



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104922084 B

(45)授权公告日 2020.01.14

(21)申请号 201510264299.6

(22)申请日 2010.06.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104922084 A

(43)申请公布日 2015.09.23

(30)优先权数据
61/219,149 2009.06.22 US

(62)分案原申请数据
201080027819.7 2010.06.21

(73)专利权人 惠氏有限责任公司
地址 美国新泽西

(72)发明人 J·J·塞尔 A·L·康德
A·P·泰勒 B·R·肖

(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 崔锡强

(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/28(2006.01)
A61K 31/192(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 1263464 A,2000.08.16,
CN 1215989 A,1999.05.05,

审查员 齐洁

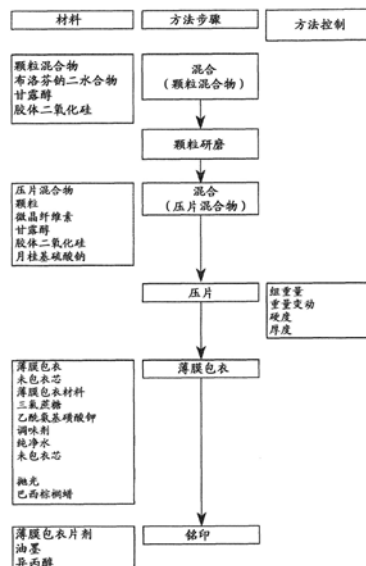
权利要求书1页 说明书23页 附图16页

(54)发明名称

布洛芬钠片剂和制备包含布洛芬钠的药物
组合物的方法

(57)摘要

描述了布洛芬钠组合物以及制备包含布洛芬钠的片剂和胶囊形片剂的方法。该制剂是有利的,因为它允许形成具有较低钠量的片剂,此外还提供显示改善的物理稳定性、较高的片硬度和高强度,并配合优良的溶解和生物利用度性质的片剂。该制剂和方法还更进一步地有利,因为它们可以大批量地生产而没有不可接受数量的有缺陷片剂。



1. 一种药物组合物,其包含芯,所述芯包含布洛芬钠二水合物和包括以下的赋形剂混合物:(a)至少一种粘合剂,所述粘合剂选自蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、己糖、水解或酶分解性淀粉、环糊精及其组合;(b)一种崩解剂,其选自微晶纤维素;和(c)至少一种选自硬脂酸、微晶纤维素及其组合的润滑剂;其中在所述赋形剂混合物中的每种成分以功能上有效的量存在;其中所述赋形剂混合物占所述芯的10%-50%重量;且其中所述药物组合物的钠含量低于140mg/1200mg的游离布洛芬。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其为还包含至少一层包衣的片剂或胶囊形片剂的形式。

3. 根据权利要求2的药物组合物,包含包衣的芯,所述芯包含布洛芬钠,所述包衣的芯的钠量小于23mg/剂量单元。

4. 根据权利要求1-3任一项的药物组合物,其中通过服用两颗所述芯的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小。

5. 根据权利要求1-3任一项的药物组合物,其硬度大于80 N。

6. 一种制备包含芯的药物组合物的方法,所述芯包含布洛芬钠二水合物和包含以下的赋形剂混合物:(a)至少一种粘合剂,所述粘合剂选自蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、己糖、水解或酶分解性淀粉、环糊精及其组合;(b)一种崩解剂,其选自微晶纤维素;和(c)至少一种选自硬脂酸、微晶纤维素及其组合的润滑剂;其中在所述赋形剂混合物中的每种成分以功能上有效的量存在;其中所述赋形剂混合物占所述芯的10%-50%重量;且其中所述药物组合物的钠含量低于140mg/1200mg的游离布洛芬。

7. 根据权利要求6的制备药物组合物的方法,其中通过服用两颗所述芯的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小。

8. 布洛芬钠二水合物在制备药物中的用途,所述药物通过施用包含芯的片剂或胶囊形片剂来向人提供布洛芬,所述芯包含布洛芬钠二水合物和包括以下的赋形剂混合物:(a)至少一种粘合剂,所述粘合剂选自蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、己糖、水解或酶分解性淀粉、环糊精及其组合;(b)一种崩解剂,其选自微晶纤维素;和(c)至少一种选自硬脂酸、微晶纤维素及其组合的润滑剂;其中在所述赋形剂混合物中的每种成分以功能上有效的量存在;其中所述赋形剂混合物占所述芯的10%-50%重量;且其中所述药物组合物的钠含量低于140mg/1200mg的游离布洛芬。

9. 根据权利要求8的用途,其中通过服用两个所述片剂或胶囊形片剂的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小。

布洛芬钠片剂和制备包含布洛芬钠的药物组合物的方法

[0001] 本分案申请是基于申请号为201080027819.7,申请日为2010年6月21日,发明名称为“布洛芬钠片剂和制备包含布洛芬钠的药物组合物的方法”的原始中国专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及与其他市售的布洛芬钠相比具有相对较低的钠量的新的布洛芬钠芯和包衣片剂/胶囊形片剂组合物,以及制备这些布洛芬钠芯和相应的药学可接受的组合物的方法。所述布洛芬钠芯以及包衣的芯布洛芬钠组合物和制剂是有利的,因为它允许形成基于所述片剂/胶囊形片剂组合物,患者的最大每日钠量小于140mg/天的片剂/胶囊形片剂芯,此外提供了布洛芬钠片剂/胶囊形片剂芯和相应的包衣布洛芬钠芯,所述芯显示改善的物理稳定性、较高的片剂/胶囊形片剂硬度和较高的布洛芬钠芯强度,并与优良的溶解和生物利用度性质相配合和平衡。所述药学可接受的布洛芬钠芯和包衣的芯组合物、制剂及其制备方法还是进一步有利的,因为它们大批量地进行商业生产而没有不可接受数量的有缺陷片剂。

[0003] 发明背景

[0004] 布洛芬的固体剂型是公知的。尽管布洛芬的片剂组合物是商业销售的,但是片剂较差的可压性、稳定性和崩解性仍然是关键性的制剂问题。尽管一般情况下在较低压力下形成的片剂也会比在较高压力下形成的片剂更快地溶解,但是在较低压力下形成的片剂通常具有很高的脆碎性。国际专利公开WO 2004/035024 A1是布洛芬钠剂型的一个典型例子。但是,所述片剂只具有充分但不最佳的硬度,并包含很大的总钠量,这对于患者是不利的,特别是对于这种非处方药的频繁和每日使用者而言更是如此。此外,摄入前这些片剂的剥落和破裂或导致每片的活性成分剂量不确定和芯的缺损,包括黏贴和粘附。此外,很高的脆碎性也会使片剂破裂,导致在工厂处理期间的浪费。

[0005] 本发明解决了与现有技术有关的这些和其他问题。本发明提供了一种改善的布洛芬钠片剂芯,相对于市售的布洛芬钠剂型其具有较低的钠量,此外提供具有与良好的溶解性、较低的脆碎性和高度稳定性相平衡的最佳硬度的片剂/胶囊形片剂,其具有制备方法成本效率高的附加优点。

[0006] 发明综述

[0007] 本发明有利地提供一种药物组合物,包含芯,所述芯包含布洛芬钠,基于所述组合物,具有较低的钠量。本发明提供片剂或胶囊形片剂形式的药物组合物,还包含至少一层包衣,其中通过服用两颗所述芯的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小。本发明提供药物组合物,其中所述芯还包含至少一种粘合剂。本发明提供药物组合物,其中所述芯的布洛芬钠是以二水合物的形式存在的,其中基于所述药物组合物的芯重量,二水合布洛芬钠是以50-90%重量的量存在的。本发明提供药物组合物,为包衣片剂或包衣胶囊形片剂的形式,在25°C下,在40mL的无二氧化碳的水中所述药学可接受的组合物的水溶液的pH范围是6.0-8.0。本发明也提供药物组合物,还包含基于所述药物组合物的芯重量为0.1-

20%重量的一种或多种其他赋形剂,其中基于所述药物组合物的芯重量,所述一种或多种药学可接受的粘合剂和其他赋形剂是以10-50%重量的量存在的。本发明提供药物组合物,其硬度大于30N,并且其中基于所述药物组合物的芯重量,所述一种或多种药学可接受的包衣是以0.1-10%重量的量存在的。本发明提供药物组合物,患者的最大每日钠量小于140mg/天,包括约134mg/天或更小,并且在需要布洛芬钠治疗的患者的六次给药中每日有用的钠量为22.3mg/剂量单元。本发明提供一种制备包含布洛芬钠芯的药物组合物的方法,所述组合物具有较低的小于140mg/天的每日钠量,其中通过服用两颗所述芯的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小,还包括将所述药物组合物压入到硬度大于30N的芯中的步骤。药学可接受的组合物和制备布洛芬钠芯和相应的包衣片剂和胶囊形片剂的方法得到了很高的布洛芬钠芯强度和硬度,与市售的布洛芬钠制剂相比,具有较低的钠量,此外提供具有优良的溶解性质和生物活性的布洛芬钠片剂。本发明还提供一种制备布洛芬钠组合物的方法。所述方法包括将布洛芬钠与适当的赋形剂组合。此外,提供制备片剂和胶囊形片剂的方法,经优化的所述方法可以最有效地大批量地制备片剂和胶囊形片剂。

[0008] 所附的详述、实施例和附图进一步详细地说明本发明及其优点。

[0009] 附图简述

[0010] 表1显示了布洛芬钠片剂药品的代表性组合物和所述制剂中赋形剂的功能。

[0011] 表2显示了包含乳糖的布洛芬钠片剂药品的代表性组合物和所述制剂中赋形剂的功能。

[0012] 图1显示了制造256.25mg布洛芬钠片剂的代表性流程图。

[0013] 表3概述了用于制造256.25mg包衣片剂的代表性布洛芬钠制剂。

[0014] 表4概述了用于制造256.27mg包衣片剂的包含乳糖的代表性布洛芬钠制剂。

[0015] 表5概述了用于制造包衣布洛芬钠片剂和胶囊形片剂的包衣系统。

[0016] 表6概述了用于制备布洛芬钠芯的滚压参数。

[0017] 表7概述了布洛芬钠片剂压片数据。

[0018] 表8概述了布洛芬钠胶囊形片剂(caplet)压片数据。

[0019] 表9概述了布洛芬钠包衣片剂的硬度数据。

[0020] 表10概述了布洛芬钠包衣片剂的硬度数据。

[0021] 表11概述了过程中布洛芬钠片剂的统计。

[0022] 表12概述了过程中布洛芬钠片剂的硬度数据。

[0023] 表13概述了过程中布洛芬钠胶囊形片剂的硬度数据。

[0024] 表14概述了包含乳糖的布洛芬钠批次的大块脆碎性数据。

[0025] 表15(a), 3(b)和3(c)显示了布洛芬钠片剂的代表性组合物。这些数据用于实施例4所述的生物研究。

[0026] 表16概述了布洛芬钠的医学研究数据。

[0027] 表17概述了IBU药物动力学参数。

[0028] 图2:显示了实施例4的生物研究中随时间的布洛芬平均血浆浓度测定值。原型I-III分别对应实施例10的制剂I-III(表15(a)-15(c))。

[0029] 图3显示了实施例4的生物研究中随时间的布洛芬平均血浆浓度测定值(半对数

标度)。原型I-III分别对应实施例10的制剂I-III (表15(a)-15(c))。

[0030] 图4显示了实施例4的生物研究中在前2小时中布洛芬平均血浆浓度测定值。原型I-III分别对应实施例10的制剂I-III(表 15(a)-15(c))。

[0031] 图5概述了大量布洛芬钠组合物在25°C/60%相对湿度(RH)下的稳定性数据。

[0032] 图6概述了大量布洛芬钠组合物在25°C/60%相对湿度(RH)和25°C /60%相对湿度(RH) S下的稳定性数据。

[0033] 图7概述了大量布洛芬钠组合物在30°C/65%相对湿度(RH)和30°C /60%相对湿度(RH) S下的稳定性数据。

[0034] 图8概述了布洛芬钠组合物在30°C/65%相对湿度(RH)和30°C/65% 相对湿度(RH) S下的溶解性数据。

[0035] 图9概述了大量布洛芬钠组合物在40°C/75%相对湿度(RH)和30°C /60%相对湿度(RH) U下的溶解性数据。

[0036] 图10概述了大量布洛芬钠组合物在40°C/75%相对湿度(RH)和 40°C/75%相对湿度(RH) S下的溶解性数据。

[0037] 图11概述了大量布洛芬钠组合物在25°C/60%相对湿度(RH) U下 的溶解性数据。

[0038] 图12概述了大量布洛芬钠组合物在25°C/60%相对湿度(RH)和 25°C/60%相对湿度(RH) S下的溶解性数据。

[0039] 图13概述了大量布洛芬钠组合物在30°C/65%相对湿度(RH)和30°C/60%相对湿度(RH) U下的溶解性数据。

[0040] 图14概述了大量布洛芬钠组合物在30°C/65%相对湿度(RH)和 30°C/65%相对湿度(RH) S下的溶解性数据。

[0041] 图15概述了大量布洛芬钠组合物在40°C/75%相对湿度(RH)和 30°C/60%相对湿度(RH) U下的溶解性数据。

[0042] 图16概述了概述了大量布洛芬钠组合物在40°C/75%相对湿度(RH) 和40°C/75%相对湿度(RH) S下的溶解性数据。

[0043] 详述

[0044] 本发明提供布洛芬钠芯和通过压片形成的相应包衣片剂和胶囊形片剂。本文所述的成分和方法允许制备具有有利性质的片剂和胶囊形片剂,所述性质包括快速溶解和优良的片剂强度。本文使用的词语“片剂”是意欲包括片剂、胶囊形片剂、胶囊型片剂、丸剂或其任何其他 的同义词。此外,“片剂”涉及任何形状的小的、基本上为固体的药片形式的药物组合物。片剂形状可以是圆柱形、球形、矩形、囊状或不规则的。

[0045] 本文使用的术语“约”(“about”) (或“近似”(“approximately”)) 是指给定一个特定值的性质和确定其的方法的情况下,所述特定值可以具有本领域技术人员可接受的范围。

[0046] 片剂强度一般是通过直径压力试验(也称作Brazilian试验)测定的。参见,例如 Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets.3rd Edition. Vol.1.Larry Augsburger和 Stephen Hoag编著.pg 606。当片剂以一定的方式破裂时,可以将结果评价作抗拉强度。更普遍地,片剂破裂时的最大负荷称作抗压强度或压碎力。牛顿(N)是该测定的SI单位,但是,有时使用强Cobb单位(SCU)和千克力(Kp)。得到充分强度的片剂是重要的,以避免在压

片之后的操作、包衣期间和运输包装好的产品时出现破裂。

[0047] 本发明的片剂也包括一种或多种水溶性赋形剂。赋形剂是布洛芬 钠芯或包衣中除了活性物质以外的任何成分,包括粘合剂、稀释剂、崩解剂、调味剂、着色剂、助流剂、酸味剂和甜味剂。

[0048] 对于本发明的目的而言,“粘合剂”是指在制粒前或期间加入的一种或多种成分,以形成颗粒和/或在压片期间促进粘合紧凑。本发明的粘合剂至少包括微晶纤维素(MCC)和甘露醇。MCC是一种成分,在剪切力下在水中形成由数以百万的不溶性微晶组成的立体基质,所述微晶形成极其稳定、触变性的凝胶。作为一种天然物质,它已被证明是稳定、安全和生理学惰性的。由于其独特的可压性和负载量,微晶纤维素(MCC)在制片领域是已知的。作为固体剂型的一种赋形剂,它显示优良的性质。它在较大范围的压缩力下可压性良好,具有很高的粘合力,并产生非常硬、稳定但崩解迅速的片剂。其他优点包括脆碎性低、固有的润滑性以及在所有粘合剂中最高的稀释能力。这些性质使得MCC作为滚压、直接压片和湿法制粒制备的制剂的填充剂和粘合剂是特别有价值的。甘露醇,优选具有中等粒径的喷雾干燥的D-甘露醇也是优良的具有良好可压性的稀释剂-粘合剂。出于其粘合性质,本文也认识和利用二氧化硅。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入其他粘合剂,以配制本文所关注的组合物。

[0049] 片剂也可以包含一种或多种助流物质,其改善粉末混合物的流动性并减小片剂的重量差异。助流剂例如二氧化硅可以用于本发明。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他助流剂,以配制本文所关注的组合物。

[0050] 此外,本发明的片剂可以包括润滑剂,以在压片后促进完成后的片剂从模具中弹出并防止片剂粘附到冲头面上和相互粘附。本文关注的两种这样的成分是MCC和月桂硫酸钠。此外,布洛芬钠作为活性成分的独特性质是它本身是一种良好的润滑剂。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他润滑剂,以配制本文所关注的组合物。

[0051] 本文使用的术语“崩解剂”是指确保包含本发明的药物制剂的药物组合物在水(或体内含水液体)中崩解的一种或多种物质。在一些实施方案中,崩解组分包括微晶纤维素(MCC)加上交聚维酮、海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钾、海藻酸钙、离子交换树脂、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硅酸钙、金属碳酸盐、碳酸氢钠、柠檬酸钙或磷酸钙中的一种或多种。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他崩解剂,以配制本文所关注的组合物。

[0052] 本文的稀释剂广义上是指除了活性药物以外加入片剂和胶囊形剂中的惰性成分或填充剂。甘露醇和MCC连同它们的其他性质一起都视为稀释剂。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他稀释剂,以配制本文所关注的组合物。

[0053] 此外以及任选地,可以包括药物制剂中常用的其他物质,例如香料(例如焦糖香料、草莓香料、覆盆子香料、樱桃香料、magnasweet 135、key lime香料、葡萄香料、水果提取物和原糖果(prosweet))、增香剂和甜味剂(例如,三氯蔗糖、阿司帕坦、糖精钠、山梨醇、葡萄糖、蔗糖)、酸味剂(例如柠檬酸)、染料或着色剂。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他调味剂,以配制本文所关注的组合物。

[0054] 本文使用的“具有较低的钠量”是指药理学可接受的组合物提供的最大每日钠量小于140mg/天。21CFR 201.64“Labeling Requirements for Over-the-Counter Drugs”讨论

了OTC药品中钠量的问题。如果最大每日剂量包括每日140mg以上量的钠,必须标出警告。如果所标注的产品的最大每日剂量中所存在钠的量大于140mg时,用于口服摄取的OTC药品的标签应当包含标题为“警告”(“Warning”)的下列语句(或者如果与其他警告语句出现时为“Warnings”):“如果您[in bold type][bullet]¹需要限制含钠的饮食时,在使用前咨询医生”。本文所述的本发明的一个优点是不需要这种警告。需要注意的是,140mg/天的总钠量可以分为多次给药提供。例如,实施例2公开了一种包含256.27mg布洛芬钠的片剂。这相当于200mg布洛芬的剂量。由于使用了仅包含少量钠的赋形剂,实施例2的单个片剂或胶囊形片剂提供约23mg/剂量单元的钠量。服用这种片剂时,个体可以服用6单位剂量,这仍然低于1200mg/天的最大每日所允许的OTC布洛芬剂量,并低于140mg/天的钠阈值。需要注意的是,根据本发明,在本发明的组合物可以存在少量的其他钠,例如实施例2的月桂硫酸钠(SLS)。但是,本发明的组合物仍然提供了小于140mg/天的总钠量。

[0055] 制药工业使用各种方法配制片剂中药物。至于用于制片的各成分或各成分的亚组的制备,本文所述的本发明的组合物的优选方法是滚压(roller compaction)。在具有所有益处的同时,制粒方法可以提供例如改善物质流动行为和含量均一性,滚压为潮湿、溶剂或热(干燥)敏感性化合物提供了超越湿法制粒的独特优点。在滚压中,向两个反向旋转的滚筒中加入粉末,由于摩擦,反向旋转的滚筒会把粉末引入到滚筒之间并压制粉末。滚压表面上看似一种简单的方法,但是由于很多物质性质和机械变量,其基本机制是复杂的,所述物质性质和机械变量涉及例如物质流动性、抗滚筒表面的摩擦、可压性、压片能力、弹性、透气性、滚筒表面、滚筒大小、滚筒压力、滚筒缝隙、滚筒速度、进料方法和条件(重力或螺旋、螺旋方式、真空与否)和进料压。实际上,滚压制备和方法的进步仍然极大地依赖于经验、试验与误差以及实验的设计。显然需要发展滚压产品的工艺开发和扩大规模的方法,其基于对基本原理的了解但也可用于实际应用。

[0056] 在滚压法中一般有三种可控参数:滚筒压力、滚筒缝隙(或者,当没有缝隙控制时,则为可以通过进料螺旋速度控制的带(ribbon)厚度和滚筒速度。由于粉末混合物进入带中压为一体是在滚压期间粉末中机械刺激(正常应力和切应力)的结果,可以通过检验它们与正常(压片)应力和切应力的关系来研究所有的参数。

[0057] 保护片剂的基本特征的使本发明的片剂形成所需形状的任何方法都在本发明的范围内。

[0058] 在制备片剂组合物期间片剂组分的混合和研磨可以通过导致所述组合物混合变成基本均匀的任何方法来完成。

[0059] 一旦制成片剂组合物,它们可以成各种形状。在优选的实施方案中,所述片剂组合物压成一定形状。该方法可以包括将所述片剂组合物放入模具中,并向该组合物施加压力以使该组合物变成与该组合物接触的模具的表面的形状。在最常用的压片中可调节的参数可以极大地影响本文所述的本发明所关注的片剂的极限强度和稳定性。这些参数包括所制形状、预压强度、压片力、转头(turret)速度是可调节的,并影响片剂硬度和芯缺陷,包括制成芯的原始颗粒的粘辊(picking)和粘附力。

[0060] 与其他布洛芬钠剂型相比,所述布洛芬钠的制剂的一个优点是,用布洛芬钠配制能够形成具有较低钠量的布洛芬钠芯,并且还提供显示改善的物理稳定性、较高的芯硬度和较高的芯强度的片剂,并配合优良的溶解性和生物利用度性质。本发明的布洛芬钠组合

物的另一个优点是,当前在市场上销售的布洛芬制剂包含难溶性酸形式的活性成分。本发明的布洛芬钠芯和组合物的另一个优点是提供具有必要的稳定性和溶解性(包括例如所需的 T_{max})的稳定的包衣片剂/胶囊形片剂。除了其他最佳的参数外,本发明的布洛芬钠组合物具有改善的 T_{max} 。

[0061] 根据一个实施方案,提供一种包含芯的药物组合物,所述芯包含布洛芬钠,所述组合物具有较低的钠量。在本发明的全文中,短语“片芯”是指没有糖或膜包衣的片剂或胶囊形片剂。

[0062] 根据一个实施方案,提供片剂或胶囊形片剂形式的药物组合物,还包含至少一层包衣。

[0063] 根据一个实施方案,提供一种包含芯的药物组合物,所述芯包含布洛芬钠,所述组合物中布洛芬钠与总钠量的比率是约11:1。所述药物组合物还包含包衣的芯,所述芯包含布洛芬钠,所述包衣的芯具有小于23mg/剂量单元的钠量。还提供药物组合物,其中通过服用两颗所述芯的人获得的布洛芬的 T_{max} 是约40分钟或更小。

[0064] 根据一个实施方案,提供药物组合物,其中所述芯还包含至少一种粘合剂。

[0065] 根据一个实施方案,所述组合物包含至少一种粘合剂。适当的粘合剂的例子是糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖和乳糖,己糖类例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇,水解或酶分解性淀粉例如麦芽糖糊精,环糊精例如 α -和 γ -环糊精及其组合。

[0066] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂是以二水合物的形式存在的。在本发明的全文中,短语“水合布洛芬钠”包含布洛芬钠的所有水合物,包括二水合布洛芬钠、外消旋布洛芬的钠盐,以及对映体S(+)-布洛芬和R(-)-布洛芬的钠盐和这些对映体的混合物的钠盐。优选使用S(+)-水合布洛芬钠,特别是外消旋水合布洛芬钠。根据一个实施方案,所述水合布洛芬钠是二水合布洛芬钠。

[0067] 根据另一个实施方案,可以向本发明的芯和相应的组合物中加入布洛芬的其他盐形式。典型的例子包括但不限于,布洛芬钙、布洛芬钾、布洛芬赖氨酸盐、布洛芬精氨酸盐、布洛芬的碳酸盐、磷酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氧化物、氢氧化物、柠檬酸盐、酒石酸盐、乙酸盐或丙酸盐,特别是碱式钠盐、柠檬酸三钠盐、酒石酸二钠盐、酒石酸二钾盐、氧化镁、氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钙、碳酸镁、碳酸钙、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸三钠、磷酸三钾、磷酸三钙、乙酸钠、乙酸钾、丙酸钠等,碱式氨基酸例如赖氨酸和精氨酸,及其组合。

[0068] 根据一个实施方案,提供pH 6.0-8.0的无碳酸盐的芯和相应的组合物。所述芯和组合物导致在酸性介质中形成显著超饱和的溶液,这有助于快速再吸收。与已知的布洛芬药物相比,因此本发明在作用位点达到更快速有效的血液水平和浓度,因此使镇痛作用加速起效,并在作用位点更快地达到最大血液水平和浓度。通过很多的体内研究已经证实,常规的布洛芬制剂仅在施用后约1.5小时才能达到最大血液水平。相对与比,使用本发明的片剂在约35分钟后就已达达到最大血液水平,而不崩解。因此本发明的片剂允许特别快速地治疗疼痛,并减小患者服用另外的片剂而导致镇痛作用起效过慢的危险。

[0069] 根据一个实施方案,基于所述药物组合物的重量,所述布洛芬钠片剂包含以50-99.9%重量的量存在的二水合布洛芬钠。

[0070] 根据一个实施方案,基于所述药物组合物的重量,所述布洛芬钠片剂包含以60-

90%重量的量存在的二水合布洛芬钠。

[0071] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂还包含一种或多种其他赋形剂或填充剂。所述药物组合物是包衣片剂或包衣胶囊形片剂的形式,所述药学可接受的组合物的水溶液的pH范围是6.0-8.0。

[0072] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂还包含一种或多种药学可接受的赋形剂,基于所述药物组合物,所述赋形剂是以10-50%重量的量存在的。优选使用水溶性的赋形剂。优选的适当的赋形剂的例子是糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖和乳糖,己糖类例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇,水解或酶分解性淀粉例如麦芽糖糊精,环糊精例如 α -和 γ -环糊精,非交联(水溶性)聚乙烯吡咯烷酮,聚乙烯醇类,聚乙二醇类,聚丙二醇类,有机或无机酸的碱金属盐类、碱土金属盐类和铵盐,特别是钠、钾、镁和钙盐例如氯化钠、氯化钾、氯化镁、硫酸钠、硫酸钾、硫酸镁、二柠檬酸三镁、二柠檬酸三钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、磷酸氢钙等。特别优选的赋形剂是己糖类例如山梨醇和甘露醇、非交联聚乙烯吡咯烷酮、麦芽糖糊精和氯化钠,特别是水溶性非交联聚乙烯吡咯烷酮,其显然也适合延迟布洛芬在胃中的沉淀。

[0073] 根据一个实施方案,所述药物组合物包含包衣的芯,其具有至少一种包衣,包括糖或膜包衣,其中任何常规的糖和膜包衣材料基本上都适合作为包衣材料。所述包衣的厚度并不关键;但是,基于所述片剂芯的重量,所述包衣的比例仅是约1-10%重量,包括约3-6%重量。在实施例中可以发现适当和示例性的包衣和包衣材料。

[0074] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂/胶囊形片剂具有大于30N的硬度。

[0075] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂/胶囊形片剂具有大于40N的硬度。

[0076] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂/胶囊形片剂具有大于80N的硬度。

[0077] 根据一个实施方案,所述布洛芬钠片剂/胶囊形片剂具有大于90N的硬度。

[0078] 所述片剂也可以用快速溶解的水溶性聚合膜包衣来包被。膜包衣是指通常通过喷雾技术将薄的、均匀的,典型地为聚合性膜沉积到底物上。膜包衣法的优点包括最终剂型的增重最小,减少操作时间以及改善对破碎的抵抗力。任选地,所述包衣组合物包含调味剂,以掩蔽活性成分的味道和气味。此外,抛光剂例如巴西棕榈蜡可以用作包衣过程的一部分。普通技术人员将会进一步意识到,可以加入或替换其他包衣材料,以配制本文所关注的组合物。此外,膜包衣法以外的方法都是本文关注的。

实施例

[0079] 实施例1

[0080] 下面是本发明人关注的制剂的实施方案。布洛芬钠片剂,200mg是圆形的,米色(beige)膜包衣片剂,用黑墨铭印,每剂量单元包含256.25mg的二水合布洛芬钠(相当于200mg剂量的布洛芬)。

[0081] 表1概述了一种布洛芬钠片剂药品的组成和赋形剂在该制剂中的功能。

[0082] 表1:布洛芬钠片剂药品的组成

[0083]

成分	等级/性质 标准	单位剂量 (mg/du)	功能
二水合布洛芬钠	N/A	256.25	活性成分
胶体二氧化硅	NF	5.00	助流剂, 粘合剂
甘露醇	USP	129	粘合剂, 稀释剂
微晶纤维素	NF	39.6	粘合剂、崩解剂、润滑剂、 稀释剂
月桂硫酸钠	NF	0.500	润滑剂、润湿剂
膜包衣材料(包含羟丙甲 纤维素、交聚维酮和聚乙 二醇)	N/A	15.8	美容用片剂的膜包衣
乙酰氨基磺酸钾	NF	0.0290	甜味剂
三氯蔗糖(sucralose)	NF	0.0900	甜味剂
香料(包含乙醇和丙二醇)	N/A	0.229	调味剂
巴西棕榈蜡	NF	0.0425	抛光剂
Opacode 黑墨	N/A	0.09	铭印
纯净水	USP	N/A ^a	包衣分散剂
异丙醇	USP	N/A ^a	墨溶剂
合计:		446	

[0084] a. 在操作期间基本除去

[0085] 实施例2

[0086] 在表2中概述了包含乳糖的包衣的200mg剂量的布洛芬钠胶囊形片剂的另一种组成和赋形剂在该制剂中的功能。布洛芬钠片剂, 200mg 是圆形的, 米色膜包衣片剂, 用黑墨铭印, 每剂量单元包含256.27mg 的二水合布洛芬钠(相当于200mg剂量的布洛芬)。

[0087] 表2: 布洛芬钠片剂药品的组成

[0088]

成分	等级/性质标准	单位剂量 (mg/du)	功能
二水合布洛芬钠	N/A	256.27	活性成分
胶体二氧化硅	NF	3.63	助流剂, 粘合剂
甘露醇	USP	66.1	粘合剂, 稀释剂
Fast Flo 乳糖	NF	85.0	粘合剂, 稀释剂
月桂硫酸钠	NF	2.00	润滑剂、润湿剂
硬脂酸		2.00	润滑剂
膜包衣材料 (包含羟丙甲纤维素、滑石和聚乙二醇)	N/A	14.6	美容用片剂的膜包衣
乙酰氨基磺酸钾	NF	0.029	甜味剂
三氯蔗糖	NF	0.090	甜味剂
香料	N/A	0.229	调味剂
巴西棕榈蜡	NF	0.0425	抛光剂
纯净水	USP	N/A ^a	包衣分散剂
合计:		430	

[0089] a. 在操作期间基本除去

[0090] 实施例3

[0091] 下列的实施例1是本发明人关注的较大规模批次制剂的实施方案。用约1.5百万片的片剂的代表性批次大小来制造一批布洛芬钠片剂。

[0092] 布洛芬钠的制备方法包括7个单元操作: 称取、混合、滚压/碾磨、混合、压片、包衣/抛光和铭印。在制药中分别对各单位操作的组分称重。

[0093] 通过将过筛的二水合布洛芬钠、甘露醇和胶体二氧化硅混合并铺放于箱中来制备各布洛芬钠预混合物。将箱中的内容物混合至均匀。然后用配有集合磨的滚压机将该混合物滚压并研磨成颗粒。在滚压步骤后, 将微晶纤维素、甘露醇、胶体二氧化硅和月桂硫酸钠过筛, 并加入到所述箱中形成压片混合物。将箱中的内容物混合至均匀。在旋转压片机上将所述压片混合物压成片剂。在制片时, 进行下列的过程中试验: 平均重量(421-439mg, 目标430mg) 和平均硬度。在整个压片阶段中进行过程中试验(平均重量和平均硬度), 以确保所制备的片剂芯的质量。在压片后, 用甜的膜包衣包被所述芯, 并在膜包衣机中使用巴西棕榈蜡抛光。

[0094] 表3: 布洛芬钠片剂(200mg IBU)的代表性批次组成

[0095]

成分	kg/批	kg/箱 ^a
颗粒		
二水合布洛芬钠	400.00	200.00 ^b
甘露醇	31.20	15.6 ^c
胶体二氧化硅	4.68	2.34 ^d
甘露醇	72.0	36.0 ^e
压片混合物^f		
布洛芬钠颗粒	507.89	253.95
甘露醇	97.56	48.78
微晶纤维素	61.86	30.93
胶体二氧化硅	3.12	1.56
月桂硫酸钠	0.78	0.39
膜包衣^g		
成分	kg/批 ^h	
膜包衣材料(包括羟丙甲纤维素、交聚维酮和聚乙二醇)	27.04	
乙酰氨基磺酸钾	0.050	
香料(包含乙醇和丙二醇)	0.393	
纯净水	110.6 ⁱ	
三氯蔗糖	0.155	
抛光		
成分	kg/批	kg/箱 ^a
巴西棕榈蜡	0.060	0.030
铭印		
成分	kg/批	
墨	3.00 ^j	
异丙醇	3.00 ^{i,j,k}	

[0096] a. 两箱的物质构成了一批次。

[0097] b. 二水合布洛芬钠应当分成50.0kg的部分(4份)

[0098] c. 甘露醇应当分成5.20kg的三部分,用于甘露醇/胶体二氧化硅混合物中。

[0099] d. 胶体二氧化硅应当分成0.78kg的三部分,用于甘露醇/胶体二氧化硅混合物中。

[0100] e. 甘露醇应当分成12.0kg的的三部分。

[0101] f. 如果制粒的收率(%理论收率)在特定范围(97.0-102.0%)以外,所述压片混合物组分则基于实际收率来计算。

[0102] g. 制备过量的包衣混悬液,以允许priming of lines(to allow for priming of lines);包衣混悬液是20%的固体。

[0103] h. 制备一槽的膜包衣溶液,来包被该批次(2箱)。

[0104] i. 不出现在最终的剂型中,在制备期间基本除去。

[0105] j. 制片过程中配有过量的油墨和醇,各量包括在过程中不使用的过剩量。

[0106] k. 如果需要,醇可以用于使墨变薄。

[0107] 实施例4

[0108] 下列的实施例3是本发明人关注的较大规模批次制剂的实施方案。用约1百万片的片剂的代表性批次大小来制造一批包含乳糖的包衣布洛芬钠片剂。

[0109] 表4:布洛芬钠片剂(200mg IBU)的代表性批次组成

[0110]

<u>成分</u>	<u>kg/批</u>
制粒	
二水合布洛芬钠	174.0
甘露醇	44.9
胶体二氧化硅	1.1
压片混合物	
布洛芬钠颗粒	220.0
乳糖	57.7
胶体二氧化硅	1.4
月桂硫酸钠	1.4
硬脂酸	1.4
膜包衣	
<u>成分</u>	<u>g/批</u>
芯	12,000
膜包衣材料(包括羟丙甲纤维素、滑石和聚乙二醇)	598.1
乙酰氨基磺酸钾	1.19
香料	9.38
纯净水 ¹	3,481.9
三氯蔗糖	3.69
抛光	
巴西棕榈蜡	1.258

[0111] 1.不出现在最终的剂型中,在制备期间基本除去

[0112] 实施例5

[0113] 用概述于表5中的下列包衣系统制备用于片剂和胶囊形片剂产品的包衣布洛芬钠芯的其他例子。

[0114] 表5.在工艺开发期间使用的用于布洛芬钠片剂/胶囊形片剂芯 的包衣系统

[0115]

包衣系统	成分的定性列举
C1	羟丙甲纤维素 6cP 羟丙甲纤维素 3cP 二氧化钛 滑石 聚乙二醇 8000 聚乙二醇 400 氧化铁
C2	羟丙甲纤维素 羟丙基纤维素 甘油 二氧化钛 氧化铁
C3	羟丙甲纤维素 交聚维酮 聚乙二醇 中链甘油三酯 二氧化钛 氧化铁
C4	羟丙甲纤维素 交聚维酮 聚乙二醇 中链甘油三酯 二氧化钛 氧化铁

[0116] 实施例6

[0117] 制备方法和过程控制的描述

[0118] 制备布洛芬钠片剂200mg的流程图如图1所示。

[0119] 实施例7

[0120] 下列制备方法描述了布洛芬钠片剂200mg的制备方法中的步骤。制备方法

[0121] 下列制备方法描述了药品布洛芬钠片剂200mg的制备方法中的步骤。

[0122] 称取

[0123] 称取所示量的各组分并放置于分离的、适当标记的容器。

[0124] 混合(布洛芬钠预混合)

[0125] 在箱式混合器中进行制粒混合物的混合。一批次包括10箱。下列方法用于填充各箱：

[0126] 1) 甘露醇和胶体二氧化硅的精混合。

[0127] 2) 通过#20目筛将所有成分过筛到适当的容器中,保持所有成分分离。

[0128] 3) 通过交替加入二水合布洛芬钠、甘露醇和甘露醇/胶体二氧化硅混合物部分来向箱中放入各物质,直至所有物质都放入所述箱中。

[0129] 将各物质以 $17\text{rpm} \pm 1\text{rpm}$ 混合3-15分钟。对10个箱分别重复混合步骤。

[0130] 滚压/碾磨

[0131] 从混合过程中使用的箱中直接将所述预混合物进料到滚压机中。维持表6中所列的滚压参数来产生可接受的带。

[0132] 表6:滚压参数

[0133]

参数	范围
压力 (kN/cm)	2.0-6.0
滚压缝隙 (mm)	2.0-4.5

[0134] 在滚压后,用配有1.5mm筛的整合振动磨来处理带。将碾磨后的物质收集到适当的容器中。

[0135] 混合(压片混合物)

[0136] 在箱式混合器中进行压片混合物的混合,以用于各箱的等量制粒。下列方法用于填充各箱:

[0137] 1) 使用适当的容器,将胶体二氧化硅和微晶纤维素混合。

[0138] 2) 通过#20目筛将胶体二氧化硅/微晶纤维素混合物、月桂硫酸钠和甘露醇过筛。

[0139] 3) 向箱中的布洛芬钠颗粒中加入过筛后的胶体二氧化硅/微晶纤维素混合物、月桂硫酸钠和甘露醇。

[0140] 将各物质以 $17\text{rpm} \pm 1\text{rpm}$ 混合9-18分钟。

[0141] 对构成1批次的10箱的每一箱分别重复该方法。

[0142] 压片

[0143] 使用配有圆形或囊型工具的旋转压片机,将所述压片混合物压成胶囊形片剂芯。测定平均重量,以确保含量均匀。通过调节填充深度来校正目标重量的差异。测定平均硬度来确保芯的性能和坚固性。在通过除尘器和金属检测器后将片剂收集到适当的储藏容器中。包衣布洛芬钠片剂和胶囊形片剂的示例性压片参数概述于表7和8。需要注意的是,根据本发明可以有效地使用更宽范围的压片参数。

[0144] 表7.布洛芬钠片剂压片数据

[0145]

	目标 (三尖)	目标 (单尖)	优选范围 (三 尖)	优选范围 (单 尖)
预压片 (kN)	4.2-4.9	1.5	2.0-6.3	1.0-1.9
主压力 (kN)	40	14	26-48	12-20
转头速度 (Turret speed) (rpm)	20	20	10-20	10-30

[0146] 表8.布洛芬钠胶囊形片剂压片数据

	目标 (单尖)	优选范围 (单尖)
[0147] 预压片 (kN)	1.5	1.1-1.8
主压力 (kN)	17	10-21
转头速度 (rpm)	20	10-20

[0148] 代表性的布洛芬钠片剂和胶囊形片剂的压力和硬度数据概述于表 9-13中。

[0149] 表9.过程中的重量、厚度、硬度- 实施例2的批次

时间 点	实际时间 (hh: mm)	10 颗片剂芯的平均值		
		重量, g	硬度, N ^a	厚度, mm ^a
1	16: 01	0.4117	29.4	5.5499
2	16: 05	0.4046	35.0	5.49148
3	16: 23	0.4174	43.4	5.6007
4	16: 25	0.4142	32.9	5.58038
[0150] 5	16: 40	0.4182	44.8	5.59308
6	16: 42	0.415	30.1	5.57784
7	16: 59	0.415	51.1	5.59054
8	17: 01	0.4133	42.7	5.56006
平均值		0.4144	38.7	5.5680
SD		0.0022	7.9	0.0353
%RSD		0.5	20.4	0.6

[0151] a. 将硬度由scu换算为N, 将厚度由in换算为mm。

[0152] 表10.过程中的重量、厚度、硬度- 实施例2的批次

时间 点	实际时 间 (hh: mm)	10 颗片剂芯的平均值		
		重量, g	硬度, N ^a	厚度, mm ^a
1	14: 46	0.4121	37.1	6.02463
2	14: 43	0.4129	32.9	6.03809
3	15: 00	0.4146	37.8	5.97408
4	15: 04	0.4182	35.0	5.99796
[0153] 5	15: 16	0.4128	38.5	5.95554
6	15: 19	0.4151	37.8	5.97484
7	15: 31	0.4127	46.2	5.94716
8	15: 34	0.4169	35.0	6.00380
平均值		0.4137	37.6	5.5661
SD		0.0042	4.0	0.0173
%RSD		1.0	10.6	0.3

[0154] a.将硬度由scu换算为N,将厚度由in换算为mm。

[0155] 表11. 实施例15a-c的片剂芯的过程中片剂统计值

[0156]

批次	实施例 15a ^a			实施例 15b ^a			实施例 15c ^a		
	重量 (g)	硬度 (N)	厚度 (mm)	重量 (g)	硬度 (N)	厚度 (mm)	重量 (g)	硬度 (N)	厚度 (mm)
最小	4.44	90.4	5.93	4.44	89.9	5.94	4.44	84.1	5.95
最大	4.57	112.8	6.04	4.53	105.8	6.02	4.54	97.4	6.00
平均值	4.49	101.7	5.98	4.48	96.6	5.97	4.47	90.6	5.98
St Dev	0.04	5.3	0.03	0.03	5.6	0.03	0.03	3.7	0.02
%RSD	0.86	5.2	0.55	0.71	5.8	0.50	0.64	4.0	0.27

[0157] a.将硬度由scu换算为N,将厚度由in换算为mm。

[0158] 表12. 实施例3的片剂芯堆的过程中平均硬度的平均统计值

10 颗片剂芯堆为平均 80-200 N,			
片剂类型 (统计值)	堆 1	堆 2	堆 3
最小	93	96	99
最大	108	106	108
平均值	100	102	103
%RSD	3.58	2.26	1.99

[0160] 表13. 实施例3的片剂芯堆的过程中平均硬度的平均统计值

10 颗胶囊形片剂芯堆为平均 90-200 N			
胶囊形片剂 类型 (统计 值)	堆 1	堆 2	堆 3
最小	108	109	108
最大	118	120	121
平均值	114	114	114
%RSD	1.89	1.78	2.13

[0162] 混悬液的制备

[0163] 1) 向水中加入着色的膜包衣材料,并混合至少30分钟。

[0164] 2) 向该混悬液中加入甜味剂和一种或多种调味剂,并继续混合 至少15分钟。

[0165] 膜包衣

[0166] 1) 将一定量的胶囊形片剂或片剂芯转移到适当形状的包衣锅 中。使用制备好的包衣系统,将计算量的混悬液应用于胶囊形片剂或 片剂床。

[0167] 在完成包衣混悬液的施用后,将通过目筛筛选的巴西棕榈蜡应用 于胶囊形片剂

或片剂床。

[0168] 2) 翻倒胶囊形片剂或片剂以分散巴西棕榈蜡。

[0169] 3) 将胶囊形片剂或片剂从包衣机中倒入适当的容器中。

[0170] 铭印

[0171] 使用平版印片机,以产生可接受的铭印质量的速度,用黑墨在一侧铭印胶囊形片剂或片剂,如果需要用异丙醇稀释。

[0172] 包装

[0173] 通过常规技术包装片剂或胶囊形片剂。

[0174] 实施例8

[0175] 实施例1的布洛芬钠包衣片的脆碎性数据

[0176] 所述布洛芬钠组合物的稳定性和溶解性研究概述于图5-12中。

[0177] 实施例9

[0178] 实施例15(a)的包衣布洛芬钠包被的组合物的脆碎性数据概述于表14中。包含乳糖的布洛芬钠批次的示例性的块脆碎性数据是0.47%。在一定旋转后,根据USP<1216>片剂脆碎性试验来检测脆碎性。

[0179] 表14. 实施例15(a)的脆碎性和崩解数据

[0180] 来自15(a)的3个制剂堆的脆碎性和崩解性

样品	在 100 旋转后的脆碎性	在 500 旋转后的脆碎性	崩解时间(分钟)
1R	0.13%	0.54%	4.42
1L	0.11%	0.55%	4.73
2R	0.13%	0.50%	4.31
2L	0.11%	0.57%	4.97
3R	0.13%	0.58%	4.28
3L	0.08%	0.50%	4.84
4R	0.02%	0.53%	4.23
5R	0.11%	0.63%	3.68
6R	0.11%	0.49%	4.78
6L	0.13%	0.51%	5.11
7R	0.10%	0.53%	5.04
7L	0.06%	0.55%	5.48
8R	0.14%	0.58%	4.91
8L	0.22%	0.52%	5.16
9R	0.18%	0.27%	4.94
9L	0.16%	0.59%	NA
10R	0.16%	0.60%	4.76
10L	0.19%	0.57%	NA
11R	0.13%	0.49%	4.70
11L	0.12%	0.52%	NA
12R	0.14%	0.52%	5.07
12L	0.16%	0.54%	NA

[0181] 实施例10

[0182] 比较布洛芬钠原型片剂吸收的初步研究

[0183] 该初步研究评估了三种不同的布洛芬钠原型片剂与当前市售的布洛芬产品(下称“参照标准”)相比的吸收性质。

[0184] 该研究的目的是比较布洛芬钠原型片剂与参照标准的布洛芬吸收的速率和程度(高达6小时)。

[0185] 所有的研究设计和计划描述

[0186] 这是一种单剂量、随机、标签公开的在患者中进行的四路交换研究。计划将16名健康的男性和女性受试者(各性别约等数量)登记,以确保至少12名受试者完成该研究。将受试者随机分到4个给药序列的1个中,并在各研究期中在整夜禁食后接受400mg剂量的各布洛芬制剂。各研究期的给药间隔至少48小时。在分别4个研究期中,在6小时中从各受试者中收集18种血样(各3mL)到肝素钠管中用于消旋布洛芬的分析。在研究期间从各受试者中抽取总共约216mL的血液(不包括安全性和妊娠评价所需的约30mL血液)。在研究期间受

试者都居于所在地。

[0188] 所研究产品的鉴定

[0189] 表15(a)-15(c)列出了用于该生物研究的原型I-III。

[0190] 表15(a):制剂I

[0191] 将该原型制成圆形的棕色片剂。所述芯的未包衣重量是450mg。

[0192]

滚压	
组分名称	mg/片
布洛芬钠	256.25
二氧化硅胶体	1.63
甘露醇	66.12
压片混合物	
组分名称	mg/片
硬脂酸	2.0
微晶纤维素	60.0
二氧化硅胶体	2.0
月桂硫酸钠	2.0
甘露醇	60.0
包衣	
组分名称	mg/片
膜包衣材料(包含羟丙甲纤维素,聚乙二醇和着色剂)	15.75
纯净水USP	N/A
巴西棕榈蜡#1	0.0425
乙酰氨基磺酸钾	0.029
三氯蔗糖微粒化粉末	0.090
调味剂(包含乙醇、天然和人造香料以及丙二醇)	0.229

[0193] 表15(b):制剂II

[0194] 将该原型制成圆形的棕色片剂。所述芯的未包衣重量是450mg。

[0195]

滚压	
组分名称	mg/片
布洛芬钠	256.25
二氧化硅胶体	1.63
甘露醇	66.12
压片混合物	
组分名称	mg/片
硬脂酸	2.0
微晶纤维素	30.0
二氧化硅胶体	2.0
月桂硫酸钠	2.0
甘露醇	90.0
包衣	
组分名称	mg/片
膜包衣材料(包含羟丙甲纤维素, 聚乙二醇和着色剂)	15.75
纯净水 USP	N/A
巴西棕榈蜡 #1	0.0425
乙酰氨基磺酸钾	0.029
三氯蔗糖微粒化粉末	0.090
调味剂(包含乙醇、天然和人造香料以及丙二醇)	0.229

[0196] 表15(c):制剂III

[0197] 将该制剂III制成圆形的棕色片剂。所述片的未包衣重量是450mg。

[0198]

滚压	
组分名称	mg/du
布洛芬钠	256.25
二氧化硅胶体	1.63
甘露醇	59.64
交聚维酮	6.48
压片混合物	
组分名称	mg/du
硬脂酸	2.0
微晶纤维素	58.74
二氧化硅胶体	2.0
月桂硫酸钠	2.0
甘露醇	58.74
交聚维酮	2.52
包衣	
组分名称	mg/du
膜包衣材料(包含羟丙甲纤维素, 聚乙二醇和着色剂)	15.75
纯净水 USP	N/A
巴西棕榈蜡 #1	0.0425
乙酰氨基磺酸钾	0.029
三氯蔗糖微粒化粉末	0.090
调味剂(包含乙醇、天然和人造香料以及丙二醇)	0.229

- [0199] • 治疗A: 2x布洛芬钠256mg原型片剂I (相当于400mg布洛芬), 在0小时;
- [0200] • 治疗B: 2x布洛芬钠256mg原型片剂II (相当于400mg布洛芬), 在0小时;
- [0201] • 治疗C: 2x布洛芬钠256mg原型片剂III (相当于400mg布洛芬), 在0小时;
- [0202] • 治疗D, 参照品: 2x参照标准200mg (总剂量=400mg), 在0小时。
- [0203] 在禁食条件下施用所有治疗物。
- [0204] 所施用的治疗物
- [0205] 表16: 研究的药物

[0206]

药物	每单位	每剂量
布洛芬钠原型片剂 I	布洛芬钠 256 mg (相当于布洛芬 200 mg)	2 片, 口服
布洛芬钠原型片剂 II	布洛芬钠 256 mg (相当于布洛芬 200 mg)	2 片, 口服
布洛芬钠原型片剂 III	布洛芬钠 256 mg (相当于布洛芬 200 mg)	2 片, 口服
参照标准	溶解后的布洛芬 200 mg	2 个液体胶囊, 口服

[0207] 生物分析方法

[0208] 使用高效液相色谱与串联的质谱仪/质谱仪 (HPLC MS/MS) 检测的 确认方法来分析血浆样品的外消旋IBU。

[0209] 得出下列PK参数: AUCL、 C_{max} 、Ln AUCL、Ln C_{max} 、 T_{max} 、 T_{mec} (达到6.4mcg/mL的血浆浓度的时间), T_{20} (达到20mcg/mL的血浆浓度 的时间) 和 T_{lag} (施用药物和开始吸收之间的时间延迟)。

[0210] 药代动力学比较

[0211] 评价下列比较对:

[0212] • 布洛芬钠原型片剂I (治疗A) vs. 参照标准 (治疗D)

[0213] • 布洛芬钠原型片剂II (治疗B) vs. 参照标准 (治疗D)

[0214] • 布洛芬钠原型片剂III (治疗C) vs. 参照标准 (治疗D)

[0215] 统计分析

[0216] 使用方差分析 (ANOVA) 来分析皆log转换和未转换的AUCL和 C_{max} 数据的治疗物之间的差异, 分析性别、受试者 (性别)、时间、治疗物 以及性别与治疗物相互作用的效应。如果显著 (在0.10水平), 在最终 的模型中保留性别与治疗物的相互作用。使用受试者 (性别) 作为误差 条件 (error term) 来检测性别效应, 并使用连续 (1型) 的平方和。

[0217] 23-44岁的总共17名受试者 (8 (47%) 名男性和9 (53%) 名女性) 加入该研究。人群的平均年龄和体重指数是30.6岁 (范围为23-44岁) 和24.3kg/m² (范围为20.0-28.0kg/m²)。11名 (64.7%) 受试者是 白人, 3名 (17.7%) 黑人, 2名 (11.8%) 亚洲人, 1名 (4.9%) 分类为“其 他”人种。8名 (47.1%) 受试者是西班牙裔。

[0218] 药代动力学结果

[0219] 在各取样时间的受试者个体浓度数据, 以及在各取样时间的布洛 芬血浆浓度的概括分析如下图2 (线性标度) 和图3 (半对数标度) 所示。在给药后高达2小时的平均血浆浓度曲线 (线性标度) 如图4所示。

[0220] 药代动力学数据

[0221] 关键结果概述于下表17中。三种原型的每一个在布洛芬吸收高达 6小时的程度 (AUCL) 和速率 (C_{max}) 方面都与参照标准是生物上等效的, 受试vs参照制剂的各比例的置信区间都良好地包含在预定范围 (75.0-133.3%) 内, 以及生物等效的常规范围 (80-125%) 内。三种制剂 都吸收迅速 (图4), 并平均在40分钟内达到它们各自的峰浓度 (T_{max}), 相对于

显示平均 T_{max} 为约52分钟的参照标准更快一些。这三种原型在 给药12分钟内达到 T_{mec} (达到6.4mcg/mL的血浆浓度的时间),并在 给药18.2分钟内达到 T_{20} (达到20mcg/mL的血浆浓度的时间),都快 于参照标准各自的约22分钟和29分钟的时间。

[0222] 总之,原型II制剂显示了最快的PK性质,在最短的时间内达到 相关的血浆浓度阈值 (T_{max} 、 T_{mec} 和 T_{20}),以及最高的 C_{max} ;然而,其他两 种原型的PK性质也是有希望的,并与原型II的PK性质类似。

[0223] 关键结果概述于下表17中。

[0224] 表17:结果的综述-IBU药代动力学参数(平均值,标准差和90%置信区间)

[0225]

治疗物	AUCL (mcg. h/mL)	C_{max} (mcg/mL)	T_{max} (分钟)	T_{mec} (分钟)	T_{20} (分钟)
A: IBU 原型 I	125.80 (21.5)	47.41 (8.6)	38.75 (10.8)	11.36 (4.3)	17.74 (6.4)
B: IBU 原型 II	123.98 (20.0)	49.58 (7.8)	32.76 (6.1)	10.77 (4.4)	16.31 (5.0)
C: IBU 原型 III	123.44 (16.5)	47.06 (9.0)	36.70 (12.3)	11.72 (5.3)	18.16 (7.6)
D: 参照标准	121.52 (18.8)	47.61 (8.9)	52.36 (16.7)	22.18 (8.5)	28.94 (12.6)
A/D 比 [^] (%)	103.26	99.73			

[0226] 表17:结果的综述-IBU药代动力学参数(平均值,标准差和90%置信区间)

[0227]

90% CI [^]	100.7-105.9	93.0-106.9			
B/D 比 [^] (%)	101.93	104.62			
90% CI [^]	99.4-104.6	97.6-112.2			
C/D 比 [^] (%)	101.87	98.74			
90% CI [^]	99.3-104.5	92.1-105.8			

[0228] [^]基于拟合的log-转换参数。

[0229] 注意:各制剂包含与400mg布洛芬等摩尔量的量。

[0230] 总的药代动力学结论

[0231] 三种原型在布洛芬吸收高达6小时的程度(AUC)和速率(C_{max})方面 都与参照标准是生物上等效的。受试vs参照制剂的各比例的置信区间 都良好地包含在生物等效的确定范围(80-125%)内。所有三种原型制剂 平均都快速吸收, T_{max} 值在给药后40分钟内。

[0232] 讨论和总结论

[0233] 该初步研究比较了三种原型布洛芬钠制剂和参照标准的布洛芬吸 收的速率和程度。确定了三种原型在AUCL和 C_{max} 方面与参照标准是生 物等效的,三种原型都会快速吸收,达到峰血浆浓度的时间(T_{max}) 在给 药40分钟内。此外,与参照标准相比,这三种布洛芬钠原 型的达到峰 血浆浓度的时间(T_{max}),降低有效血浆浓度的时间(T_{mec})和达到20 mcg/mL的血浆浓度的时间(T_{20}) 都更快。

[0234] 这些数据与早前的PK研究相符,所述PK研究将另一种布洛芬钠 产品与参照标准、

布洛芬赖氨酸盐和常规的布洛芬的吸收性质进行了比较,这表明布洛芬钠在 C_{max} 和AUC方面与参照标准和布洛芬赖氨酸盐是生物等效的,但 T_{max} 稍微快点。此外,该研究发现,布洛芬钠的AUC与常规布洛芬是生物等效的,但吸收更快(C_{max} 更高, T_{max} 更快)。由于与标准布洛芬片剂相比布洛芬钠的另一制剂也提供了更快起效的镇痛作用,这些数据提示,与标准布洛芬片剂相比,在该研究中试验的布洛芬钠片剂提供了更快起效的镇痛作用,而且至少与参照标准一样快。

[0235] 在该初步研究中评价的三种布洛芬钠原型制剂和参照标准都是良好耐受的。

[0236] 本文所述的具体实施方案并不是限制本发明的范围。的确,由前文描述和附图,本文所述的那些以外的本发明的各种变形对于本领域技术人员将变得显而易见。这些变形也意欲落在所附权利要求的范围内。

[0237] 进一步可以理解,所有值都是近似值,并且用于说明。

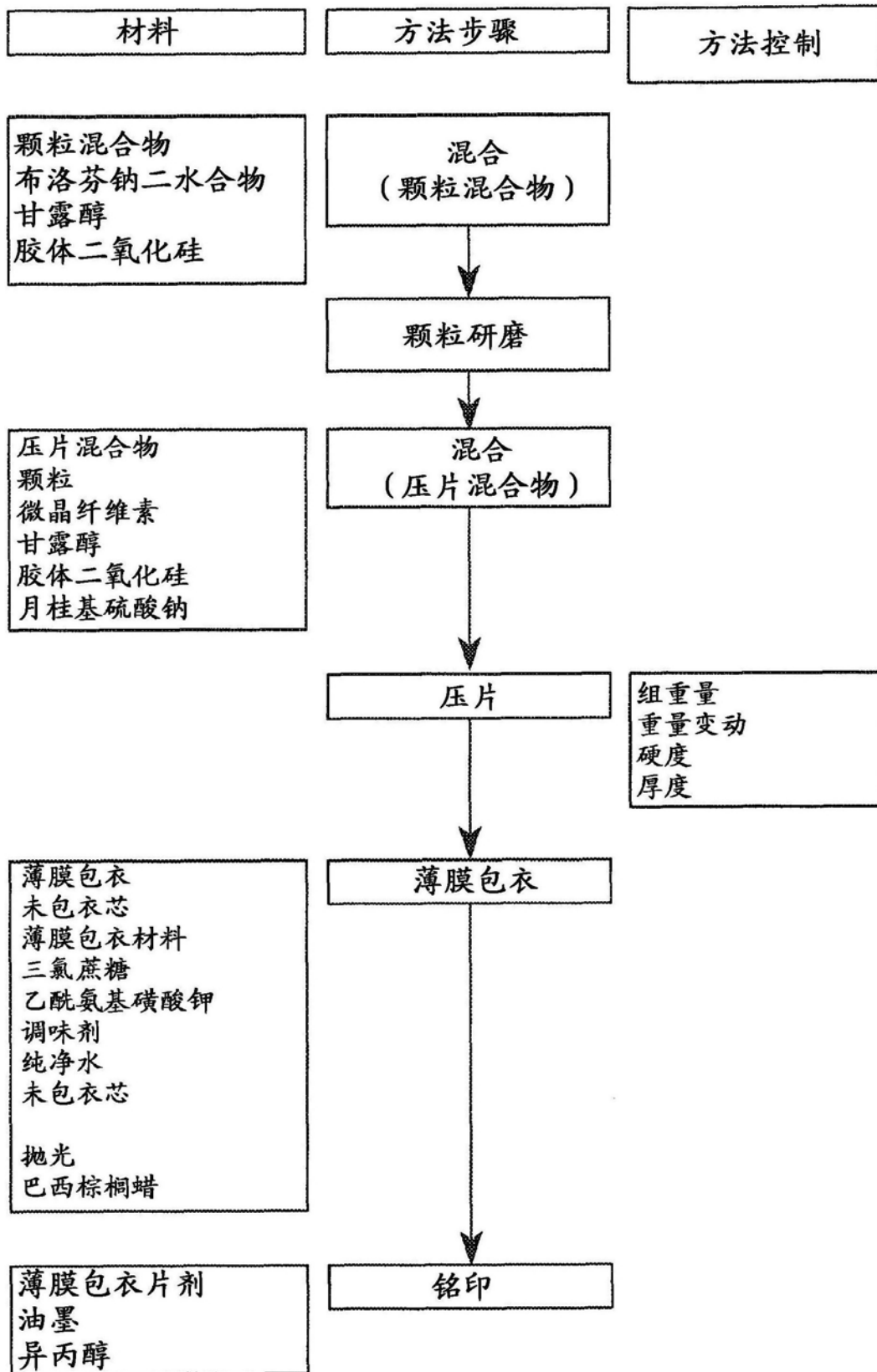


图1

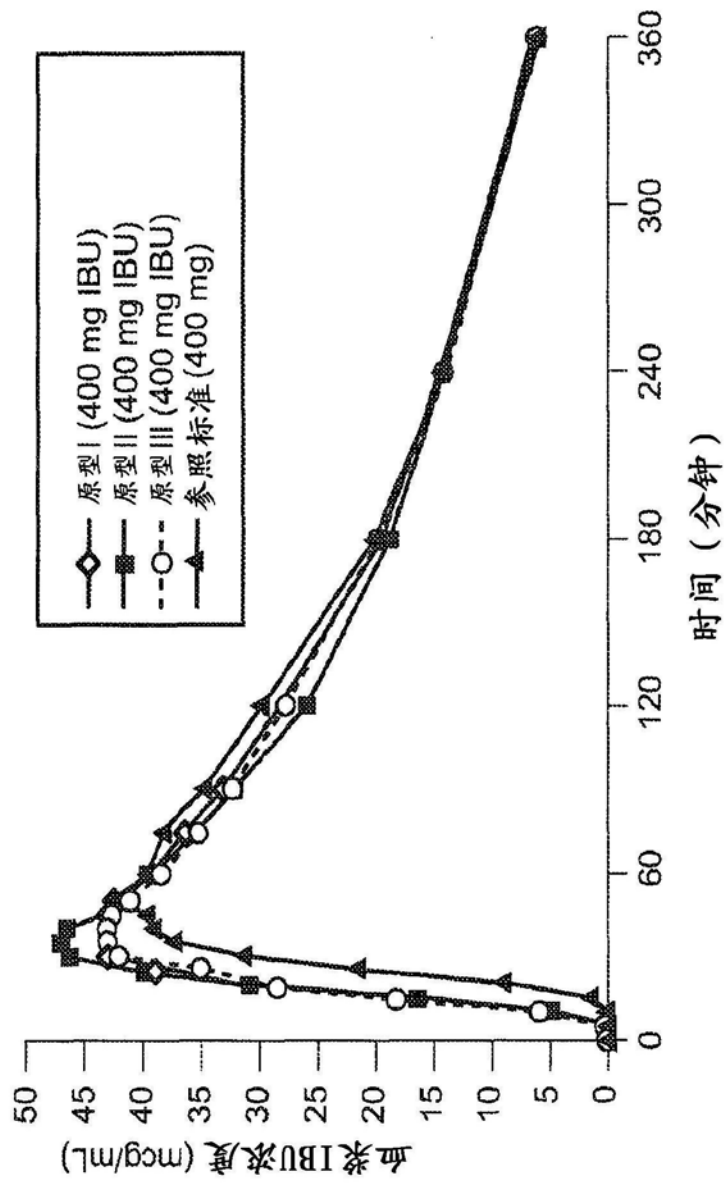


图2

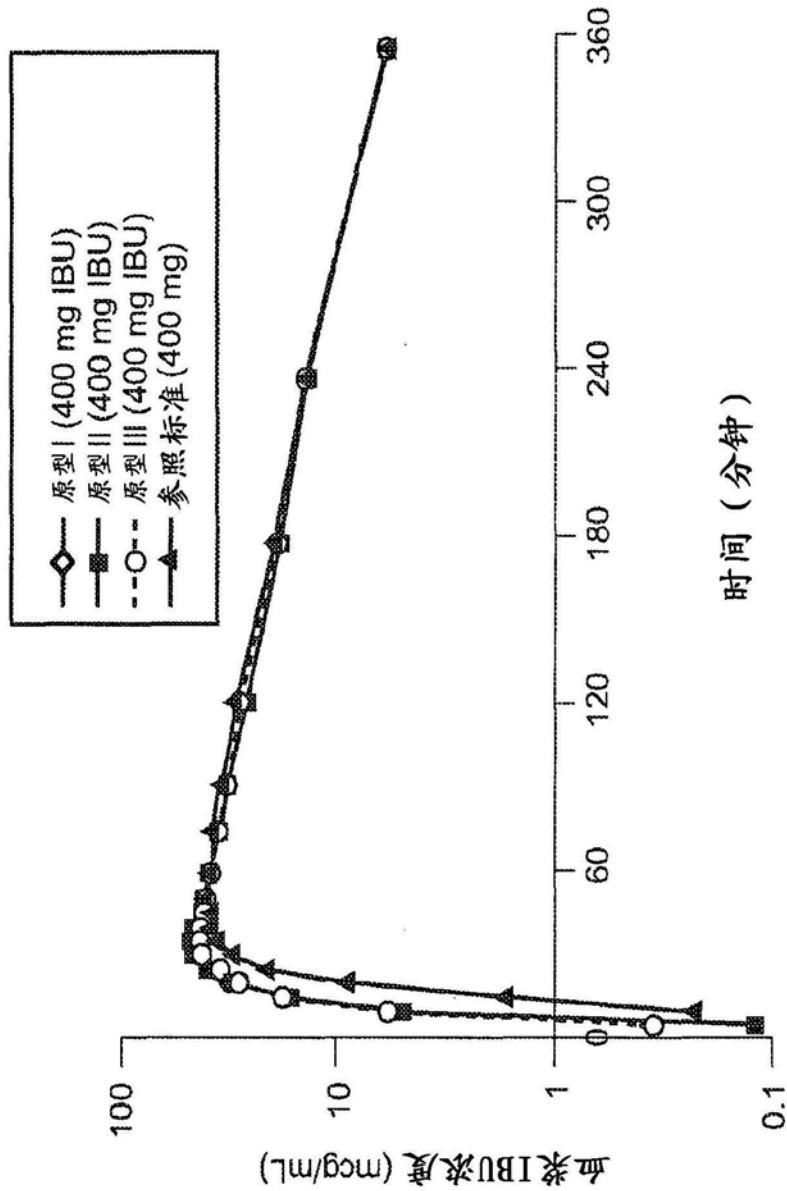


图3

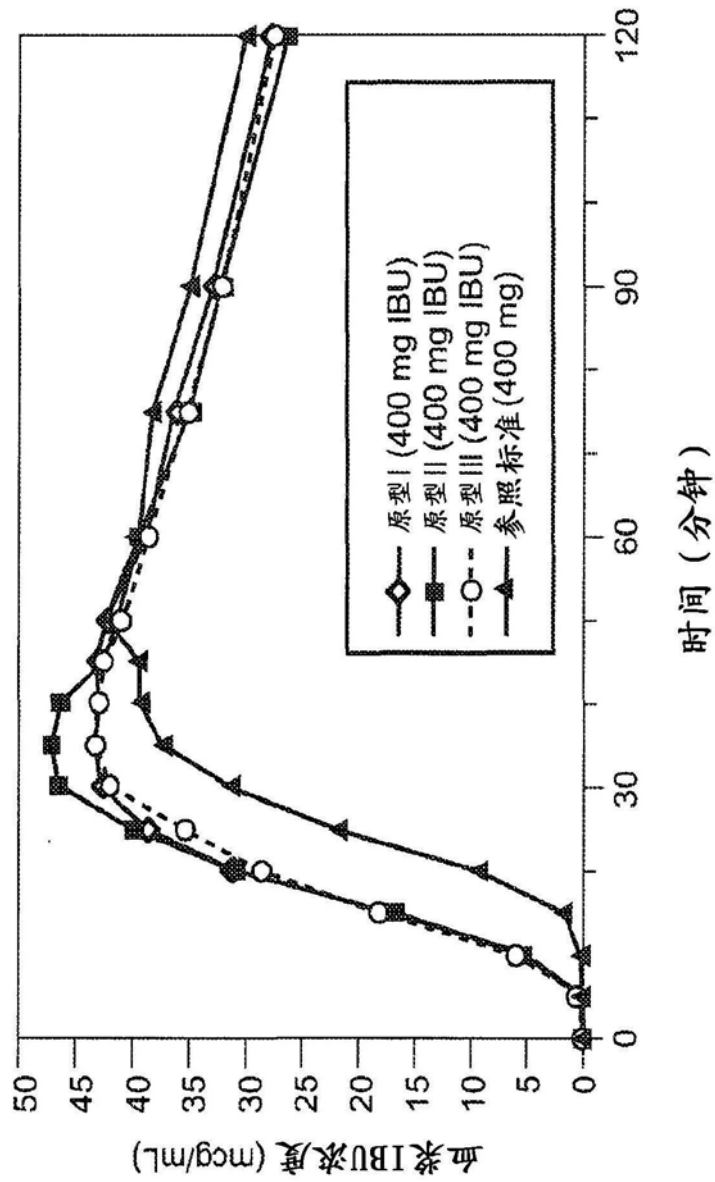


图4

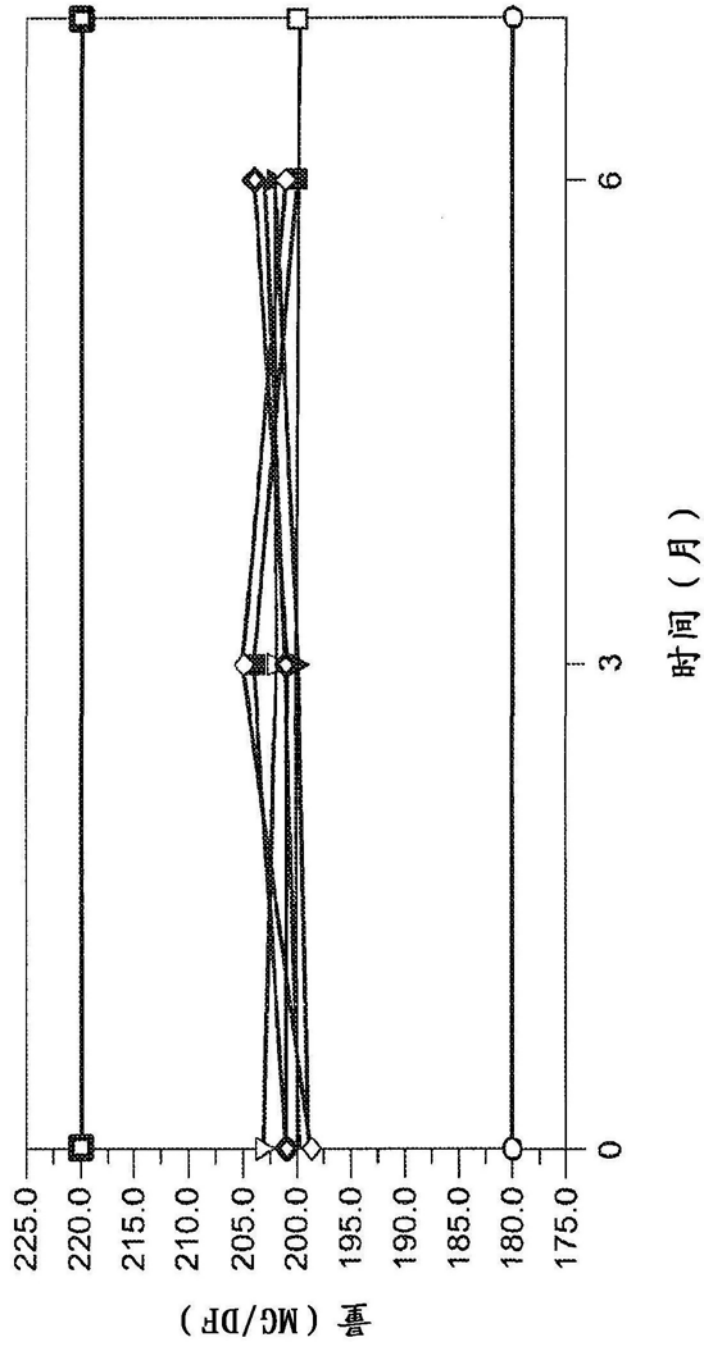


图5

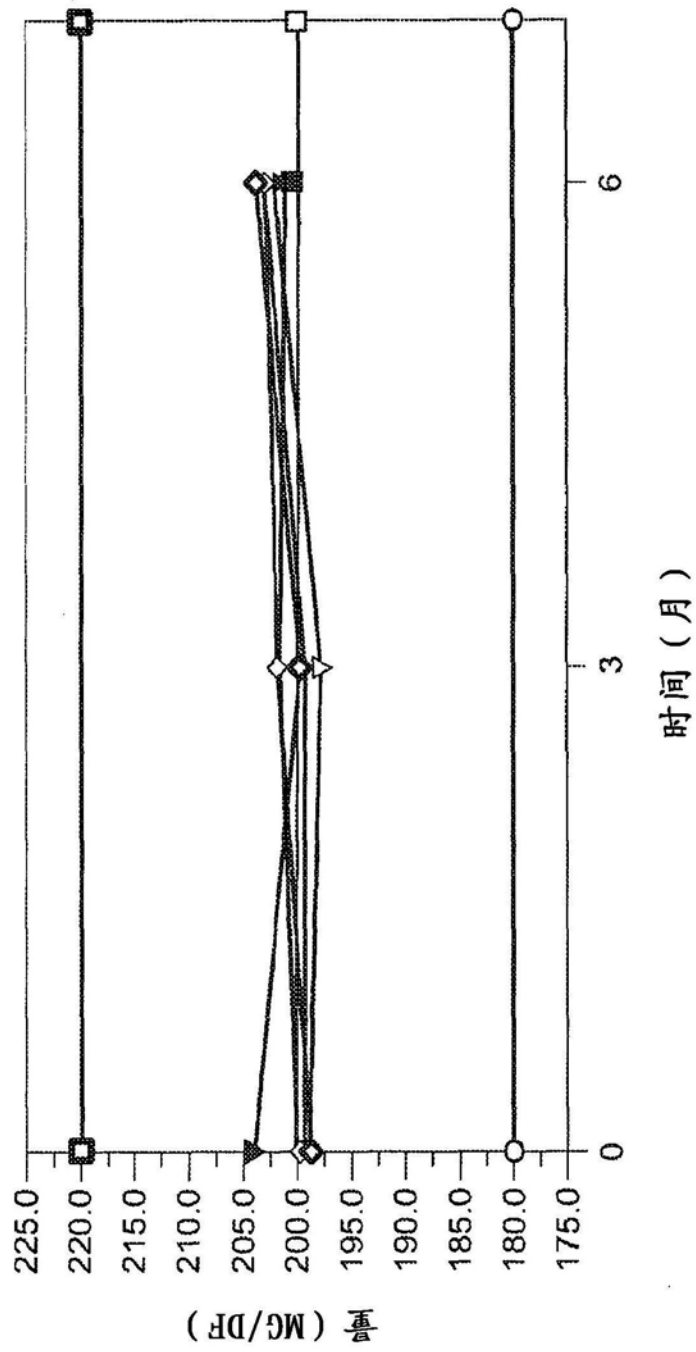


图6

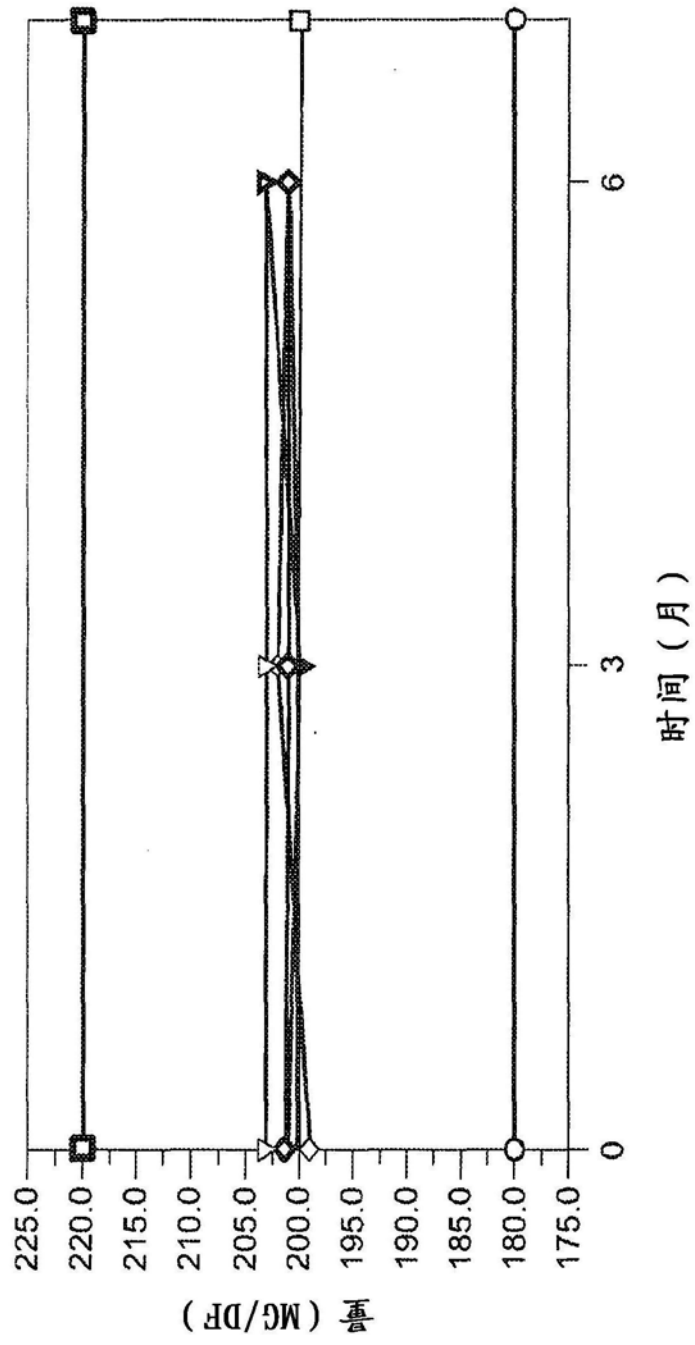


图7

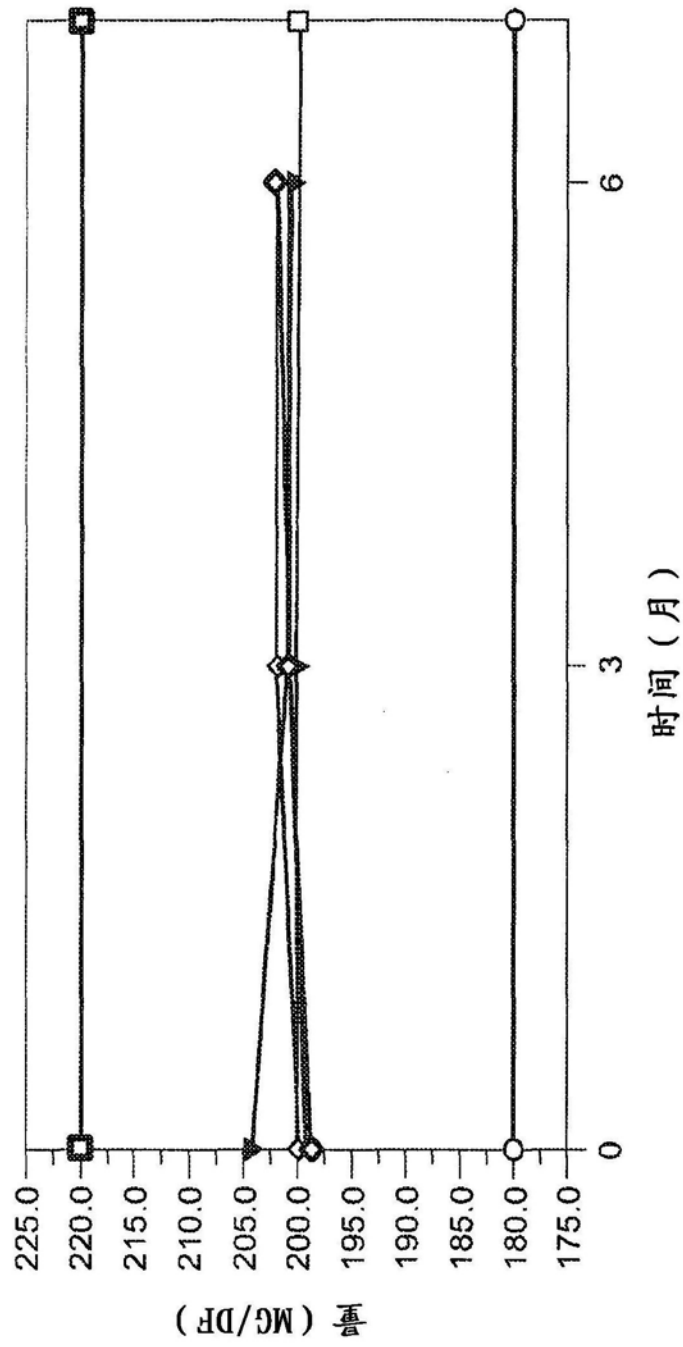


图8

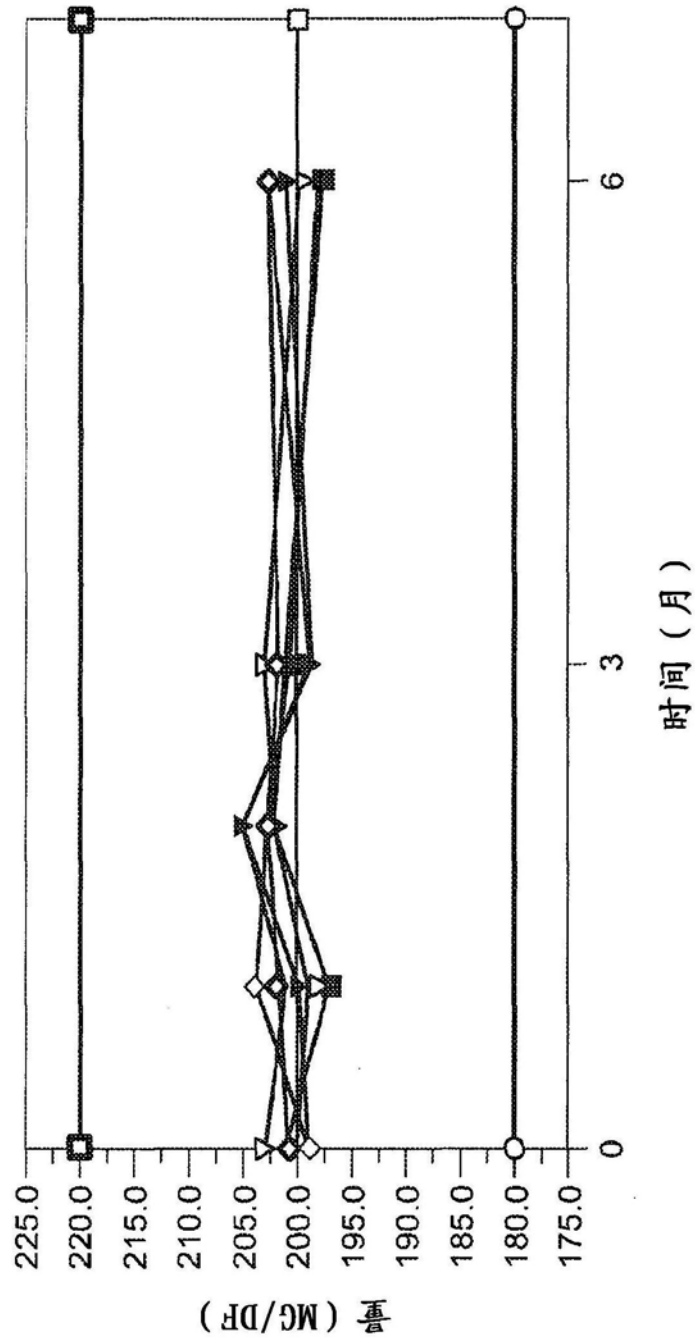


图9

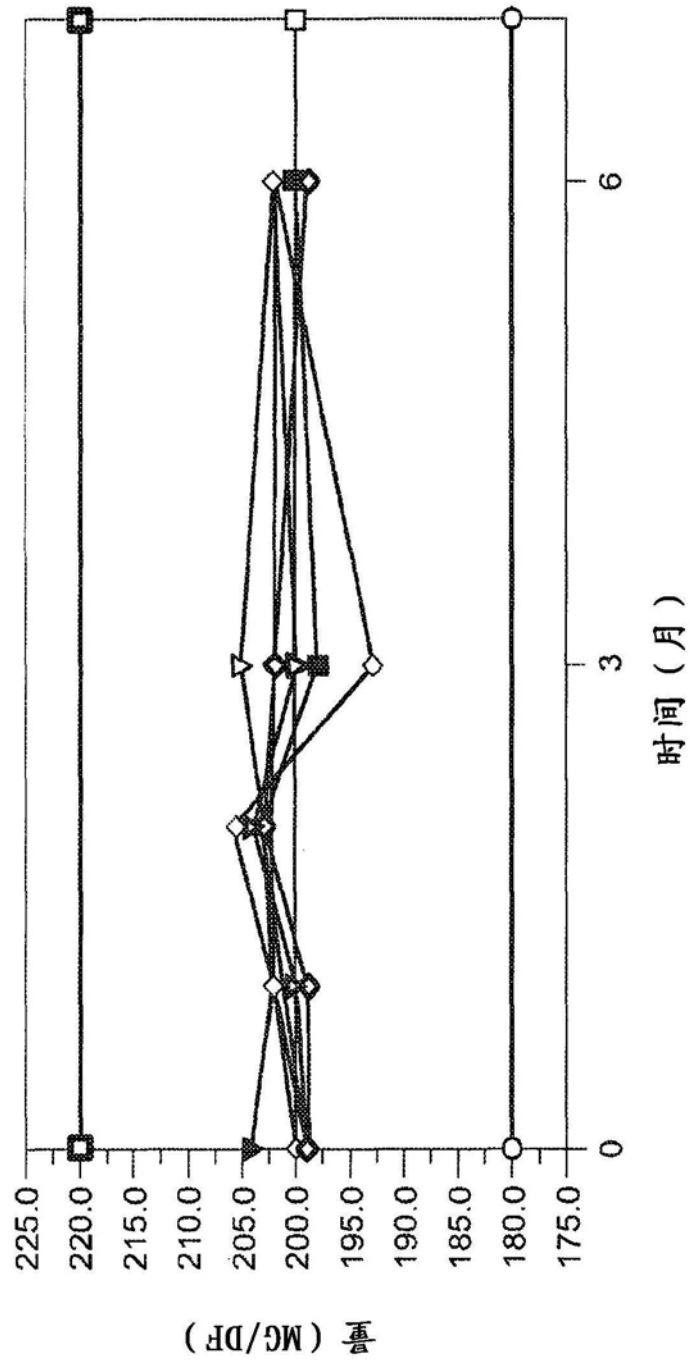


图10

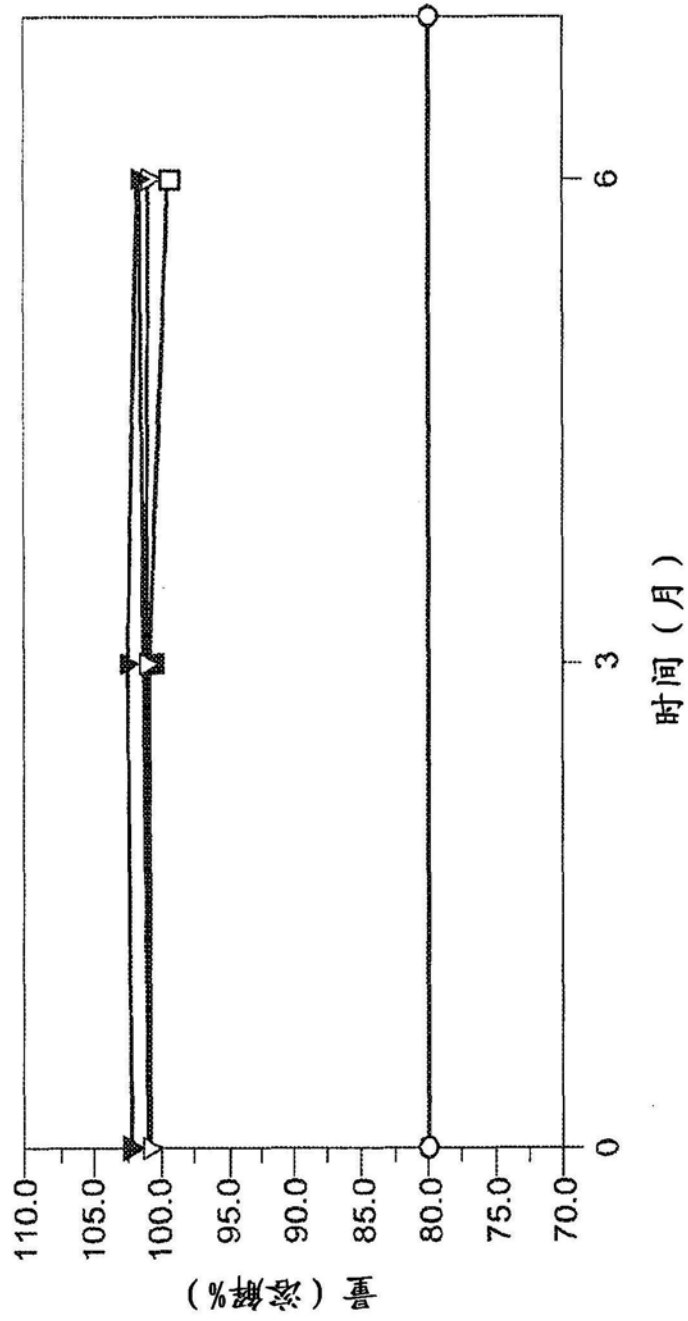


图11

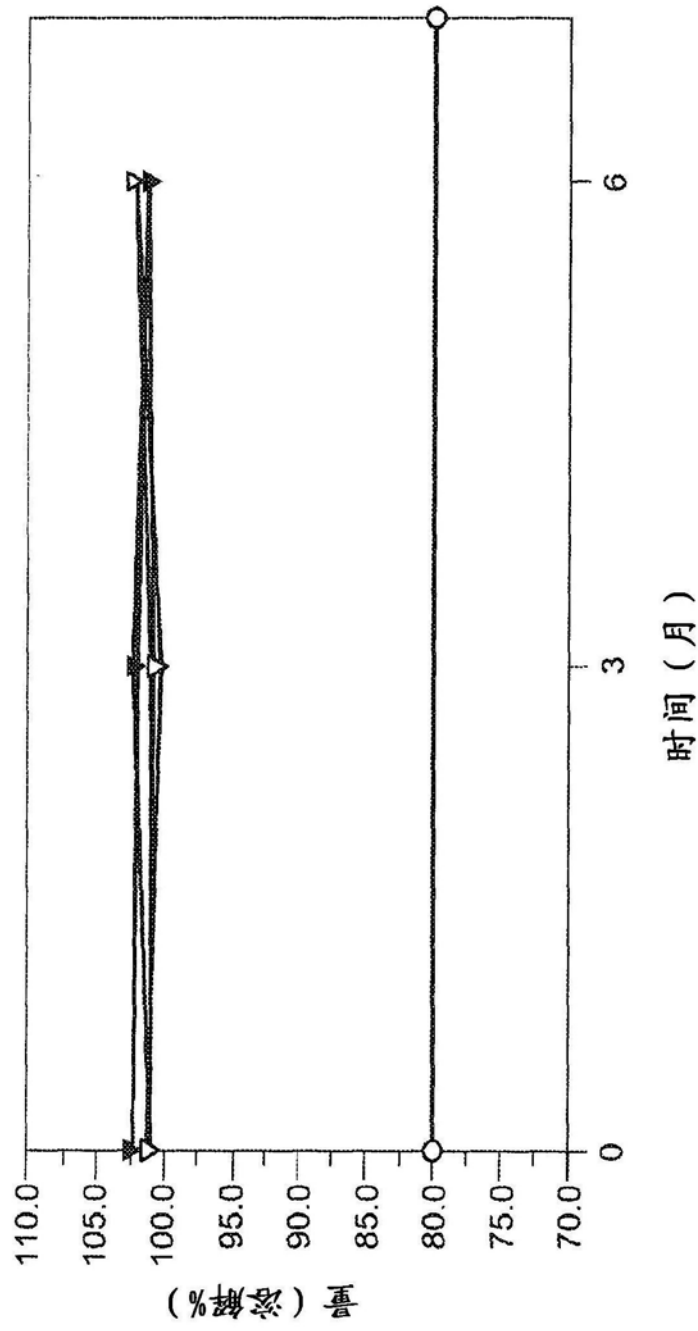


图12

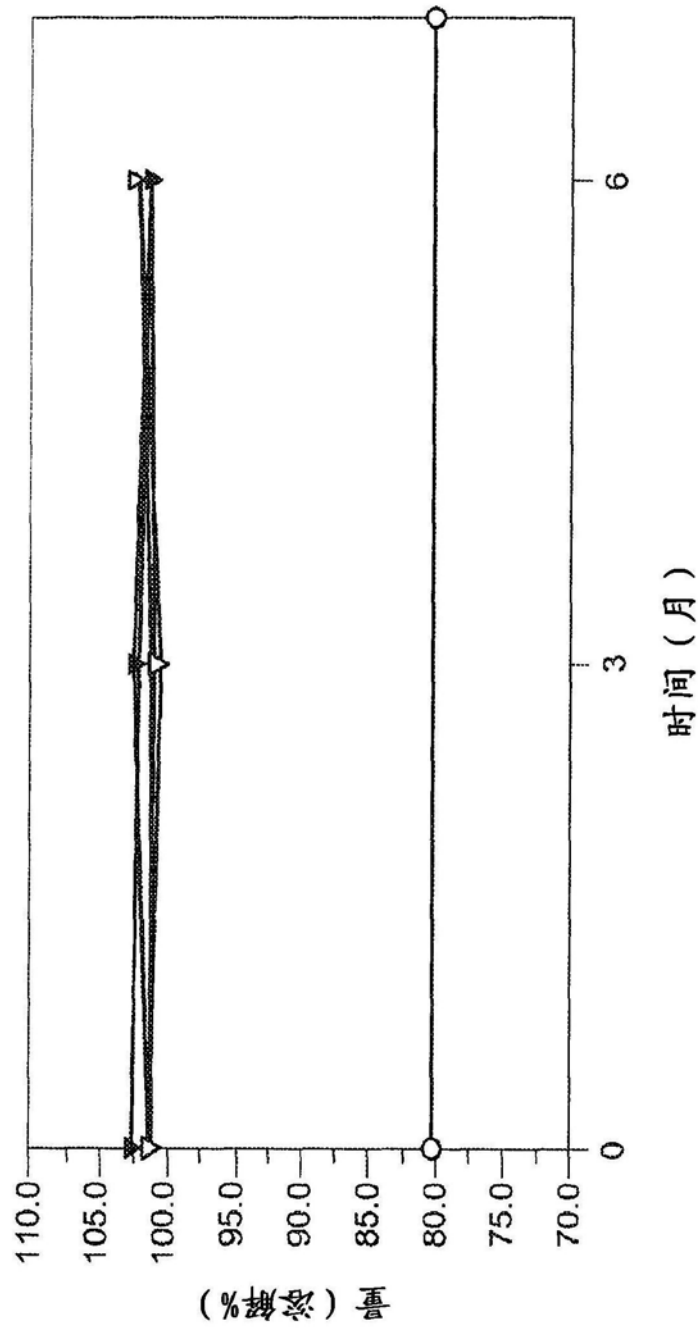


图13

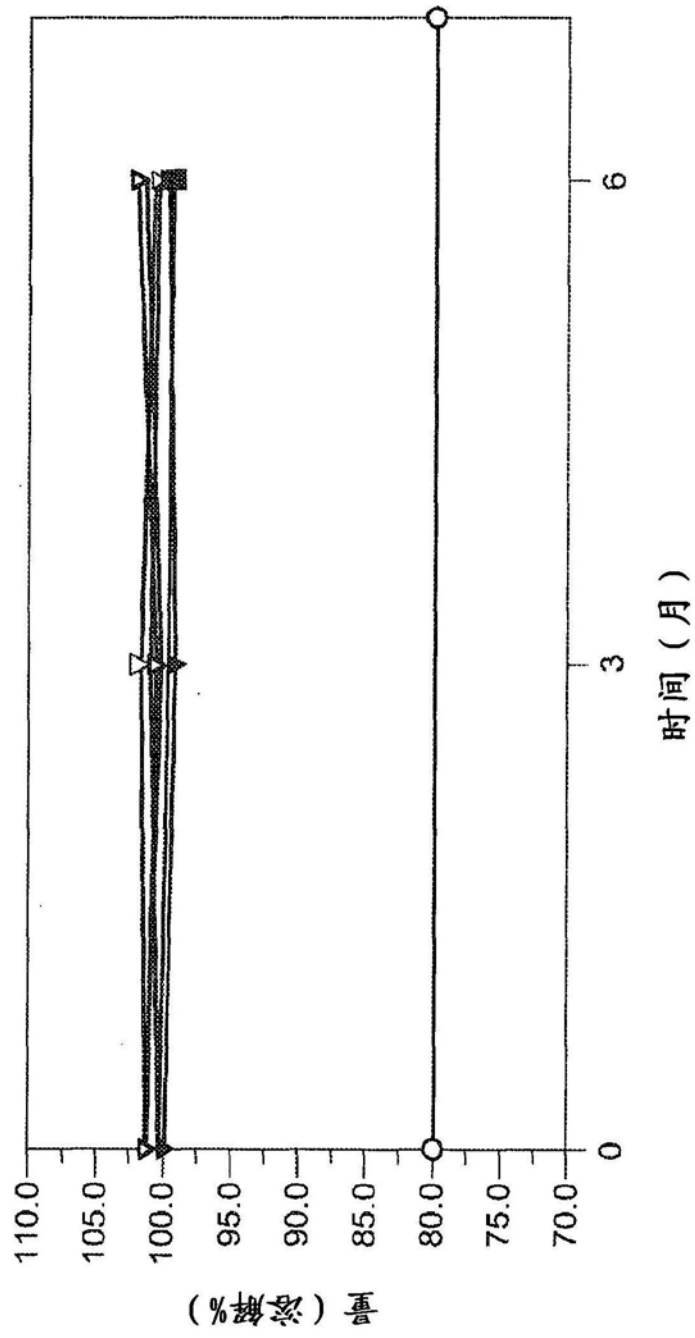


图14

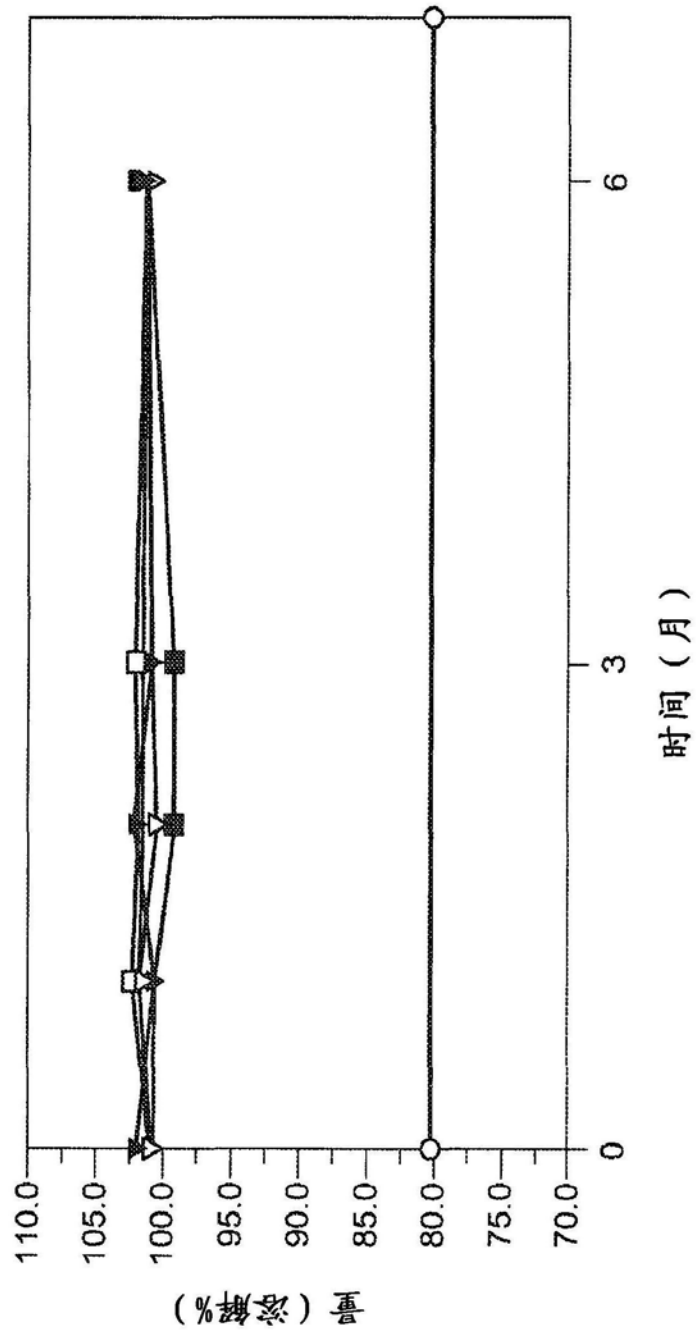


图15

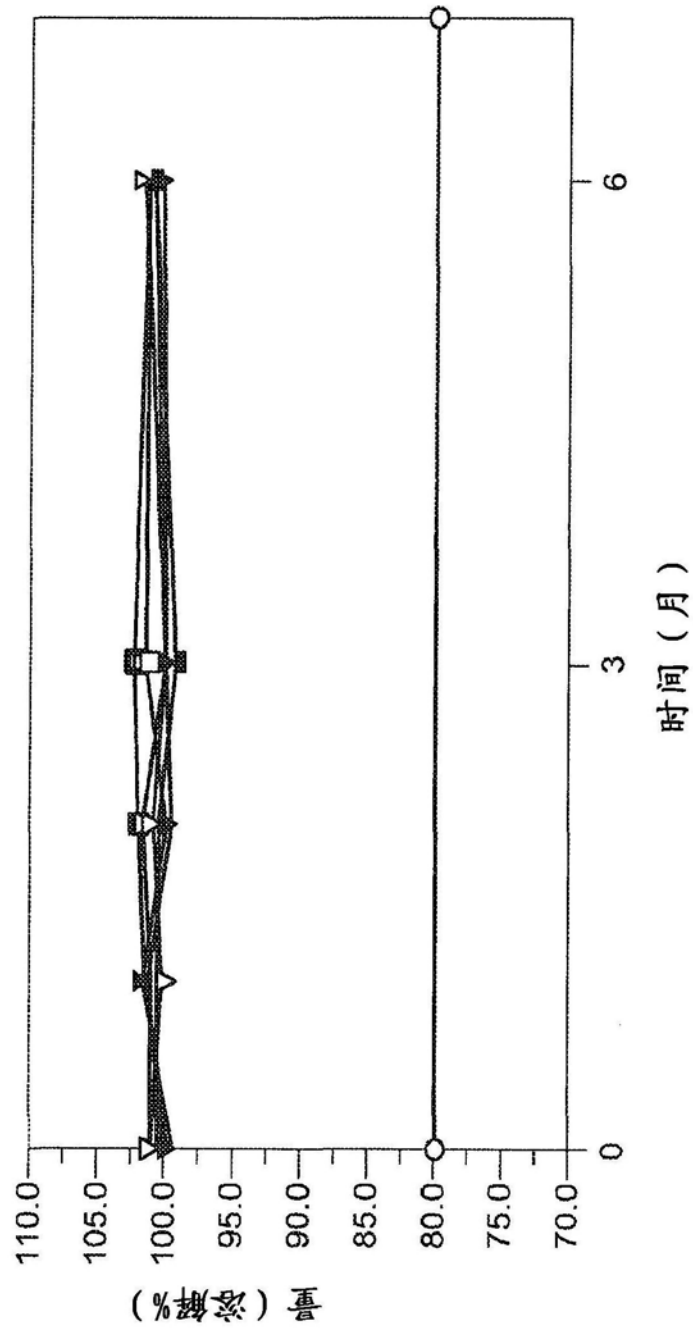


图16