[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380101345.6

[45] 授权公告日 2010 年 3 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100592909C

[22] 申请日 2003.10.9
[21] 申请号 200380101345.6
[30] 优先权
[32] 2002.10.14 [33] CH [31] 1703/02
[86] 国际申请 PCT/CH2003/000662 2003.10.9
[87] 国际公布 WO2004/035024 英 2004.4.29
[85] 进入国家阶段日期 2005.4.13
[73] 专利权人 拜尔消费者保健股份公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 P·格鲁贝尔 M·雷厄
[56] 参考文献
CN1215989A 1999.5.5
US4911921A 1990.3.27
审查员 李凤云

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 5 页

[54] 发明名称

布洛芬钠的剂型

[57] 摘要

本发明涉及布洛芬的非泡腾片剂，该片剂包括片芯，并且如果需要，还包括糖衣或薄膜衣，其中以片芯重量为基准，片芯由 50 至 100％重量的布洛芬钠水合物和 50 至 0％重量的辅料成分组成，且不含有润滑剂和崩解剂，其中布洛芬钠水合物的水含量为 8 至 16％重量，优选 11 至 16％重量，其具有足够的硬度，尺寸较小且能产生血药浓度的特别迅速的增加从而产生加速起效的镇痛作用。 与当前的学说相反，具有适宜水含量的布洛芬钠水合物具有足够的可压性。

1. 布洛芬钠的口服施用非泡腾片剂，该片剂包括片芯，并且片芯上不包被或者包被有糖衣或薄膜衣，其中以片芯重量为基准，片芯由50至100%重量的布洛芬钠水合物和50至0%重量的辅料成分组成，且不含有润滑剂和崩解剂，不含有具有崩解剂性质的填充剂，所述布洛芬钠水合物的水含量为水合物重量的11至16%。

2. 权利要求1中所述的片剂，其中布洛芬钠水合物的水含量为水合物重量的12.5至15%。

3. 权利要求1或2所述的片剂，其中以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物存在的量为50至99.9%重量。

4. 权利要求1或2所述的片剂，其中以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物存在的量为至少60%重量。

5. 权利要求1或2所述的片剂，其中以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物存在的量为60至93%重量。

6. 权利要求1或2所述的片剂，其中以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物存在的量为至少70%重量。

7. 权利要求1或2所述的片剂，其中以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物存在的量为70至85%重量。

8. 权利要求1或2所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种碱性辅料。

9. 权利要求1或2所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种水溶性的碱性辅料。

10. 权利要求1或2所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种选自碱性碱金属盐、碱性碱土金属盐、碱性铵盐和碱性氨基酸的碱性辅料。

11. 权利要求1或2所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、柠檬酸三钠和磷酸三钠的碱性辅料。

12. 权利要求1或2所述的片剂，其中辅料成分包括至少一种选自碳

酸氢钠和碳酸氢钾的碱性辅料。

13. 权利要求书 8 所述的片剂，其中以片芯重量为基准，碱性辅料的比例为 5 至 30%重量。

14. 权利要求 8 所述的片剂，其中以片芯重量为基准，碱性辅料的比例为 6 至 25%重量。

15. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂。

16. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种能改善可压性的水溶性的中性至弱酸性的填充剂。

17. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种选自糖、水解的或酶裂解的淀粉、环糊精、非交联聚乙烯吡咯烷酮、中性至弱酸性的碱金属盐、中性至弱酸性的碱土金属盐和中性至弱酸性的铵盐的填充剂。

18. 权利要求 17 所述的片剂，其中所述填充剂选自己糖。

19. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种选自己糖、非交联聚乙烯吡咯烷酮、麦芽糖糊精和氯化钠的填充剂。

20. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括作为填充剂的非交联聚乙烯吡咯烷酮。

21. 权利要求 15 所述的片剂，其中以片芯重量为基准，填充剂的比例为 1 至 25%重量。

22. 权利要求 15 所述的片剂，其中以片芯重量为基准，填充剂的比例为 3 至 20%重量。

23. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分由碱性辅料和/或能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂组成。

24. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中辅料成分包括至少一种选自碳酸氢钠和碳酸氢钾的碱性辅料和作为填充剂的非交联聚乙烯吡咯烷酮。

25. 权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中以片芯重量为基准，辅料成分包括 5 至 15%的选自碳酸氢钠和碳酸氢钾的碱性辅料和 7 至 20%的作为填充剂的非交联聚乙烯吡咯烷酮。

26. 权利要求 **23** 所述的片剂，其中辅料成分包括一种或多种碱性辅料和一种或多种能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂。

27. 权利要求 **1** 或 **2** 所述的片剂，其中布洛芬钠水合物以外消旋形式存在。

28. 权利要求 **1** 或 **2** 所述的片剂，其中布洛芬钠水合物以 **S(+)-**布洛芬钠水合物形式存在。

29. 权利要求 **1** 或 **2** 所述的片剂，其中片芯包被有糖衣或薄膜衣。

30. 权利要求**1**或**2**所述的片剂，其中片芯包被有糖衣或薄膜衣，以片芯重量为基准，糖衣或薄膜衣的量为**1**至**10%**重量。

31. 制备布洛芬钠的口服施用非泡腾片剂的方法，所述片剂包括片芯，并且片芯上不包被或者包被有糖衣或薄膜衣，其中以片芯重量为基准，片芯由**50**至**100%**重量的布洛芬钠水合物和**50**至**0%**重量的辅料成分组成，且不含有润滑剂和崩解剂，其中所述布洛芬钠水合物的水含量为水合物重量的**11**至**16%**，其特征在于当以与辅料的混合物形式应用时布洛芬钠水合物被压制成片芯，并且任选将片芯用糖衣或薄膜衣进行包衣。

布洛芬钠的剂型

本发明涉及布洛芬钠(sodium ibuprofen)的口服施用非泡腾片剂制剂和其制备方法。

布洛芬、即 2-(4-异丁基苯基)丙酸是一种已知的具有镇痛、消炎和解热特性的药物，其特别用于治疗炎性疾病和抗疼痛，如风湿性疾病、头痛、偏头痛、牙痛、背痛、肌肉疼痛、手术后疼痛等。其治疗有效形式为 S(+)-布洛芬，而 R(-)-对映体几乎无效，但它能在体内部分地转化为有效的 S(+)-形式。虽然近几年来已有一些含有 S(+)-形式的布洛芬的制剂上市销售，但布洛芬仍然主要以外消旋形式应用。

尤其是在疼痛治疗中一个关键点是实现迅速起效。为了达到该目的，活性物质必须被迅速释放和吸收，在固体施用形式的情况下还要求其在胃肠道内迅速崩解。另一方面，固体剂型必须足够小以便它们仍能毫无困难地被吞咽。

同时，对于布洛芬，还产生了一系列的制剂问题。一方面，布洛芬制剂的剂量单位通常含有量为相当于 200mg、400mg、600mg 或 800mg 外消旋布洛芬的活性成分，即片剂中活性成分的比例必须高以便它仍可被吞服。另一方面，制剂必须含有足量的合适的辅料，以便制剂可在普通压片机中被压制、不粘着压片工具且产生具有足够硬度的能迅速崩解的片剂。此外，由于布洛芬在酸性介质中、特别是在胃酸中溶解性差以至于活性成分的溶出和吸收均被大大延缓这一事实，使得实现迅速起效更加困难。

低熔点范围的活性成分如布洛芬由于烧结过程以及通过粘着压片机的冲和冲模面而可能在压片中引起制备问题。公认地，可通过加入大量抗粘剂来消除粘着。 然而，这样终混合物将变成疏水性的且活性成分的释放因此被减慢。为了避免这种现象并获得可用于压片的流动性良好的粉末混合物，WO-A-93/23026 中建议将干燥形式的 100 重量份布洛芬或其它 2-芳基

丙酸与 50-500 重量份钙化合物如磷酸氢钙、碳酸钙或氢氧化钙混合并将其与常规辅料和/或载体物质一起压制成片剂。

与此相反，为了改善可被压制成片的能力，EP-A1-0 478 838 中建议将布洛芬全部或部分转化成其钙盐并用常规添加剂和载体物质如微晶纤维素、崩解剂、助流剂和润滑剂将产物制粒和压片。根据 EP-A1-0 478 838，除了钙盐之外，活性成分还可以含有一部分布洛芬或其铵盐、钠盐或钙盐、铵盐和碱金属盐，根据它们的比例，改善了溶解性但同时也增加了其吸湿性和粘着性。然而，用于增加熔点范围和改善可被压制成片的能力的钙盐溶解性差，因此溶出和吸收被延缓。

为了避免副作用，JP-A-63 198 620 中建议将布洛芬与抗酸剂(甘羟铝、碳酸氢钠、乳酸铝和/或氢氧化镁和硫酸钾共沉淀物)和/或粘膜用包衣剂一起使用。

US-A-4 834 966 描述了碳酸氢钠在水溶性组合物中的使用，据称所述水溶性组合物可产生味道可口的饮料并且含有 33-46%重量的布洛芬、34-51%重量的 L-精氨酸和 9-29%重量的碳酸氢钠。

此外，US-A-5 262 179 还公开了非泡腾水溶性囊剂，为了掩盖水溶液中布洛芬的味道该囊剂含有布洛芬的钾盐、钠盐、精氨酸盐或赖氨酸盐和碱金属的碳酸氢盐、磷酸氢盐或柠檬酸三盐。仅仅通过将各组分混合即获得了所公开的制剂，它们含有约 50%重量或更多的其它辅料、特别是右旋糖和仅约 20%重量或更少的布洛芬盐。

EP-A1-0 607 467 中描述了快速释放 S(+)-布洛芬的丸剂，其含有 0.1-10.0%重量的碱性无机盐，如碳酸钠、磷酸氢二钠或碳酸钾或稀碱液。在成丸过程中后者引起 S(+)-布洛芬的少量部分溶解，因此变得略微发粘，以至于无需使用另外的粘合剂。所述丸剂可具有常规包衣，特别是保护性包衣、抗胃液包衣或延缓性包衣。如果需要，可通过常规方法将包衣丸压制成片剂，对于每 400mg S(+)-布洛芬，该片剂含有 73-410mg、优选 240-260mg 压片赋形剂，如微晶纤维素、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁等。按照 USP XXII 该活性成分在磷酸盐缓冲液(pH 7.2)中快速释

放，然而如 EP-A1-0 607 467 中所述，这并不表示所述药物形式在体内条件下可被迅速吸收，因为布洛芬及其对映体的溶解度极端依赖于 pH。尽管在 pH 7.2 下布洛芬通过形成盐迅速进入溶液中，但在酸性介质中它仅能微溶。然而，在胃内酸性条件占优势，甚至在肠道上段一般也达不到 pH 7。这导致布洛芬只能在肠下段通过形成盐而逐渐进入溶液，因此迅速出现活性成分水平是不可能的。

此外，WO-A-97/30699 中公开了一种非泡腾片剂，该片剂含有量为至少 35%重量百分数的布洛芬药物、载体物质，在载体物质中包含可压性填充剂成分和与之组合的崩解剂成分以及碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐，这些成分的量足以使施用形式具有 6.5-15kp 的硬度和小于 10 分钟的崩解时间，条件是布洛芬药物不含有布洛芬的钙盐以及与之组合的布洛芬的碱金属盐。根据 WO-A-97/30699 的公开内容，推测一般不作为可压性物质使用的碱金属的碳酸盐和碳酸氢盐适合用于增加含有可压性填充剂和与之组合的崩解剂的组合物的可压性。

WO-A-97/30699 的剂型中的布洛芬药物可以是布洛芬、其对映体之一或其盐或水合物。根据推测，该剂型对于含有可压性差的碱金属盐、尤其是钠盐的制剂特别有利，所述的钠盐被描述为松散的、软的、发粘的、可压性特别差且难以制粒。作为填充剂，优选使用纤维素衍生物，特别是微晶纤维素，作为崩解剂，优选使用交联羧甲基纤维素钠或淀粉羟乙酸钠。所述制剂可以含有其它辅料，如稀释剂、润滑剂和助流剂，并且可以具有糖衣或薄膜衣。所公开的制剂实施例主要含有约 50%重量的布洛芬钠二水合物和约 50%重量的辅料，即微晶纤维素和任选地作为填充剂的乳糖、作为崩解剂的交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素钠、作为润滑剂的硬脂酸镁、硬脂酸或植物油、碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐以及任选地作为助流剂的滑石粉或二氧化硅。

市售的布洛芬制剂(例如 NUROFEN，Boots)含有主要为酸形式的活性成分，但其在酸性介质中溶解性差，因此在胃和肠部上段中的溶解性差。为了获得迅速起效的疼痛缓解作用，已经进行了许多尝试以加速其吸收并

因此达到足够的血药浓度。这些研发已经产生了一系列的市售片剂制剂，所述制剂含有布洛芬赖氨酸盐(例如 DOLORMIN，Woelm Pharma GmbH & Co.，Bad Honnef，德国)或布洛芬精氨酸盐(例如 DOLO-SPEDIFEN 200，Inpharzam AG，Cadempino，瑞士)，而不是在胃酸的 pH 范围内难以溶解的布洛芬。然而，氨基酸赖氨酸和精氨酸均十分昂贵，会增加相应制剂的价格。而且，使用这些盐需要显著更高的活性成分量，因此会增加片重。例如，对于 200mg 的布洛芬剂量单位，在布洛芬赖氨酸盐的情况下等价量为 342mg，在布洛芬精氨酸盐的情况下等价量为 369mg。例如，相当于 200mg 和 400mg 剂量单位的布洛芬的 DOLORMIN 片剂的片重分别为 400mg 和 800mg；在 400mg 剂量的情况下，它是一种尺寸已经相当大的长椭圆形片剂，长 19.3mm、宽 8.6mm、高 6.6mm，不再能被许多患者毫无困难地吞咽。DOLO-SPEDIFEN 200 片剂相当于 200mg 剂量单位的布洛芬，其片重为 610mg，因此双倍剂量的相应片剂已不再可行。因此，尽管可用作布洛芬的昂贵替代品，但使用布洛芬赖氨酸盐或布洛芬精氨酸盐只对低剂量才可行。

市售可得的还有含 200mg 溶解的布洛芬和旨在使布洛芬迅速吸收的少量钾碱液的软胶囊剂(SPALT LIQUA，Whitehall-Much，Münster，德国)。然而，生产上述胶囊剂必须有昂贵的、专门的设备，只有少数专门的公司具有这种设备。而且，由于所述胶囊剂缺乏可分性，因此不能根据个别情况调整剂量。迄今为止还没有含 400mg 布洛芬的相应的胶囊剂，此外，其体积非常大，不能被非常顺利地吞咽。

已知布洛芬的铵盐和碱金属盐是发粘的、吸湿性的且可压性差的物质。特别是其钠盐，由于其蜡质特性，钠盐的可压性非常差且可制粒性差(K.D. Rainsford，"Ibuprofen: A critical bibliographic review"，出版商：Taylor & Francis，1999，ISBN 0-7484-0694-8，第 75 页)。这也是迄今为止还没有含布洛芬钠的片剂上市的原因。

本发明的目的是提供一种技术上可行的可制备的片剂制剂，该片剂制剂使得活性成分可被迅速释放和吸收而且仍然具有较小的片剂尺寸。

通过布洛芬钠的口服施用非泡腾片剂实现了该目的，所述的非泡腾片剂包括片芯，并且如果需要，片芯上具有糖衣或薄膜衣，其中以片芯重量为基准，片芯由50-100%重量的布洛芬钠水合物和50-0%重量的辅料成分组成，且不含有润滑剂和崩解剂，所述的布洛芬钠水合物的水含量为水合物重量的8-16%。

已令人惊奇地发现布洛芬钠可被压制成片的能力在很大程度上取决于其水含量，与目前的观点不同，如果使用水含量为 8-16%重量、优选11-16%重量的布洛芬钠水合物且精确控制水含量，制备含有较少辅料或不含辅料的具有足够硬度且崩解时间短的片剂是可能的。由于技术背景中所述的特别差的可压性和蜡质特性，本领域技术人员一般不会试图制备基本不含辅料的片剂，而是会加入较大量的可压性填充剂和崩解剂以便获得有效的压缩和崩解特性。因此，通过控制合适的水含量甚至可以由纯布洛芬钠水合物制备片剂是完全出乎意料的。

在附图中:

图 1 显示了本发明片剂的硬度和崩解时间与压片过程中所用的压力的关系，

图 2 显示了本发明的片剂在 0.1 M 盐酸(pH 1.2)中按照桨法在 50 rpm 下的溶出曲线，

图 3 显示了与 Dolormin 薄膜衣片和 Nurofen 薄膜衣片相比较的本发明的薄膜衣片在 0.1 M 盐酸(pH 1.2)中按照桨法在 100 rpm 下的溶出曲线，

图 4 显示了与 Dolormin 薄膜衣片和 Nurofen 薄膜衣片相比较的本发明的薄膜衣片在 McIlvain 缓冲液(pH 3.5)中按照桨法在 100 rpm 下的溶出曲线，和

图 5 显示了与 Dolormin 薄膜衣片和 Nurofen 薄膜衣片相比较的本发明的薄膜衣片在 USP 缓冲液(pH 7.2)中按照桨法在 50 rpm 下的溶出曲线。

原则上布洛芬钠可以是无水的，或者可以以一水合物或二水合物形式

或以这些形式的混合物形式存在。无水形式和一水合物是吸湿性的，可吸收水，导致形成二水合物。例如，在 25% RH 的相对湿度水平下无水布洛芬钠自发地吸收至约 13.6%重量的水。因此，如果使用一水合物，将形成吸湿性片剂，需要非常致密的包装材料；否则片剂将强烈吸水、变软并具有顶裂倾向。此外，在薄膜衣片的情况下，由于吸水造成的片剂膨胀非常大以至于薄膜衣会迸裂。

另一方面，二水合物几乎不再具有吸湿性，在室温、90% RH 的相对湿度水平下仅再吸收小于 0.5%重量的水。例如，水含量在 13-14%重量范围内的布洛芬钠水合物在 40℃和 75%RH 下开放贮存 6 个月以上不再吸水。相当常见的是，布洛芬钠二水合物从生产商处出货时水含量并不与二水合物相当，因为在 40-50℃下干燥时容易失去结晶水且该物质经干燥容易变成一水合物形式。这一事实说明了精确控制水含量的重要性，它也可以解释为什么可被压制成片的能力与水含量的相关性在本领域中未被发现。

如果布洛芬钠水合物的水含量低于 11%重量，就愈加难以制备不具有顶裂倾向且避免粘着压片工具的足够硬的片剂。如果水含量为约 8-11%重量，则这些缺点可在很大程度上通过加入合适的辅料来弥补。另一方面，如果布洛芬钠水合物的水含量为约 5%重量或更低，则几乎不再可能用少量辅料来制备片剂。

此外，还令人惊奇地发现：尽管没有崩解剂，本发明片剂的硬度和崩解时间几乎与压片过程中所用的压力无关。图 1 以图形式说明了用 Schleuniger 硬度计测量的硬度和于 37℃下在水中测量的崩解时间与制备本发明的片剂所用的压力之间的关系，其中所述的片剂由 512.5mg 布洛芬钠水合物(水含量为 13-14%重量)、50mg 聚乙烯吡咯烷酮 K25 和 99.5mg 碳酸氢钠组成。显然，所用的压力从 20kN 增加至 50kN 仅导致硬度和崩解时间轻微增加。由于这一出乎意料的发现，可基本排除以下可能：由于使用过大的压力而产生过硬和崩解与释放特性受损的片剂，而较大的压力又有利于制备本发明的片剂。

此外，还出乎意料地发现：制备本发明的片剂可以不加入内润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、脂肪甘油三酯(fat triglyceride)等。众所周知，通常必须向片剂混合物中加入润滑剂，以便当片剂被推出时不粘着压片工具且摩擦力不会太大。不使用润滑剂通常会对压片过程产生相当大的干扰，结果是压片机必须被关闭并且片剂不符合要求，因为它们从机器中推出时被损坏。因此，十分令人惊奇的是，在制备本发明的片剂中可以不使用润滑剂，而且使用常规的压片机、无需加入任何内润滑剂即可压制数百万片剂。事实上发现加入常规润滑剂如硬脂酸镁甚至会增加终混合物粘着冲表面的危险。而且，常规润滑剂是疏水性的，会降低可压性和崩解性能。因此，便利的是本发明的片剂制剂在片芯中不含有显著量(即低于 0.1% 重量)的润滑剂，有利的是它们完全不含有内润滑剂。

另外，还证明：由于不存在内润滑剂，因此也不再需要向片剂混合物中加入崩解剂。因此，可以进一步降低辅料比例或者甚至完全不用辅料。事实上布洛芬钠水合物的水溶性很高，以至于不能通过加入常规崩解剂或填充剂如微晶纤维素与崩解剂的混合物来改善片剂的崩解。因此，便利的是本发明的片剂制剂不含有显著量(即低于 0.1%重量)的崩解剂或具有崩解剂性能的填充剂如交联聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝、微晶纤维素、淀粉、羧甲基纤维素淀粉钠等，有利的是它们完全不含有这类物质。

本发明片剂的崩解时间一般显著低于 10 分钟，通常在约 2-7 分钟范围内。由于布洛芬钠水合物的高水溶性和不含内润滑剂，本发明的片剂能够使活性成分特别迅速地释放和吸收，这导致血药浓度和作用部位浓度迅速增加。此外，还发现本发明的片剂在酸性介质中可产生显著过饱和的溶液，特别是当它们含有碱性成分时，这又有助于迅速吸收。因此，与已知的布洛芬药物相比，本发明可更加迅速地达到有效的血药浓度和作用部位浓度，从而达到加速起效的镇痛作用，以及更加迅速地达到最大的血药浓度和作用部位浓度。通过大量体内研究已经证实：常规布洛芬制剂只能在施用后约 1.5 小时达到最大血药浓度。相比之下，本发明的不含崩解剂的片剂在约 35 分钟后就已经达到最大血药浓度。因此，本发明的片剂使得可特别迅

速地治疗疼痛和减少患者由于镇痛作用起效太慢而再服用片剂的危险。

本发明的片剂制剂不含有润滑剂和崩解剂并减少了或不含有其它辅料，这使得能够显著减小片重和片剂尺寸。由于相当于200mg布洛芬的布洛芬钠二水合物的量仅为256mg，因此与不溶性布洛芬的重量差异不太大，而与可溶性布洛芬赖氨酸盐和可溶性布洛芬精氨酸盐相比，在活性成分方面也实现了明显的重量减少。因此，本发明的片剂被迅速吸收，而且尺寸较小。

由于片剂的制备可以用常规压片机以本身已知的方法进行，可以保持低比例的辅料，并且与赖氨酸盐和精氨酸盐相比活性成分成本低，因此本发明的片剂的制备在经济上特别可行。

在本发明的上下文中，表述"片芯"表示没有糖衣或薄膜衣的片。

在本发明的上下文中，表述"布洛芬钠水合物"包括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(+)-布洛芬钠水合物和特别是外消旋布洛芬钠水合物。便利的是水合物的水含量为以水合物的重量为基准约 8-16%重量，优选约11-16%重量；特别优选的是水含量为约 12.5-15%重量，更特别地是约13-14%重量。由于本发明的水含量，水合物主要或完全以二水合物形式存在。尽管证明较低比例的一水合物几乎不具有干扰影响，但随一水合物比例的增加被压制成片的能力降低，必须在一定程度上通过辅料来弥补。

在本发明的上下文中，在各种情况下，以 105℃下的干燥失重测定布洛芬钠水合物的水含量，因为结晶水在该温度下被完全失去。

便利的是，以片芯重量为基准，本发明片剂制剂中的布洛芬钠水合物的比例为约50-100%重量，优选约60-100%重量，尤其优选约70-100%重量。相应地，便利的是，片芯中辅料的比例为约50-0%重量，优选约40-0%重量，尤其优选约30-0%重量。

根据一个优选实施方案，片芯可以基本上由布洛芬钠水合物组成且基本上不含辅料，即其可优选含有小于 0.1%重量的辅料或尤其优选不含辅料。在该实施方案中，布洛芬钠水合物的水含量应优选为约11-16%重量，

尤其优选约 12.5-15%重量、特别是约 13-14%重量的水含量。而且，片剂应具有优选地至少约 30N、尤其优选至少约 40N 的片剂硬度(用 Schleuniger 硬度计测定)。

然而，通常优选在片芯中使用至少约 0.1%重量的小比例的辅料，便利的是其存在于与布洛芬钠水合物的混合物中。因此，对于含有辅料的片芯而言，以片芯重量为基准，布洛芬钠水合物的比例可以酌情为约 50-99.9%重量，优选约 60-99.9%重量，尤其优选约 70-99.9%重量。相应地，片芯中辅料的比例酌情为约 50-0.1%重量，优选约 40-0.1%重量，尤其优选约 30-0.1%重量。

原则上，可在片芯中使用的辅料可以是水溶性物质或水溶性差的物质或水不溶性物质。例如，有时可能需要在片剂混合物中使用不溶性粘合剂如二氧化硅。然而，通常优选在片芯中主要使用或只使用水溶性辅料。在本发明的上下文中，"水溶性的"描述的是那些在 25℃下可以以至少约 1%重量的浓度溶于水的物质。

以片芯重量为基准，辅料(其可优选为水溶性的)的比例可以优选为约 7-40%重量，尤其优选约 15-30%重量，特别是约 20-25%重量。因此，片芯中活性成分的比例可优选为约 60-93%重量，尤其优选约 70-85%重量，特别是约 75-80%重量。

优选地，适合作为片芯中的辅料成分的是填充剂和/或碱性辅料。此外，如果需要，片芯还可以含有少量表面活性剂。

优选合适的碱性辅料是那些可以于 25℃下在水中以 1%重量的浓度产生 pH 值为至少 7.5 的水溶液或混悬液的物质。优选合适的碱性辅料的例子有碱性碱金属盐、碱性碱土金属盐和碱性铵盐，例如碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氧化物、氢氧化物、柠檬酸盐、酒石酸盐、乙酸盐或丙酸盐形式的碱金属盐、碱土金属盐和铵盐，特别是碱性钠盐、碱性钾盐和碱性铵盐如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铵、柠檬酸三钠、酒石酸二钠、酒石酸二钾、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、碱性氨基酸如赖氨酸和精氨酸等。通常，优选水溶性的碱性辅料如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、柠檬酸三钠和磷酸三钠。尤其优选使用碳酸氢钠、碳酸氢钾或两者的混合物，特别是碳酸氢钠。

碱性辅料有助于在片剂表面形成弱碱性的微观环境从而可能消除布洛芬在胃内的迅速沉淀。如果存在碱性辅料，以片芯重量为基准，其在片芯中的比例可以优选为约 5-30%重量，特别是约 6-25%重量。通常，主要使用约 8-20%重量、特别是约 13-17%重量的碱性辅料。如果碱性辅料为碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾，其比例可以优选为相对于布洛芬钠水合物小于 1 摩尔当量，例如约 0.2-0.8 摩尔当量。

作为片芯中的填充剂，通常能改善可压性的辅料是合适的。然而通常优选能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂，优选那些不具有缓冲作用的填充剂。在本发明的上下文中，表述"中性至弱酸性的填充剂"特别包括于 25℃下在水中的浓度为 1%重量时产生 pH 值为 4 至 7.5 的水溶液或混悬液的填充剂。优选使用水溶性的填充剂。优选合适的填充剂的例子有糖如蔗糖、葡萄糖、果糖和乳糖、己糖如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨醇、水解的或酶裂解的淀粉如麦芽糖糊精、环糊精如 β-和 γ-环糊精、非交联的(水溶性的)聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙二醇、有机酸或无机酸的碱金属盐、碱土金属盐和铵盐、特别是钠盐、钾盐、镁盐和钙盐如氯化钠、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。尤其优选的填充剂是己糖如山梨醇和甘露醇、非交联聚乙烯吡咯烷酮、麦芽糖糊精和氯化钠，特别是水溶性的非交联聚乙烯吡咯烷酮，其似乎也适合用于延缓布洛芬在胃内沉淀。例如，作为水溶性的非交联聚乙烯吡咯烷酮，Povidone K25-K90 (BASF，德国)如 Povidone K25 和 Povidone K29-32 是合适的。

如果存在填充剂，以片芯重量为基准，其在片芯中的比例可以优选为约 1-25%重量，特别是约 3-20%重量，通常为约 5-15%重量。

本发明的片剂制剂可含有填充剂或碱性辅料或两者均含有。如果片芯

含有填充剂和碱性辅料，最佳的量有时可以比上述量略低。而且，便利的是，以片芯重量为基准，填充剂和碱性辅料的总量为至多约50%重量，优选至多约40%重量，尤其优选至多约30%重量。

根据一个特别优选的实施方案，本发明的片剂制剂含有碳酸氢钠和/或碳酸氢钾和非交联聚乙烯吡咯烷酮作为辅料成分。优选地，以片芯重量为基准，所述制剂可以含有约5-15%重量、特别是约5-10%重量的非交联聚乙烯吡咯烷酮和约7-20%重量、特别是约12-18%重量的碳酸氢钠和/或碳酸氢钾。优选地，片芯不含有其它辅料，即片芯可优选由布洛芬钠水合物、非交联聚乙烯吡咯烷酮和碳酸氢钠和/或碳酸氢钾组成。

如果需要，片剂混合物还可以含有表面活性剂如十二烷基硫酸钠作为辅料。然而，如果存在表面活性剂，以片芯重量为基准，其比例通常为不超过约2%重量且典型地可以为约0.1-2%重量，例如约1%重量。然而通常不需要加入表面活性剂，这就是为什么本发明的片芯可以优选地不含表面活性剂。因此，辅料成分可以优选地由碱性辅料和/或能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂组成，即片芯优选由布洛芬钠水合物和碱性辅料和/或能改善可压性的中性至弱酸性的填充剂组成。

如果布洛芬钠水合物的水含量低于11%重量，即在8至11%重量范围内，则通常需要较高的辅料比例，以便抵消布洛芬钠水合物性能的降低。因此，在这种情况下，以片芯重量为基准，通常优选约30-50%重量的辅料(特别是填充剂和/或碱性辅料)比例。

本发明的片剂可以含有常规剂量的活性成分布洛芬钠水合物，由于辅料比例低，也可能含有高剂量的活性成分。因此，本发明的片剂可以含有例如约128mg至1024mg布洛芬钠水合物(相当于100mg至800mg布洛芬)，其中通常优选约256mg至768mg、特别是约256mg至512mg的剂量。

本发明的片剂制剂可以优选地用糖衣或薄膜衣进行包衣，原则上所有常规的糖包衣和薄膜包衣物质均适于作为包衣材料。包衣的厚度并不是至关重要的；然而，以片芯重量为基准，通常包衣的比例仅为约1-10%重量，优选约3-6%重量。

本发明的片剂可如下制备：将任选地与辅料混合的布洛芬钠水合物压制成片芯，并且如果需要，将片芯用糖衣或薄膜衣进行包衣。压片可以用常规压片机以本身已知的方法进行。同样，可以用常规方法以本身已知的方法包糖衣或薄膜衣。然而，应当注意在制备过程中确保布洛芬钠水合物的水含量处于上述范围内。

通常，优选在压片之前将布洛芬钠水合物以干燥形式制粒，任选地与辅料或部分辅料一起制粒。如果布洛芬钠水合物具有大于 0.35ml/g 的松散体积(bulk volumn)，必要时可以省去制粒。为了测定松散体积，将 250ml 的量筒用精确称量的一定量的物质小心缓慢地填满，不振摇。最后，将倒入的物质弄平，如果必要可使用毛刷将量筒中的物质的表面弄平，读取该物质的体积。松散体积为所读出的体积与所装入的物质质量之商。

如果使用辅料、特别是填充剂和/或碱性辅料，则可以在制粒之前将这些组分混合，或直接在压片之前混合成终混合物，或在制粒时使用一部分辅料，剩余的辅料加入到终混合物中。然而，如果片剂含有填充剂和碱性辅料，通常优选在制粒时加入填充剂而在终混合物中仅加入碱性辅料。

本发明还涉及一种实现加速起效的镇痛作用的方法，该方法包括制备本发明的片剂和将其施用于患有疼痛的患者。

通过以下实施例进一步说明了本发明。在实施例中，Kollidon CL (Hoescht，德国)表示水不溶性的交联聚乙烯吡咯烷酮；Povidone K25-K90 (BASF，德国)表示水溶性的非交联聚乙烯吡咯烷酮；二甲硅油(Wacker，德国)为硅油；Hypromellose 2910，6 和 15 mPas (Shin Etsu，日本)为水溶性的羟丙基甲基纤维素；Magrogol 4000 和 Magrogol 6000 (Hoechst，德国)为平均分子量分别为 4000 至 6000 的高度聚合的、蜡质的和水溶性的聚乙二醇；二氧化钛(Schweizerhalle，瑞士)为水不溶性的白色色素。

实施例 1

a) 将 256.25kg 布洛芬钠二水合物与 25.0kg Povidone K25 在常规混合机中均匀混合 10 分钟。将该混合物在滚筒压实机(roller compactor)中压

实，并将压实的材料在筛孔宽度为 1.0mm 的筛网上破碎。将粒度小于 0.25mm 的部分再次压实并破碎。

将 49.75kg 通过筛孔宽度为 0.71mm 的筛网的碳酸氢钠与压实的材料在常规混合机中混合 10 分钟。将得到的终混合物在 16 冲旋转压片机上以平均每小时 50 000 片的产量进行压制。得到的椭圆形、两面凸的片剂重 331mg、长 11.7mm、宽 7.7mm、高 4.6mm。

为了测定片剂的硬度，测量在 Schleuniger 硬度计的机动狭口(motorised jaws)之间压碎片剂所必需的力。平均硬度(10 次测量的平均值)为 78N。

按照欧洲药典，第 4 版，第 2.9.1 章，第 191 页中所述的崩解方法，用水(pH 约 7)作为崩解介质测量片剂的崩解时间。所述片剂的平均崩解时间(6 次测量的平均值)为 5.2 分钟。

b) 将 331kg 得到的片剂装入 Glatt 包衣机中并用 3.5kg Hypromellose 2910、0.75kg 乳糖一水合物和 0.75kg Magrogol 6000 在 10kg 水和 40kg 乙醇(96%)中的溶液在 35℃至 42℃的产品温度下喷雾并将其分离出来。在相同条件下，将分离出的薄膜衣片片芯用 2.8kg Hypromellose 2910、3.6kg 乳糖一水合物、1.0kg Magrogol 4000 和 2.6kg 二氧化钛在 56kg 水和 24kg 乙醇(96%)中的混悬液喷雾。将干燥的薄膜衣片用 2kg Magrogol 6000 和 17kg 水的打光液处理。薄膜衣片的最终重量为 348mg。

实施例 2

如实施例 1 中所述，制备 331kg 用于压片的终混合物。以类似于实施例 1 的方法，将其压制形成长椭圆形的、两面凸的、在一侧具有折断刻痕的片剂，将得到的片剂加工成实施例 1 中所述的薄膜衣片。该片芯重 662mg、长 17.3mm、宽 8.3mm、高 5.0mm，布洛芬钠二水合物的含量为 513mg (相当于 400mg 布洛芬酸)；平均硬度为 98N，平均崩解时间为 5.7 分钟。薄膜衣片的最终重量为 696mg。

实施例 3-50

a) 用类似于实施例 1a 的方法制备表 1 中所列出的片剂制剂。

为了制备颗粒，将布洛芬钠水合物与干法制粒中所用的赋形剂(辅料 A)(如果有的话)在常规混合机中混合 10 分钟，将得到的混合物或视情况也可能是所用的不含辅料的布洛芬钠水合物在滚筒压实机上压实，将压实的材料在筛孔宽度为 1.0mm 的筛网上破碎，将粒度小于 0.25mm 的部分再次压实并破碎。在实施例 41 中，使用平均粒度为 0.1-0.2mm 且松散体积大于 0.35g/ml 的布洛芬钠水合物，得到的布洛芬钠水合物/麦芽糖糊精混合物不经压实，直接用于压片。在实施例 28-30 中，制备粒度为 0.25-1.25mm (实施例 28)、0-0.25mm (实施例 29)或 0-1.25mm (实施例 30)的颗粒并用于压片。在各种情况下以在 105℃下干燥的干燥失重测定所用的布洛芬钠水合物的水含量。

将得到的颗粒(除非另有说明，否则粒度在 0.25 至 1.0mm 范围内)与辅料(辅料 B)(如果有的话)在常规混合机中混合 10 分钟。将得到的终混合物(或颗粒本身，如果不使用辅料 B)在 16 冲旋转压片机上以平均每小时 40000-60000 片的产量进行压制。用所用的压片机制得的椭圆形、两面凸的片剂重 300-350mg、长 11.7mm、宽 7.7mm、高约 4.6mm。

所用的布洛芬钠水合物的水含量、片剂制剂中布洛芬钠水合物的比例以及所用的辅料 A 和 B 及其在片剂制剂中的比例汇总在表 1 中。

表 1

实施例	水的重量百分数 a)	布洛芬钠水合物的重量百分数	辅料 A 的重量百分数 b)	辅料 B 的重量百分数 c)	片剂硬度 [N]	崩解时间 [分钟]
3	13.3%	100%	-	-	48	4.8
4	14.2%	100%	-	-	53	5.6
5	12.2%	100%	-	-	42	4.9
6	10.5%	100%	-	-	38	4.6
7	11.2%	98.5%	-	1.5% 硬脂酸镁	32	16.5
8	13.2%	99.5%	-	0.5% 硬脂酸镁	38	12.4
9	13.2%	89.5%	-	10.5% $NaHCO_3$	58	5.8
10	13.2%	91.2%	8.9% Povidone K25	-	64	7.8
11	14.1%	91.2%	8.9% Povidone K25	-	73	8.4
12	13.2%	83.7%	16.3% Povidone K25	-	89	9.6
13	13.3%	83.4%	7.5% Povidone K25	9.1% $NaHCO_3$	68	4.0
14	13.3%	83.4%	7.5% Povidone K25	9.1% $KHCO_3$	64	3.8
15	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% 柠檬酸三钠	69	5.8
16	13.3%	77.4%	17.5% Povidone K25	5.1% Na_3PO_4	72	6.2
17	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na_2CO_3	66	6.8
18	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	7.5% $NaHCO_3$, 7.6% $KHCO_3$	64	5.8

实施例	水的重量百分数 a)	布洛芬钠水合物的重量百分数	辅料A的重量百分数 b)	辅料B的重量百分数 c)	片剂硬度 [N]	崩解时间 [分钟]
19	13.3%	76.6%	7.5% Povidone K25 1.0% 十二烷基硫酸钠	14.9% $NaHCO_3$	68	5.4
20	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	15.1% $NaHCO_3$	75	5.8
21	13.3%	83.7%	16.3%麦芽糖糊精	-	62	5.4
22	13.3%	82.4%	8.0%麦芽糖糊精	9.6% $NaHCO_3$	66	5.9
23	13.3%	77.3%	7.6%麦芽糖糊精	15.1% $NaHCO_3$	78	5.4
24	13.3%	67.0%	4.0% Povidone K25	10.5%微晶纤维素 15.8% $NaHCO_3$, 2.7% 滑石粉	53	8.8
25	13.3%	64.0%	4.0% Povidone K25	10.5%微晶纤维素 15.8% $NaHCO_3$, 2,7%滑石粉 3.0% Kollidon CL	58	8.7
26	13.3%	72.0%	28.0% $NaHCO_3$	-	82	6.9
27	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25, 15.1% $NaHCO_3$	-	69	5.1
28	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 d)	9.7% $NaHCO_3$	67	3.2
29	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 e)	9.7% $NaHCO_3$	83	3.4
30	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 f)	9.7% $NaHCO_3$	70	4.0

实施例	水的重量百分数 a)	布洛芬钠水合物的重量百分数	辅料A的重量百分数 b)	辅料B的重量百分数 c)	片剂硬度 [N]	崩解时间 [分钟]
31	13.7%	89.5%	10.5% $NaHCO_3$	-	61	4.7
32	12.7%	82.3%	8.0% 山梨醇	9.7% $NaHCO_3$	71	4.0
33	12.7%	89.5%	10.5% 山梨醇	-	60	4.5
34	12.7%	76.3%	14.8% Povidone K25	8.9% $NaHCO_3$	89	5.2
35	12.7%	76.3%	14.8% 山梨醇	8.9% $NaHCO_3$	75	2.8
36	12.7%	76.3%	14.8% 山梨醇	8.9% Na_2CO_3	72	2.0
37	11.2%	85.1%	8.3% 山梨醇	6.6% $NaHCO_3$	68	4.3
38	6.0%	85.1%	8.3% 山梨醇	6.6% $NaHCO_3$	50	4.7
39	6.0%	80.8%	8.5% 麦芽糖糊精	10.2% $NaHCO_3$, 0.5% 硬脂酸镁	60	7.8
40	0.5%	75.0%	8.3% Povidone K25	16.7% $NaHCO_3$	43	4.2
41	12.7%	82.4%	8.0% 麦芽糖糊精 g)	9.6% $NaHCO_3$	71	3.2
42	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9% $NaHCO_3$, 3.0% SiO_2	89	9.5
43	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9% $NaHCO_3$, 3.0% 滑石粉	86	8.8
44	13.1%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8% $NaHCO_3$, 8.8% NaCl	72	4.4
45	13.3%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8% $NaHCO_3$, 8.8% 甘露醇	76	4.3

实施例	水的重量百分数 a)	布洛芬钠水合物的重量百分数	辅料A的重量百分数 b)	辅料B的重量百分数 c)	片剂硬度 [N]	崩解时间 [分钟]
46	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	14.8% $NaHCO_3$, 0.3% 二甲硅油	64	9.2
47	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25, 5.0% 甘露醇	22.0% $NaHCO_3$	115	7.2
48	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25, 5.0% 甘露醇 22.0% $NaHCO_3$	-	105	7.8
49	13.2%	70.0%	-	15.0% NaCl, 15.0% $NaHCO_3$	88	6.2
50	12.9%	79.7%	3.9% Povidone K25, 3.9% 麦芽糖糊精	12.5% $NaHCO_3$	65	4.2

a) 以在105℃下的干燥失重测定的布洛芬钠水合物的水含量
b) 颗粒中的辅料
c) 压片辅料
d) 颗粒的粒度为0.25至1.25mm
e) 颗粒的粒度为0至0.25mm
f) 颗粒的粒度为0至1.25mm
g) 未经压实

为了测定片剂的破碎强度，测量在 Schleuniger 硬度计的机动狭口之间压碎片剂所必需的力。表 1 中所报告的值为在各种情况下 10 次测量的平均值。

按照欧洲药典，第 4 版，第 2.9.1 章，第 191 页中所述的崩解方法，用水(pH 约 7)作为崩解介质测量片剂的崩解时间。表 1 中所列出的崩解时间为在各种情况下 6 次测量的平均值。

已证实实施例 40 的制剂极易粘着压片工具，并且具有强的顶裂倾向。在实施例 7 和 39 中也观察到顶裂倾向，此外在实施例 6、37 和 38 中有时也观察到顶裂倾向。另外，实施例 6、38 和 39 得到的制剂粘着压片工具，实施例 7 的制剂有时粘着，但是两者的影响比实施例 40 明显低得多。实施例 42 和 43 的制剂粘着(没有顶裂倾向)，实施例 5、24、25 和 46 的制剂有时也观察到这一现象。实施例 3 和 21 的制剂只轻微粘着，并且没有顶裂倾向。实施例 9-20、22、23、26-36、41、44、45 和 47-50 的制剂显示出良好至非常好的片剂性能(硬度、崩解时间、脆碎度、片剂表面外观)，特别是实施例 12、15-20、22、23、29、34、47 和 48 产生几乎完美的片剂。片剂的表面非常光滑、几乎没有孔隙并且非常适合于薄膜包衣。

特别是在实施例 3-6 中可看出水含量本身的影响，在这些实施例中对纯活性成分进行了压制。如果水含量为至少 11%重量，则得到良好的至可接受的片剂。如果水含量低于该值，则片剂更易粘着压片工具，并且片剂仅具有低的破碎强度并显示出顶裂倾向。这种粘着压片工具的现象不能通过加入高效抗粘剂硬脂酸镁来避免；而加入该物质造成片剂的硬度急剧下降且崩解时间明显增加至超过 10 分钟，如实施例 7 和 8 中所示。同样，水含量不足的负面影响只能在有限的程度上通过加入填充剂和碱性辅料来弥补，如实施例 38–40 中所示。

如实施例 24 和 25 所示，还含有微晶纤维素、滑石粉和(如果可行)崩解剂物质 Kollidon CL 的片剂制剂的结果比未加入这些物质的相应实施例差。加入这些物质未改善片剂硬度，并且崩解时间为约 9 分钟。

如其余实施例所证实的那样，通过使用足够的水含量和通过使用一种

或多种填充剂和/或碱性辅料可得到具有足够机械强度、崩解时间小于 10 分钟(大部分为约 2 至 7 分钟)且片剂硬度为约 50 至 120 N(取决于所用的辅料量)的片剂。

b) 以类似于实施例 1b 的方法，将实施例 4、11、13、19-23、30、45、47、49 和 50 中得到的片剂包薄膜衣。薄膜衣片的最终重量为约 317-367mg。而且，成功地制备了薄膜包衣，该薄膜包衣含有作为成膜剂的角叉菜胶、聚乙烯醇和羟丙基甲基纤维素以及常见的增塑剂如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋酸甘油酯。

用 15 名受试者试验了实施例 19 和 22 (在下文中称为实施例 19b 和 22b)制得的薄膜衣片的生物利用度，以含有 200mg 布洛芬的 Nurofen 片剂(Boots)作为参比制剂。受试者各自接受 2 个薄膜衣片或糖衣丸。生物利用度研究的结果汇总在表 2 中。

表 2

	实施例 19b	实施例 22b	Nurofen
C_{max} (μg/ml)	46.4 ± 8.8	47.6 ± 8.7	36.8 ± 9.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng x h/ml)	135.6 ± 23.5	127.5 ± 25.5	130.7 ± 26.9
t_{max} (h)	0.67 ± 0.4	0.62 ± 0.3	1.4 ± 1.1

由于布洛芬和布洛芬盐均在整个肠道中吸收，因此三种制剂几乎显示出相同的生物利用度也就不足为奇了。另一方面，从 C_{max} 值可明显看出本发明的制剂产生了更高的最大血药浓度。特别值得注意的是所观察到的达到最大血药浓度的时间 t_{max} 的巨大差异。本发明的制剂明显优于参比样品。血药浓度的增加显著更快并且提前约 45 分钟达到最大血药浓度。对于减轻疼痛的药物而言，这是非常重要的。由于达到最大血药浓度太迟，患者可能冒险再服用片剂，因为疼痛的缓解开始太迟。

实施例 51 (溶出试验)

按照欧洲药典，第 4 版，第 2.9.3 章，第 194 页中所述的方法(桨法设

备)在以下三种介质中检测实施例 3-50 中制得的片剂和薄膜衣片中活性成分的释放:

- 1000ml 0.1M 盐酸(人工胃液，pH 1.2);
- 1000ml McIlvain 缓冲液(pH 3.5)，由 702ml 0.1M 柠檬酸水溶液和 298ml 0.2M Na_2HPO_4 水溶液制备;
- 1000ml USP 缓冲液(pH 7.2)，由 50ml 0.2M KH_2PO_4 水溶液和 34.7ml 0.2M NaOH 水溶液制备，用水加至 1000ml。

一些制剂的溶出曲线在图 2-5 中以图给出进行说明。图 2 显示了用桨法在 0.1 M 盐酸中于 50 rpm 下测定的实施例 13、14、21、22 和 33 (在下文中和在图 2 中分别称为实施例 13a、14a、21a、22a 和 33a)的非包衣片剂(片芯)和实施例 50 (在下文中和在图 2 中称为实施例 50b)的薄膜衣片的溶出曲线。图 3-5 显示了用桨法在上述介质中测定的实施例 19、20 和 22 (在下文中和在图 3-5 中分别称为实施例 19b、20b 和 22b)的薄膜衣片的溶出曲线和用于比较的相应的 Dolormin (Woelm Pharma，德国)和 Nurofen (Boots，英国)的溶出曲线，Dolormin 是一种市售制剂，为含有 342mg 布洛芬赖氨酸盐的薄膜衣片，Nurofen 是一种包被有糖衣的糖衣丸，含有 200mg 酸形式的布洛芬; 图 3 显示了在 0.1M 盐酸中于 100 rpm 下的溶出曲线，图 4 显示了在 McIlvain 缓冲液中于 100 rpm 下的溶出曲线，图 5 显示了在 USP 缓冲液中于 50 rpm 下的溶出曲线。

布洛芬是一种溶解性与 pH 强相关的有机酸。在 1-5 的 pH 范围内，溶解度明显低于 0.1g/l。仅在 pH 6 以后由于形成盐溶解度才大大增加，并且在 pH 7 时达到约 20g/l 的值。如果在 pH 7.2 下测定体外释放，对于含有酸形式的布洛芬的 Nurofen 片剂而言，同样能观察到活性成分的迅速释放也就不足为奇了。然而，即使是在 pH 7.2 下，本发明薄膜衣片中活性成分的释放仍然比布洛芬赖氨酸盐薄膜衣片 Dolormin 的释放快，特别是比布洛芬薄膜衣片 Nurofen 的释放快。然而，在 pH 7.2 下的这种差异不能解释为什么本发明的制剂达到最大血药浓度的时间比 Nurofen 快约 45 分钟。

然而，在酸性 pH 值下的溶出特性(图 2-4)为本发明所达到的明显更迅

速的血药浓度增加提供了解释。由于在低于 5 的 pH 值下布洛芬的溶解性差和溶出介质体积有限，所以在这些实验中活性成分未完全溶出。对于 Dolormin 和 Nurofen，观察到较慢的、逐渐的溶出，如图 3 和 4 所示。相比之下，本发明的制剂显示出明显改善的溶出特性，实施例 20b 和 22b 的薄膜衣片易于形成高度过饱和的溶液，特别是在 pH 1.2 下(溶出介质的 pH 值未因此被改变)。约 10-20 分钟之后曲线的下降是布洛芬逐渐结晶、因此过饱和逐渐降低的结果。可以认为过饱和现象也在所观察到的、极好的体内吸收中发挥重要作用，而且由于胃和肠液的复杂组成，过饱和溶液可能具有比体外条件下甚至显著更大的稳定性。

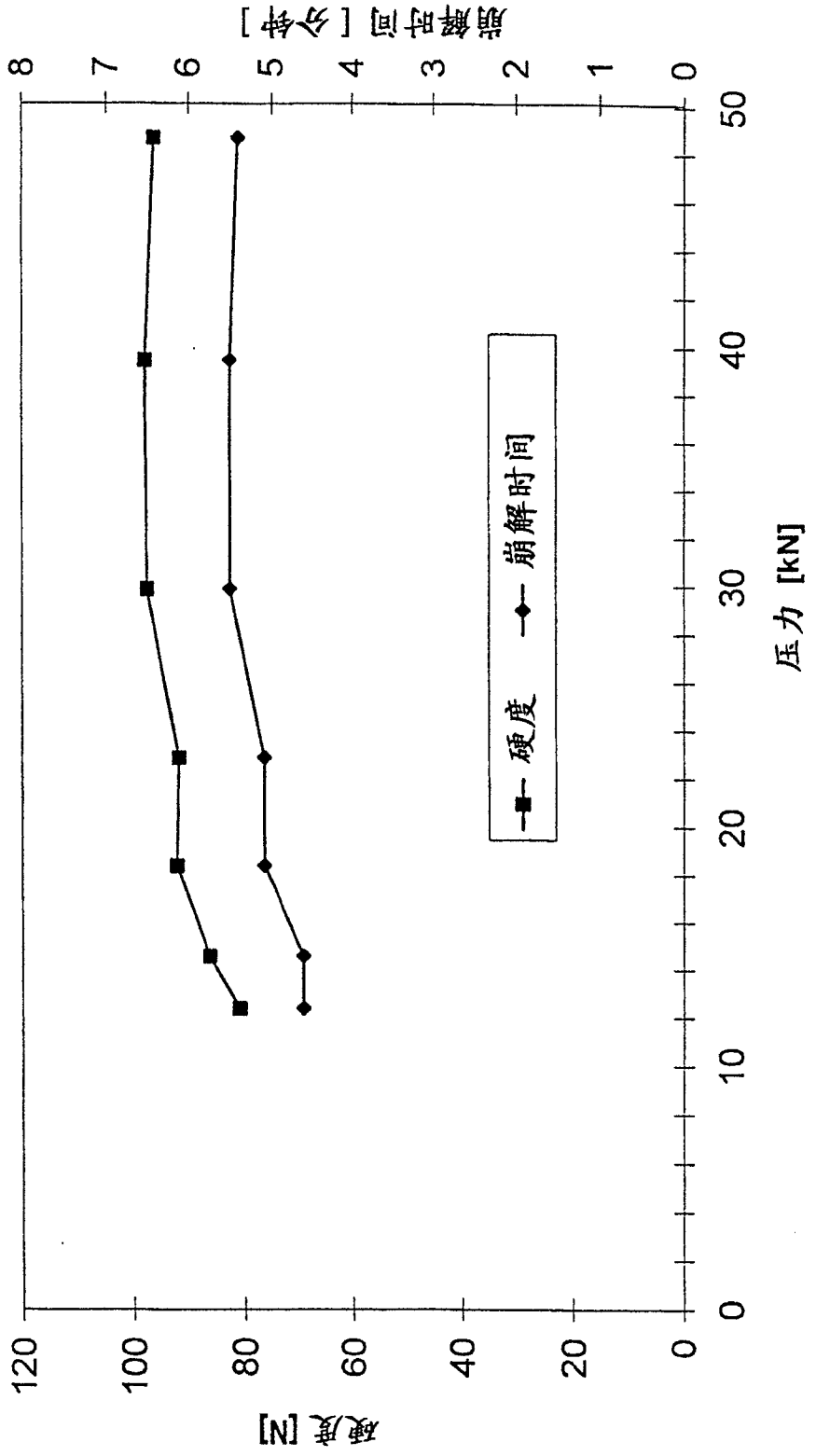

崩解时间 [分钟]
硬度 [N]
压力 [kN]
硬度
崩解时间
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50

图 1

图 2

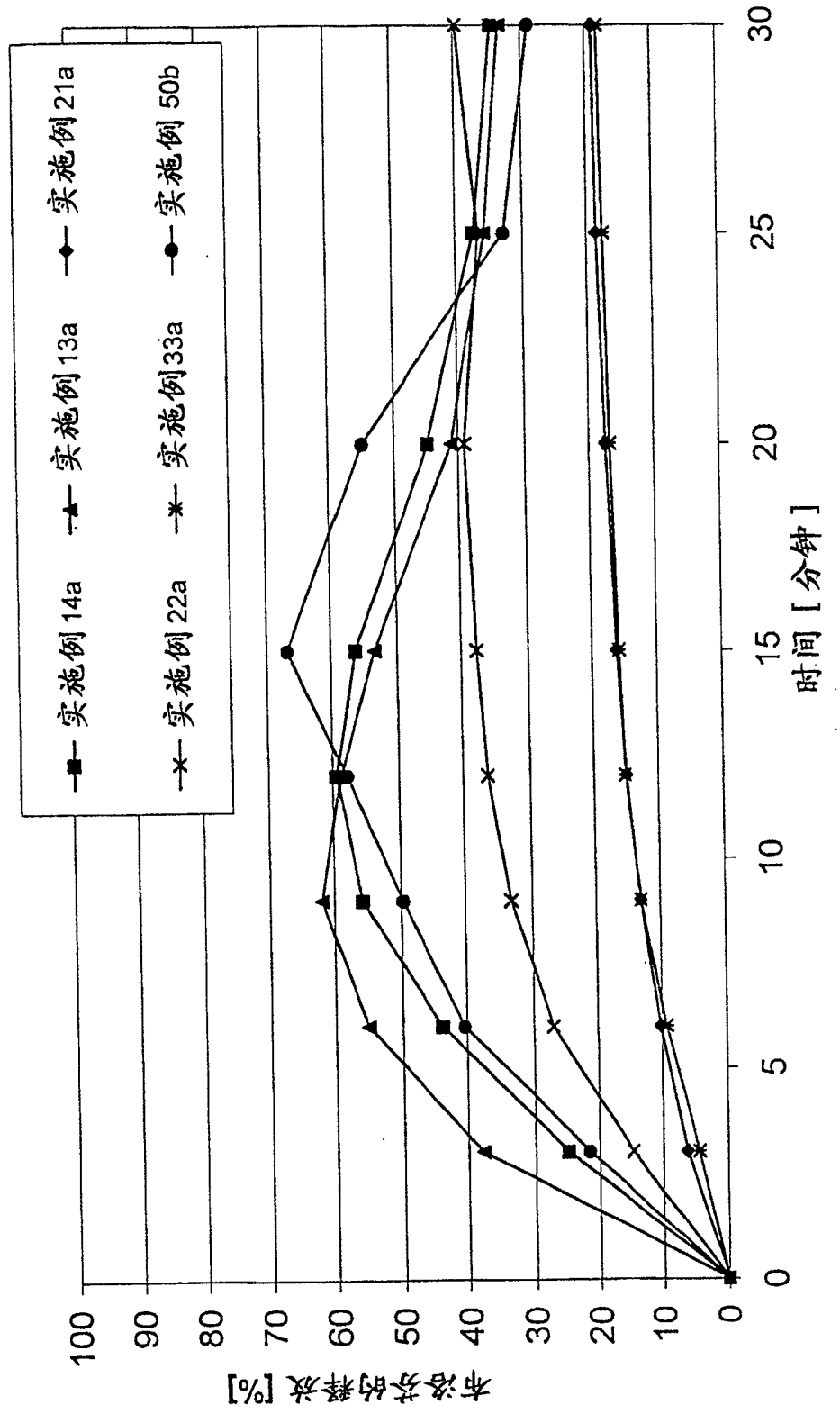

实施例 14a
实施例 13a
实施例 21a
实施例 22a
实施例 33a
实施例 50b
布洛芬的释放 [%]
时间 [分钟]
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30

图 3

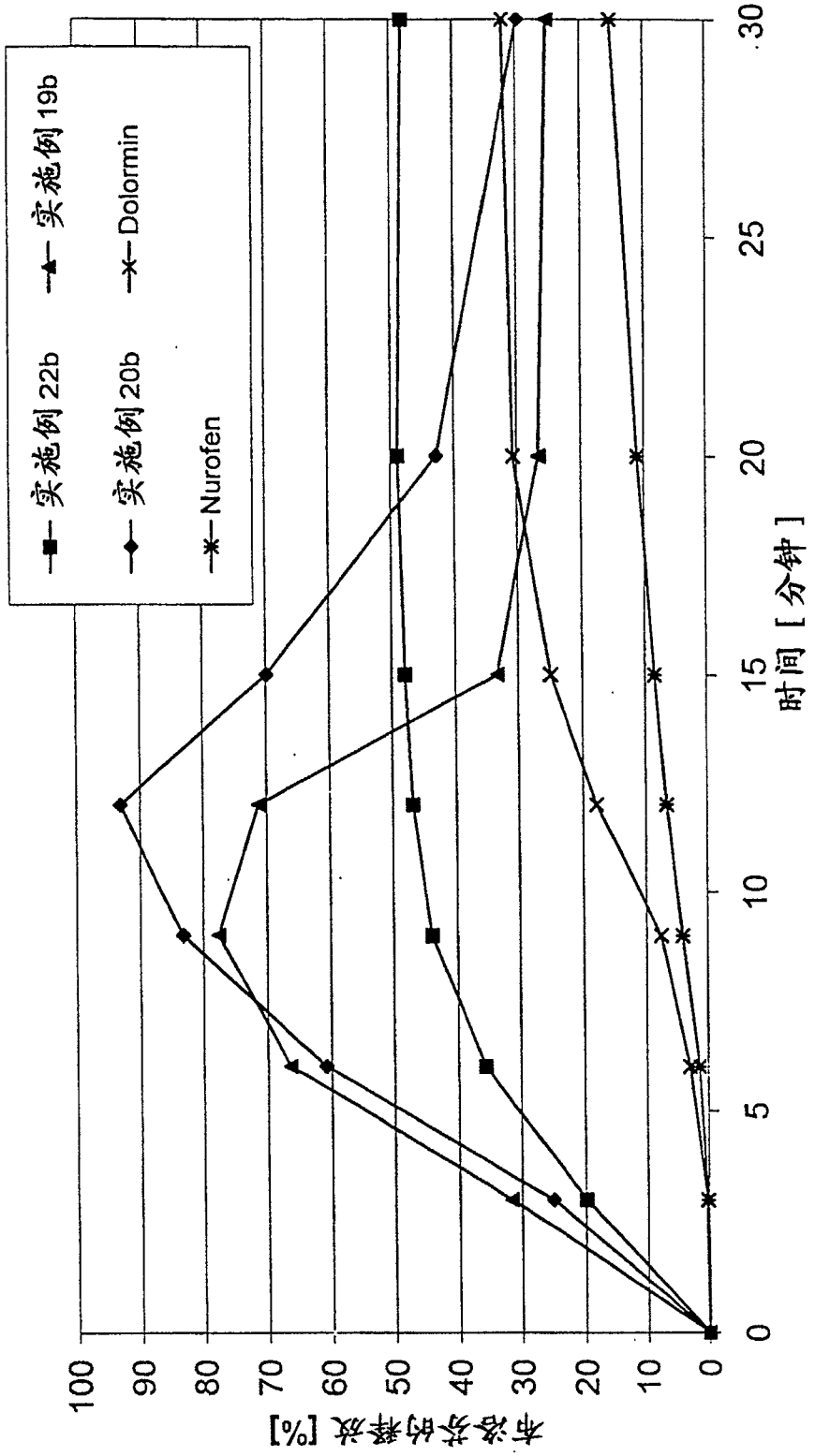

实施例 22b
实施例 19b
实施例 20b
Dolormin
Nurofen
布洛芬的释放 [%]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
时间 [分钟]

图 4

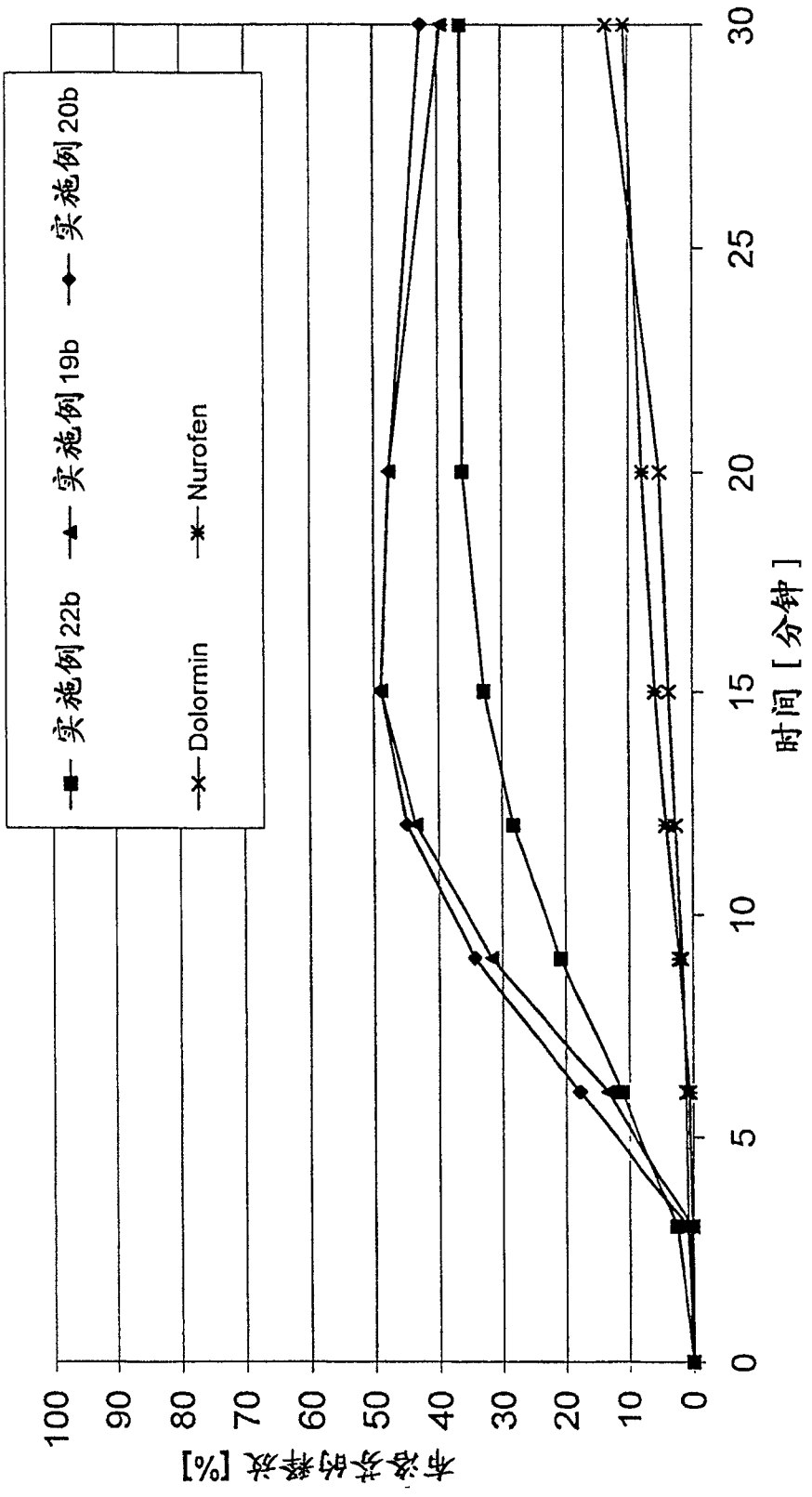
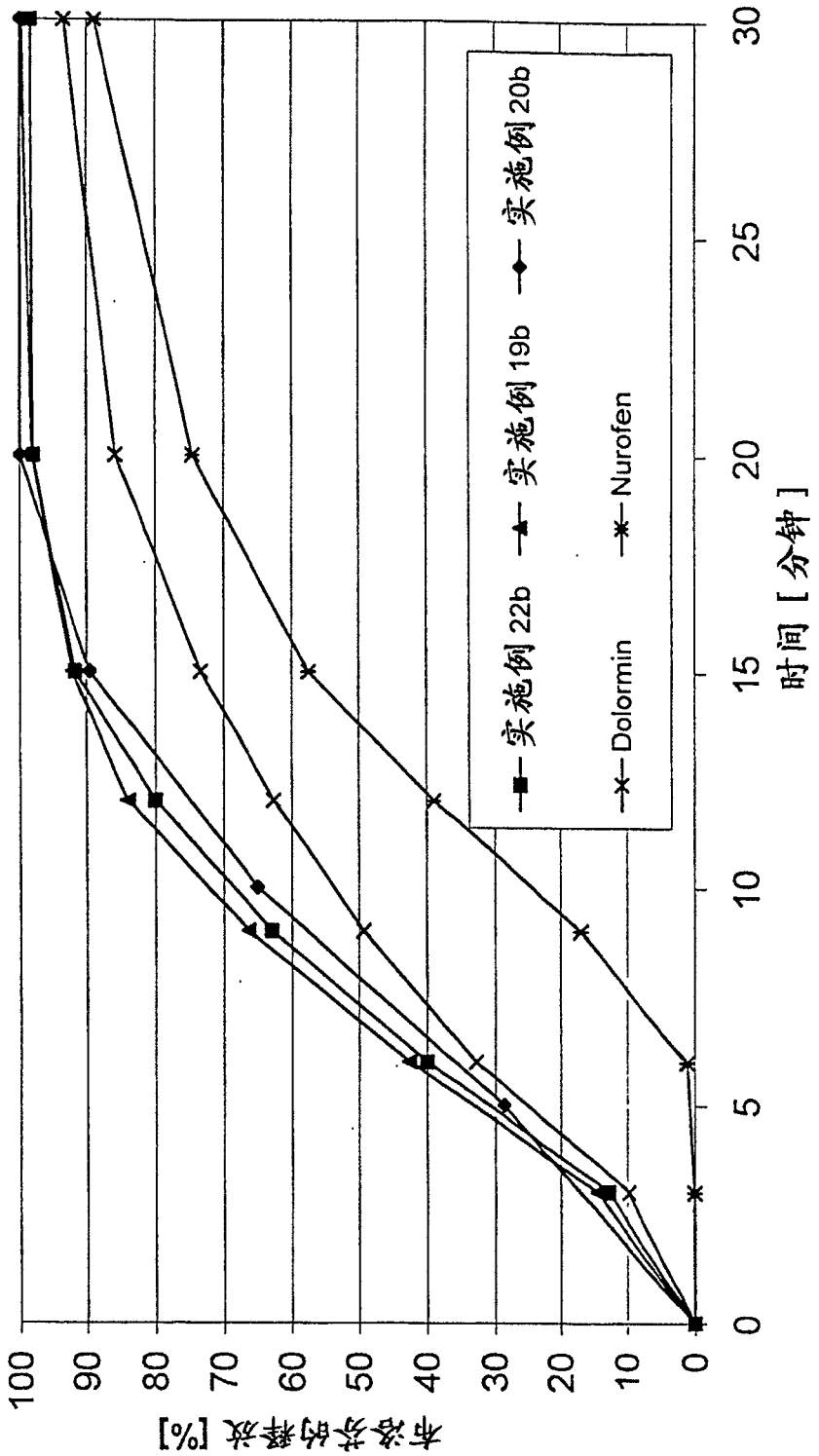

实施例22b
实施例19b
实施例20b
Dolormin
Nurofen
布洛芬的释放 [%]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
时间 [分钟]

图 5


布洛芬的释放 [%]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
时间 [分钟]
实施例 22b
实施例 19b
实施例 20b
Dolormin
Nurofen