



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118059054 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 24

(21) 申请号 202410141562.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2019.03.06

A61K 9/48 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/195 (2006.01)

102018000003615 2018.03.15 IT

A61K 47/36 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/10 (2017.01)

201980018518.9 2019.03.06

A61P 5/14 (2006.01)

(71) 申请人 阿尔特贡股份公司

地址 瑞士卢加诺

(72) 发明人 西蒙尼·卡鲁西

毛里齐奥·马尔乔里

马尔科·蓬蒂贾

蒂齐亚诺·福萨蒂

(74) 专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理

有限公司 11444

专利代理师 王爱民 王刚

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

甲状腺激素在软胶囊中的高度稳定制剂

(57) 摘要

描述了新的软胶囊,其内部具有包括甲状腺激素(甲状腺素T4或三碘甲状腺原氨酸T3)和高直链淀粉的填充物,其任选地与植物水胶体和/或甘油结合。与传统胶囊相比,这些胶囊在储存期间具有T4或T3稳定性上显著且出乎意料的增加。

1. 一种软胶囊,其内部具有填充物,其中,所述填充物包括一种或多种甲状腺激素和高直链淀粉。

2. 根据权利要求1所述的软胶囊,其中,相对于所述淀粉的总重量,所述高直链淀粉包括50重量%和85重量%之间的直链淀粉。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的软胶囊,其中,所述高直链淀粉的量为在所述填充物的重量的10重量%和50重量%之间。

4. 根据权利要求3所述的软胶囊,其中,所述高直链淀粉的量为在所述填充物的重量的15重量%和45重量%之间。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的软胶囊,其中,所述填充物还包括一种或多种植物水胶体。

6. 根据权利要求5所述的软胶囊,其中,所述植物水胶体选自黄原胶、角叉菜胶及其混合物。

7. 根据权利要求6所述的软胶囊,其中,所述植物水胶体包括在所述填充物的重量的0.05重量%至5重量%范围内的角叉菜胶。

8. 根据权利要求7所述的软胶囊,其中,所述植物水胶体包括在所述填充物的重量的0.2重量%至3重量%范围内的角叉菜胶。

9. 根据权利要求5所述的软胶囊,其中,所述植物水胶体包括在所述填充物的重量的0.03重量%至3重量%范围内的黄原胶。

10. 根据权利要求9所述的软胶囊,其中,所述植物水胶体包括在所述填充物的重量的0.05重量%至2重量%范围内的黄原胶。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的软胶囊,其中,所述填充物包括甘油。

12. 根据权利要求11所述的软胶囊,其中,所述甘油占所述填充物的重量的12重量%至45重量%。

13. 根据权利要求12所述的软胶囊,其中,所述甘油占所述填充物的重量的20重量%至40重量%。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的软胶囊,用于需要施用甲状腺激素的疾病和/或生理状况的治疗和/或预防。

15. 一种用于制备根据权利要求1至13中任一项所述的软胶囊的方法,所述软胶囊设有囊壁和填充物,所述方法包括:制备所述填充物的组合物,将所述组合物分成离散的单元,用所述囊壁的组分的溶液涂覆所述单元,干燥所得的产品。

甲状腺激素在软胶囊中的高度稳定制剂

[0001] 本申请是申请号为201980018518.9的原申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及软胶囊中药物组合物的领域,该软胶囊包括激素性质的活性成分并能稳定储存。

背景技术

[0003] 软胶囊是一种药物形式,其广泛用于需要以液体或半液体状态配制但难溶于水的活性成分。对于非常低单位剂量的活性成分的情况,使用这种药物形式是理想的:在这种情况下,溶液形式的制剂要优于固体制剂,因为它可以使活性成分在液体载体中更均匀地分布,从而具有较好的计量精度的优势。此外,在囊壁已经被体液降解后,活性成分在液体载体中的制剂促进了药物的分散和吸收。软胶囊也可以用于水溶性活性成分,在这种情况下还可以利用其他特性,特别是掩盖活性成分的口味和/或气味的活性,易于吞咽等。

[0004] 软胶囊具有密封的外包膜,并且在其中具有液体或糊状填充物,活性成分在其中溶解或分散。例如可参见Gullapalli et al, J. Pharmaceutical Sciences, 99(10), 2010, 4107。

[0005] 在此使用的术语“软胶囊”是指其外壳(囊壁)包括动物明胶和/或植物水胶体的胶囊。与欧洲药典9.3, p. 4783一致,术语“软胶囊”在本文中也称为密封的胶囊,其内部包括半固体或液体制剂。

[0006] 甲状腺激素是可以制成软胶囊的有效成分。它们主要由甲状腺素(也称为四碘甲状腺原氨酸或T4激素)以及较少量的三碘甲状腺原氨酸(T3激素)组成。甲状腺激素执行多种生物学功能。在缺乏这些激素(甲状腺功能减退症)的情况下,所有新陈代谢活动都会减慢:心率降低(心动过缓),基础代谢率降低,肠道变得懒惰(便秘),肌肉变得无力,精神活动变慢。这种普遍的代谢减慢导致体重增加,同时保留了水和粘多糖。这种特殊类型的水肿称为粘液性水肿或胶状水肿或混合性水肿,正是因为它由水和粘多糖(糖胺聚糖和透明质酸)组成。

[0007] 甲状腺功能减退症的患者必须求助于甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸的外部摄入,甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸的主要作用是加速细胞代谢,从而产生热量。此外,甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸可促进胆固醇代谢(甲状腺功能减退症状态与高胆固醇血症有关);它们还增加了碳水化合物的使用和肠道葡萄糖的吸收速率,从而抵消了甲状腺功能减退患者中上述症状的加重。

[0008] 除了所有形式(例如原发性、继发性和三发性)的甲状腺功能减退症和粘液性水肿外,本发明所解决的需要施用甲状腺激素(如甲状腺素和/或三碘甲状腺原氨酸)的病理或生理状况的其他非限制性实例是:甲状腺结节,甲状腺癌,甲状腺肿和桥本甲状腺炎。

[0009] 为了使甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸正确发挥作用,至关重要的是它们在软胶囊中储存期间保持其结构特征不变,然后将其施用于患者。众所周知,激素的结构与其功能之

间有着紧密的联系。

[0010] 还已知甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸是化学不稳定的化合物,因为它们受热、光、空气暴露和湿度的影响。当将甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸插入软胶囊中时,此现象尤为严峻。实际上,这些胶囊在胶囊壁和填充物内部都具有一定的透氧性,并且易于从环境中吸收水分,并且具有本身的水百分比。这些因素可有助于甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸的降解,从而导致其滴度的降低和可能的杂质形成。应该补充的是,甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸在极低的剂量下是有效的,因此滴度的中度降低甚至可导致治疗效果的显著降低。

[0011] 美国专利7,723,390中的申请人描述了一种软胶囊制剂,其中所述关键因素通过其中所述的适当制剂而保持控制。

[0012] 美国专利5,958,979描述了含有甲状腺激素的药物,特别是片剂或硬质明胶胶囊,其中甲状腺激素通过硫代硫酸钠的存在而稳定。

[0013] 因此,需要改进的甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸的制剂,特别是设计成用于保护这些激素的制剂,特别是当它们以特别暴露于环境因素的药物形式(例如软胶囊)存在时。

发明内容

[0014] 现已出乎意料地发现,特定的基于淀粉的赋形剂,即高直链淀粉,当与甲状腺素或三碘甲状腺原氨酸一起掺入软胶囊的填充物中时,可能在其他植物水胶体和/或甘油的存在下,显示出甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的尤其且出乎意料的稳定作用。因此,本发明涉及一种软胶囊,其内部具有填充物,该填充物包括甲状腺素(T4激素)或三碘甲状腺原氨酸(T3激素)、高直链淀粉,其优选地与一种或多种植物水胶体和/或甘油结合。本发明还包括用于制备所述胶囊的工艺及其在治疗需要施用甲状腺激素的疾病或生理状况中的用途。

具体实施方式

[0015] 本文使用的表述“高直链淀粉”是指含有约:相对于淀粉的总重量,至少50重量%,优选50-85重量%,更优选65-75重量%,例如约70重量%的直链淀粉,其中术语“约”表示±3%的变化。用于本发明目的的一类优选的高直链淀粉是可商购的商标Hylon®,例如Hylon VII。本申请人意外地发现了高直链淀粉以保持液相或半液相的甲状腺激素特别是在软明胶胶囊填充物中的稳定性;该成分很少用于制药技术(cf.,例如,W02004/043140,显示其用作缓释药物微粒的粘合剂(cf.);高直链淀粉与包含少于30%的直链淀粉(其余为支链淀粉)的标准淀粉明显不同;例如,淀粉的直链淀粉含量如下:小麦(25%),大麦(19-22%),大米(21-25%),玉米(28%),马铃薯(29%),等等;标准淀粉通常用作固体药物形式中的粘合剂(cf.,例如US5958979)。

[0016] 术语“水胶体”是指在水存在下处于胶体状态的物质,即由分散相(水)和被分散相(通常形成纤维或其他能够保留水分子的聚集结构的多糖分子)形成的体系;根据其水含量,该胶体状态可以是水溶胶、粘性液体和水凝胶的形式。

[0017] 与水胶体有关的术语“植物”通常表示所有非动物的水胶体;其包括微生物来源的水胶体、以及从植物来源获得的半合成水胶体。植物水胶体的示例是半乳甘露聚糖(瓜耳豆,角豆,刺云豆,魔芋等),海藻酸盐,角叉菜胶,黄原胶,羧甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,琼脂胶,结冷胶。根据本发明,特别优选角叉菜胶和黄原胶。

[0018] 甲状腺素 (T4) 和三碘甲状腺原氨酸以其所有可用形式使用,特别是以左旋异构体的形式 (左甲状腺素和左三碘甲状腺原氨酸) 使用;它们可以原样使用或作为药学上可接受的盐使用,例如钠盐:本文所用的术语“甲状腺素”或“T4”和“三碘甲状腺原氨酸”或“T3”应理解为包括所有这些形式。

[0019] 根据一个优选的实施方式,在本发明胶囊的填充物中,高直链淀粉含量占填充物重量的10至50重量%,优选15至45重量%。根据一个优选的实施方式,T4或T3激素和高直链淀粉与角叉菜胶和/或黄原胶水胶体结合配制在填充物中。

[0020] 角叉菜胶是一种广泛用于食品、医药和工业领域的多糖。根据一个特别优选的实施方式,填充物中角叉菜胶的含量占填充物重量的0.05至5重量%,优选0.2至3重量%。

[0021] 黄原胶 (也称为黄原胶) 是一种用作食品添加剂和流变改性剂的多糖。它是如下获得的:通过细菌野油菜黄单胞菌 (*Xantomonas campestris*) 的天然菌株在糖类 (葡萄糖或蔗糖) 的纯培养液中的发酵过程,用乙醇或2-丙醇萃取纯化,干燥并研磨。其包含作为主己糖的D-葡萄糖和D-甘露糖,以及D-葡萄糖醛酸和丙酮酸,并制成钠盐、钾盐或钙盐。根据一个优选的实施方式,黄原胶在填充物中的含量占填充物重量的0.03-3重量%,优选0.05-2重量%,或0.1-2重量%。

[0022] 本胶囊的填充物还可包含甘油。根据一个优选的实施方式,甘油在填充物中的含量占填充物重量的12-45重量%。为了前述量和重量比的目的,“甘油”在本文中是指85重量%的甘油水溶液 (用于药物用途的典型形式的甘油)。这不排除出于本发明的目的使用其他形式的甘油,只要甘油的量等于本文所列举的那些即可。

[0023] 除了上述特征成分外,填充物还可以任选地包括在软胶囊填充物的制备中通常使用的其他成分;可以根据本领域的常识来选择根据本发明的这些成分及其非关键的量。

[0024] 本发明胶囊的壁的组成不是特别关键,可以包括常用于生产软胶囊的成分,特别是明胶或植物水胶体,水,增塑剂,遮光剂,染料,调味剂等。

[0025] 本发明的另一个目的是用于制备软胶囊的工艺,所述工艺包括用基于明胶和/或植物水胶体的囊壁涂覆如上所述的包括T4或T3和高直链淀粉的填充物。除了使用本发明的特征填充物之外,胶囊的制备工艺没有任何其他的重要性。它以其一般形式包括:(i) 制备如上所述的填充物组合物,将所述组合物分成离散的单元,用胶囊壁的组分的溶液涂覆所述单元,干燥所得产物,从而获得根据本发明的软胶囊。填充物的制备优选包括其成分的均匀分散,以使T4或T3、高直链淀粉和存在的任何水胶体之间的接触最大化。填充物组分的分散可以通过已知的手段和方法 (例如搅拌,挤出等) 来获得。将填充物组合物分成离散的单元,用囊壁组分的溶液对其涂覆,以及最终干燥由已知的技术同样地进行。

[0026] 根据本发明制备的胶囊适合于含有可用于治疗性施用到需要的患者的一定量的T4或T3。本发明的另一方面是本文所述的软胶囊,其用于治疗 and/或预防与甲状腺激素缺乏有关的疾病。

[0027] 在下文中通过一些非限制性实施例描述本发明。

[0028] 实验

[0029] 制剂

[0030] 根据本发明已经制备了两种不同的填充物,以测试其中存储的左旋甲状腺素的稳定性。

[0031] 第一种填充物由左旋甲状腺素 (T4)、甘油、水、高直链淀粉 (Hylon VII) 和黄原胶组成;第二种填充物由左旋甲状腺素 (T4)、甘油、水、高直链淀粉 (Hylon VII) 和角叉菜胶组成。

[0032] 前述填充物被配制如下,其中每种化合物的量以相对于胶囊填充物的总重量的重量百分比表示。

[0033] 根据本发明的第一填充物组合物

	<i>批次 001H17-079</i>	%
	Hylon VII	38
[0034]	甘油 85%	36
	黄原胶	0.3
	水	25.567
	T4	0.133

[0035] 根据本发明的第二填充物组合物

	<i>批次 002H17-079</i>	%
[0036]	Hylon VII	38
	甘油 85%	36
	角叉菜胶	0.52
	Sol CPA 5919	
[0037]	水	25.347
	T4	0.133

[0038] 为了比较根据本发明的胶囊填充物中左旋甲状腺素相对于用普通填充物获得的稳定性结果,还提供了第三类型的填充物,其特征在于用明胶(动物水胶体)替换高直链淀粉和植物水胶体。

[0039] 前述填充物已经配制如下,其中每种化合物的量以相对于胶囊填充物的总重量的重量百分比表示。

[0040] 标准填充物组合物

	<i>批次 005H17-079</i>	%
	水解明胶	35
	明胶 80 bloom	5
[0041]	甘油 85%	35
	水	24.867
	T4	0.133

[0042] 分析结果

[0043] 分别为上述3种填充剂组合物中的每种制备三种不同类型的胶囊,并在50°C的恒

定温度下在测试开始时(开始时间)、从开始时间的7天后、14天后、21天后、和28天后在这三种胶囊中的每一种中评价了左旋甲状腺素的稳定性(应力测试)。

[0044] 结果总结在下表中。

[0045] 根据本发明的第一填充物组合物

[0046]	样品：批次 <i>001H17-079</i>	开始时间(%)	7 天 50 °C (%)	14 天 50 °C (%)	28 天 50 °C (%)
	T4 Titre	99.18	97.9	96.71	97.08
	相对于 T4 的 % imp				
	最大未知	0.34	0.41	0.37	0.47

[0047]	总未知	1.33	2.77	1.72	2.33
	T3	0.32	0.69	0.75	0.86
	Triac	0.05	0.08	0.06	0.06
	总计	1.71	3.54	2.54	3.26

[0048] 根据本发明的第二填充物组合物

[0049]	样品：批次 <i>002H17-079</i>	开始时间(%)	7 天 50 °C (%)	14 天 50 °C (%)	28 天 50 °C (%)
	T4 Titre	98.96	104.43	107.37	100.36
	相对于 T4 的 % imp				
	最大未知	0.31	0.46	0.43	0.49
	总未知	1.49	2.24	2.12	2.41
	T3	0.34	0.79	0.96	1.23
	Triac	0.07	0.06	0.08	0.08
	总计	1.71	3.10	3.16	3.72

[0050] 标准填充物组合物

[0051]

样品：批次 005H17-079	开始时间(%)	7 天 50 °C (%)	14 天 50 °C (%)	28 天 50 °C (%)
T4 Titre	102.57	79.36	nd	35.69
相对于 T4 的 % imp				
最大未知	0.33	0.23	nd	1.01
总未知	1.45	1.07	nd	1.95
T3	0.38	16.73	nd	44.54
Triac	0.08	0.09	nd	0.08
总计	1.90	17.80	nd	46.57

[0052] 其中：

[0053] Titre:左旋甲状腺素滴度

[0054] 相对于T4的% imp.:与T4相比的杂质百分比

[0055] 最大未知:最大的未知杂质

[0056] T3:三碘甲状腺原氨酸

[0057] Triac:3,3',5-三碘甲状腺乙酸

[0058] 稳定性测试表明新胶囊明显的稳定性(在50°C下放置28天后,初始T4滴度在100%处基本不变);相反,参比胶囊的滴度大幅降低达35%。因此,明显地,根据本发明制备的软胶囊的填充物组合物已经显著提高了T4激素的稳定性。

[0059] 进一步的比较测试

[0060] 当高直链淀粉不存在于填充物中而是存在于囊壁(壳)中时,进行进一步的测试以验证高直链淀粉对T4的稳定作用是否得以维持。然后制备具有相同组成(除了在囊壁中存在/不存在Hylon VII)的两个批次的软胶囊:

[0061]

	采用Hylon VII	标准制剂
填充物	mg/cps	mg/cps
左旋甲状腺素钠	0.100	0.100
水解明胶	26.250	26.250
明胶80bloom猪皮	3.750	3.750
甘油85%	26.250	26.250
纯水	18.650	18.650
氢氧化钠	0.006	0.006
壳	mg/cps	mg/cps
明胶150bloom	85.000	97.500
无水甘油	57.500	57.500
Hylon VII	12.500	
纯水	95.000	95.000

[0062] 这两个批次均在40°C和75%相对湿度下存储6个月。获得的结果如下：

[0063]	标准制剂	T0	1 个月	3 个月	6 个月
	T4	99.6	98.2	93.6	87.5
[0064]	T3	0.43	1.21	2.92	5.77
	反 T3	<LOQ	0.11	0.21	0.44
	TRIAC	n.a.	n.a.	<LOQ	<LOQ
	总未知杂质	<LOQ	<LOQ	0.1	0.15
	总杂质	0.43	1.32	3.23	6.36
[0065]	采用Hylon VII	T0	1个月	3个月	6个月
	T4	98.2	96.5	93.7	87
	T3	0.49	1.17	2.47	4.96
	反T3	<0.08	<0.08	<0.08	0.13
	TRIAC	<0.24	<0.24	<0.24	<0.24
	总未知杂质	0.44	0.34	0.49	0.35
	总杂质	1.47	2	3.39	6.02

[0066] 数据表明,两种制剂具有基本上相同的稳定性性状,即在胶囊壁中添加高直链淀粉粉末未增加T4激素的稳定性。因此,证实了,为了增加T4激素的稳定性,根据本发明,重要的是将高直链淀粉与T4激素一起配制在填充物中。

[0067] 进行了进一步的测试,以验证是否能够通过填充物中使用不同于高直链淀粉的水胶体来获得T4稳定性的提高。为此目的,制备了在果胶和结冷胶存在下含有T4激素的一批软胶囊。胶囊的组成如下:

[0068]	填充有果胶和结冷胶	%	mg/cps	Kg/批
	左旋甲状腺素钠	0.100	0.075	0.0100
	水解明胶	30.000	22.500	3.0000
	骨明胶 80 bloom	4.000	3.000	0.4000
	甘油 85%	26.000	19.500	2.6000
	果胶 CU 401-USP	1.393	1.045	0.1393
	结冷胶	0.036	0.027	0.0036
	纯水	38.471	28.853	3.8471
	总填充物	100.000	75.000	10.0000

[0069]	壳			
	明胶 50 bloom	39.00	97.50	31.20
	无水甘油	23.00	57.50	18.40
	纯水	38.00	95.00	30.40
	总壳	100.00	250.00	80.00

[0070] 同时,制备了具有与上述所示的一批相同组成的一批胶囊(标准制剂),但不同之处在于在填充物中不包括果胶和结冷胶的结合。在25°C和60%相对湿度下存储12个月后,这两个批次的稳定性数据如下:

[0071]		标准制剂	具有果胶和结冷胶
	25°C/60%相对湿度	12个月	12个月
	外观	符合要求	符合要求
	中等重量	206	214.8
	质量均匀性	符合要求	符合要求
	干燥损失	5.4	8.8
	识别T4	98.4	96.5
	试验T4	1.6	1.5
	反T3	0.23	0.30
	TRIAC	<LOQ	<LOQ
	每种未知杂质	0.15	0.1
	总杂质	2.08	1.8

[0072] 这些数据表明两种制剂具有基本上相同的稳定性,即,在填充物中添加水胶体而未添加高直链淀粉不导致T4激素的稳定性的增加。因此,证实了,为了提高T4激素的稳定性,根据本发明,重要的是将T4配制在具有高直链淀粉的填充物中。

[0073] 进一步的制剂测试

[0074] 以下是与根据本发明的填充物的制剂开发有关的进一步测试。

[0075]	示例 1	%w/v
	Hylon VII	41
	甘油 85%	35
	黄原胶	0.25
	水	23.617
	T4 (mcg 100)	0.133

[0077]	示例2	%w/v
	Hylon VII	36
	甘油85%	36

	黄原胶	0.35
	水	27.517
	T4(mcg 100)	0.133
[0078]	示例3	%w/v
	Hylon VII	28
	Lycoat RS 780	10
	甘油85%	36
	黄原胶	0.3
	水	25.567
	T4	0.133
[0079]	示例4	%w/v
	Hylon VII	23
	Lycoat RS 780	15
	甘油85%	36
	黄原胶	0.3
	水	25.567
	T4	0.133
[0080]	示例 5	%w/v
[0081]	Hylon VII	28
	Lycoat RS 780	10
	甘油 85%	36
	Carra Sol CPA 5919	0.3
	水	25.567
	T4 (mcg 100)	0.133
[0082]	示例6	%w/v
	Hylon VII	15
	Lycoat RS 780	23
	甘油85%	36
	Carra Sol CPA 5919	0.3
	水	25.567
	T4(mcg 100)	0.133
[0083]	示例7	%w/v
	Hylon VII	15
	Lycoat RS 780	23
	甘油85%	36

[0084]

黄原胶	0.05
水	25.817
T4 (mcg 100)	0.133
示例8	%w/v
Hylon VII	41
甘油85%	25
黄原胶	0.15
水	33.717
T4 (mcg 100)	0.133