(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114845569 A
(43)申请公布日 2022.08.02

(21)申请号 202080089230.3
(22)申请日 2020.10.27
(30)优先权数据
62/926,681 2019.10.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/057522 2020.10.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/086848 EN 2021.05.06
(71)申请人 R.P.谢勒技术有限公司
地址 美国内华达州
(72)发明人 K.苏库鲁 Q.方 H.李
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 许斐斐 邹宗亮
(51)Int.Cl.
A23L 29/281(2006.01)
A23L 33/12(2006.01)
A23P 10/30(2006.01)

权利要求书3页 说明书21页

(54)发明名称

较高PH环境中的延迟释放软凝胶胶囊

(57)摘要

在某些实施方案中公开了包含填充材料的延迟释放软凝胶胶囊，该填充材料封装在pH依赖性壳组合物中，所述pH依赖性壳组合物包括果胶和结冷胶。还公开了制备本文所述的任何延迟释放软凝胶胶囊的方法及其使用方法。

CN 114845569 A

1.延迟释放软凝胶胶囊,其包含:

(a)填充材料;和

(b)壳组合物,

其中所述填充材料包含至少一种活性剂,且

其中所述壳组合物包含明胶和pH依赖性聚合物,该pH依赖性聚合物包括果胶和结冷胶,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为4不破裂。

2.权利要求1的延迟释放软凝胶胶囊,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为5不破裂。

3.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为5至6不破裂。

4.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为6至7不破裂。

5.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为7至8不破裂。

6.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为8至8.4不破裂。

7.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物源自包含0.1至5%结冷胶的湿物质。

8.权利要求7的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述湿物质进一步包含约2%至约10%果胶。

9.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物进一步包含增塑剂。

10.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物进一步包含右旋糖。

11.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述果胶为低甲氧基果胶。

12.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物包含约40wt%至约80wt%的明胶,基于所述干燥壳组合物的总重量。

13.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物包含约0.1wt%至约10wt%或约0.4wt%至约5wt%结冷胶,基于所述干燥壳组合物的总重量。

14.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物包含约0.1wt%至约10wt%或约2wt%至约20wt%果胶,基于所述干燥壳组合物的总重量。

15.权利要求10的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物包含约0.01wt%至约2wt%右旋糖,基于所述干燥壳组合物的总重量。

16.权利要求9的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述壳组合物包含约15wt%至约40wt%增塑剂,基于所述干燥壳组合物的总重量。

17.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述明胶选自A型明胶、B型明胶,及其混合物。

18.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述明胶选自鱼胶、皮明胶、骨胶,及其混合物。

19.权利要求11的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述低甲氧基果胶选自酰胺化果胶,非酰胺化果胶,及其组合。

20.权利要求9或16任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中所述增塑剂为甘油、山梨醇或其组合。

21.上述权利要求任一项的延迟释放软凝胶胶囊,其中果胶与结冷胶的重量比为约1:10至约50:1;约1:5至约40:1;约1:1至约25:1,或约10:1至约24:1。

22.延迟释放软凝胶胶囊,其包含:

(a)填充材料;和

(b)壳组合物,

其中所述填充材料包含至少一种活性剂,且其中所述壳组合物包含明胶和pH依赖性聚合物,该pH依赖性聚合物包括果胶和结冷胶,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在小于8.4、小于8.3、小于8.1、小于8.0、小于7.9、小于7.8、小于7.7、小于7.6、小于7.5、小于7.4、小于7.3、小于7.2、小于7.1、小于7.0、小于6.9、小于6.8、小于6.7、小于6.6、小于6.5、小于6.4、小于6.3、小于6.2、小于6.1、小于6.0、小于5.9、小于5.8、小于5.7、小于5.6、小于5.5、小于5.4、小于5.3、小于5.2、小于5.1、小于5.0、小于4.9、小于4.8、小于4.7、小于4.6、小于4.5、小于4.4、小于4.3、小于4.2、小于4.1、小于4.0、小于3.9、小于3.8、小于3.7、小于3.6、小于3.5、小于3.4、小于3.3、小于3.2、小于3.1、小于3.0、小于2.9、小于2.8、小于2.7、小于2.6、小于2.5、小于2.4、小于2.3、小于2.2、小于2.1、小于2.0、小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.3或小于1.2的pH不破裂长达15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟的时间段。

23.制备根据权利要求1-22任一项的延迟释放软凝胶胶囊的方法,包括以下步骤:

制备包含活性剂的填充材料;和

用壳组合物包囊该填充材料,其中所述壳组合物包含明胶和pH依赖性聚合物,该pH依赖性聚合物包括果胶和结冷胶,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1NHCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为4不破裂。

24.权利要求23的方法,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为5不破裂。

25.权利要求23-24任一项的方法,其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时,所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为5至6不破裂。

26.权利要求23-25任一项的方法，其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时，所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为6至7不破裂。

27.权利要求23-26任一项的方法，其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时，所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为7至8不破裂。

28.权利要求23-27任一项的方法，其中当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液调节pH的900ml 0.1N HCL酸性介质测量时，所述壳组合物在15分钟、30分钟、45分钟或60分钟在pH为8至8.4不破裂。

29.权利要求23-28任一项的方法，进一步包括制备该壳组合物。

30.权利要求29的方法，其中制备包括混合明胶、果胶和结冷胶以形成湿凝胶物质。

31.权利要求30的方法，其中制备进一步包括从湿凝胶物质形成壳组合物带。

32.权利要求31的方法，其中所述壳组合物带具有的厚度范围为约0.020英寸至约0.050英寸。

33.权利要求23-32任一项的方法，进一步干燥该延迟释放软凝胶胶囊。

34.调整根据权利要求1-22任一项的延迟释放软凝胶胶囊的pH依赖性溶出概况的方法，该延迟释放软凝胶胶囊包含在壳组合物中包囊的填充材料，该方法包括调节壳组合物中明胶、果胶和结冷胶中的至少一种的量以获得在约1.2至约8.4的pH范围内的目标pH依赖性溶出概况。

35.一种治疗、预防或改善病症的方法，包括向有需要的受试者施用根据权利要求1-22中任一项所述的延迟释放软凝胶胶囊或通过权利要求23-33中任一项所述的方法制备的延迟释放软凝胶胶囊。

36.一种将活性剂递送至胃肠道内的目标位置的方法，该方法包括向受试者施用根据权利要求1-22中任一项所述的延迟释放软凝胶胶囊或通过权利要求23-33中任一项所述的方法制备的延迟释放软凝胶胶囊，

其中所述延迟释放软凝胶胶囊的壳组合物在目标位置的pH下在最多约120分钟内、最多约90分钟内、最多约60分钟内、最多约30分钟内或最多约15分钟内溶解/崩解，且

其中所述延迟释放软凝胶胶囊的壳组合物在低于目标位置pH的pH下在最多约120分钟内、最多约90分钟内、最多约60分钟内、最多约30分钟内或最多约15分钟内不溶解/崩解或基本上不溶解/崩解。

较高PH环境中的延迟释放软凝胶胶囊

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年10月28日提交的美国临时专利申请第62/926,681号的优先权,该申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及延迟释放软凝胶胶囊,其中所述基于明胶的壳组合物包含果胶和结冷胶。

背景技术

[0004] 由于胶囊易于吞咽,且无需为掩盖活性药物的不良味道进行调味,因此软胶囊,特别是,软明胶胶囊(或软凝胶胶囊)提供了一种更易被患者接受的剂型。药品的软凝胶胶囊化为进一步提高药物成分的生物利用度提供了潜力。例如,明胶壳破裂时,活性成分会迅速以液体形式释放。

[0005] 为创造出延迟释放剂型,本领域人员做出了努力。设计延迟释放剂型是为了保护剂型成分免受胃部环境的影响。例如,可以通过在生产的剂型(例如片剂或胶囊)表面添加pH依赖性包衣来制备延迟释放剂型。此类包衣可通过喷雾所述剂型,而后干燥所述剂型(通常在升高的温度下)的方式来实现。这种使用pH依赖性包衣包衣胶囊的方法可以导致其在性能和外观方面的损害。例如,胶囊可能有粗糙感,包衣可能涂布不均,和/或包衣易于从剂型上破裂或剥落。此外,涂布pH依赖性包衣过程的效率很低。

[0006] 已经开发了其他延迟释放剂型,其中在胶囊壳中添加了常规的pH依赖性聚合物(即酸溶性聚合物)。然而,添加常规的pH依赖性聚合物会导致胶囊易于因密封不严而泄漏。

[0007] 典型的延迟释放制剂可能会在仅略高于胃的正常pH值的pH值下释放活性剂。由于患者胃部pH值的差异,这是问题的,并且可能会产生与活性剂稳定性和活性剂在胃肠道中高于预期的位置无意释放有关的问题。

[0008] 因此,目前需要在高于胃的pH的某些pH水平下不释放或基本上不释放活性剂的延迟释放软胶囊。

发明内容

[0009] 本发明涉及延迟释放软凝胶胶囊。该延迟释放软凝胶胶囊包含(a)填充材料和(2)pH依赖性壳组合物。

[0010] 在一个实施方案中,该pH依赖性壳组合物包含:(a)明胶,(b)结冷胶和(c)果胶如低甲氧基果胶和任选地(d)增塑剂和(e)右旋糖。本发明还涉及制备延迟释放软凝胶胶囊的方法。

[0011] 在某些实施方案中,根据本发明的延迟释放软胶囊不需要pH依赖性包衣或添加的常规pH依赖性聚合物。因此,pH依赖性壳组合物消除了添加pH依赖性包衣的需要,这也将在包衣过程中损坏胶囊的风险降至最低。

[0012] 在某些实施方案中，本公开内容还涉及通过向有需要的受试者施用本文所述的任何延迟释放软凝胶组合物治疗病症的方法。

[0013] 发明详述

[0014] 本发明通过开发延迟释放口服剂型，特别是延迟释放软凝胶胶囊，在高于典型1.2pH的胃环境的pH水平时不释放活性剂或基本上释放活性剂，而是在具有目标pH值(如pH为2或更高，3或更高，4或更高，5或更高，6或更高，7或更高，或8或更高)的胃肠道内的目标位置释放活性剂，从而推进了现有技术。可以通过改变软凝胶胶囊的壳组合物来调节本文所述的延迟释放胶囊的溶出概况。

[0015] 这种机制有利于递送可能引起胃刺激或对胃的酸性环境敏感的活性剂。这种机制也有利于减少服用胶囊后的嗳气，该胶囊封装了容易引起嗳气的填充材料。例如，当摄入维生素、矿物质、补充剂和/或药物产品时，这些产品配制的剂型在到达肠道之前会在胃中出现一些泄漏(即使是非常少量)，通常会发生嗳气。当嗳气与通常以软凝胶形式提供的鱼油和大蒜等具有恶臭感觉的物质有关时，泄漏可能特别成问题。本文所述的延迟释放软胶囊可以以最小化和/或消除胃的胃环境中的过早渗漏(并且由此使得胶囊填充物的过早释放)的方式配制。此外，本文所述的延迟释放软凝胶胶囊可在不同受试者中实现这些益处，包括由于例如饮食变化而导致胃肠道不同部分的pH值偏离“标准”或“平均”pH的那些受试者。

[0016] 在某些实施方案中，所述延迟释放软凝胶胶囊包含(a)填充材料和(b)壳组合物，其中所述填充材料包含至少一种活性剂，且其中所述壳组合物包含明胶和pH依赖性聚合物，该pH依赖性聚合物包括果胶和结冷胶。

[0017] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5在15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟不破裂(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0018] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟，或至少约120分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0019] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟，或约45分钟至约180分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0020] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5至6在15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟不破裂(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0021] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5至6不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟，或至少约120分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0022] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为5至6不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟，或约45分钟至约180分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约

50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0023] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为6至7在15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟不破裂(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0024] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为6至7不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟，或至少约120分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0025] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为6至7不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟，或约45分钟至约180分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0026] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为7至8在15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟不破裂(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0027] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为7至8不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟，或至少约120分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0028] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为7至8不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟，或约45分钟至约180分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0029] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为8至8.4在15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟不破裂(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0030] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为8至8.4不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟，或至少约120分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0031] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH为8至8.4不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟，或约45分钟至约180分钟(例如，当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM，磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0032] 在某些实施方案中，所述壳组合物在pH小于8.4、小于8.3、小于8.2、小于8.1、小于8.0、小于7.9、小于7.8、小于7.7、小于7.6、小于7.5、小于7.4、小于7.3、小于7.2、小于7.1、小于7.0、小于6.9、小于6.8、小于6.7、小于6.6、小于6.5、小于6.4、小于6.3、小于6.2、小于6.1、小于6.0、小于5.9、小于5.8、小于5.7、小于5.6、小于5.5、小于5.4、小于5.3、小于5.2、

小于5.1、小于5.0、小于4.9、小于4.8、小于4.7、小于4.6、小于4.5、小于4.4、小于4.3、小于4.2、小于4.1、小于4.0、小于3.9、小于3.8、小于3.7、小于3.6、小于3.5、小于3.4、小于3.3、小于3.2、小于3.1、小于3.0、小于2.9、小于2.8、小于2.7、小于2.6、小于2.5、小于2.4、小于2.3、小于2.2、小于2.1、小于2.0、小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.3或小于1.2不破裂长达15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或120分钟(例如,当使用具有桨叶的USP装置II以50RPM、磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的750-900ml 0.1NHCL酸性介质测量时)。

[0033] 在某些实施方案中,所述壳组合物在pH小于8.4、小于8.3、小于8.2、小于8.1、小于8.0、小于7.9、小于7.8、小于7.7、小于7.6、小于7.5、小于7.4、小于7.3、小于7.2、小于7.1、小于7.0、小于6.9、小于6.8、小于6.7、小于6.6、小于6.5、小于6.4、小于6.3、小于6.2、小于6.1、小于6.0、小于5.9、小于5.8、小于5.7、小于5.6、小于5.5、小于5.4、小于5.3、小于5.2、小于5.1、小于5.0、小于4.9、小于4.8、小于4.7、小于4.6、小于4.5、小于4.4、小于4.3、小于4.2、小于4.1、小于4.0、小于3.9、小于3.8、小于3.7、小于3.6、小于3.5、小于3.4、小于3.3、小于3.2、小于3.1、小于3.0、小于2.9、小于2.8、小于2.7、小于2.6、小于2.5、小于2.4、小于2.3、小于2.2、小于2.1、小于2.0、小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.3,或小于1.2不破裂长达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约60分钟、至少约90分钟,或至少约120分钟(例如,当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM,磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1NHCL酸性介质测量时)。

[0034] 在某些实施方案中,所述壳组合物在pH小于8.4、小于8.3、小于8.2、小于8.1、小于8.0、小于7.9、小于7.8、小于7.7、小于7.6、小于7.5、小于7.4、小于7.3、小于7.2、小于7.1、小于7.0、小于6.9、小于6.8、小于6.7、小于6.6、小于6.5、小于6.4、小于6.3、小于6.2、小于6.1、小于6.0、小于5.9、小于5.8、小于5.7、小于5.6、小于5.5、小于5.4、小于5.3、小于5.2、小于5.1、小于5.0、小于4.9、小于4.8、小于4.7、小于4.6、小于4.5、小于4.4、小于4.3、小于4.2、小于4.1、小于4.0、小于3.9、小于3.8、小于3.7、小于3.6、小于3.5、小于3.4、小于3.3、小于3.2、小于3.1、小于3.0、小于2.9、小于2.8、小于2.7、小于2.6、小于2.5、小于2.4、小于2.3、小于2.2、小于2.1、小于2.0、小于1.9、小于1.8、小于1.7、小于1.6、小于1.5、小于1.4、小于1.3或小于1.2不破裂长达约15分钟至约360分钟、约30分钟至约240分钟,或约45分钟至约180分钟(例如,当使用具有桨叶的USP装置II以约50RPM至约250RPM,磷酸盐缓冲液、氢氧化钠或氢氧化钾调节pH的约500ml至约900ml 0.1N HCL酸性介质测量时)。

[0035] 借助本发明,可以选择适合于使壳组合物破裂并释放活性剂的pH,以便在胃肠道的预期部分对活性剂的释放进行规划。例如,十二指肠的典型pH范围为7.0到8.5;小肠和大肠的典型pH是4.0到7.0;结肠的典型pH是6.5,空肠的典型pH是6.1到7.2。在一个实施方案中,壳组合物可被调节为在约7.0至约8.5的pH下在十二指肠中靶向释放活性剂。在一个实施方案中,壳组合物可被调节为在约4.0至约7.0的pH下在小肠和大肠靶向释放活性剂。在一个实施方案中,壳组合物可被调整以在约6.5的pH下在结肠中靶向释放活性剂。在一个实施方案中,壳组合物可被调节为在约6.1至约7.2的pH下在空肠靶向释放活性剂。

[0036] 在某些实施方案中,果胶与结冷胶的重量比为约1:10至约50:1;约1:5至约40:1;约1:1至约25:1;或约10:1至约24:1。

[0037] 如本文所用，术语“pH依赖性”用于指物质的溶出或崩解抗性，使得在某些实施方案中溶出或崩解在胃环境中不发生或基本上不发生，或在替代方案中实施方案在本文公开的pH范围内不发生或基本上不发生，例如持续至少约15分钟、至少约30分钟、至少约一小时、至少约两小时、至少约三小时、至少约四小时，或至少约五小时的时间段。例如，本文所述的实施方案包括与生物、人工或模拟胃液相比优先溶解在生物、人工或模拟肠液中的pH依赖性壳组合物。

[0038] 如本文所用，“药物活性成分”、“活性剂”、“活性成分”或“药物活性剂”是指可用于诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病的药物或化合物，和/或旨在产生治疗、预防或其他预期效果的材料，无论是否获得政府机构对该目的的批准。关于特定药剂的这些术语包括药物活性剂及其所有可药用盐、溶剂化物和结晶形式，其中盐、溶剂化物和结晶形式具有药物活性。在某些实施方案中，合适的“活性剂”包括营养制品，例如维生素、矿物质和补充剂(VMS)。示例性的延迟释放软凝胶胶囊可以包括但不限于含有乳酸菌、益生菌、鱼油胶囊、丙戊酸、大蒜、薄荷油、布洛芬溶液或悬浮液、质子泵抑制剂、阿司匹林和类似产品的胶囊。

[0039] 术语“病症”是指可通过向受试者施用有效量的活性剂来治疗或预防的医学病症。可受益于延迟释放软凝胶胶囊的示例性非限制性病症可包括可通过施用(并非限制性的)包含美沙拉秦、乳酸菌、鱼油、营养补充剂、质子泵抑制剂、阿司匹林和类似产品的胶囊来治疗或预防的那些病症。

[0040] 任何药物活性成分可以用于本发明的目的，其包括水溶性的和难溶于水的那些。适合的药物活性成分包括但不局限于：止痛药和抗炎药、抗酸药、驱虫药、抗心律不齐药、抗菌药、抗凝剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗腹泻药、抗癫痫药、抗真菌药、抗痛风药、抗高血压药、抗疟疾药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗肿瘤药和免疫抑制剂、抗原生动物药、抗风湿药、抗甲状腺药、抗病毒药、抗焦虑药、镇静药、安眠和抗精神病药、β受体阻滞剂、心脏正性肌力药、皮质类固醇、止咳药、细胞毒素、减充血药、利尿剂、酶、抗帕金森氏病药物、胃肠道药物、组胺受体拮抗剂、脂质调节剂、局部麻醉药、神经肌肉药、硝酸盐和抗心绞痛药、营养剂、阿片类镇痛药、口服疫苗、蛋白质、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精子剂、兴奋剂及它们的组合。

[0041] 在一些实施方案中，有效药物成分可以选自但不限于：达比加群、决奈达隆、替卡格雷、伊洛立酮、依伐卡托、米哚妥林、阿西马朵林、倍氯米松、阿普利司特、沙巴他滨、林西替尼、阿比特龙、维生素D类似物(例如，骨化二醇、骨化三醇、帕立骨化醇、度骨化醇)、COX-2抑制剂(例如，塞来昔布、伐地考昔、罗非考昔)、他克莫司、睾酮、鲁比前列酮，其药学上可接受的盐，及以它们的组合。

[0042] 在一些实施方案中，剂型中的脂质可选自但不限于：杏仁油、摩洛哥坚果油、鳄梨油、琉璃苣种子油、芥花油(canola oil)、腰果油、蓖麻油、氢化蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻油、羟基化卵磷脂、卵磷脂、亚麻籽油、夏威夷果油、芒果奶油、马尼拉油、蒙刚果坚果油、橄榄油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、山核桃油、紫苏籽油、松子油、开心果油、罂粟籽油、南瓜籽油、米糠油、红花油、芝麻油、乳木果油、大豆油、向日葵油、氢化植物油、核桃油和西瓜子油。其他油和脂肪可包括但不限于鱼油(ω-3)、磷虾油、动物和植物脂肪(例如其氢化形式)、游离脂肪酸以及甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯(其具有C8、C10、C12、C14、C16、C18、C20和C22脂肪酸)，及它们的组合。

[0043] 根据某些实施方案，活性成分可以包括降脂剂，所述降脂剂包括但不限于他汀类药物(例如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和匹伐他汀)、贝特类药物(例如氯贝特、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特和吉非贝齐)、烟酸、胆汁酸螯合剂、依泽替米贝、洛美他派、植物甾醇及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和前药，及它们的任意的混合物等。

[0044] 合适的营养保健活性成分可包括但不限于：5-羟基色氨酸、乙酰基L-肉碱、α硫辛酸、α-酮戊二酸酯、蜂产品、甜菜碱盐酸盐、牛软骨、咖啡因、鲸蜡基肉豆蔻酸酯、炭、壳聚糖、胆碱、硫酸软骨素、辅酶Q10、胶原、初乳、肌酸、氰钴胺(维生素812)、二甲基氨基乙醇、富马酸、锗倍半氧化物、腺体产品、葡萄糖胺盐酸盐、硫酸葡萄糖胺、丁酸羟甲酯、免疫球蛋白、乳酸、左旋肉碱、肝产品、苹果酸、无水麦芽糖、甘露糖(d-甘露糖)、甲基磺酰甲烷、植物甾醇、吡啶甲酸、丙酮酸盐、红曲酵母提取物、S-腺苷甲硫氨酸、硒酵母、鲨鱼软骨、可可碱、硫酸氧钒和酵母。

[0045] 合适的营养补剂活性成分可以包括：维生素、矿物质、纤维、脂肪酸、氨基酸、草药补剂，或其组合。

[0046] 合适的维生素活性成分可以包括但不限于：抗坏血酸(维生素C)、B族维生素、生物素、脂溶性维生素、叶酸、羟柠檬酸、肌醇、矿物质抗坏血酸盐、混合生育酚、烟酸(维生素B3)、乳清酸、对氨基苯甲酸、泛酸盐、泛酸(维生素B5)、盐酸吡哆辛(维生素B6)、核黄素(维生素B2)、合成维生素、硫胺素(维生素B1)、生育三烯酚、维生素A、维生素D、维生素E、维生素F、维生素K、维生素油和油溶性维生素。

[0047] 合适的草药补充活性剂可以包括但不限于以下物质：山金车、越桔、黑升麻、猫爪草、洋甘菊、松果菊、月见草油、胡芦巴、亚麻籽、小白菊、大蒜、姜根、银杏叶、人参、菊科植物、山楂、醉椒、甘草、水飞蓟、车前子、萝芙木、番泻叶、大豆、圣约翰草、锯棕榈、姜黄、缬草。

[0048] 合适的矿物质活性剂可以包括但不限于以下物质：硼、钙、螯合的矿物质、氯化物、铬、涂覆的矿物质、钴、铜、石灰岩、碘、铁、镁、锰、矿物质预混合物、矿物产品、钼、磷、钾、硒、钠、钒、苹果酸、丙酮酸、锌和其他矿物质。

[0049] 其他可能的活性剂的例子包括但不限于：抗组胺药(例如，雷尼替丁、茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸氯苯那敏)、非甾体类抗炎药(例如，阿司匹林、塞来昔布、Cox-2抑制剂、双氯芬酸、贝诺沙普洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、吲哚洛芬、吡罗洛芬、卡洛芬、奥沙普嗪、普洛洛芬、莫洛洛芬、三氧阿布洛芬、舒普洛芬、氨基布洛芬、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、佐美酸、硫平酸、齐多美霉素、阿西美辛、芬替扎克、克林达那克、奥沙平、美洛芬那酸、氟灭酸、氮氟灭酸、托芬那酸、二氟尼柳、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、异昔康、醋氯芬酸、阿洛昔芬、阿扎哌唑、苯甲酸酯、溴芬酸、卡洛芬、胆碱水杨酸镁、双氟尼沙、依托度酸、依托考昔、faislamine、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、美洛昔康、甲芬那酸、安乃近、甲基水杨酸、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟基保泰松、帕瑞昔布、保泰松、水杨酸水杨酸酯、舒林酸、亚砜吡嗪、替诺昔康、噻洛芬酸、托美汀(其药学上可接受的盐及其混合物)和对乙酰氨基酚、止吐药(例如，甲氧氯普胺、甲基纳曲酮)、抗癫痫药(例如，苯妥英、眠尔通和硝基安定)、血管扩张剂(例如，硝苯地平、罂粟碱、地尔硫卓和尼卡地平)、止咳药和祛痰药(例如磷酸可待因)、抗哮喘药(例如茶碱)、抗酸药、抗痉挛药(例如阿托品、莨菪胺)、抗糖尿病药(例如胰岛素)、利尿药

(例如利尿酸、苄氟噻嗪(bendrofluthiazide))、升压药(例如,普萘洛尔、可乐定)、降压药(例如,可乐定、甲基多巴)、支气管扩张剂(例如,舒喘宁)、类固醇(例如,皮质醇、曲安西龙、泼尼松)、抗生素(例如,四环素)、治痔药、催眠药、精神药物、止泻药、化痰药、镇静剂、减充血剂(例如,伪麻黄碱)、通便剂、维生素、兴奋剂(包括,如苯丙醇胺等食欲抑制剂)和大麻素,及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和前药。

[0050] 活性剂也可以是苯并二氮卓类药物、巴比妥类药物、兴奋剂,或其混合物。术语"苯并二氮卓类药物"是指苯并二氮卓及苯并二氮卓的衍生物,所述药物可以抑制中枢神经系统;苯并二氮卓包括但不限于:阿普唑仑、溴马西泮、氯地西泮、二钾氯氮、地西泮、艾司唑仑、氟拉泽泮、哈拉泽泮、酮唑仑、劳拉西泮、硝西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、替马西泮、三唑仑,及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药和混合物。可用作活性成分的苯并二氮卓拮抗剂包括但不限于,氟马西尼及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物及混合物。

[0051] 术语"巴比妥类药物"是指衍生自巴比妥酸(2,4,6-三氧六氢嘧啶)的镇静催眠药。巴比妥类药物包括但不限于,阿密妥、阿普比妥、仲丁比妥、布他比妥、美索比妥、普罗米那、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥,和其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药及其混合物。可用作活性剂的巴比妥拮抗剂包括但不限于安非他明及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物及混合物。

[0052] 术语"兴奋剂"包括但不限于安非他命(例如,右旋安非他命树脂复合物、右旋安非他命树、甲基苯丙胺、利他林)以及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,及其混合物。可以用作活性剂的兴奋剂拮抗剂包括但不限于苯并二氮卓类药物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物及混合物。

[0053] 本发明剂型包含多种活性剂和它们的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括但不限于:无机酸盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等);有机酸盐(例如,甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等);磺酸盐(例如,甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等);氨基酸盐(例如,精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等)和金属盐(例如,钠盐、钾盐、铯盐等);碱土金属盐(例如,钙盐、镁盐等);有机胺盐(例如,三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等)。

[0054] 如本发明所用,术语"治疗有效"和"有效量"是指产生期望的治疗结果需要的活性剂的量或给药速率。

[0055] 术语"治疗(treatment of)"和"治疗(treating)"包括施用活性剂以减轻病症的严重性。

[0056] 术语"预防(prevention)"和"预防(preventing)"包括通过预防性施用活性剂来避免病症的发作。

[0057] 术语"受试者"是指已经证明需要用本文所述的任何活性剂治疗的病症的表现(临床或其他)的人或动物。

[0058] 如本文所用,"壳"或"壳组合物"是指包囊填充材料的软凝胶胶囊的壳。在某些实施方案中,这些术语也可与术语"pH依赖性壳组合物"互换。

[0059] 如本发明所用,"常规pH依赖性聚合物"是指(但不限于)丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物,其以商标EUDRAGIT®和其他常规的酸不溶聚合物(例如,丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸

共聚物)购得。其他常规酸不溶聚合物包括但不限于:醋酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯)、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(PVAP)、藻酸盐(例如,藻酸钠和藻酸钾)、硬脂酸、和虫胶。果胶和果胶衍生物不被认为是常规的pH依赖性聚合物。结冷胶和结冷胶衍生物不被认为是常规的pH依赖性聚合物。在一些实施方案中,本发明的pH依赖性壳组合物不包括酸不溶性聚合物。换言之,pH依赖性壳组合物和pH依赖性软凝胶胶囊"不含或基本上不含常规的pH依赖性聚合物"。

[0060] 如本文所述,"不含或基本上不含"是指包含小于约1wt%、小于约0.5wt%、小于约0.25wt%、小于约0.1wt%、小于约0.05wt%、小于约0.01wt%,或0wt%所述组分的组合为,基于组合物总重量。

[0061] 在整个说明书和权利要求书中所有提到的wt%是指相对于整个组合物的重量的组分重量并且也可以指定为w/w。

[0062] 如本文所用,"填充材料"或"填充物"是指由pH依赖性胶囊壳包囊并包含至少一种活性剂的组合物。

[0063] 如本文所述,"延迟释放胶囊"或"延迟释放软凝胶胶囊"或"pH依赖性胶囊"或"pH依赖性软凝胶胶囊"指一旦将填充材料封装在壳中并干燥胶囊后具有延迟或pH依赖性特性的胶囊。不需要进一步的加工步骤。

[0064] 如本文所用,"约"是指在±10%的变化范围内的任何值,使得"约10"将包括从9到11。如本发明所使用,除另有说明,"一"和"一个"和"所述"是指一个或多个。因此,例如提及"赋形剂"包括单一赋形剂以及两种或更多种不同赋形剂的混合物等。

[0065] 除本发明另外指出,否则本文中对数值范围的记载仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独的值并入本说明书中,如同其在本文中单独记载一样。除非本文另有说明或与上下文明显相矛盾,否则本文所述的所有方法均可以任何合适的顺序进行。

[0066] 除非另外指出,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,"诸如")的使用仅旨在更好地说明某些材料和方法,而不对范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表明任何未声明的要素对所公开的材料和方法而言是必要的。

[0067] 根据第一实施方案,pH依赖性软凝胶胶囊包含(a)填充材料和(b)pH依赖性壳组合物,其中所述填充材料包含至少一种活性剂,其中所述pH依赖性壳组合物包含明胶、结冷胶、果胶,和任选的增塑剂和/或右旋糖。优选地,所述pH依赖性壳组合物不含或基本上不含其它pH依赖性聚合物(例如,常规pH依赖性聚合物)。

[0068] 合适的填充材料包括至少一种活性剂并且可以根据已知方法制备。除了至少一种活性剂之外,合适的填充材料可以包括另外的填充组分,例如调味剂、甜味剂、着色剂、填充剂、其它药学上可接受的赋形剂,或添加剂如合成染料和矿物氧化物中的至少一种。活性剂和药学上可接受的赋形剂的合适量可由本领域普通技术人员容易地确定。

[0069] 在一个实施方案中,pH依赖性壳组合物中的明胶可包括单独或组合使用的A型明胶、B型明胶、兽皮或皮明胶(例如,小牛皮、猪皮)和/或骨明胶(例如,小牛骨、猪骨)。在一个实施方案中,明胶是250Bloom明胶。在另一个实施方案中,只有一种类型的明胶。在另一个实施方案中,明胶是至少两种类型明胶的组合。在一个实施方案中,pH依赖性壳组合物中明

胶的量为约30wt％至约85wt％，约30wt％至约75wt％，约30wt％至约65wt％，约30wt％至约55wt％，约30wt％至约40wt％，约40wt％至约80wt％，约45wt％至约75wt％，或约50wt％至约70wt％，或其中的任何单一值或子范围，基于干燥胶囊壳组合物的总重量。

[0070] 在一个实施方案中，所述pH依赖性胶囊壳组合物包含右旋糖。在一个实施方案中，pH依赖性胶囊壳组合物中右旋糖的量为约0.001wt％至约1.0wt％，约0.002wt％至约0.008wt％，约0.005wt％或约0.01wt％至约2wt％或至约4wt％，约0.1wt％或约0.15wt％至约3wt％，约0.1wt％至约1wt％，约0.1或约0.15wt％或约0.2wt％或约0.25wt％至约2wt％，约0.1wt％至约0.2wt％，或约0.1wt％至约0.4wt％，或其中的任何单一值或子范围，基于干燥胶囊壳组合物的总重量。右旋糖可以添加到延迟释放胶囊壳中以减轻壳组合物凝胶强度的潜在降低。pH依赖性壳组合物中右旋糖的浓度可以是有效量以提高壳组合物的凝胶强度，但不太高以至于它会干扰胶囊的密封、胶囊或壳组合物的可制造性或软凝胶的性能。

[0071] 在一些实施方案中，所述pH依赖性壳组合物可包含果胶，例如，低甲氧基果胶。在一个实施方案中，果胶是酯化度低于50的低甲基酯(LM)果胶。在一些实施方案中，果胶是酰胺化果胶。在其他实施方案中，低甲氧基(LM)果胶是非酰胺化果胶。在某些实施方案中，果胶是酰胺化果胶和非酰胺化果胶的组合。果胶的加入有助于剂型的pH依赖性。

[0072] 剂型中过多的果胶会降低软凝胶胶囊的凝胶强度，进而对软凝胶胶囊的密封性产生不利影响。pH依赖型外壳组合物中过多的果胶也可能增加壳组合物的粘度，使得从制造的角度来看加工变得困难或不可能。

[0073] 因此，可将果胶以足够高的浓度加入到剂型中以形成延迟释放剂型，同时浓度足够低以减轻壳组合物凝胶强度的降低并减轻壳组合物粘度的增加。

[0074] 在一个实施方案中，pH依赖性壳组合物中果胶的量为约2wt％至约20wt％，约3wt％至约15wt％，约3wt％至约5.5wt％，约4wt％至约11wt％，约7wt％至约12wt％，约8wt％至约13wt％，或约5wt％至约10wt％，或其中的任何单一值或子范围，基于干燥胶囊壳组合物的总重量。

[0075] 掺入pH依赖性壳组合物中的果胶的酯化度可低于约50％，或可在约10％至约50％，约20％至约40％，或约25％至约35％的范围内。此外，果胶可以是酰胺化的或非酰胺化的。

[0076] 在某些实施方案中，本文所述的任何pH依赖性壳组合物进一步包含结冷胶。在某些实施方案中，果胶与结冷胶的重量比为约1:10至约50:1；约1:5至约40:1；约1:1至约25:1或约10:1至约24:1。在某些实施方案中，可以调节果胶与结冷胶的比例，以获得壳组合物的目标pH依赖性溶出/崩解概况。

[0077] 在一个实施方案中，pH依赖性壳组合物中结冷胶的量为约0.1wt％至约10wt％，约0.2wt％至约8wt％，约0.4wt％至约5wt％，约0.05wt％至约5wt％，约0.1wt％至约3wt％，约0.2wt％至约2wt％，约0.2wt％至约0.8wt％，或约0.3wt％至约0.7wt％，或其中的任何单一值或子范围，基于干燥胶囊壳组合物的总重量。

[0078] 在一个实施方案中，pH依赖性壳组合物中的增塑剂可以包括甘油、山梨糖醇及其组合。其他合适的增塑剂可以包括但不限于糖醇增塑剂(例如，异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、阿多尼醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露醇)；或多元醇增塑剂(例如，双甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇、高达10,000MW的聚乙二醇、新戊二醇、丙

二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇，三羟甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺，及其混合物)。其他示例性增塑剂还可包括但不限于，低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油类、小分子有机物、具有脂肪族羟基的低分子量多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚丙二醇、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、柠檬酸酯类增塑剂和三醋精。诸如此类的增塑剂可以包括1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙烯二醇、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚、二甘醇单乙醚、山梨醇乳酸、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、聚山梨酸酯-80、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和乙醇酸烯丙酯，及其混合物。

[0079] 在一个实施方案中，pH依赖性壳组合物中增塑剂的量为约15wt％至约45wt％，约15wt％至约40wt％，约18wt％至约45wt％，约18wt％至约42wt％，约20wt％至约35wt％，或约25wt％至约30wt％，或其中的任何单一值或子范围，基于干燥胶囊壳组合物的总重量。

[0080] 在某些实施方案中，调节各种组分(例如，果胶、右旋糖、明胶、结冷胶、增塑剂)的量和各种组分的比例，以控制软凝胶胶囊在各种pH范围内的溶出和/或崩解性质。

[0081] 例如，在pH依赖性壳组合物中，明胶与果胶的w:w比范围可为从约2:1，约3:1，约4:1，约5:1，约6:1，约7:1，约8:1，或约9:1中的任一个至约10:1，约11:1，约12:1，约13:1，约14:1，约15:1，约16:1，约17:1，约18:1，约19:1，或约20:1中的任一个，或其中的任何单一值或子范围。在某些实施方案中，较低的明胶与果胶w:w比提供了在酸性介质(例如，0.1NHCl，任选含有胃蛋白酶)中更稳定的pH依赖性壳组合物(如果溶解的话，溶解更慢)，而较高的明胶与果胶w:w比提供了在酸性介质(例如，0.1N HCl，任选含有胃蛋白酶)中较不稳定的pH依赖性壳组合物(溶解更快)。如本文所述，可以调节明胶与果胶的w:w比，以获得软凝胶胶囊在特定pH下的特定溶出时间。

[0082] pH依赖性壳组合物中明胶与增塑剂的w:w比也可被调节以获得特定的胶囊硬度水平，且可在约5:1至约1:5，约4:1至约1:4，约3:1至约1:3，约2:1至约1:2，约1:1的范围内，或其中的任何单一比值或子范围。

[0083] 在某些实施方案中，本文所述的pH依赖性壳组合物的硬度可为约5N、约6N、约7N、约8N、约9N或约10N中的任一个至约11N、约12N、约13N、约14N或约15N中的任一个。胶囊硬度使用硬度测试仪测定。引起胶囊变形2.0毫米所需的力(牛顿)被定义为胶囊硬度。

[0084] 在某些实施方案中，pH依赖性壳组合物的粘度范围可为约20,000cPs、约30,000cPs、约40,000cPs、约50,000cPs、约60,000cPs、或约70,000cPs中的任一个至约80,000cPs、约90,000cPs、约100,000cPs、约110,000cPs、约120,000cPs、约130,000cPs、约140,000cPs、或约150,000cPs中的任一个至，或其中的任何子范围或单一值。在一个实施方案中，所述pH依赖性壳组合物的粘度范围为约100,000cPs至约130,000cPs，或约110,000cPs至约125,000cPs，或约115,000cPs，或约120,000cPs。使用流变仪在60℃测量粘度。将凝胶物质样品(例如本文所述的任何pH依赖性壳组合物的凝胶物质样品)加载到流变仪的平台上，保持在60℃。圆盘以一定的速度旋转，以提供固定的剪切速率。通过测量剪切应力和剪切速率获得粘度。

[0085] 在一个实施方案中，所述pH依赖性壳组合物和pH依赖性软凝胶胶囊可不含或基本上不含常规pH依赖性聚合物和/或在软凝胶壳上没有pH依赖性外包衣。

[0086] 在一个实施方案中，所述pH依赖性壳组合物和pH依赖性软凝胶胶囊可包含二价阳

离子盐，如Ca^{++}(例如，$CaCl_2$)或Mg^{++}(例如，$MgCl_2$)。在另一实施方案中，所述pH依赖性壳组合物和pH依赖性软凝胶胶囊可不含或基本上不含二价阳离子盐，如Ca^{++}(例如，$CaCl_2$)或Mg^{++}(例如，$MgCl_2$)。在另一实施方案中，除了可存在于其它组分中的二价阳离子盐的量之外，pH依赖性壳组合物可不包括添加二价阳离子盐，如Ca^{++}(例如，$CaCl_2$)或Mg^{++}(例如，$MgCl_2$)的步骤。

[0087] 在一个实施方案中，所述pH依赖性壳组合物可以任选地包含添加剂，例如着色剂、调味剂、甜味剂、填充剂、抗氧化剂、稀释剂、pH修饰剂或其他药学上可接受的赋形剂或添加剂(例如，合成染料和无机氧化物)。

[0088] 示例性的合适的着色剂可以包括但不限于诸如白色、黑色、黄色、蓝色、绿色、粉色、红色、橙色、紫色、靛蓝和棕色等颜色。在特定实施方案中，剂型的颜色可以指示其中所含的成分(例如一种或多种活性成分)。

[0089] 示例性的合适的调味剂可包括但不限于“香料提取物”，其通过提取原料(例如，动物或植物材料)的一部分获得，其通常通过使用溶剂(例如，乙醇或水)获得；天然香精，其通过从花朵、果实、根等或整个植物中提取精油获得。

[0090] 剂型中的其他示例性调味剂可以包括但不限于口气清新化合物(如薄荷醇、留兰香和肉桂)、咖啡豆、其他调味剂或香料(例如水果调味剂——樱桃、橙子、葡萄等)，尤其是用于口腔卫生的调味剂，和用于牙齿和口腔清洁的活性物质(例如季铵盐碱)。可以使用口味增强剂(如酒石酸、柠檬酸、香草醛等)来增强口味效果。

[0091] 示例性的甜味剂可包括但不限于一种或多种人造甜味剂、一种或多种天然甜味剂或其组合。人造甜味剂包括，例如乙酰磺胺酸及其各种盐(例如其钾盐，以Sunett®购得)、阿力甜、阿斯巴甜(以NutraSweet®和Equal®购得)、阿斯巴甜-乙酰磺胺盐(以Twinsweet®购得)、新橙皮苷二氢查尔酮、柚皮素二氢查耳酮、二氢查耳酮化合物、纽甜、甜蜜素、糖精及其各种盐(例如钠盐，以Sweet'NLow®购得)、甜菊糖、蔗糖的氯代衍生物(例如三氯蔗糖，以Kaltame®和Splenda®购得)和罗汉果甙。天然甜味剂包括例如葡萄糖、右旋糖、转化糖、果糖、蔗糖、甘草酸、甘草酸一铵(以MagnaSweet®购得)、甜叶菊(Steviaside)、天然强力甜味剂(如罗汉果)、多元醇(如山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇等)。

[0092] 在一些实施方案中，pH依赖性壳组合物和/或pH依赖性软凝胶胶囊可在USP崩解仪中进行的崩解试验中进行测试。根据该实施方案的pH依赖性软凝胶胶囊可以在酸性介质(例如，生物、人工或模拟胃液，如pH 1.2(0.1N HCl)，任选地含有胃蛋白酶，或pH 2.0，或pH 3.0，或pH 4.0，或pH 5.0，或其中的任何子范围或单一pH值)保持完整达至少约15分钟、至少约30分钟、至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、或至少约5小时，并且可以在约120分钟或更短时间、约60分钟或更短时间、约30分钟或更短时间、约20分钟或更短时间、约10分钟或更短时间、或约5分钟或更短时间内在生物、人工或模拟肠液(例如，任选含有胰酶的pH 6.8磷酸盐缓冲液，或在更高pH下，例如pH 7、pH 8或pH 8.4)中崩解。

[0093] 在一些实施方案中，崩解测试(累积地在酸阶段和缓冲液阶段)可进行约420分钟、约360分钟、约300分钟、约240分钟、约180分钟、约150分钟、约120分钟、约105分钟、约90分钟、约75分钟、约60分钟、约45分钟、约30分钟、约15分钟、约10分钟，或约5分钟。

[0094] 填充材料的包囊可通过任何常规方式完成。例如，可以使用旋转模具包囊。

[0095] 根据一个实施方案，通过包括以下步骤的方法制备pH依赖性软凝胶胶囊：(a)制备填充材料，所述填充材料包含至少一种活性剂；和(b)将步骤(a)的填充材料包囊在pH依赖性壳组合物中。在该过程中包囊填充材料的壳组合物可以具有上文所述的任何组成和/或任何溶出概况。

[0096] 根据步骤(b)的包囊方法可进一步包括制备pH依赖性壳组合物的子步骤，例如，通过混合明胶、结冷胶、果胶和任选的增塑剂和/或右旋糖以形成湿凝胶物质。优选地，其中pH依赖性壳组合物不含或基本上不含额外的pH依赖性聚合物(例如常规的pH依赖性聚合物)。

[0097] 在一些实施方案中，湿凝胶物质中各自组分的浓度可为：(a)约20wt％至约60wt％，约25wt％至约55wt％，或约27wt％至约45wt％明胶，(b)约0.01wt％至约5wt％，约0.1wt％至约5wt％，或约0.1wt％至约0.5wt％结冷胶，(c)约1wt％至约10wt％，约2wt％至约10wt％，或约3wt％至约8wt％果胶如低甲氧基果胶，(d)约5wt％至约40wt％，约8wt％至约35wt％，或约10wt％至约32wt％增塑剂，和任选地(e)约0.01wt％至约4wt％，约0.01wt％至约3wt％，或约0.01wt％至约2.5wt％右旋糖，所有wt％均基于湿凝胶物质的总重量，其余为水以达到100重量％。

[0098] 在某些实施方案中，该方法还可以包括由湿凝胶物质形成壳组合物带。还可以调节pH依赖性壳组合物的带厚度(例如在转模包囊期间使用的)以控制最终延迟释放软凝胶胶囊的pH依赖性溶出概况。所述pH依赖性壳组合物的带厚度范围可为，但不限于，从0.02英寸、约0.022英寸、约0.024英寸、约0.026英寸、约0.028英寸或约0.030英寸中的任一个至约0.032英寸、约0.034英寸、约0.036英寸、约0.038英寸、约0.04英寸、约0.042英寸、约0.044英寸或约0.050英寸中的任一个，或其中的任何子范围或单一值.

[0099] 在某些实施方案中，pH依赖性软凝胶胶囊(例如，在包囊之后)可以被干燥和任选地固化(cured)。软胶囊的固化可以在约25℃至约75℃，约25℃至约70℃，约30℃至约60℃，或约35℃至50℃的温度范围内进行。固化温度应足够高以增强软凝胶胶囊的延迟释放性能，但不要太高以使软凝胶胶囊融化。

[0100] 固化如果包括在方法中，其持续时间可以为约12小时至约168小时、约18小时至约120小时、约24小时至约72小时、约24小时、约48小时、约72小时，或其中的任何子范围或单一值。在一个实施方案中，软凝胶胶囊的固化可以在约40℃的温度下进行约24小时。在一个实施方案中，软凝胶胶囊的固化可以在约40℃的温度下进行约48小时。在一个实施方案中，软凝胶胶囊的固化可以在约40℃的温度下进行约72小时。在某些实施方案中，固化可以在空气中进行(对于氮或氧的含量或湿度没有任何特别的控制)。在某些实施方案中，固化可以在惰性条件下发生(例如，在氮气中)。

[0101] 在一个实施方案中，制备pH依赖性软凝胶胶囊的方法包括、基本上由以下组成或由以下组成：a)制备本文所述的任何填充材料；b)将来自步骤a)的填充材料包囊在本文所述的任何pH依赖性壳组合物中(例如，通过旋转模具包囊)；c)干燥包囊的pH依赖性软凝胶胶囊(例如，通过转笼干燥或在没有转笼的篮子中常规干燥)；和任选地d)根据本文所述的任何固化条件固化pH依赖性软凝胶胶囊。

[0102] 在某些实施方案中，干燥在约10℃至约50℃，约15℃至约40℃，或约20℃至约35℃在约5％至约40％，约10％至约30％，或约15％至约25％的相对湿度进行。

[0103] 在某些实施方案中，此处提及的干燥和固化应加以区分。本文所述干燥延迟释放软凝胶胶囊的目的是在包囊后立即从延迟释放软凝胶胶囊中除去过量的水。所以，胶囊在物理上是稳定的。固化本文所述延迟释放软凝胶胶囊的目的可能是增强延迟释放软凝胶胶囊的延迟释放特性。因此，干燥步骤的存在不同于固化步骤，同样，固化步骤的存在也不同于干燥步骤。

[0104] 在某些实施方案中，具有本文所述的pH依赖性壳组合物的延迟释放软凝胶胶囊在化学和物理上是稳定的。

[0105] 例如，它们的稳定性可以通过延迟释放软凝胶胶囊在储存(例如，在从环境温度至40℃和75％相对湿度的不同条件下约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、或约18个月)后的pH依赖性溶出/崩解概况与延迟释放软凝胶胶囊在储存前的溶出/崩解概况的相似性来证明。在某些实施方案中，在储存长达18个月、长达12个月、长达6个月、长达3个月或长达1个月(在环境条件下或在40℃和75％相对湿度的压力条件下达任何这些持续时间)后，与储存前延迟释放软凝胶胶囊的pH依赖性溶出/崩解概况相比，延迟释放软凝胶胶囊的pH依赖性溶出/崩解概况基本相似(或在规格范围内)。

[0106] 术语“基本相似”可指在相应比较值的约30％、约25％、约20％、约15％、约10％、约5％或约1％内的特定值。该百分比是根据比较值的面值计算的。例如，27分钟至33分钟的溶解时间范围可被认为在30分钟的相对溶解时间的10％以内。

[0107] 在一个实施方案中，最终剂型的pH依赖性壳组合物包含：(a)明胶，(b)结冷胶，(c)果胶如低甲氧基果胶，(d)增塑剂，和任选地(e)右旋糖。

[0108] 在一个实施方案中，最终剂型的pH依赖性壳组合物基本上由以下组成：(a)明胶，(b)结冷胶，(c)果胶如低甲氧基果胶，(d)增塑剂，和任选地(e)右旋糖。

[0109] 在一个实施方案中，所述pH依赖性壳组合物由以下组成：(a)明胶，(b)结冷胶，(c)果胶如低甲氧基果胶，(d)增塑剂，和任选地(e)右旋糖。

[0110] 在一个实施方案中，最终剂型的pH依赖性壳组合物包含：(a)约30wt％至约85wt％，约30wt％至约75wt％，约30wt％至约65wt％，约30wt％至约55wt％，约30wt％至约40wt％，约40wt％至约80wt％，约45wt％至约65wt％，约45wt％至约75wt％，或约50wt％至约70wt％明胶，(b)约0.01wt％至约5wt％，约0.01wt％至约2wt％或至约4wt％，约0.1wt％至约3wt％，约0.2wt％至约2wt％，约0.01wt％至约0.1wt％，约0.05wt％至约0.5wt％，约0.1wt％至约0.2wt％右旋糖，(c)约2wt％至约20wt％，约3wt％至约15wt％，约7wt％至约15wt％，约3wt％至约5.5wt％，或约7wt％至约12wt％果胶如低甲氧基果胶，(d)约0.1wt％至约10wt％，约0.2wt％至约8wt％，约0.4wt％至约5wt％，约0.05wt％至约5wt％，约0.1wt％至约3wt％，或约0.2wt％至约2wt％结冷胶和(e)约15wt％至约45wt％，约15wt％至约40wt％，约20wt％至约35wt％，或约25wt％至约30wt％增塑剂。所有wt％基于干燥pH依赖性壳组合物的总重量。

[0111] 在一个实施方案中，最终剂型的pH依赖性壳组合物基本上由以下组成：(a)约30wt％至约85wt％，约30wt％至约75wt％，约30wt％至约65wt％，约30wt％至约55wt％，约30wt％至约40wt％，约40wt％至约80wt％，约45wt％至约65wt％，约45wt％至约75wt％，或约50wt％至约70wt％明胶，(b)约0.01wt％至约5wt％，约0.01wt％至约2wt％或至约4wt％，

约0.1wt％至约3wt％，约0.2wt％至约2wt％，约0.01wt％至约0.1wt％，约0.05wt％至约0.5wt％，约0.1wt％至约0.2wt％右旋糖，(c)约2wt％至约20wt％，约3wt％至约15wt％，约7wt％至约15wt％，约3wt％至约5.5wt％，或约7wt％至约12wt％果胶如低甲氧基果胶，(d)约0.1wt％至约10wt％，约0.2wt％至约8wt％，约0.4wt％至约5wt％，约0.05wt％至约5wt％，约0.1wt％至约3wt％，或约0.2wt％至约2wt％结冷胶和(e)约15wt％至约45wt％，约15wt％至约40wt％，约20wt％至约35wt％，或约25wt％至约30wt％增塑剂。所有wt％基于干燥pH依赖性壳组合物的总重量。

[0112] 在一个实施方案中，最终剂型的pH依赖性壳组合物由以下组成：(a)约30wt％至约85wt％，约30wt％至约75wt％，约30wt％至约65wt％，约30wt％至约55wt％，约30wt％至约40wt％，约40wt％至约80wt％，约45wt％至约65wt％，约45wt％至约75wt％，或约50wt％至约70wt％明胶，(b)约0.01wt％至约5wt％，约0.01wt％至约2wt％或至约4wt％，约0.1wt％至约3wt％，约0.2wt％至约2wt％，约0.01wt％至约0.1wt％，约0.05wt％至约0.5wt％，约0.1wt％至约0.2wt％右旋糖，(c)约2wt％至约20wt％，约3wt％至约15wt％，约7wt％至约15wt％，约3wt％至约5.5wt％，或约7wt％至约12wt％果胶如低甲氧基果胶，(d)约0.1wt％至约10wt％，约0.2wt％至约8wt％，约0.4wt％至约5wt％，约0.05wt％至约5wt％，约0.1wt％至约3wt％，或约0.2wt％至约2wt％结冷胶和(e)约15wt％至约45wt％，约15wt％至约40wt％，约20wt％至约35wt％，或约25wt％至约30wt％增塑剂。所有wt％基于干燥pH依赖性壳组合物的总重量。

[0113] 在某些实施方案中，本公开内容涉及一种调节本文所述的任何延迟释放软凝胶胶囊的pH依赖性溶出概况的方法，该方法通过调节壳组合物中明胶、果胶和结冷胶(以及任选的右旋糖和/或增塑剂，如果存在的话)中的至少一种的量，以在约1.2至约8.4范围的pH(例如，在pH 1.2，pH 2.0，pH 3.0，pH 4.0，pH 5.0，pH 6.0，pH 6.8，pH 7.0，pH 8.0，pH 8.4中的一个或多个，或其中的任何子范围或单一pH值)得到靶标pH依赖性溶出概况。

[0114] 在某些实施方案中，本公开涉及通过向需要的受试者给药本文所述的任何延迟释放软凝胶胶囊(其包含可以治疗、预防或改善所述病症的活性剂)治疗、预防或改善病症的方法。

[0115] 在某些实施方案中，本公开涉及将活性剂递送至胃肠道内的目标位置(例如，至结肠、至十二指肠、至小肠和大肠或至空肠)的方法，其通过向受试者施用本文描述的任一种延迟释放软凝胶胶囊，其中延迟释放软凝胶胶囊的壳组合物在目标位置的pH中在至多约120分钟、至多约90分钟、至多约60分钟、至多约30分钟或至多约15分钟内溶解/崩解，并且其中延迟释放软凝胶胶囊的壳组合物在低于目标位置的pH的pH下在至多约120分钟、至多约90分钟、至多约60分钟、至多约30分钟或至多约15分钟内不溶解/崩解或基本上不溶解/崩解。

实施例

[0116] 现在将通过参考以下实施例来说明本发明的具体实施方式。应该理解的是，这些实施例仅仅是为了说明本发明而公开的，不应以任何方式限制本发明的范围。

[0117] 延迟释放软凝胶胶囊在不同pH条件下的溶出研究总结

[0118] 仅用果胶加明胶制造的基于果胶的延迟释放软凝胶胶囊只能在pH 2.0或更低的

pH保持完整达较长时间(120分钟),这是标准的体外肠溶测试。当经受pH 3.0或更高pH介质时,基于果胶的软凝胶胶囊在5-7分钟内破裂并完全溶解并成为速释胶囊(表1A)。由于人类饮食引起的pH值变化,这可能导致人类上消化道中的软凝胶胶囊过早破裂。软凝胶胶囊过早破裂可能会导致患者出现不良副作用并降低某些药物产品的生物利用度。使用具有桨叶的USP装置II以50RPM,磷酸盐缓冲液调节至pH 1.2、2.0、3.0、4.0和5.0的750-900ml 0.1N HCL酸性介质进行了测试。两小时后加入250ml磷酸盐缓冲液调节pH至6.8。

[0119] 表1A.仅含果胶的延迟释放软凝胶胶囊的溶出结果

[0120]

批号	果胶	右旋糖	结冷胶	不同 pH 值 (0.1N HCl + 0.2M 磷酸钠)				
				溶出条件	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-03	是	是	无	酸性介质	无破裂	7 min	6 min	--
				缓冲液 pH 6.8	4 min	N/A	N/A	--

[0121] 批号19MC-03的壳组合物总结在表1B。

[0122] 表1B-批号19MC-03的壳组合物

[0123]

编号	成分	组合物
		Wt.%
1	果胶 (酰胺化)	4.0 – 12.0

[0124]

2	明胶	40.0 – 65.0
3	增塑剂	10.0 – 40.0
4	水	6.0 – 15.0
5	右旋糖	0.01 – 5.0
6	总计	100.00

[0125] 根据本发明,当将结冷胶添加到果胶凝胶物质中时(表2A湿重;表2B干胶囊壳组合物),所得延迟释放软凝胶胶囊在至多pH 3.0的介质中保持完整120分钟,在pH 3至5的介质中保持完整60分钟(表3)。延迟释放软凝胶胶囊的这种较宽范围的pH耐受性允许软凝胶胶囊完整地通过胃,并在肠中释放药物,以在目标位置实现预期的治疗益处,防止或最小化与药物过早释放相关的副作用,并保护活性剂免受由于例如患者饮食变化而可能在上胃肠道中发生的低pH。干燥壳组合物中果胶与结冷胶的重量比为10:1至24:1。

[0126] 表2A-批号19MC-19的湿凝胶物质组合物

[0127]

成分	百分比 Wt.%
果胶 (非酰胺化和酰胺化果胶)	3.0 – 8.0
结冷胶	0.1 – 5.0
明胶	27.0 – 45.0
增塑剂	10.0 – 32.0
水	20.0 – 48.0
右旋糖	0.01 – 2.5
总计	100.00

[0128] 表2B-批号19MC-19的干燥胶囊壳组合物

[0129]

成分	百分比 Wt.%
果胶 (非酰胺化和酰胺化果胶)	5.2 – 15.5
结冷胶	0.4 – 5.0
明胶	48.0 – 65.0
增塑剂	21.0 – 46.0

[0130]

水	6.0 – 15.0
右旋糖	0.05 – 4.7
总计	100.00

[0131] 表3.表2A和2B所述的含有果胶和结冷胶的延迟释放软凝胶胶囊的溶出结果

[0132]

批号	果胶	右旋糖	结冷胶	不同 pH 值 (0.1N HCl + 0.2M 磷酸钠)				
				溶出条件	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-19	是	是	是	酸性介质	无破裂	无破裂	60 min	60 min
				缓冲液 pH 6.8	8 min	19 min	N/A	N/A

[0133] 在40℃和75％相对湿度下,将具有表2B的壳组成的本发明稳定性样品储存6个月。具有表4的壳组成的对比稳定性样品也在40℃和75％相对湿度下储存6个月。在不添加胃蛋白酶和添加胃蛋白酶的情况下,在pH 5下对对比和本发明的稳定性样品进行溶出试验。溶出试验的结果总结在下表5中。使用具有桨叶的USP装置II以100RPM的速度在750-900ml0.1N HCL酸性介质中进行试验,使用胃蛋白酶(如果有指示的话),用磷酸盐缓冲液将pH调节至5.0(也称为“酸阶段”)。两小时后,加入250ml磷酸盐缓冲溶液将pH调节至6.8,用胰酶(如果有指示的话)(也称为“pH 6.8缓冲液”或“缓冲液”)。在酸阶段至多两小时内破裂

的胶囊不进行pH 6.8缓冲液测试。

[0134] 表4-批号为20MC-32的干燥胶囊壳组合物

[0135]

成分	百分比 Wt.%
果胶 (非酰胺化和酰胺化果胶)	8.0 – 12.0
结冷胶	0
明胶	30.0-55.0

[0136]

增塑剂	15.0 – 40.0
水	6.0 – 15.0
右旋糖	0.01 – 5.0
总计	100.00

[0137] 表5-稳定性样品的溶出测试结果

[0138]

批号 (稳定性条件)	溶出阶段	RPM	结冷胶 (wt% 干燥壳)	不同 pH 值 (0.1N HCl 持续 120 mins + 0.2M 磷酸钠) USP APP II，100 rpm	
				pH=5	pH=5 使用胃蛋白酶
19MC-19 (6M 40° C/75%RH)	酸性	100	0.5	120 min 内无破裂	120 min 内无破裂
	缓冲液	100		60 min 内无破裂	**使用胰酶在 23 分钟破裂**
20MC-32 (6M 40° C/75%RH)	酸性	100	0	**在 76 分钟破裂**	N/A

[0139] 根据表5,与不含结冷胶的壳组合物/软凝胶胶囊相比,加入结冷胶延迟了壳组合物/软凝胶胶囊在更高pH环境下的溶出(或有助于壳组合物/软凝胶胶囊存活更长时间)。甚至当酸性阶段包括胃蛋白酶时也是如此,这被认为是比不含胃蛋白酶的0.1N HCl更具侵蚀性的环境。

[0140] 通过比较具有0.5wt.%结冷胶(基于干燥壳组合物的总重量)和0.3wt.%结冷胶(基于干燥壳组合物的总重量)的本发明稳定性样品的溶出,进一步评估结冷胶浓度对壳组合物溶出的影响。稳定性样品在40℃和75%相对湿度下储存6个月。溶出试验的结果总结在下表6中。测试使用具有桨叶的USP装置II在100RPM,750-900ml 0.1N HCL酸性介质,用磷酸盐缓冲液调节至pH 5.0下进行(也称为“酸阶段”)。两小时后,加入250ml磷酸盐缓冲溶液将pH调节至6.8,使用胰酶(如果有指示的话)(也称为“pH6.8缓冲液”或“缓冲液”)。在酸阶段至多两小时内破裂的胶囊不进行pH6.8缓冲液测试。

[0141] 表6-结冷胶浓度对溶出的作用

[0142]

批号 (稳定性储存条件)	溶出阶段	RPM	果胶类型	结冷胶%干燥壳	不同 pH 值 (0.1N HCl for 120 mins + 0.2M 磷酸钠)
					USP APP II，100 rpm
					pH=5
19MC-19 (6M 40° C/75%RH)	酸性	100	非酰胺化	0.5	2 小时内无破裂
	缓冲液	100			**使用胰酶在 23 分钟破裂**
3980800A (6M 40° C/75%RH)	酸性	100	非酰胺化	0.3	**在 68 分钟破裂**

[0143] 根据表6,与含有较少结冷胶的胶囊相比,较高结冷胶浓度导致更坚固的胶囊。

[0144] 表7-批号3980800A的干燥胶囊壳组合物

[0145]

成分	百分比
	Wt.%
果胶 (非酰胺化和酰胺化果胶)	4.0 – 12.0
结冷胶	0.3 - 4.0
明胶	30.0-65.0
增塑剂	15.0 – 40.0
水	6.0 – 15.0
右旋糖	0.01 – 5.0
总计	100.00

[0146] 评估了结冷胶对未固化并在环境条件(即,室温和无湿度控制)下储存18个月的软凝胶胶囊的溶出的影响。溶出试验的结果总结在下表8中。使用USP装置II进行测试,该装置具有桨,桨转速为100RPM,随后转速为50RPM,在750-900ml 0.1N HCL酸性介质中,其用磷酸盐缓冲液、0.2M磷酸钠将pH调节至3.0、4.0和5.0(也称为“酸阶段”)。两小时后,加入250ml磷酸盐缓冲溶液,将pH调节至6.8(也称为“pH 6.8缓冲液”或“缓冲液”)。在酸阶段至多两小时内破裂的胶囊不进行pH 6.8缓冲液测试。

[0147] 表8-结冷胶增加了未固化胶囊的存活时间

[0148]

批号 (稳定性储存条件)	溶出阶段	RPM	结冷胶 wt% 干燥壳	不同 pH 值 (0.1N HCl 持续 120 mins + 0.2M 磷酸钠) USP APP II，首先 100rpm，然后 50 RPM		
				pH=3	pH=4	pH=5
19MC-19 (18 个月环境)未固化	酸性	50 RPM	0.5	**1 个胶囊在 84 min 破裂; 2 个胶囊不破裂达 120 min**	**在 53 min 破裂**	**在 47 min 破裂**
19MC-03 (18 个月环境)未固化	酸性	50 RPM	0	**在 42 min 破裂**	**在 39 min 破裂**	**在 46 min 破裂**

[0149] 与不含结冷胶的胶囊相比，含有结冷胶的未固化胶囊在酸性介质中始终保持完整的时间更长。

[0150] 评估了结冷胶对在40℃下固化96小时的软凝胶胶囊溶出的影响。溶出试验的结果总结在下表9中。使用USP装置II进行测试，该装置具有桨，桨转速为100RPM，随后转速为50RPM，在750-900ml 0.1N HCL酸性介质中，其用磷酸盐缓冲液、0.2M磷酸钠将pH调节至4.0和5.0(也称为“酸阶段”)。两小时后，加入250ml磷酸盐缓冲溶液，将pH调节至6.8(也称为“pH 6.8缓冲液”或“缓冲液”)。在酸阶段至多两小时内破裂的胶囊不进行pH 6.8缓冲液测试。

[0151] 表9-结冷胶增加固化胶囊的存活时间

[0152]

批号 (稳定性储存条件)	溶出阶段	RPM	果胶类型	结冷胶%干燥壳	不同 pH 值 (0.1N HCl 持续 120 min + 0.2M 磷酸钠) USP APP II，首先 100rpm，然后 50 RPM	
					pH=4	pH=5
4184903 A1 固化	酸性	50 RPM	非酰胺化	0	**所有在 48 min 破裂**	**所有在 45 min 破裂**
19MC-19 (18个月环境)固化	酸性	50 RPM	非酰胺化	0.5	**2 个胶囊在 50 min 破裂;** 1 个胶囊未破裂	**1个胶囊在 68 min 破裂;** 2 个胶囊未破裂

[0153]

[0154] 表10-批号4184903A1的干燥胶囊壳组合物

[0155]

成分	百分比
	Wt.%
果胶 (非酰胺化和酰胺化果胶)	8.0 – 13.0
结冷胶	0
明胶	42.0-65.0
增塑剂	25.0 – 40.0
水	6.0 – 15.0
右旋糖	0.01 – 5.0
总计	100.00

[0156] 含有结冷胶的固化胶囊比没有结冷胶的胶囊具有更长的存活时间。

[0157] 对在40℃和75％相对湿度下储存6个月的具有表2B的壳组合物的本发明稳定性样品在各种pH值下进行崩解测试。崩解测试的结果总结在下表中11。使用USP崩解仪在750-900ml 0.1N HCL酸性介质中进行崩解测试，使用磷酸盐缓冲液将该酸性介质的pH值调节至4.0和5.0(也称为“酸阶段”)。两小时后，加入250ml磷酸盐缓冲溶液以将pH调节至6.8(也称为“pH 6.8缓冲液”)。

[0158] 表11.稳定性样品的崩解结果，有和没有结冷胶，在40℃/75％RH下储存6个月

[0159]

批号(储存条件)	结冷胶(干燥壳wt%)	在较高 pH 值崩解(0.1N HCl + 0.2M 磷酸钠)	
		无盘带 SS 盖	无盘带 SS 盖

[0160]

		酸阶段 pH=4 (2 hrs)	pH=6.8 缓冲液	酸阶段 pH=5 (2 小时)	pH=6.8 缓冲液
批号 19MC-19 (40 C/75%RH T=6M)	0.5	无破裂	20 分钟	无破裂	6 分钟
批号 20MC-32 (40 C/75%RH T=6M)	0	在 72 min 破裂	N/A	在 58 min 破裂	N/A

[0161] 含有结冷胶的胶囊在pH 4和pH 5的崩解测试中存活了120分钟；没有结冷胶的胶囊在测试的整个酸阶段部分没有存活。

[0162] 为了简化说明，将本公开的方法的实施方案描绘和描述为一系列动作。然而，根据本公开的动作可以以各种顺序和/或同时发生，并且具有本文未呈现和描述的其它动作。此外，可能不需要所有示出的动作来实施根据所公开的主题的方法。另外，本领域技术人员将理解并认识到，所述方法可替代地经由状态图或事件被表示为一系列相互关联的状态。

[0163] 在前面的描述中，阐述了许多具体细节，如具体的材料、尺寸、工艺参数等，以提供对本发明的透彻理解。在一个或多个实施方案中，特定特征、结构、材料或特性可以以任何合适的方式组合。如本文所用的词语“实例”或“例示性”是指用作实例、例子或说明。本文中

描述为“实例”或“例示性”的任何方面或设计并不一定被解释为优于或胜于其它方面或设计。实际上，词语“实例”或“例示性”的使用旨在以具体方式呈现概念。如本申请中所用，术语“或”旨在表示包容性“或”而不是排他的“或”。也就是说，除非另有说明或从上下文显而易见，“X包括A或B”旨在表示任何自然的包含性排列。也就是说，如果X包括A；X包括B；或X包括A和B两者，那么“X包括A或B”在上述任何情况下都满足。在整个说明书中提及“一实施方案”、“某些实施方案”或“一个实施方案”意指在至少一个实施方案中包括结合所述实施方案描述的特定特征、结构或特征。因此，在整个说明书中的各处出现短语“一实施方案”、“某些实施方案”或“一个实施方案”不一定都指同一实施方案。

[0164] 已经参考本发明的特定示例性实施方案描述了本发明。因此，说明书和附图应被认为是说明性的而不是限制性意义。除了本文示出和描述的之外，对本公开的各种修改将变得由本领域技术人员显而易见并旨在落入所附权利要求书的范围内。