



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105392476 B

(45)授权公告日 2018.11.02

(21)申请号 201480022801.6

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105392476 A

(43)申请公布日 2016.03.09

(30)优先权数据
61/794,813 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/027093 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/152226 EN 2014.09.25

(73)专利权人 沃纳奇尔科特有限责任公司
地址 美国波多黎各

(72)发明人 B·穆尔顿 S·麦库拉芙

(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 于巧玲

(51)Int.Cl.
A61K 9/48(2006.01)
A61K 31/565(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)

(56)对比文件
US 20040131670 A1,2004.07.08,
US 5102666 A,1992.04.07,
CN 101360485 A,2009.02.04,

审查员 齐洁

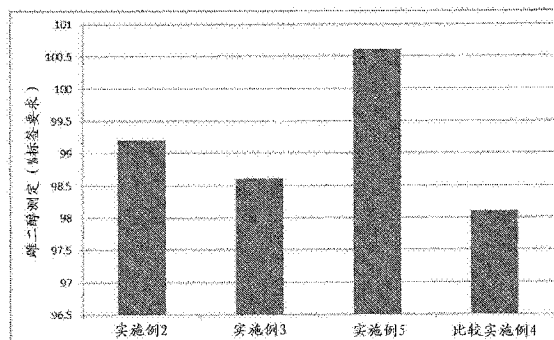
权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

药物软明胶胶囊剂型

(57)摘要

一种药物软明胶胶囊剂型,其包含(a)壳,其含有明胶和增塑剂;和(b)填充物,其含有至少一种活性成分,聚乙二醇,聚丙烯酸,中和剂和水。该中和剂是伯胺或者仲胺,并且其以需要提供药物软明胶胶囊剂型具有贮存后的稳定溶出度的量存在。



1. 药物软明胶胶囊剂型,适于应用至阴道环境,包含:
壳,其由明胶和增塑剂,任选的遮光剂和/或染料构成;和
填充物,包含至少一种可药用活性成分、聚乙二醇、聚丙烯酸、中和剂和水,
其中该中和剂是伯胺或者仲胺,其以填充物总重量的0.05%-0.5%重量存在,以提供
软明胶剂型在贮存后具有稳定溶出度,
其中当所述软明胶胶囊在40℃和75%的相对湿度下贮存,在一个月贮存后具有小于
30%的溶出度变化时,获得贮存后的稳定溶出度,
其中所述至少一种可药用活性成分选自雌二醇及其盐、酯、水合物和前药,以及
其中所述壳和所述填充物适于阴道给药至人类。
2. 权利要求1的药物软明胶胶囊剂型,其中该聚丙烯酸是聚卡波非。
3. 权利要求1的药物软明胶胶囊剂型,其中该中和剂选自C₁-C₆烷基伯胺和C₁-C₆烷基仲
胺。
4. 权利要求1的药物软明胶胶囊剂型,其中该中和剂是二异丙醇胺。
5. 权利要求4的药物软明胶胶囊剂型,其中该二异丙醇胺的量是填充物总重量的0.2%
重量。

药物软明胶胶囊剂型

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月15日提交的美国专利申请No.61/794,813的利益,将其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及药物软明胶胶囊剂型,其在贮存时间具有稳定的溶出特性,使得活性成分可以以提供一致药量的方式递送到期望的位置。

[0005] 相关技术的说明

[0006] 软明胶药物配制剂具有一些优点,比如它们易于吞服,它们掩蔽了气味和使人不愉快的味道,且一旦吞服,它们很快地释放它们的内含物。然而,已知软明胶胶囊在贮存期间溶出度降低,其最终可以阻止或有害地影响药物释放。溶出度的降低通常归于胶囊壳中明胶的交联,导致薄膜形成。可以通过各种技术,比如在具有低级过氧化物和醛的胶囊填充物中使用赋形剂或者使用不易于薄膜形成以使交联剂的形成最小化的明胶等级,以使薄膜形成最小化。例如,通过在氮气下贮存填充物,控制制备环境的温度和湿度,使加热过程的温度和热暴露时间最小化,测定赋形剂的甲醛或低分子量醛水平,和使用耐水和/或耐光包装,也可以使制备方法最优化。

[0007] 申请人发现即使当采用多种步骤使薄膜形成最小化时,含有在填充物中的离子组分比如聚丙烯酸的软明胶胶囊在贮存后可显示出不稳定的溶出特性。据信,不受理论的束缚,软明胶胶囊的填充物中包含的聚丙烯酸与壳中的明胶相互作用,抑制破裂且因此改变溶出特性。

[0008] Singh等,“Gelatin-Containing Formulations:Changes in Dissolution Characteristics,”Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,2003描述了用于以明胶基础的剂型的膜形成的各种机制和提议克服该问题的方案。

[0009] 美国专利申请公开No.2004/0131670描述了适用于制备药物胶囊壳的组合物,其中胶囊壳包含明胶和胺剂,该胺剂包含至少一种药学可接受的伯胺或仲胺。该胺剂以有效抑制来自该组合物制备中的胶囊壳中的明胶交联和/或膜形成的量存在。还没有认可制备用于阴道给药的软明胶胶囊,更不用说用于任何给药的软明胶胶囊,其克服与软明胶胶囊中的聚丙烯酸填充物有关的问题。

[0010] 美国专利No.5,874,106描述了通过向胶囊填充物中掺入氨基酸和羧酸来降低明胶胶囊的交联的方法。据断定,交联将有可能对明胶胶囊中配制的药物在体外溶出测试中比在体内生物利用度方面更大的影响,但是这种声明是在用于口服给药的明胶胶囊的背景下做出的。然而,这对于用于阴道给药的明胶胶囊制剂并不是正确的,阴道给药中药物的溶出特性可以显著地影响其被阴道上皮组织的吸收。此外,并没有认识到当明胶胶囊含有聚丙烯酸填充物时发生的溶出问题。

[0011] 因此,仍然存在对于药物软明胶胶囊剂型的需要,其能够递送低剂量药物例如雌

激素并且即使在该胶囊已经贮存直到一年更优选两年之后还提供可重现性和恒定剂量。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明涉及药物软明胶胶囊剂型,包含:(a)壳,包含明胶和增塑剂;和(b)填充物,包含至少一种可药用活性成分、聚乙二醇、聚丙烯酸、中和剂和水,其中该中和剂是伯胺或者仲胺。该中和剂以需要提供药物软明胶胶囊剂型在贮存后具有稳定的溶出的量存在。在一个实施方式中,当该软明胶胶囊在40℃、75%的相对湿度下储存一个月时具有一个月储存后的溶出度变化小于约30%时,获得贮存后的稳定溶出。

[0014] 使用本文描述的溶出方法测定溶出度。

[0015] 在一个实施方案中,本发明的药物软明胶胶囊剂型用于阴道给药。

[0016] 在又一个实施方案中,活性成分是雌激素,更优选雌二醇,或者其盐、酯、水合物、前药和衍生物。

附图说明

[0017] 图1为描绘本发明的实施例2、3和5以及比较实施例4的雌二醇测定的结果的图。

[0018] 图2为描绘本发明的实施例2、3和5以及比较实施例4在60分钟的溶出度结果的图。

[0019] 发明详述

[0020] 本发明的一实施方案涉及药物软明胶胶囊剂型,包含:(a)壳,包含明胶和增塑剂;和(b)填充物,包含至少一种可药用活性成分、聚乙二醇、聚丙烯酸、中和剂和水,其中该中和剂是伯胺或者仲胺。该中和剂以一定量存在,其需要提供药物软明胶胶囊剂型在贮存后具有稳定的溶出,其根据本文描述的溶出方法测定。在一个实施方式中,当该软明胶胶囊在40℃、75%的相对湿度下储存一个月具有一个月储存后的溶出度变化小于约30%、优选小于25%,更优选小于20%时,获得贮存后的稳定溶出。

[0021] 本发明的药物软明胶胶囊剂型可以口服或阴道给药。一个特别的实施方案包括药物软明胶胶囊剂型,其中所述可药用活性成分为雌激素,并且其为阴道给药。

[0022] 如本文使用的“可药用”指所述组分必须认为是适于口服或阴道给药至人类。在一个实施方案中,组分必须被认为适于应用至阴道环境。

[0023] 软明胶胶囊是众所周知的,通常描述为软胶囊。它们包括一片、密封的明胶基壳,其包含溶液、悬浮液或称为填充物配制剂、填充材料或填充物的半固体。软明胶胶囊的明胶布卢姆强度(Bloom strength)通常为约150至约200。示例性的软胶囊制造商包括Catalent Pharma Solutions, Somerset, N.J., Pharmagel Engineering spa, Lodi, Italy, 和 Soft Gel Technologies Inc., Commerce, CA。本发明的软明胶胶囊为包含明胶基壳和填充物的药物剂型。

[0024] 在本发明的一个实施方案中,所述壳可以包括明胶和增塑剂。所述壳可以任选地包括遮光剂和/或染料。明胶是通过部分水解源自动物的皮肤、白色结缔组织和骨骼的胶原蛋白获得的,所述动物包括牛、猪和鱼。其主要包括水溶性蛋白(84-90%w/w)与无机盐(1-2%w/w)和水(8-15%w/w)。蛋白级分包含多肽链中酰胺键连接的氨基酸。

[0025] 胶原蛋白是纤维蛋白,且是动物皮肤、骨骼和结缔组织的主要成分。其由具有分子量约300,000Da的三个多肽链的三螺旋组成。变性包括破坏氢键以使胶原螺旋不稳定,导致分子量和固有粘度显著降低。通过使骨骼或皮肤在水中煮沸水解胶原蛋白会产生低产量的

物理性质差的不纯明胶。因此,商业生产明胶包括初始去除污染物,之后借助稀酸进行热变性得到A型明胶或借助稀碱进行热变性得到B型明胶。明胶实际上是两性的,A型明胶的等电点范围为6.0至9.0,B型明胶的等电点范围为4.7至5.3。据信碱性水解引起胶原蛋白中天门冬酰胺和谷氨酰胺氨基酸的脱酰胺度更大,产生与酸性水解相比更大数量的游离羧酸。合适的A型明胶的实例包括而不限于酸性骨明胶。合适的B型明胶的实例包括而不限于石灰骨(lime bone)明胶。

[0026] 在填充物被包封且水已经从胶囊迁移到填充物之后,明胶基软明胶胶囊通常应当包含明胶壳重量的约1%至约25%、更优选地约1%至约15%、进一步更优选地约5%至约10%的量的水。

[0027] 在一个优选的实施方案中,明胶的存在量为明胶壳重量的约35%至约85%,更优选约40%至约80%。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,在壳中可以使用任何可药用增塑剂。合适的增塑剂的非限制性实例包括多元醇,比如山梨醇、甘油、甘露醇、木糖醇和脱水山梨醇;邻苯二甲酸二烷基酯;低级烷基柠檬酸酯,其中所述低级烷基具有1-6个碳原子;二醇和聚乙二醇,包括具有分子量范围约为200至约2,000的聚乙二醇,甲氧基-丙基-二醇,和1,2-丙二醇;多羟基醇的酯,比如甘油的单乙酸酯、二乙酸酯和三乙酸酯;蓖麻油酸及其酯;和上述混合物。

[0029] 在一个优选的实施方案中,增塑剂的存在量为明胶壳重量的约10%至约60%、更优选地约20%至约55%、进一步更优选地约30%至约50%。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,填充物包括至少一种可药用活性成分、聚乙二醇、聚丙烯酸、中和剂和水。填充物不包括对于口服或阴道给药而言不是药学可接受的量的成分。

[0031] 合适的可药用活性成分的非限制性实例包括类固醇和低剂量非甾体化合物、其可药用盐、酯、水合物、前药和衍生物。合适的低剂量非甾体化合物的非限制性实例包括达非那新、乌地那非(udenafil)和二膦酸盐化合物如利塞膦酸盐(risedronate)、阿仑膦酸盐(alendronate)、依替膦酸钠(etidronate)、伊班膦酸盐(ibandronate)、氯膦酸盐(clodronate)和唑来膦酸盐(zoledronate)。优选地,活性成分为雌激素或孕激素化合物,比如雌二醇、炔雌醇、醋酸炔诺酮、依托孕烯、其可药用盐、酯、水合物、前药和衍生物、及其混合物。

[0032] 如本文使用的短语化合物的“可药用盐”指可药用且具有母体化合物的期望药理学活性的化合物。可药用盐包括本发明的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。可药用酸加成盐包括,但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟碱、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐(glucarate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。合适的碱盐包括,但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。

[0033] 如本文使用的术语“酯”指用烷基例如C1至C6烷基或其它有机基团取代酸的氢制成的有机化合物。各种酯都是本领域众所周知的。酯的非限制性实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、乙酰基羟乙酸酯和丁酸酯。

[0034] 如本文使用的术语“水合物”指通过加入水形成的化合物。水合物可以通过本领域

任何已知的方法将化合物溶于水中并使其并入水重结晶成晶体结构来获得。水合物的非限制性实例包括半水合物、一水合物、脱水物、三水合物和五水合物。

[0035] 如本文使用的术语“前药”指在体内通过正常代谢过程转化成其活性形式的药物的非活性前体。各种形式的前药都是本领域众所周知的。

[0036] 在一个实施方案中,可药用活性成分在本发明的软明胶胶囊中的存在量为约0.01 μg 至约500mg,取决于活性成分的期望剂量。

[0037] 在一个实施方案中,当可药用活性成分为雌激素时,其以药物胶囊填充物重量的约0.00001%至约2%、更优选地约0.00015%至约0.0075%、进一步更优选地约0.003%的量包括在本发明的软明胶胶囊剂型中。

[0038] 在一个实施方案中,至少一种活性成分为雌激素。在一个优选的实施方案中,雌激素为17 β -雌二醇、美雌醇、结合雌激素USP、雌酮、或炔雌醇、或其盐、酯或前药。其它合适的雌激素包括在美国专利号7,067,504、7,067,505和7,795,241和美国专利申请公开号2007/0015741和2007/0004694中的每个中描述的那些。将每个这些专利和专利申请公开的内容以其全部通过引用并入本文。

[0039] 在一个优选的实施方案中,至少一种活性成分选自雌二醇、其盐、酯、水合物、前药及其衍生物。在一个优选的实施方案中,雌激素为17 β -雌二醇。17 β -雌二醇的可药用盐是众所周知的,包括而不限于17 β -雌二醇盐酸盐、 β -雌二醇17-(β -D-葡糖苷酸)钠盐和 β -雌二醇3-(β -D-葡糖苷酸)17-硫酸二钾盐。17 β -雌二醇的酯也是众所周知的,包括而不限于雌二醇-3-乙酸酯、雌二醇-17-乙酸酯、雌二醇-3,17-二乙酸酯、雌二醇-3,17-戊酸酯、雌二醇-3-戊酸酯、雌二醇-17-戊酸酯、雌二醇3-苯甲酸酯、雌二醇环戊烷丙酸酯(cypionate)、雌二醇二丙酸酯和雌二醇庚酸酯。17 β -雌二醇的水合物也是众所周知,包括而不限于半水合物。17 β -雌二醇的前药也是众所周知,包括而不限于美国专利No.7,067,505中描述的前药。在一个优选的实施方案中,17 β -雌二醇为17 β -雌二醇半水合物。

[0040] 在本发明的一个实施方案中,聚乙二醇具有的分子量范围为约200至约2000。在一个优选的实施方案中,聚乙二醇是PEG 400或PEG600。

[0041] 本发明的聚丙烯酸可以是丙烯酸的均聚物,用烯丙基醚季戊四醇,蔗糖的烯丙基醚,丙烯或二乙烯基二醇的烯丙基醚交联。合适的聚丙烯酸的非限制性实例包括聚卡波非和卡波姆共聚物A型(例如,以商品名PemulenTMTR-2购得)。

[0042] 本发明的发明人发现在贮存期间软明胶胶囊的溶出度降低。然而,使薄膜形成最小化的上述各种已知技术没有有助于减轻该问题。然后,本发明人得出结论:溶出度的降低不是由于薄膜形成引起的,并且猜测其可能由填充物中明胶与阴离子聚合物的相互作用引起。

[0043] 如前所述,虽然不希望受理论的束缚,发现因为填充物中的聚丙烯酸比如聚卡波非是阴离子聚合物,其与明胶相互作用,导致形成不溶性物质,其降低了软明胶胶囊剂型的溶出稳定性。进一步的理论是这种相互作用能够通过使用中和剂使其最小化。除了聚丙烯酸之外,填充物中的其它阴离子聚合物也与明胶相互作用,导致形成不溶性物质,其降低了软明胶胶囊剂型的溶出度稳定性并且本发明也能够有助于使溶出度稳定的降低最小化。这种阴离子聚合物的非限制性实例包括聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)(Gantrez)[#]、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠和海藻酸盐比如海藻酸钙、海藻酸钾、海藻酸钠和海藻酸。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,中和剂可以是伯胺或仲胺,例如直链或者支链的C₁-C₆烷基伯胺和仲胺。非限制性的合适的伯胺和仲胺的例子包括二异丙醇胺,苯胺,谷氨酰胺,氯化羟胺,对-氨基苯甲酸,和氨基酸。合适的氨基酸的非限制性实例包括甘氨酸和赖氨酸。更优选地,所述中和剂为烷醇胺。甚至更优选地,所述中和剂为丙醇胺。最优选地,所述中和剂是二异丙醇胺。

[0045] 填充物可任选包括抗氧化剂,缓冲剂,或其组合。合适的抗氧化剂的非限制性实例包括生育酚,丁基羟基甲苯,丁基羟基苯甲醚,没食子酸十二烷基酯,没食子酸辛基酯,棕榈酸丙酯,抗坏血酸棕榈酸酯,抗坏血酸钠和百里酚。合适的缓冲剂的非限制性实例包括柠檬酸,苯甲酸,富马酸,和马来酸。

[0046] 本发明人已经发现,通过使用碱比如伯胺和仲胺中和聚丙烯酸例如聚卡波非,使壳中的明胶与填充物中的聚丙烯酸例如聚卡波非的相互作用最小化。从如下的实施例和比较实施例将会看出,含有聚卡波非的填充物配制剂当采用A型明胶(例如酸骨明胶)胶囊化时,显示出降低的溶出度。这认为是由于阴离子聚合物和两性明胶壳之间的相互作用形成了不溶物质的原因。相比之下,用B型明胶(例如石灰骨明胶)的胶囊化则形成改善的释放。这认为是由于明胶中存在更少的酰胺基团与聚卡波非相互作用。较低量的中和剂足以防止与B型明胶水溶液的凝结,而对于A型明胶溶液采用增加量的中和剂可以获得相似的效果。本发明人还发现,填充物中的胺的类型影响溶出度降低。特别是,含有叔胺的填充物配制剂显示出比伯胺或者仲胺更大的溶出度降低。这认为是由于这些胺结构的不同,与伯胺和仲胺不同,叔胺没有可获得的胺氮上的质子作为供体,以与聚卡波非分子上的-COOH基团反应。

[0047] 中和剂以需要提供软明胶剂型在贮存后具有稳定溶出度的量存在。在一个优选的实施方案中,中和剂的存在量是填充物总重量的约0.050%-约0.500%,更优选约0.075%-约0.400%,进一步更优选约0.100%-约0.300%。

[0048] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,发现药物软明胶胶囊剂型贮存在40℃和相对湿度75%在一个月贮存之后的溶出度变化小于30%、优选小于25%并且最优选小于20%。

[0049] 药物软明胶胶囊剂型的溶出度通过如下的溶出方法测定。

[0050] 溶出方法

[0051] 溶出度的测定如下:采用具有桨的USP装置2作为溶出装置,溶出介质体积500ml的含有0.5%溴化十六烷基三甲铵表面活性剂的水,桨速为100rpm以及温度为37±0.5℃。如本文采用的,溶出度测定基于60分钟后活性成分的释放。可以采用不同的溶出方法,即,不同的介质、桨速、温度或者测定时间,只要在与用本文限定的溶出方法获得的结果相比较之后在开始时间和测定时间(例如1,2,3,4,5,6等等个月)一致地采用测试就行,以确定本发明制剂随时间经过的变化百分数。

[0052] 现在,参照下述实施例来阐述本发明的特定实施方案。应当理解,公开这些实施例是为了阐述本发明,而不应当以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0053] 为了研究各种参数对药物软明胶胶囊剂型的溶出度的影响,选择五种不同的填充

物明胶用于药物软明胶胶囊剂型的配制。明胶壳的组成也不同,并且选自酸骨(acid bone)和石灰骨(lime bone (HLX))明胶壳。除了明胶之外,壳包含特别的山梨糖醇/丙三醇混合物A810,其是1,4-山梨聚糖,山梨糖醇和甘露醇(山梨糖醇山梨聚糖溶液NF)和甘油USP的混合物。在制备凝胶材料中使用的水最多达到湿凝胶质量溶液的大约40%重量,然而,在胶囊制备过程的结束时,其包括了多个干燥步骤,胶囊通常含有软明胶胶囊的大约3%-10%重量的水。根据本发明的各种填充物配制剂的组成在表1中表示。

[0054] 表1

填充物组分	% w/w		
	实施例 1	实施例 2	实施例 3
具有酸骨明胶壳的配制剂	实施例 4	实施例 5	实施例 6
雌二醇	0.00147	0.00147	0.00147
PEG 400	77.48	77.30	77.63
丙二醇	14.00	14.00	14.00
聚卡波非	1.00	1.00	-
Pemulen TR-2	-	-	0.75
去离子水	7.50	7.50	7.50
DL-a-生育酚	-	-	0.10
甘氨酸	0.02	-	0.02
二异丙醇胺	-	0.20	-
总计	100	100	100

[0056] 比较实施例

[0057] 具有三乙醇胺作为中和剂的比较填充物配制剂也进行了研究,并且它们的组成表示于表2。壳组成与上述实施例相同。

[0058] 表2

[0059]

填充物组分	% w/w
具有酸骨明胶壳的配制剂	比较实施例1
具有石灰骨明胶壳的配制剂	比较实施例2
雌二醇	0.00147
PEG 400	77.55
丙二醇	14.00
聚卡波非	-
Pemulen TR-2	0.75
去离子水	7.50
DL-a-生育酚	-

甘氨酸	—
三乙醇胺	0.20
二异丙醇胺	—
总计	100

[0060] 比较实施例

[0061] 还研究了没有中和剂的比较填充物配制剂,并且它们的组成表示于表3。壳组成与上述实施例相同。

[0062] 表3

[0063]

填充物组分	%w/w
具有酸骨明胶壳的配制剂	比较实施例3
具有石灰骨明胶壳的配制剂	比较实施例4
雌二醇	0.00147
PEG 400	77.50

[0064]

丙二醇	14.00
聚卡波非	1.00
Pemulen TR-2	—
去离子水	7.50
DL- α -生育酚	—
甘氨酸	—
三乙醇胺	—
二异丙醇胺	—
总计	100

[0065] 采用如上所述的方法对如上配制剂,获得了药物软明胶胶囊剂型的完整溶出曲线。在60分钟的溶出度结果(%LC)表示在表4中。

[0066] 表4

[0067]	配制剂	T=0	T=2wk	T=1M	T=2M	T=3M	T=3M
			40°C/75%RH (%RSD)				25°C/60%RH (%RSD)
	实施例 1	83 (18.1)	54 (4.4)	27 (8.1)	13 (10.4)	10 (4.7)	63 (2.8)
	实施例 2	89 (1.0)	80 (5.5)	71 (21.7)	26 (87.7)	13 (17.8)	90 (3.8)
	实施例 3	92 (2.2)	94 (1.4)	85 (4.5)	87 (6.2)	57 (35.7)	94 (0.8)
	比较实施例 1	93 (2.7)	45 (31.1)	44 (39.8)	8 (8.2)	4 (8.1)	32 (28.1)
	比较实施例 3	57 (8.9)	44 (8.4)	19 (3.7)	12 (1.8)	-	47 (3.3)
	实施例 4	95 (3.7)	37 (6.5)	38 (2.8)	36 (2.4)	39 (11.4)	-
	实施例 5	96 (1.4)	95 (1.4)	80 (9.5)	77 (18.1)	20 (73.1)	94 (0.3)
	实施例 6	95 (1.0)	64 (24.2)	46 (9.5)	56 (11.2)	47 (26.5)	50 (18.8)
	比较实施例 2	88 (9.4)	92(4.2)	68 (18.6)	27 (7.8)	-	-
	比较实施例 4	95 (0.2)	95 (0.5)	84 (8.2)	38 (67.1)	24 (10.9)	95 (0.1)

[0068] 如表4所见,所有的配制剂在40°C/75%RH贮存时都显示出了溶出度显著地降低。在25°C/60%RH 3个月后,大多数配制剂的溶出度降低并不显著,例如实施例2,3和5以及比较实施例4。进一步地分析了这些配制剂。此外,当在酸骨中(实施例2)和石灰骨中(实施例5)胶囊化时,含有二异丙醇胺的填充物配制剂在周围实验条件下3个月后保持了溶出度。还发现,当在酸骨(比较实施例3)中胶囊化时,含有三乙醇胺(比较实施例1)的填充物配制剂的溶出度降低与没有任何中和剂的填充物配制剂相当。然而,当在石灰骨(比较实施例4)中胶囊化时,含有三乙醇胺(比较实施例2)的填充物配制剂的溶出度降低大于没有中和剂的填充物配制剂的溶出度降低。

[0069] 通过在水和乙腈中溶解7个胶囊,超声总计60分钟并且使用带有荧光检测器的HPLC分析进行测定。根据如上描述的溶出方法测定溶出度。表5总结了测定得到的结果和实施例2,3和5以及比较实施例4样品在周围实验条件下贮存20个月的溶出度。

[0070] 表5

[0071]

配制剂	测定(n=2, 平均 %LC) T=20M, 在周围实验条件下	溶出度 (n=6, 平均 %LC 60 min)
实施例 2	99.2	75 (23.0% RSD)
实施例 3	98.6	89 (9.1% RSD)
实施例 5	100.6	93 (1.9% RSD)
比较实施例 4	98.1	46 (53.5 %RSD)

[0072] 表5的结果还表示在图1和图2的柱状图中。

[0073] 如表5所见,包含二异丙醇胺的填充物配制剂(实施例5)胶囊化入石灰骨时在周围实验条件下保持20个月后具有最高的溶出度。相比较之下,不含有中和剂(比较实施例4)的填充物配制剂胶囊化入石灰骨时在相当的测试条件下具有最低的溶出度。

[0074] 虽然如上已经参照具体实施方案描述了本发明,但是显而易见的是,在不背离本文公开的本发明构思下,可以进行许多改变、修饰和变化。因此,预期涵盖落入附加权利要求书的精神和宽范围内的所有这样的改变、修饰和变化。将本文引用的所有专利申请、专利、及其它出版物的全部内容通过引用并入。

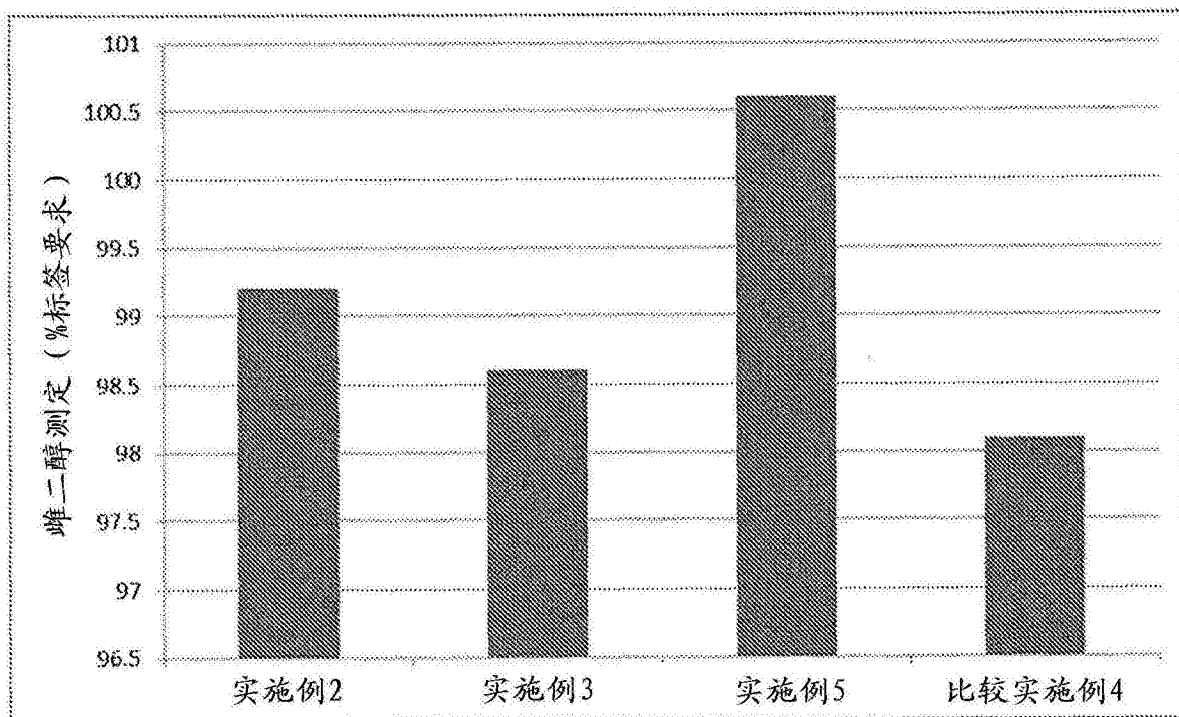


图1

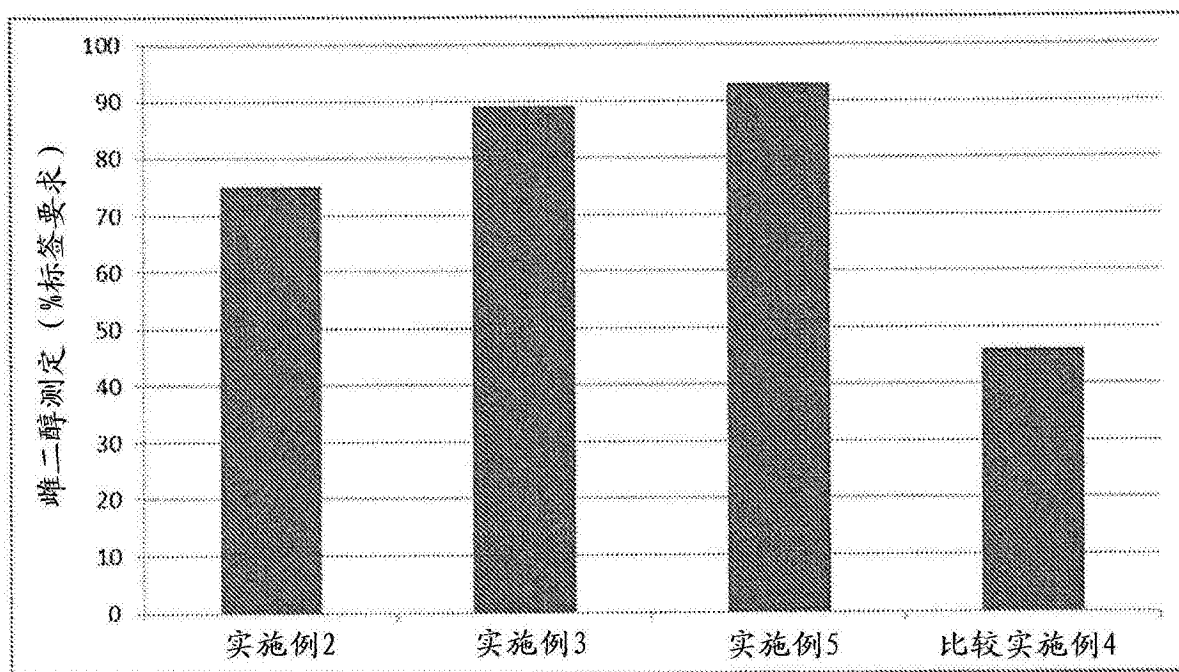


图2