量计还可以在约 1 ： 9- 约 1 ： 1。可操作的药物 - 与 - 基质之比按重量计可以为约 1 ： 100- 约 1 ： 2。药物 - 与 - 基质的范围按重量计还可以为约 1 ： 50- 约 1 ： 3。

[0040] 在可选的方面中，将本发明的基质填充物包囊入硬壳胶囊。有关硬壳液体填充技术的指导可以在下列文献中找到：Walker, S.E. 等“熔化和触变制剂填充入硬胶囊”(" The filling of molten and thixotropic formulations into hard gelatin capsules ")-《药物与药理学杂志》(J.Pharm.Pharmacol.)32 :389-393(1980) ; McTaggert, C. 等“将液体填充入硬胶囊的自动系统的评价”(" The evaluation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules")-《药物与药理学杂志》(J.Pharm.Pharmacol.)36 :119-121(1984) ;Hawley, A.R. 等“用于熔化填充的硬胶囊的热软化基质的物理和化学表征”(" Physical and chemical characterization of thermosoftened bases for molten filled hardgelatin capsule formulations")-《印度药物的药物研发》(Drug Devel.Ind.Pharm.)18(16) :1719(1992) ;和 Cade, D.,等“液体填充和密封的硬胶囊”(" Liquid filled and sealed hard gelatin capsule")-《制药技术学报》(Acta Pharm.Technol.)33(2) :97-100(1987)，将所有这些文献的全部内容引入本文作为参考。

[0041] 下列实施例仅用于解释目的，但不应将其解释为以任何方式来限定本发明的范围。

实施例

[0042] 制剂 1 ：

[0043]	组分	用量 (% w/w)
[0044]	盐酸地尔硫卓	5.00
[0045]	大豆油	6.24
[0046]	植物起酥油	60.00
[0047]	植物片状粉 (Vegetable Flakes)	12.00
[0048]	甘油单油酸酯	2.35
[0049]	司盘 60*	0.16
[0050]	甲基纤维素	1.50
[0051]	PEG 3350	4.50
[0052]	PEG 400	8.25

[0053] * 脱水山梨糖醇硬脂酸酯

[0054] 步骤 ：

[0055] 将植物起酥油、植物片状粉 (vegetable flakes)、甘油单油酸酯、司盘 60 和大豆

油在 50-70℃下一起熔化（蜡或亲脂相）。分别将甲基纤维素、PEG 3350 和 PEG 400 在 50-70℃下熔化（水相）。将盐酸地尔硫卓分散在熔化的水相中并在匀化的同时缓慢加入到蜡相中，而将温度维持在 50-70℃。将所得均匀乳液相冷却并包囊。

[0056] 评价：

[0057] 根据 USP 使用桨式法在蒸馏水中以 100RPM 将填充的胶囊进行溶出测试。

[0058] 结果：

[0059] T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 18 小时。

[0060] 注意：用于制剂 1 的步骤和评价也用于如下的制剂 2-24。

[0061] 制剂 2：

[0062] 组分	用量（％ w/w）
[0063] 盐酸地尔硫卓	5.00
[0064] 大豆油	27.84
[0065] 植物起酥油	38.40
[0066] 植物片状粉	12.00
[0067] 甘油单油酸酯	2.35
[0068] 司盘 60	0.16
[0069] 甲基纤维素	1.50
[0070] PEG 3350	4.50
[0071] PEG 400	8.25

[0072] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 3 小时。

[0073] 制剂 3：

[0074] 组分	用量（％ w/w）
[0075] 盐酸地尔硫卓	5.00
[0076] 大豆油	23.84
[0077] 植物起酥油	42.40
[0078] 植物片状粉	12.00
[0079] 甘油单油酸酯	2.35
[0080] 司盘 60	0.16
[0081] 甲基纤维素	1.50
[0082] PEG 3350	4.50
[0083] PEG 400	8.25

[0084] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 1 小时。

[0085] 制剂 4：

[0086] 组分	用量（％ w/w）
[0087] 盐酸地尔硫卓	10.00
[0088] 大豆油	4.68
[0089] 植物起酥油	44.70
[0090] 植物片状粉	9.00
[0091] 甘油单油酸酯	2.70

[0092] 司盘 60 0.12

[0093] 卵磷脂 0.30

[0094] 甲基纤维素 3.00

[0095] PEG 3350 9.00

[0096] PEG 400 16.50

[0097] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 4 小时。

[0098] 制剂 5：

[0099] 组分 用量（％ w/w）

[0100] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0101] 大豆油 20.88

[0102] 植物起酥油 25.50

[0103] 植物片状粉 12.00

[0104] 甘油单油酸酯 2.70

[0105] 司盘 60 0.12

[0106] 卵磷脂 0.30

[0107] 甲基纤维素 3.00

[0108] PEG 3350 9.00

[0109] PEG 400 16.50

[0110] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 8 小时。

[0111] 制剂 6：

[0112] 组分 用量（％ w/w）

[0113] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0114] 大豆油 20.88

[0115] 植物起酥油 28.50

[0116] 植物片状粉 9.00

[0117] 甘油单油酸酯 2.70

[0118] 司盘 60 0.12

[0119] 卵磷脂 0.30

[0120] 甲基纤维素 3.00

[0121] PEG 3350 12.00

[0122] PEG 400 13.50

[0123] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 3.5 小时。

[0124] 制剂 7：

[0125] 组分 用量（％ w/w）

[0126] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0127] 大豆油 27.00

[0128] 植物起酥油 13.88

[0129] 植物片状粉 18.00

[0130] 甘油单油酸酯 2.70

[0131] 司盘 60 0.12

[0132] 卵磷脂 0.30

[0133] 甲基纤维素 3.00

[0134] PEG 3350 9.00

[0135] PEG 400 16.50

[0136] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 4 小时。

[0137] 制剂 8：

[0138] 组分 用量（％ w/w）

[0139] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0140] 大豆油 27.00

[0141] 植物起酥油 13.88

[0142] 植物片状粉 18.00

[0143] 甘油单油酸酯 2.70

[0144] 司盘 60 0.12

[0145] 卵磷脂 0.30

[0146] 甲基纤维素 3.00

[0147] PEG 3350 12.00

[0148] PEG 400 13.50

[0149] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 11 小时。

[0150] 制剂 9：

[0151] 组分 用量（％ w/w）

[0152] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0153] 大豆油 23.38

[0154] 植物起酥油 24.00

[0155] 黄蜂蜡 6.00

[0156] 植物片状粉 6.00

[0157] 甘油单油酸酯 2.70

[0158] 司盘 60 0.12

[0159] 卵磷脂 0.30

[0160] 甲基纤维素 3.00

[0161] PEG 3350 9.00

[0162] PEG 400 16.50

[0163] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 10 小时。

[0164] 制剂 10：

[0165] 组分 用量（％ w/w）

[0166] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0167] 大豆油 18.65

[0168] 植物起酥油 20.00

[0169] 黄蜂蜡 5.00

[0170] 植物片状粉 5.00

[0171] 甘油单油酸酯 3.00

[0172] 司盘 60 0.12

[0173] 卵磷脂 0.30

[0174] 甲基纤维素 3.00

[0175] PEG 3350 9.00

[0176] PEG 400 16.50

[0177] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 3.5 小时。

[0178] 制剂 11：

[0179] 组分 用量（％ w/w）

[0180] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0181] 大豆油 23.38

[0182] 植物起酥油 24.00

[0183] 黄蜂蜡 6.00

[0184] 植物片状粉 6.00

[0185] 甘油单油酸酯 2.70

[0186] 司盘 60 0.12

[0187] 卵磷脂 0.30

[0188] 甲基纤维素 3.00

[0189] PEG 3350 15.00

[0190] PEG 400 10.50

[0191] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约＞ 24 小时。

[0192] 制剂 12：

[0193] 组分 用量（％ w/w）

[0194] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0195] 大豆油 18.65

[0196] 植物起酥油 20.00

[0197] 黄蜂蜡 5.00

[0198] 植物片状粉 5.00

[0199] 甘油单油酸酯 3.00

[0200] 司盘 60 0.12

[0201] 卵磷脂 0.30

[0202] 甲基纤维素 3.00

[0203] PEG 3350 15.00

[0204] PEG 400 10.50

[0205] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约＞ 24 小时。

[0206] 制剂 13：

[0207] 组分 用量（％ w/w）

[0208] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0209] 大豆油 10.39

[0210] 植物起酥油 31.99

[0211] 黄蜂蜡 8.00

[0212] 植物片状粉 8.00

[0213] 甘油单油酸酯 2.70

[0214] 司盘 60 0.12

[0215] 卵磷脂 0.30

[0216] 甲基纤维素 3.00

[0217] PEG 3350 9.00

[0218] PEG 400 16.50

[0219] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 6.5 小时。

[0220] 制剂 14：

[0221] 组分 用量（％ w/w）

[0222] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0223] 大豆油 8.66

[0224] 植物起酥油 26.67

[0225] 黄蜂蜡 6.67

[0226] 植物片状粉 6.67

[0227] 甘油单油酸酯 3.00

[0228] 司盘 60 0.10

[0229] 卵磷脂 0.25

[0230] 甲基纤维素 4.00

[0231] PEG 3350 12.00

[0232] PEG 400 22.00

[0233] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 3.5 小时。

[0234] 制剂 15：

[0235] 组分 用量（％ w/w）

[0236] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0237] 大豆油 10.34

[0238] 植物起酥油 32.00

[0239] 黄蜂蜡 8.00

[0240] 植物片状粉 8.00

[0241] 甘油单油酸酯 2.50

[0242] 司盘 60 0.10

[0243] 卵磷脂 0.30

[0244] 甲基纤维素 3.00

[0245] PEG 3350 15.00

[0246] PEG 400 10.50

[0247] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约＞ 24 小时。

[0248] 制剂 16：

[0249] 组分 用量（% w/w）

[0250] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0251] 大豆油 8.66

[0252] 植物起酥油 26.67

[0253] 黄蜂蜡 6.67

[0254] 植物片状粉 6.67

[0255] 甘油单油酸酯 3.00

[0256] 司盘 60 0.10

[0257] 卵磷脂 0.25

[0258] 甲基纤维素 4.00

[0259] PEG 3350 20.00

[0260] PEG 400 14.00

[0261] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 6.5 小时。

[0262] 制剂 17：

[0263] 组分 用量（% w/w）

[0264] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0265] 大豆油 46.34

[0266] 植物起酥油 8.00

[0267] 黄蜂蜡 2.00

[0268] 植物片状粉 2.00

[0269] 甘油单油酸酯 2.70

[0270] 司盘 60 0.12

[0271] 卵磷脂 0.30

[0272] 甲基纤维素 3.00

[0273] PEG 3350 15.00

[0274] PEG 400 10.50

[0275] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 1.5 小时。

[0276] 制剂 18：

[0277] 组分 用量（% w/w）

[0278] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0279] 大豆油 38.66

[0280] 植物起酥油 6.67

[0281] 黄蜂蜡 1.67

[0282] 植物片状粉 1.67

[0283] 甘油单油酸酯 3.00

[0284] 司盘 60 0.10

[0285] 卵磷脂 0.25

[0286] 甲基纤维素 4.00

[0287] PEG 3350 20.00

[0288] PEG 400 14.00

[0289] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 1.5 小时。

[0290] 制剂 19：

[0291] 组分 用量（％ w/w）

[0292] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0293] 大豆油 34.34

[0294] 植物起酥油 16.00

[0295] 黄蜂蜡 4.00

[0296] 植物片状粉 4.00

[0297] 甘油单油酸酯 2.70

[0298] 司盘 60 0.12

[0299] 卵磷脂 0.30

[0300] 甲基纤维素 3.00

[0301] PEG 3350 15.00

[0302] PEG 400 10.50

[0303] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 20 小时。

[0304] 制剂 20：

[0305] 组分 用量（％ w/w）

[0306] 盐酸地尔硫卓 10.00

[0307] 大豆油 28.66

[0308] 植物起酥油 13.33

[0309] 黄蜂蜡 3.33

[0310] 植物片状粉 3.33

[0311] 甘油单油酸酯 3.00

[0312] 司盘 60 0.10

[0313] 卵磷脂 0.25

[0314] 甲基纤维素 4.00

[0315] PEG 3350 20.00

[0316] PEG 400 14.00

[0317] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 20 小时。

[0318] 制剂 21：

[0319] 组分 用量（％ w/w）

[0320] 盐酸地尔硫卓 5.00

[0321] 大豆油 12.46

[0322] 植物起酥油 52.50

[0323] 植物片状粉 3.50

[0324] 甘油单油酸酯 2.65

[0325] 司盘 60 0.20

[0326] 甲基纤维素 2.50

[0327] PEG 900 15.75

[0328] PEG 400 5.25

[0329] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 0.3 小时。

[0330] 制剂 22：

[0331] 组分 用量（％ w/w）

[0332] 盐酸地尔硫卓 5.00

[0333] 大豆油 9.79

[0334] 植物起酥油 27.50

[0335] 植物片状粉 2.75

[0336] 甘油单油酸酯 2.75

[0337] 甘油单硬脂酸酯 2.00

[0338] 司盘 60 1.00

[0339] 甲基纤维素 4.00

[0340] PEG 900 8.40

[0341] PEG 400 25.20

[0342] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 0.3 小时。

[0343] 制剂 23：

[0344] 组分 用量（％ w/w）

[0345] 法莫替丁 1.00

[0346] 大豆油 12.00

[0347] 植物起酥油 15.00

[0348] 植物片状粉 1.50

[0349] 甘油单油酸酯 1.50

[0350] 司盘 60 0.06

[0351] 甲基纤维素 6.90

[0352] 克列莫佛 RH 40 0.69

[0353] 甘油单硬脂酸酯 3.45

[0354] PEG 400 57.96

[0355] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 0.6 小时。

[0356] 制剂 24：

[0357] 组分 用量（％ w/w）

[0358] 植物起酥 25.00

[0359] 甲基纤维素油 11.30

[0360] 克列莫佛 RH 40 0.70

[0361] 甘油单硬脂酸酯 3.50

[0362] PEG 400 59.50

[0363] 制剂 25（双释放）：

[0364] 组分 用量（％ w/w）

[0365] 盐酸地尔硫卓 10.33

[0366] 大豆油 36.15

[0367] 植物起酥油 10.74

[0368] 黄蜂蜡 2.69

[0369] 植物片状粉 2.69

[0370] 甘油单油酸酯 2.87

[0371] 司盘 60 0.11

[0372] 卵磷脂 0.27

[0373] 甲基纤维素 3.60

[0374] PEG 3350 17.98

[0375] PEG 400 12.59

[0376] 步骤：

[0377] 将植物起酥油、植物片状粉 (vegetable flakes)、黄蜂蜡、甘油单油酸酯、卵磷脂、司盘 60 和大豆油在 50-70℃下一起熔化（蜡相）。分别将甲基纤维素、PEG 3350 和 PEG 400 在 50-70℃下熔化（水相）。将约 77％的盐酸地尔硫卓分散在熔化的水相中并在匀化的同时缓慢加入到蜡相中，而将温度维持在 50-70℃。加入剩余 23％的盐酸地尔硫卓至最终所得均匀乳液。将该乳液相冷却并包囊。

[0378] 评价：

[0379] 根据 USP 使用桨式法在蒸馏水中以 100RPM 将填充的胶囊进行溶出测试。

[0380] 结果：

[0381] T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 4.2 小时。

[0382] 制剂 26：

[0383] 组分 用量 (％ w/w)

[0384] 盐酸羟考酮 5.00

[0385] 大豆油 36.56

[0386] 植物起酥油 11.00

[0387] 黄蜂蜡 2.75

[0388] 植物片状粉 2.75

[0389] 甘油单油酸酯 3.35

[0390] 司盘 60 0.55

[0391] 卵磷脂 0.28

[0392] 甲基纤维素 4.00

[0393] PEG 3350 20.00

[0394] PEG 400 14.00

[0395] 步骤和评价：采取的步骤如制剂 1 中所述。

[0396] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 3.5 小时。

[0397] 制剂 27：

[0398] 组分 用量 (％ w/w)

[0399] 盐酸羟考酮 5.00

[0400] 水 6.00

[0401] 大豆油 36.56

[0402] 植物起酥油 11.00

[0403] 黄蜂蜡 2.75

[0404] 植物片状粉 2.75

[0405] 甘油单油酸酯 3.10

[0406] 司盘 60 0.55

[0407] 卵磷脂 0.28

[0408] 甲基纤维素 4.00

[0409] PEG 3350 20.00

[0410] PEG 400 8.00

[0411] 步骤：

[0412] 采取的步骤与制剂 25 类似，但将模型药物溶于水，此后加入到该制剂的剩余部分中。

[0413] 评价：

[0414] 根据 USP 使用桨式法在蒸馏水中以 100RPM 将填充的胶囊进行溶出测试。

[0415] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约＞ 8 小时。

[0416] 制剂 28：

[0417] 组分 用量 (％ w/w)

[0418] 茶碱 10.00

[0419] 大豆油 36.36

[0420] 植物起酥油 45.45

[0421] 植物片状粉 3.64

[0422] 甘油单油酸酯 4.54

[0423] 克列莫佛 EL40 0.91

[0424] 步骤：

[0425] 将植物起酥油、植物片状粉、GMO 和克列莫佛 EL 40 与大豆油一起在 50-70℃下熔化。向这种熔化物中加入茶碱并匀化。冷却所得混合物，同时混合并包囊。

[0426] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 1 小时。

[0427] 制剂 29：

[0428] 组分 用量 (％ w/w)

[0429] 茶碱 10.00

[0430] 大豆油 36.36

[0431] 植物起酥油 45.45

[0432] 植物片状粉 4.32

[0433] 甘油单油酸酯 4.54

[0434] 克列莫佛 RH 40 0.23

[0435] 步骤：采取的步骤与制剂 28 类似。

[0436] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约＞ 24 小时。

[0437] 制剂 30：

[0438] 组分 用量（% w/w）

[0439] 茶碱 10.00

[0440] 大豆油 36.36

[0441] 植物起酥油 45.45

[0442] 植物片状粉 3.86

[0443] 甘油单油酸酯 4.54

[0444] 克列莫佛 RH 40 0.68

[0445] 步骤：采取的步骤与制剂 28 类似。

[0446] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 16 小时。

[0447] 制剂 31：

[0448] 组分 用量（% w/w）

[0449] 茶碱 10.00

[0450] 大豆油 36.36

[0451] 植物起酥油 45.45

[0452] 植物片状粉 4.09

[0453] 甘油单油酸酯 4.54

[0454] 克列莫佛 RH 40 0.45

[0455] 步骤：采取的步骤与制剂 28 类似。

[0456] 结果：T_{50}(50％溶出所需的时间）约为 12 小时。