

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/20

A61P 29/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99811373.5

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160060C

[22] 申请日 1999.7.28 [21] 申请号 99811373.5

[30] 优先权

[32] 1998. 8. 1 [33] GB [31] 9916723.2

[86] 国际申请 PCT/EP1999/005499 1999.7.28

[87] 国际公布 WO2000/007569 英 2000.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.26

[71] 专利权人 布茨公司

地址 英国英格兰诺丁汉

[72] 发明人 M·迪克西

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

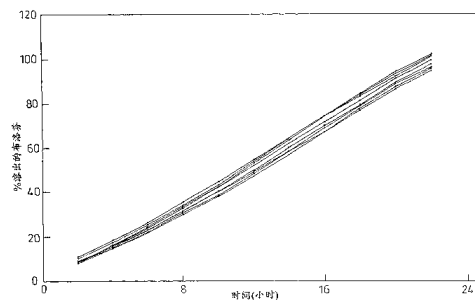
代理人 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图 2 页

[54] 发明名称 含有澄清黄原胶的压缩组合物

[57] 摘要

一种固体延缓释放药用组合物，其包括药理活性组分和含有黄原胶的延缓释放载体的压制混合物，其特征为所述黄原胶能够以 100 份水(重量)中 1 份黄原胶(重量)的浓度溶于水中从而形成透射比(600nm)大于 50% 的溶液。所述澄清黄原胶在药物溶出上具有改进的重复性。



ISSN 1008-4274

1. 一种固体延缓释放药物组合物,用于在吞服进入体内后沿胃肠道行进时慢速释放药理活性组分,其包括所述药理活性组分与含有黄原胶的延缓释放载体的压制混合物,其特征在于:所述组合物含有10-25%重量的延缓释放载体,并且黄原胶可以100重量份水中1重量份黄原胶的浓度溶于水从而形成在600nm的透射比大于50%的溶液。
2. 根据权利要求1的固体组合物,其特征在于所述延缓释放载体含有50%重量或更多的所述黄原胶。
3. 根据权利要求1的固体组合物,其中所述延缓释放载体含有大于或等于80%重量的所述黄原胶。
4. 根据权利要求1的固体组合物,其特征在于所述延缓释放载体主要由所述黄原胶组成。
5. 根据权利要求1-4中任一项的固体组合物,其特征在于所述黄原胶的透射比范围为75-100%。
6. 根据权利要求1-4中任一项的固体组合物,其特征在于所述药理活性组分包含NSAID。
7. 根据权利要求1-4中任一项的固体组合物,其特征在于药理活性组分包含布洛芬或氟比洛芬及其盐或对映异构体。
8. 根据权利要求1-4中任一项的固体组合物,其含有65-90%的布洛芬或S(+)-布洛芬。
9. 根据权利要求1-4中任一项的固体组合物,其特征在于含有存在量为所述组合物的10-50%重量的外消旋氟比洛芬、S(+)-氟比洛芬或R(-)-氟比洛芬。
10. 根据权利要求1-4中任一项的片剂形式的固体组合物。
11. 制备根据权利要求1-4中任一项的固体组合物的方法,其包括将延缓释放载体与药理活性组分和所述黄原胶混合并压制混合物从而生产固体制剂。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中延缓释放载体的第一部分与活性组分混合，且将得到的混合物制成颗粒，在压制成固体剂型前使延缓释放载体的第二部分与所述颗粒和基本赋形剂相结合，其中所述延缓释放载体的第二部分所含的黄原胶的量比延缓释放载体的第一部分所含的黄原胶的量大。
- 5

## 含有澄清黄原胶的压缩组合物

5 本发明涉及治疗剂的受控释放制剂，具体涉及延缓释放制剂。

当需要在延长时间内将药理活性组分给予病人而不需要病人在短时间间隔内接受重复剂量时，可以应用延缓释放制剂。这些制剂可以具有不同的释放曲线。例如，药物释放的时间可以马上从摄入后开始，或如果剂型允许的话，所述延缓释放制剂可以经过一段时间后开始。一些制剂可以以不同速率释放一种或几种活性组分。一些制剂可以连续释放药物，直至几乎所有活性组分被释放。另一些制剂只在特定时间内连续释放活性组分，随后较快地释放剩余的活性组分。一些制剂可能具有线性、零级或一级释放速率。另一些制剂用于非线性延缓释放曲线。所需的释放曲线通常取决于许多因素，  
10 这些因素包括活性组分的性质、治疗的类型以及提供受控释放的赋形剂的性质。

可以采用各种剂型以提供延缓释放。最常用的是采用压缩剂型如片剂。在片剂中获得延缓释放的一种方法是混合各种物质如聚合物与活性组分和其它必需的制剂组分并压缩成固体剂型。可以提供一种任选的本身具有延缓释放特性的包衣。含有延缓释放载体和活性组分的混合物可以被均匀地分散于剂型中或可以将其形成复合层剂型如双层片剂中的一层或多层。  
20

提出用作延缓释放剂的一种聚合物为黄原胶。由于它提供许多活性组分的延缓释放并且还可以在很长的时间内(如长达24小时或更长)释放活性组分，因而尤其具有优势。  
25

EP 306454A 公开了黄原胶和/或果胶可以与多元醇结合用作生物粘合剂以提供对粘膜具有改进的生物粘合性并且能够在口中连续释放活性组分长达3小时。EP 234670A 公开了黄原胶可以用于压制片

剂，任选与其它延缓释放聚合物组合以提供活性组分长达 24 小时的延缓释放。WO 93/18758 也公开了将药物传递至胃肠道的压紧的延缓释放组合物，

所述药物包含与黄原胶进行混合的有效量的活性组分。US 5419917 公开了当水凝胶如羟甲基丙基纤维素、海藻酸钠和黄原胶通过加入与水凝胶相配伍并影响片剂药物的溶出速率的可电离化合物进行改性时，所述水凝胶可以使药物在一段时间内以零级速率释放。WO 5 87/05212 公开了天然来源的多糖可以用来获得固体剂型中活性组分的延缓给药模型。所述延缓给药模型可以只包含黄原胶或黄原胶与其它天然或合成聚合物的混合物。在天然来源的多糖中，优选改性的玉米淀粉、改性的玉米面粉以及黄原胶。EP 360562A 公开了用作药物赋形剂的可直接压制的自由流动的慢速释放颗粒，所述赋形剂 10 包含约 20-70%(重量)的含有杂多糖和在水溶液的存在下可以与杂多糖交联的多糖以及约 30-80%(重量)的惰性药物填料的亲水性物质。这种赋形剂可以与很多药物活性物质混合，并随后直接压制成固体剂型。优选所述杂多糖包括黄原胶或其衍生物以及含有一种或多种半乳甘露聚糖的多糖物质。

15 由于体内形成的凝胶的结构，黄原胶可以在延长的时间内(如长达 24 小时或更多)释放活性物。然而，如果可以获得这种延长时间内 的释放，重要的是确保不同批次的黄原胶原料之间的剂型的活性组 分的释放曲线基本相同。

20 为了提高重复性，可以考虑许多不同的变量，其包括：例如研究黄原胶的粘度和流变学以及其它物理参数如 pH、水含量和颗粒尺寸以及存在于黄原胶的化学组成和杂质；研究野油菜黄单胞菌 (*xanthomonas campestris*)微生物的培养料以及生产、收集和贮存黄原 胶的方法；考察在制剂中可以与黄原胶一起使用的组分；研究压缩 成片剂的程度和速度；考察黄原胶与其它延缓释放聚合物或可吞服 25 组分的混合和/或考察最终片剂的包装和贮存。

我们已经发现：通过采用特定类型或形式的黄原胶获得了有价值的释放特性。在先有技术没有预测到的方面，与标准等级的黄原胶相比，剂型的延缓释放性能可以得到明显提高。

本发明提供一种固体延缓释放药物组合物用于所述组合物在被吞服后在体内沿胃肠道行进时慢速释放药理活性组分，其包含所述药理活性组分和含有黄原胶的延缓释放载体的压制混合物，其特征为：所述组合物含有 10-25%(重量)的延缓释放载体，并且所述黄原胶可以 100 份(重量)水 1 份黄原胶(重量)的浓度溶于水从而形成透射比(600nm)大于 50%的溶液。

溶液的透射比提供了黄原胶水溶液的澄清度的一个指标。由用于本发明的黄原胶形成的溶液优选具有轻微的混浊或轻微的乳状外观。所述溶液优选具有基本透明的外观，即目测 1%的溶液为基本透明。其外观可以与标准药学会接受等级的黄原胶(当加入水时其具有明显混浊或雾状外观)形成对照。混浊来源于不溶于水的细胞碎屑(来源于微生物生产过程)。用于本发明的黄原胶具有降低的细胞碎屑水平(优选基本无细胞碎屑)。因此，几乎所有的黄原胶材料溶解形成澄清溶液(与标准等级的黄原胶溶液相比)。因此用于本发明的黄原胶类型可以称为澄清黄原胶，优选透明黄原胶。

采用 UV 分光光度测定法在 600nm 处测量时，1%(重量/重量)的所述澄清黄原胶水溶液的透射比为 60-100%，优选 75-100%，更优选 85-100%，最优选 90-100%。这可以采用 UV 分光光度计进行测量，仪器和技术为本领域的技术人员所熟知。

本发明的具体优点在于：采用澄清(优选透明)黄原胶(与其它药物可接受等级的黄原胶如透射比小于 10%的黄原胶相比)，可以获得重复性更强的活性组分释放曲线。不同制剂之间释放曲线的一致性的提高是重要的，因为它有利于制备方法确保所有组分落入所需的规格中。另外，可以通过减少落入所需释放曲线之外的废品来降低生产成本。此外，所述组合物贮存稳定。

在延缓制剂中采用黄原胶的先有技术没有指出：通过采用高透射比的黄原胶可以获得重复性的明显提高。

黄原胶通常通过微生物法由野油菜黄单胞菌微生物来制备。它

的生产方法在本领域中已良好建立，参见如欧洲专利申请号 78621、68706、66961、66957、66377、28446 以及美国专利第 4352882 号。在一个示例性方法中，将野油菜黄单胞菌在含有葡萄糖、合适氮源、磷酸氢二钾和微量元素的曝气良好的介质中培养。为了提供最终发

5 酵的种子，在导入最终的发酵介质之前，微生物在几个阶段内生长，同时进行相关的鉴定测试。在发酵过程的最后，通过在异丙醇中沉淀，随后干燥并研磨来回收黄原胶。用于本发明的澄清类型的黄原胶通过降低或脱除在最后阶段出现的沉淀残余物的技术来生产。这可通过本领域技术人员已知的建立的技术得到实施。

10 优选所述澄清黄原胶的粘度大于 400mPa，例如 400-2500mPa，更优选 600-2000mPa，最优选 1200-1600mPa(1%(重量)的盐溶液)。

另外，当将本发明的澄清黄原胶加入水时，优选 pH 为 5-9，更优选 6-8.5(1%(重量)溶液)。

用于生产过程的澄清黄原胶的平均颗粒尺寸优选小于 1mm，更

15 优选小于 0.5mm，尤其小于 0.25mm 并最优选小于 0.18mm。

存在的延缓释放载体可以在比常规的速释片剂所期望的要长的时间内从所述组合物释放药理活性组分。

所述组合物包含 10-25%(重量)的延缓释放载体。所述延缓释放载体包含此处定义的澄清黄原胶。所述延缓释放载体还可含有与黄原胶结合提高制剂的延缓释放特性的其它组分。例如，在水的存在

20 下溶胀的组分有助于澄清黄原胶的凝胶结构。这些材料的实例包括水溶胀聚合物和吸水的其它组分。因此延缓释放的载体可以含有均匀混合澄清黄原胶与其它水溶胀组分的混合物。优选延缓释放载体包含 20%(重量)或更多的澄清黄原胶，更优选 40%或更多的澄清黄原

25 胶和最优选 50%或更多澄清黄原胶，至多 100%(重量)的澄清黄原胶。水可溶胀组分可以包括一种或多种其它聚合物，所述聚合物具有延缓释放特性并且其与所述澄清黄原胶的重量比为 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 或 1:4。我们优选采用不超过 50%(重量)的延缓释放载体(优选这

些其它延缓释放聚合物); 由此所述延缓释放载体包含较大比例的澄清黄原胶。具有延缓释放性能的聚合物实例为水可溶胀的聚合物如纤维素醚、槐树豆胶、瓜耳胶、羧乙烯基聚合物、琼脂、阿拉伯胶、海藻酸钠或海藻酸或成膜聚合物如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或丙烯酸树脂。在优选的制剂中, 所述水可溶胀组分可以含有水可溶胀材料, 采用合适的用量时通常具有崩解性质, 即水可溶胀崩解。我们优选采用不超过 50%(重量)的水可溶胀材料的延缓释放载体如崩解剂。水可溶胀材料的实例包括淀粉材料如预胶凝淀粉、玉米淀粉、大豆淀粉、大米淀粉、木薯淀粉、羧甲基纤维素钠和钙、二氧化硅、croscarmellose 钠、可溶性聚乙烯吡咯烷酮、硅酸铝镁和改性淀粉如羟乙酸淀粉钠。根据本发明的有利的组合物包括含有较大比例的黄原胶的延缓释放载体, 优选含有 75-100%(重量)的所述澄清黄原胶。更优选组合物的延缓释放载体含有 80-100%(重量)(特别是 90-100%(重量))的所述澄清黄原胶。最优选所述延缓释放载体主要由所述黄原胶组成, 例如 95-100%甚至 98-100%。与含有透射比小于 50%的黄原胶的相似制剂相比, 获得了具有重复性的改进。

药理活性组分可以是适用于延缓释放制剂的可溶或不可溶的活性组分。优选所述活性组分为不可溶或部分可溶。可以加入本发明的延缓释放制剂的代表类型的口服活性药物包括但并不局限于进行治疗以下部位的药理活性组分: 胃肠道(如胃蛋白酶和流动紊剂、轻泻剂、止泻剂、结肠直肠剂和针对酶和胆酸的胰腺药); 心血管系统(如心律不齐和心脏衰竭剂、抗心绞痛药、利尿剂、抗高血压药、循环紊剂、抗凝血剂、抗血栓形成药、fibrinolytics, haemostatics, 血清脂质减少剂、贫血药和中性白细胞减少药); 中枢神经系统(如安眠药、兴奋药、精神抑制剂、抗抑郁剂、止吐剂、抗惊厥剂、神经变性疾病治疗剂和 CNS 刺激剂); 内分泌系统(如男性病药物、皮质类固醇、生长激素和生长紊药、甲状腺和抗甲状腺药、影响骨骼新陈代谢的药物和后叶加压素类似物); 肌肉-骨骼紊药(如 NSACIDs,

尤其芳族丙酸 NSACIDs, 疾病调节抗风湿药、痛风治疗剂、骨骼肌松弛药、抗炎药、神经肌肉药); 疼痛药(如止痛剂、退热剂和偏头痛治疗剂); 糖尿病药(如胰岛素、口服低血糖药); 传染和感染药(如抗生素、抗菌剂、抗真菌剂、抗结核药和偏头痛药、抗疟药、驱肠虫剂, 抗阿米巴剂、抗病毒剂、免疫调节剂); 泌尿-生殖系统(如生殖感染药、泌尿道感染药、肾和膀胱紊乱药); 呼吸系统(如支气管扩张药、祛痰剂、镇咳剂、粘液溶解剂和减充血剂); 维生素、无机物和草药药物。尤其优选阿斯匹林和非甾体抗炎药(NSAIDs), 具体为芳烷酸, 包括它们的盐、酯、酐和其它衍生物。这些化合物还为退热药和止痛药。另一类优选的活性组分为芳族丙酸 NSAIDs 及其盐, 包括布洛芬和氟比洛芬, 它们的对映异构体和盐(包括 S(+)-布洛芬、S(+)-氟比洛芬、R(-)-氟比洛芬及其钠盐或赖氨酸盐)。在所述制剂中可以采用多种活性组分。然而, 我们优选采用单种活性组分。

具体而言, 当制剂中含有布洛芬和本发明的延缓释放载体时, 所述制剂为治疗有效并展现出有价值的生物利用率特性。另外, 当布洛芬为药理活性组分时, 所述延缓释放可以长达 24 小时或更长。这种制剂提供一天一次的制剂, 由此患者可以一天只服一次(包含一个或多个单位剂型)就可获得治疗有效水平的活性组分。

含有所述澄清黄原胶的本发明的延缓释放载体与药理活性组分之比优选范围为 1:20-100:1。

对于含有较高剂量, 具体为大于 100 毫克药理活性组分如布洛芬的剂型而言, 本发明的延缓释放载体与药理活性组分之比的范围可以为 1:20-1:1, 适宜为 1:15-1:1 份(重量)。更优选比例为 1:10-1:1, 有利地为 1:5-1:2 份(重量)的延缓释放载体与药理活性组分。

对于含有较低剂量的药理活性组分的剂型而言(即小于 100 毫克并尤其小于 50 毫克), 可以颠倒上述比例从而提供向患者给药的合适尺寸的固体剂型(即优选比例范围为 20:1-1:1, 合适地为 15:1-1:1, 尤其为 10:1-1:1, 并有利地为 5:1-2:1(重量)的延缓释放载体与药理活性

组分)。对于低剂量的药理活性组分而言(即具体小于10毫克), 延缓释放载体与药理活性组分之一比的范围可以为100:1-1:1, 优选50:1-1:1份(重量)。

5 当组合物含有65-90%(重量)外消旋布洛芬或S(+)-布洛芬和10-35%(重量)的含有所述澄清黄原胶的延缓释放载体时, 可以获得本发明的优选组合物。尤其有利的组合物含有80-90%(重量)的外消旋布洛芬或S(+)-布洛芬和10-20%(重量)含有所述澄清黄原胶的延缓释放载体。

10 本发明的有利的制剂含有10-50%(重量)的氟比洛芬, 10-30%(重量)的含有所述澄清黄原胶的延缓释放载体和25-70%(重量)的药学可接受的赋形剂, 尤其为10-20%(重量)的氟比洛芬和20-30%(重量)的含有所述澄清黄原胶的延缓释放载体以及40-60%(重量)的药学可接受的赋形剂。

15 以固体形式, 方便地以单位剂型提供延缓释放药物。根据用于制剂的活性组分的性质和其它赋形剂的性质, 释放曲线可以为线性或非线性。它可以形成用于口服的固体单位剂型(尤其片剂)的延缓释放药物。所述片剂可以在咽下后马上开始的一段时间内释放药物。可以任选提供具有一或多层的片剂, 它基本抑制了释放, 直至药剂到达胃肠道内的某一点(如取决于pH)或者其充当阻挡层由此降低释放速率。还可提供可以不同速率释放一种或多种活性组分的任意层, 20 如主要为迅速释放和延缓释放或尤其当采用两种不同的活性组分时, 存在两种不同的延缓释放速率。本发明定义的澄清黄原胶可以只用于一层或可以用于各延缓释放层。所述片剂在吞服进入体内后, 当沿胃肠道前进时, 慢慢释放药理活性组分。在这个方面, 所述胃25 肠道可以认为是食道中的腹部部分, 即食道的较低位置的末端(胃和肠)。

还可将药学可接受的赋形剂加入延缓释放制剂。这种药学可接

受的赋形剂可以加入以调节药物的溶出速率和/或利于所述制剂的合适剂型的制备。

例如，可以合适量加入的释放改性的药学可接受的赋形剂(由于它们具有能改变溶出速率的特性)包括十八烷醇、氢化棉籽油、聚乙二醇级 4000 和 6000，表面活性剂如月桂基硫酸钠、吐温-80、乳糖、蔗糖、氯化钠和片剂崩解剂如玉米淀粉、淀粉羟乙酸钠、croscarmellose 钠和海藻酸。这些释放改性赋形剂的用量取决于所需的释放特性和赋形剂的性质。对于本发明的延缓释放制剂而言，赋形剂的用量宜高达总组合物重量的 25%，优选高达 10%，有利地高达 5%。优选赋形剂的水平为 0.5-8%(重量)，尤其为 1-5%(重量)。

还可将药学可接受的赋形剂加入所述延缓释放制剂。可以加入这些药学可接受的赋形剂以改进药物的溶出速率和/或促进制剂的合适剂型的制备。

例如，可以合适量加入的释放改性的药学可接受的赋形剂(由于它们具有能改变溶出速率的能力)包括如硬脂酸、硬脂酸金属盐、十八烷醇、氢化棉籽油、聚乙二醇级 4000 和 6000，表面活性剂如月桂基硫酸钠、吐温-80、乳糖、蔗糖、氯化钠和片剂崩解剂如玉米淀粉、淀粉羟乙酸钠、croscarmellose 钠和海藻酸。这些释放改性赋形剂的用量取决于所需的释放特性和赋形剂的性质。对于本发明的延缓释放制剂而言，赋形剂的用量宜高达总组合物重量的 25%，优选高达 10%，有利地高达 5%。优选赋形剂的水平为 0.5-8%(重量)，尤其为 1-5%(重量)。

本领域技术人员所熟知的药学可接受的赋形剂(即制剂赋形剂，对于配制合适剂型是必不可少的)包括但不限于粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、预胶凝淀粉、微晶纤维素；稀释剂如乳糖、氯化钠、糊精、磷酸钙、硫酸钙；润滑剂如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、Precirol(商标)和流动助剂如滑石粉或胶态二氧化硅。如果需要，特别当所述组合物含有少量药理活性组分时，这些制剂赋形剂可以大量

使用。上述这些赋形剂的用量优选高达 50%，宜高达 30%和尤其高达 15%。

所述延缓释放药物的固体剂型可以具有包含相同或不同活性组分的外层，所述外层适合快速释放活性组分进入体内。任选提供采用常规包衣材料如糖或膜包衣材料的剂型。如果需要，所述包衣材料可以具有控制释放性质，如任选含有相同或不同活性组分的肠包衣和/或延缓释放包衣。

本发明的延缓释放制剂可以根据常规方法形成固体剂型。将含有所述澄清黄原胶的药学活性组分和延缓释放载体与其它任选药学可接受赋形剂相混合，随后压制制成固体制剂。在这样一种方法中，使药学活性组分与少量本发明的延缓释放载体相混合以形成干的粉末混合物。随后采用溶剂如醇类溶剂(如异丙醇或可混溶有机溶剂与含水溶剂的混合物)中的粘合材料对所述混合物进行造粒。随后对湿颗粒进行干燥。将其它组分(包括本发明的延缓释放载体的剩余物)与颗粒进行干混并压制成片剂。因此少量所述黄原胶被包括在活性组分的预造粒形式中，在压制成片剂前，使较大比例的所述黄原胶与预造粒的活性组分和基本赋形剂相结合。或者，如果活性组分的性质允许，可以将所有组分进行干混。例如，可以通过使药学活性组分、本发明的延缓释放载体和合适的药学可接受的片剂赋形剂的干混形成均匀混合物来生产甲氧氯普胺延缓释放片剂。将其压制以得到合适重量的片剂。

本发明的固体制剂可以压制成合适的硬度以防止水性介质渗透进入芯中。在优选的方法中(本发明制剂被压制成片剂型)，所述片剂可以有利地具有 8-20kp 硬度(通过 Schleuniger 硬度测试仪进行测量)。

根据活性组分的性质，本发明制剂适用于人和动物。

本发明制剂的剂量对应本领域技术人员所熟知的具体活性组分的正常剂量。给予病人的准确量将取决于许多因素(包括病人的年龄、病症的严重程度和病史)以及其它因素并且总是在开药医生的严格范

围内。对于合适剂量的指导，可以参照 MIMS 和 Physicians Desk Reference.

如上所述，在本发明的优选药物制剂中，所述药理活性组分为布洛芬。在一个或多个单位剂型中，每个剂型适合含有 50-1200 毫克，  
5 优选 200-800 毫克，最优选 300-600 毫克布洛芬。成人治疗的日用量范围通常为 100-3200 毫克。氟比洛芬是可以有利地与本发明延缓释放载体(包括所述澄清黄原胶)一起使用的另一种药理活性组分。氟比洛芬的合适剂量为每天 10-500 毫克。本发明的单位剂量组合物宜含有 10-250 毫克，尤其 6-100 毫克，优选 12.5-50 毫克的活性组分。所  
10 述药物的日剂量范围通常为每天 10-500 毫克，更常见为每天 30-300 毫克。

本发明的延缓释放制剂的一项具体优点是可使用高水平的布洛芬和其它可以采用的合适药物。因此，目前优选的组合物宜含有至少 50%(重量)，优选至少 60-95%，尤其 75-90%的布洛芬。

15 具体而言，提供的具有延缓释放性质的高剂量组合物能预期得到适用于一天一次或两次给药，优选一天一次的布洛芬的单位剂量制剂。

本发明将通过以下非限制性实施例进行说明。

根据本发明用于实施例的澄清黄原胶或透明黄原胶和标准级(不  
20 澄清，用于比较实施例)来自 Monsanto Pharmaceutical Ingredients (Surrey, GB)的商品名为 Keltrol T(透明), Keltrol CR(澄清) 和 Keltrol 标准级的商品；胶态二氧化硅为来自 Degussa(Frankfurt, DE)的 Aerosil 200(商品名)；聚乙烯吡咯烷酮为来自 ISP(Guildford, GB)的 Plasdane K29-32(商品名)；角叉菜胶为 Genuvisco(商品名)；海藻酸钠为来自  
25 Monsanto Pharmaceutical Ingredients(Surrey, GB)的 Manugel(商品名)。微晶纤维素为来自 FMC 公司的 Avicel PH101(商品名)。

### 溶出度测试

采用 US Pharmacopoeia(1995, 第 xxiii 卷)、仪器 2(将片剂悬挂高于浆 4 毫米的篮内进行调节), 采用 pH 为 8.6 的缓冲水介质(硼酸盐缓冲剂), 浆速 150rpm 来测量释放速率。

5 图 1 说明了本发明制剂的溶出曲线。说明了布洛芬的溶出百分率随时间的变化并显示了如实施例 1 制备的 8 个批次的布洛芬片剂各自的释放速率。

图 2 说明了采用标准级的黄原胶的先有制剂的溶出曲线。

10 通过 600nm 下的紫外分光光度法对 1%(w/w)的黄原胶水溶液测量用于实施例的黄原胶的透射比。采用转速范围 2000-5000rpm 的 Silverson 均化将黄原胶粉末分散于纯化水中来制备所述溶液。使所述溶液过夜从而在紫外光谱分析之前进行脱气。以下列出各种材料的不同批次的透射比(与纯水 100%透射比相比)。

A. 用于本发明的黄原胶的透射比%

测试	水透射比%	黄原胶等级	黄原胶透射比%
1	100.9	Keltrol T	96.3
2	100.0	Keltrol T	91.1
3	100.1	Keltrol T	91.3
4	100.0	Keltrol CR	68.2

15 B. 含有生产残余物的标准级黄原胶的透射比%(比较实施例)

测试	水透射比%	黄原胶等级	黄原胶透射比%
1	100.0	Keltrol 标准	1.3
2	100.1	Keltrol 标准	0.7

实施例 1

由以下组分来制备各批含有 300 毫克布洛芬的延缓释放片剂:

<u>组分</u>	<u>% w/w</u>
布洛芬(25 $\mu$ m)	77.2
透明黄原胶	19.0

聚乙烯吡咯烷酮	2.5
硬脂酸	1.0
Aerosil	0.3

5 将布洛芬和约 20%总量的黄原胶通过 16 目筛分散进入混合器并且高速混合所述干粉 2 分钟。用 30 秒将制备的聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液加入混合的粉末中。进一步混合和加入异丙醇以生产合适的颗粒。

10 将湿粒通过 8 目筛进入流化床干燥器的干筒内。干燥所述颗粒直至含水量低于 1%(w/w)。将所述干粒通过 16 目筛。称重并与剩余的黄原胶以及胶态二氧化硅混合 20 分钟。加入硬脂酸并进一步混合 4 分钟。在片剂机上采用枕形工具(pillow shaped tooling)将所述混合物压制成含有 300 毫克布洛芬的片剂。

采用包括羟丙基甲基纤维素、颜料和滑石的成膜包衣对压制芯进行包衣。

以相同的方法可以制备含有 200 毫克、400 毫克、600 毫克和 800 毫克布洛芬的片剂。

15 可以通过以下方法制备其它片剂: (a) 所有 Keltrol T 包括在颗粒内 (b) 所有 Keltrol T 包括在基础组分内(造粒阶段后加入)。

### 溶出结果

20 取出八种不同批次的 Keltrol T(原材料)和由各批原材料制备六个片剂(如上所述采用实验室规模的压制机)。将各个批次(A-H)的六个片剂在如上所述的溶出度测试中进行测试以确定溶于测试溶液的布洛芬的百分率随时间的变化。对于八个批次(A-H)而言, 六个片剂溶解的布洛芬的百分率的平均值列于下面的表 1(i)和(ii)中。

这些结果也体现在图 1 中。

25 可以看出:

a) 所述片剂产生延缓释放的常规速率;

b) 在 22 小时的释放中，溶出布洛芬的百分率只有很小的变化，例如可以看出：对于所有八个批次的片剂而言，变化不超过 10%。这种重复性在整个延长时期内尤其明显。

#### 5 与标准等级 keltrol 的比较

可以将图 1 的结果(Keltrol T: 透射比>50%)与标准等级的黄原胶的结果(Keltrol 标准: 透射比<5%)进行比较。取五个不同批次的标准 Keltrol(作为原料)，并由各批原材料制备六个片剂(如上所述采用实验室规模的压制机器)。如上所述进行片剂的溶出度测试。由五个不同  
10 批次(V-Z)的六个片剂的布洛芬溶出百分率的平均值列于比较表 1，并且还图示于图 2。可以看出：经过 12 小时后不同批次的 Keltrol(标准)原料之间释放的布洛芬的量的变化范围可以为 20%或更大。应当注意的是：随着布洛芬释放百分率接近 100%，释放阶段后期的变化变小。

15 因此，与标准等级的黄原胶相比，采用透明等级的黄原胶可以在工艺性能上获得明显的改进。

表 1(i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	批次 A	批次 B	批次 C	批次 D
2	9.0	8.8	8.4	9.0
4	15.5	16.0	16.4	15.2
6	22.9	23.8	24.3	22.2
8	31.4	32.9	33.4	30.5
10	40.0	42.5	42.5	38.5
12	49.2	53.0	51.9	48.4
14	58.2	63.4	62.2	58.3
16	67.3	74.2	72.0	68.8
18	77.3	84.7	81.6	79.0
20	86.4	94.6	91.3	88.9
22	94.9	102.1	99.7	96.4

表 1(ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	批次 E	批次 F	批次 G	批次 H
2	8.5	10.5	9.1	11.1
4	15.1	17.6	15.9	18.4
6	21.9	25.4	23.0	26.2
8	29.7	34.0	31.6	35.3
10	38.0	43.1	40.2	44.4
12	47.3	54.0	50.0	54.6
14	56.9	64.3	59.8	64.4
16	67.4	74.5	69.8	74.4
18	77.9	84.2	79.3	83.6
20	87.6	93.5	89.6	92.2
22	95.8	101.6	97.6	101.3

比较表 1

时间 (小时)	溶出的布洛芬%				
	批次 V	批次 W	批次 X	批次 Y	批次 Z
2	7.6	9.4	8.4	6.1	8.3
4	15.4	14.9	15.9	11.8	14.3
6	23.1	22.6	24.5	18.4	22.6
8	32.2	32.1	35.8	26.0	32.8
10	41.2	42.6	49.0	36.3	45.0
12	51.5	54.7	63.1	43.6	54.0
14	61.5	66.2	77.1	53.6	64.2
16	72.4	78.4	89.5	65.6	76.2
18	82.2	90.4	99.2	73.2	85.2
20	91.4	98.7	102.6	83.0	95.6
22	99.7	103.4	103.6	95.1	102.6

## 5 实施例 2: 氟比洛芬片剂

含有 50 毫克氟比洛芬的延缓释放片剂根据以下组分制备:

组分	片剂%(w/w)
颗粒	
氟比洛芬	12.8
聚乙烯吡咯烷酮	2.5
Keltrol T	4.0
微晶纤维素	37.8

干玉米淀粉 18.0

Croscarmellose 钠 2.6

基础组分

硬脂酸 1.0

胶态二氧化硅 0.3

Keltrol T 21.0

氟比洛芬、微晶纤维素、干玉米淀粉、croscarmellose 钠和 Keltrol T 通过 10 目筛进行解聚集并进入混合器混合形成均匀的混合物。采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂)形成颗粒。

5 将湿的颗粒排出通过 2 目筛并进行干燥。将干的颗粒通过 16 目筛并与胶态二氧化硅和剩余的 Keltrol T 混合。经过充分的混合后，将硬脂酸与所述混合物结合。随后将所述混合物压制形成含有 50 毫克氟比洛芬的片剂。所述片剂采用含有羟丙基甲基纤维素、颜料和滑石的薄膜包衣进行包衣。

10 以相同的方式，可以制备含有 12.5 毫克、25 毫克、100 毫克、150 毫克和 200 毫克氟比洛芬(外消旋体)和 S(+)-氟比洛芬的延缓释放片剂。

按照如上所述的溶出度测试对一批六个片剂进行测试，结果列于表 2。

表 2

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						平均值
	A	B	C	D	E	F	
2	14.9	15.2	14.9	14.0	15.0	15.3	14.9
4	25.9	27.0	26.7	25.0	26.7	26.5	26.3
6	35.8	37.7	37.9	35.5	37.5	36.7	36.9
8	45.0	47.6	48.5	45.1	47.4	46.2	46.6
10	53.2	56.2	58.0	53.7	56.0	54.7	55.3
12	60.9	64.0	66.6	61.7	63.8	62.5	63.3
14	67.5	70.5	73.7	68.5	70.5	69.4	70.0
16	73.7	76.9	80.9	75.2	76.9	75.8	76.6
18	78.7	81.4	85.9	80.4	81.8	81.1	81.5
20	82.5	84.7	89.7	84.3	85.7	85.2	85.3
22	85.3	86.9	92.2	87.0	88.4	88.4	88.0

可以看出:六个片剂形成常规延缓释放曲线, 在各个时间点释放的氟比洛芬百分率只有较少的变化。

### 5 实施例 3: 延缓释放的氟比洛芬片剂

根据下面的组成制备含有 50 毫克氟比洛芬的延缓释放片剂。

<u>组分</u>	<u>片剂%(w/w)</u>
<u>颗粒</u>	
氟比洛芬	12.8
聚乙烯吡咯烷酮	2.5
Keltrol T	4.0
微晶纤维素	58.3
<u>基础组分</u>	
硬脂酸	1.0
胶态二氧化硅	0.3
Keltrol T	21.0

10 以与实施例 2 相同的方式, 采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂), 随后与基础组分进行混合并压制成含有 50 毫克氟比洛芬的片剂从而形成氟比洛芬颗粒。所述片剂采用含有羟丙基甲基纤维素、颜料和滑石的薄膜包衣进行包衣。

以相同的方式可以制备含有 12.5 毫克、25 毫克、100 毫克、150 毫克和 200 毫克氟比洛芬(外消旋体)和 S(+)-氟比洛芬的延缓释放片剂。

15 在如上所述的溶出度测试中, 对一个批次的六个片剂进行测试, 结果列于表 3。

表 3

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						平均值
	A	B	C	D	E	F	
2	17.8	18.7	18.1	18.3	18.1	16.5	17.9
4	31.7	32.9	31.5	31.6	31.3	28.3	31.2
6	44.0	45.5	43.4	43.1	42.7	38.9	42.9
8	55.0	57.0	54.1	53.7	52.8	48.5	53.5

10	64.9	66.6	63.3	62.8	61.8	57.4	62.8
12	73.5	76.1	71.8	71.1	69.6	65.6	71.3
14	81.0	84.0	79.1	78.6	77.2	73.2	78.9
16	88.2	91.9	86.1	85.5	83.9	80.1	85.9
18	93.7	97.8	91.6	91.2	89.5	86.0	91.7
20	97.7	102.4	96.2	95.9	94.2	91.1	96.3
22	100.4	105.8	99.4	99.6	97.5	95.4	99.7

可以看出：六个片剂形成常规延缓释放曲线，在各个时间点释放的氟比洛芬百分率只有较少的变化。

#### 实施例 4: 布洛芬片剂

- 5 根据以下组分制备含有 335 毫克布洛芬的延缓释放片剂。

组分	片剂%(w/w)
颗粒	
布洛芬	86.2
聚乙烯吡咯烷酮	2.5
Keltrol T	1.6
基础组分	
硬脂酸	1.0
胶态二氧化硅	0.3
Keltrol T	8.4

以与实施例 1 相同的方式，采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂)，随后与基础组分进行混合并压制成片剂从而形成布洛芬颗粒。

- 10 以相同的方式可以制备含有 100 毫克、200 毫克、300 毫克、400 毫克、600 毫克和 800 毫克布洛芬(外消旋体)和 S(+)-布洛芬的延缓释放片剂。

在如上所述的溶出度测试中对一个批次六个片剂进行测试，结果列于表 4。

15

表 4

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						平均值
	A	B	C	D	E	F	
2	9.8	14.6	8.8	9.6	9.5	9.0	10.2

4	17.8	26.9	16.2	18.2	17.5	15.5	18.7
6	29.5	43.7	27.2	30.0	28.7	24.4	30.6
8	45.6	65.0	40.9	44.5	42.5	35.5	45.7
10	64.9	86.0	56.2	64.8	58.8	49.0	63.3
12	84.4	104.4	74.2	85.0	77.1	63.7	81.5
14	99.2	105.8	90.3	98.2	92.9	76.9	93.9
16	104.3	106.0	101.5	102.6	102.7	89.5	101.1
18	104.4	106.1	102.3	102.8	103.3	99.8	103.1
20	104.8	106.6	102.5	103.0	103.5	101.6	103.6
22	104.9	106.7	102.8	103.4	103.6	101.7	103.8

可以看出：六个片剂形成常规延缓释放曲线，在各个时间点释放的布洛芬百分率只有较少的变化。

#### 5 实施例 5

根据以下组分制备含有 257 毫克布洛芬的延缓释放片剂。

组分	片剂%(w/w)
颗粒	
布洛芬	66.2
聚乙烯吡咯烷酮	2.5
Keltrol T	4.7
基础组分	
硬脂酸	1.0
胶态二氧化硅	0.3
Keltrol T	25.3

10 以与实施例 1 相同的方式，采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂)，随后与基础组分进行混合并压制成片剂从而形成布洛芬颗粒。

以相同的方式可以制备含有 100 毫克、200 毫克、300 毫克、400 毫克、600 毫克和 800 毫克布洛芬(外消旋体)和 S(+)-布洛芬的延缓释放片剂。

15 在如上所述的溶出度测试中对一个批次六个片剂进行测试，结果列于表 5。

表 5

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						平均值
	A	B	C	D	E	F	
2	6.6	6.6	6.9	6.8	6.6	6.6	6.7
4	12.1	12.0	12.6	12.2	12.0	12.0	12.2
6	17.5	17.5	18.0	17.7	17.5	17.4	17.6
8	22.7	23.1	23.6	23.1	23.0	22.7	23.0
10	28.0	28.6	28.9	28.3	28.6	28.2	28.4
12	33.2	34.3	34.6	33.7	34.4	33.9	34.0
14	38.7	40.1	40.4	39.4	40.6	40.0	39.9
16	-	45.8	46.6	45.1	46.8	45.7	46.0
18	49.0	51.4	52.7	50.6	53.1	51.3	51.4
20	53.6	57.1	58.7	56.1	59.2	57.0	57.0
22	59.6	62.6	64.7	61.7	65.0	62.5	62.7

上面的测试在 22 小时终止，尽管所述片剂仍然连续释放布洛芬。

#### 5 实施例 6: 延缓释放的布洛芬片剂

由下面的组分制备含有 300 毫克布洛芬的延缓释放片剂。

组分	片剂%(w/w)
布洛芬	71.4
聚乙烯吡咯烷酮	2.3
Keltrol T	18.8
海藻酸钠	6.2
硬脂酸	1.0
胶态二氧化硅	0.3

10 使 Keltrol T 和海藻酸钠形成延缓释放载体并且通过 16 目筛进行混合，随后分成两批(批次 A: 16%，批次 B: 84%)。通过 6 目筛使布洛芬和批次 A 进行解聚集进入混合器并混合形成均匀的混合物。采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂)形成颗粒。

将湿颗粒通过 2 目筛排出并进行干燥。将干颗粒通过 14 目筛并与批次 B(延缓释放载体)混合。充分混合后将硬脂酸和胶态二氧化硅与所述混合物结合。随后将所述混合物压制成含有 300 毫克布洛芬

的片剂。

以相同的方式可以制备含有 100 毫克、200 毫克、400 毫克、600 毫克和 800 毫克布洛芬(外消旋体)和 S(+)-布洛芬的延缓释放片剂。

5 在如上所述的溶出度测试中，对一批六个片剂进行测试，结果列于表 6。

表 6

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	A	B	C	D	E	F	平均值
2	10.8	12.9	10.6	11.6	10.7	10.7	11.2
4	22.0	29.6	20.5	25.1	21.2	20.8	23.2
6	56.9	95.9	35.8	94.1	52.2	37.2	62.0
8	95.9	96.9	90.2	96.1	96.7	97.2	95.5
10	96.1	97.0	90.3	96.0	96.8	97.4	95.6
12	96.3	97.3	90.4	96.1	97.0	97.4	95.8
14	96.6	97.6	90.5	96.2	97.2	97.5	95.9
16	96.8	97.6	90.6	96.5	97.4	97.7	96.1
18	96.9	97.9	90.7	96.4	97.4	97.8	96.2
20	97.3	98.0	90.9	96.6	97.6	98.1	96.4
22	97.3	98.3	90.8	96.7	97.8	98.0	96.5

可以看出：六个片剂产生布洛芬的延缓释放。

#### 实施例 7: 马来酸氯苯吡胺片剂

10 根据下面组分制备含有 12 毫克马来酸氯苯吡胺的延缓释放片剂:

组分	片剂%(w/w)
颗粒	
氯苯吡胺	3.1
聚乙烯吡咯烷酮	2.5
Keltrol T	4.0
微晶纤维素	68.1
基础组分	
硬脂酸	1.0
胶态二氧化硅	0.3
Keltrol T	21.0

以与实施例 1 所述相同的方式，采用聚乙烯吡咯烷酮的异丙醇溶液(作为粘合剂)形成马来酸氯苯吡胺的颗粒，随后与基础组分结合并压制成片剂。

5 以相同的方式，可以制备含有 4 毫克、8 毫克、16 毫克、20 毫克和 24 毫克氯苯吡胺的延缓释放片剂。

根据上面所述的溶出度测试，对一批六个片剂进行测试，结果列于表 7。

表 7

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						平均值
	A	B	C	D	E	F	
2	23.2	23.1	23.0	22.0	21.8	23.2	22.7
4	35.3	35.4	35.1	33.0	32.5	35.5	34.5
6	44.8	44.1	43.5	41.6	40.2	45.5	43.3
8	51.7	51.4	50.0	48.3	47.2	53.3	50.3
10	57.7	57.4	54.9	53.7	52.3	59.0	55.8
12	61.8	62.6	59.5	58.2	56.9	64.3	60.6
14	66.8	67.1	63.7	63.0	61.5	68.6	65.1
16	70.5	71.8	67.2	66.2	65.0	72.5	68.9
18	73.2	74.8	70.0	69.3	68.3	75.5	71.8
20	74.7	76.4	71.6	70.2	69.9	76.6	73.2
22	78.2	79.5	73.9	74.3	71.3	79.3	76.1

10 可以看出：所述六个片剂生成常规的延缓释放曲线，在各个时间点上，马来酸氯苯吡胺的释放百分率只有较小的变化。

#### 实施例 8-28

15 以与实施例 1 所述相同的方式采用下列组分制备实施例 8-10 和 13-25。实施例 11、12 和 26-28 可以通过在压制成片剂前，将所有粉末组分加入混合器并混合形成均匀混合物来制备。还给出了延缓释放(SR)载体中的澄清黄原胶的比例。

20

实施例 8-16

组分	8	9	10	11	12	13	14	15	16
布洛芬	75.0	72.0	86.0	-	-	80.0	86.0	87.0	82.0
氟比洛芬	-	-	-	35.7	35.7	-	-	-	-
Keltrol T	7.7	20.0	5.0	20.0	10.0	5.0	5.0	10.0	15.0
羟丙基纤维素	9.5	-	-	-	-	-	-	-	-
角叉菜胶	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
海藻酸钠		5.0	-	-	-	-	-	-	-
乳糖	2.4	-	5.0	43.2	53.4	5.0	5.0	-	-
硬脂酸	1.0	1.0	3.0	1.0	0.90	3.0	3.0	1.0	1.0
聚乙烯吡咯烷酮	1.90	2.0	1.0	-	-	1.0	1.0	2.0	2.0
二氧化硅	-	-	-	-	-	6.0	-	-	-
澄清黄原胶在载体中的百分率	39	80	100	100	100	100	100	100	100

实施例 17-25

组分	17	18	19	20	21	22	23	24	25
布洛芬	84.5	80.0	84.0	83.0	82.0	77.0	80.0	72.0	71.0
Keltrol T	5.0	2.5	7.5	7.5	10.0	13.0	13.0	20.0	23.0
角叉菜胶	2.5	7.5	2.5	-	-	-	-	-	-
海藻酸钠	-	-	-	7.5	5.0	5.0	5.0	5.0	3.0
乳糖	5.0	-	6.0	-	-	-	-	-	-
硬脂酸	1.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
聚乙烯吡咯烷酮	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
二氧化硅	-	6.0	-	-	-	2.0	-	-	-
澄清黄原胶在载体中的百分率	67	25	75	50	67	72	72	80	88

### 实施例 26-28

组分	26	27	28
甲氧氯普胺	12.3	-	-
消炎痛	-	46.1	-
茶碱	-	-	46.1
Keltrol T	28.0	23.0	28.0
乳糖	12.3	12.3	12.3
微晶纤维素	43.9	15.0	10.0
硬脂酸	1.0	1.0	1.0
聚乙烯吡咯烷酮	2.5	2.5	2.5
澄清黄原胶在载体中的百分率	100	100	100

### 实施例 29: 贮存后的溶出结果

5        如下面表 8、9 和 10 所示, 贮存后的黄原胶也获得了在重复性上的改进。

采用三批 Keltrol T(原料), 由各批原料制备六个片剂(如实施例 1 所述, 采用生产规模的压制机)。随后将所述片剂在某些条件下贮存如下所示的四个时间段:

- (a) 3 个月: 25℃ 和 60% 的相对湿度
- (b) 3 个月: 30℃ 和 60% 的相对湿度
- (c) 3 个月: 40℃ 和 75% 的相对湿度
- (d) 6 个月: 25℃ 和 60% 的相对湿度
- (e) 6 个月: 30℃ 和 60% 的相对湿度
- (f) 6 个月: 40℃ 和 75% 的相对湿度
- (g) 9 个月: 25℃ 和 60% 的相对湿度
- (h) 9 个月: 30℃ 和 60% 的相对湿度
- (i) 12 个月: 25℃ 和 60% 的相对湿度

## (j) 12个月: 30°C和60%的相对湿度

经贮存后, 在上面所述的溶出度测试中, 对三批(I、J和K)六个片剂进行测试。各个测试的六个片剂溶出的布洛芬的平均百分率列于下面:

- 5        批次 I: 表 8(i)和(ii)  
           批次 J: 表 9(i)和(ii)  
           批次 K: 表 10(i)和(ii)

10        由下面的表 8、9 和 10, 可以看出: 在高温和高的相对湿度下贮存延长的时限后, 可以保持有利的重复结果。可以看出: 贮存前所得初始结果与在 25°C 和 30°C 下贮存 3 个月的结果基本相同。在 40°C 和 75%的相对湿度的极端条件下贮存产生胶凝效果, 并且布洛芬的溶出速率增加。然而, 可以看出: 在至少 10 小时的时限内获得延缓释放。

表 8(i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25°C (60%相对湿度)	30°C (60%相对湿度)	40°C (75%相对湿度)
2	7.1	6.5	6.9	7.5
4	12.9	12.5	12.7	13.8
6	19.5	18.9	19.1	21.6
8	26.8	26.2	26.6	30.8
10	34.8	34.1	34.4	40.6
12	43.6	42.8	43.1	51.5
14	52.6	51.3	51.9	62.9
16	62.1	60.6	61.8	74.7
18	71.3	69.8	70.2	86.5
20	81.1	80.3	78.2	96.2
22	90.1	90.0	85.1	102.0

15

表 8(ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)
2	6.8	6.7	11.5	6.6	6.8	6.8	6.6
4	12.7	12.7	30.1	12.8	12.6	12.5	12.7
6	19.6	19.6	53.0	19.9	19.4	18.9	20.3
8	27.8	27.2	78.0	28.1	27.2	26.1	29.1
10	35.9	35.4	96.0	36.4	35.4	34.0	38.5
12	45.0	44.3	103.0	45.8	44.3	42.6	49.6
14	53.8	53.2	103.3	55.1	53.7	51.1	60.2
16	63.3	63.5	103.4	64.6	63.4	60.6	71.1
18	72.5	72.6	103.7	74.5	73.1	69.1	80.9
20	82.0	82.1	103.6	84.0	82.7	78.5	90.3
22	90.3	91.2	103.9	94.2	92.7	84.2	98.2

表 9(i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)
2	7.9	6.9	6.2	7.3
4	13.4	12.9	12.1	13.9
6	20.0	19.4	18.3	21.7
8	28.2	26.9	26.1	31.2
10	36.8	34.7	33.1	40.1
12	46.3	43.1	42.3	50.5
14	55.3	51.6	50.2	59.8
16	65.4	60.8	60.0	71.8
18	74.8	69.7	67.9	82.4
20	84.1	79.6	75.7	93.0
22	94.2	88.5	82.8	99.3

5

表 9(ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)
2	7.8	7.0	11.4	7.2	7.1	7.7	6.3
4	13.9	13.7	28.6	13.0	13.0	12.6	12.4

6	20.8	20.8	50.5	19.6	19.7	18.7	19.2
8	29.0	29.0	73.0	26.8	27.4	26.6	27.5
10	37.8	37.7	94.0	34.6	35.7	33.2	36.6
12	47.5	47.4	103.7	43.3	44.7	41.9	46.7
14	39.3	57.2	103.5	52.0	54.0	50.0	56.3
16	67.7	67.7	103.8	61.1	63.4	59.0	66.3
18	77.9	77.9	104.2	70.1	72.2	67.5	76.1
20	87.8	87.9	104.0	78.8	81.6	76.2	85.9
22	96.3	97.2	104.9	87.2	91.1	84.3	95.2

表 10 (i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)
2	6.1	6.0	6.4	5.7
4	12.5	12.1	12.6	12.3
6	19.5	18.4	19.7	19.6
8	27.7	25.7	28.0	28.4
10	36.4	33.6	36.8	37.5
12	46.3	42.0	46.6	48.8
14	55.8	50.3	56.1	59.7
16	65.8	59.3	66.3	71.6
18	76.7	67.5	75.6	80.0
20	87.8	76.3	84.9	88.1
22	98.2	86.2	93.8	93.8

表 10 (ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)
2	6.6	7.0	10.2	6.3	6.5	6.0	6.0
4	12.3	12.8	26.6	11.7	12.2	11.8	12.0
6	18.6	19.2	49.3	17.8	19.2	18.3	19.2
8	25.6	26.3	72.8	24.8	27.9	26.1	27.9
10	33.1	34.1	93.0	32.8	36.5	34.2	37.0
12	41.8	41.7	103.0	41.5	46.4	43.2	47.0
14	50.5	49.8	103.9	50.7	56.4	52.8	56.4
16	59.6	57.8	103.9	60.8	66.5	63.5	66.6
18	68.5	66.1	104.5	70.2	77.0	73.4	75.4
20	77.5	74.9	104.2	79.9	87.8	83.9	84.4
22	86.2	83.6	104.3	89.1	93.6	91.4	92.4

### 与标准等级的 Keltrol 进行比较

5 这些表中的数据可以与经过贮存后的标准等级的黄原胶所得的结果进行比较(Keltrol 标准: 透射比<5%)。取出三批不同的标准 Keltrol 并制备六个片剂(如上面实施例 1 所述采用生产规模的压制机)。三批 (S-U)中各自六个片剂的布洛芬的溶出平均值%列于下面表 2、3 和 4 中。可以看出: 贮存前和贮存后实施的溶出测试之间存在差值, 根据贮存条件的不同, 具有不同的溶出行为。在 40℃ 和 75%相对湿度下贮存时, 产物还产生明显得多的变质作用。

10 批次 S: 比较表 2(i)和(ii)

批次 T: 比较表 3(i)和(ii)

批次 U: 比较表 4(i)和(ii)

#### 比较表 2 (i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)
2	9.4	8.6	9.0	13.7
4	14.9	16.5	16.9	33.0
6	22.6	26.0	27.1	56.8
8	32.1	37.2	38.9	80.9
10	42.6	49.3	51.6	97.5
12	54.7	62.2	63.6	103.0
14	66.2	75.0	75.2	103.1
16	78.4	88.2	86.4	103.2
18	90.4	98.0	96.2	103.5
20	98.7	104.7	103.3	103.8
22	103.4	105.1	104.5	103.9

15

#### 比较表 2 (ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)
2	8.4	8.6	31.5	7.1	7.8	8.0	8.9

4	15.3	17.1	72.0	16.0	15.8	15.7	18.0
6	24.3	28.0	98.8	26.4	25.8	25.3	30.6
8	35.5	39.6	102.6	38.5	39.3	36.8	45.6
10	48.4	52.3	102.6	50.4	51.4	49.4	60.8
12	60.9	65.2	103.1	64.0	67.1	62.4	78.3
14	73.3	77.8	103.0	77.3	80.1	75.2	93.1
16	85.0	90.3	103.6	90.4	94.6	88.5	102.5
18	95.8	99.8	103.6	97.9	100.4	98.0	104.6
20	102.7	103.0	103.6	100.5	101.9	102.4	104.9
22	104.4	104.2	103.6	100.8	102.2	102.9	105.2

比较表 3 (i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)
2	7.6	8.1	8.2	9.6
4	15.4	15.1	14.8	19.4
6	23.1	22.8	22.4	31.4
8	32.2	31.7	30.8	45.3
10	41.2	40.7	39.9	59.7
12	51.5	50.5	50.4	75.2
14	61.5	59.5	60.0	89.4
16	72.4	69.0	70.3	101.7
18	82.2	77.9	80.2	106.00
20	91.4	87.5	89.80	106.5
22	99.7	97.0	101.0	106.90

比较表 3 (ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)
2	8.3	7.9	14.9	7.5	7.8	6.8	8.1
4	14.9	14.9	36.3	14.9	13.7	14.8	15.4
6	22.2	22.0	60.3	22.5	21.5	22.1	23.5
8	30.1	30.1	83.9	31.7	30.8	30.8	32.6
10	38.3	38.9	100.9	40.9	40.7	39.6	42.2
12	47.3	48.3	103.4	50.5	51.6	49.2	52.7
14	56.3	57.5	103.7	60.1	61.9	59.2	63.0
16	64.7	67.2	103.8	69.9	73.1	69.5	74.6
18	73.4	76.3	103.4	79.0	83.4	79.4	86.1
20	82.1	86.0	104.3	88.2	93.8	89.5	95.9
22	91.2	95.8	104	98.0	102.4	98.4	101.4

比较表 4 (i)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%			
	0M	3M		
		25℃ (60%相对湿度)	30℃ (60%相对湿度)	40℃ (75%相对湿度)
2	8.4	8.5	8.8	17.5
4	15.9	15.7	16.1	62.1
6	24.5	25.2	25.9	93.9
8	35.8	37.2	39.1	102.2
10	49.0	50.7	52.7	102.4
12	63.1	64.7	67.6	102.4
14	77.1	79.0	81.7	102.3
16	89.5	90.5	95.9	102.7
18	99.2	98.9	103.2	102.7
20	102.6	102.4	104.8	103.0
22	103.6	103.0	105.2	103.5

比较表 4 (ii)

时间 (小时)	溶出的布洛芬%						
	6M			9M		12M	
	25℃ (60%相 对湿度)	30℃ (60%相 对湿度)	40℃ (75%相 对湿度)	25℃ (60%相 对湿度)	30℃ (60%相 对湿度)	25℃ (60%相 对湿度)	30℃ (60%相 对湿度)
2	9.4	8.6	76.9	7.7	8.3	8.9	-
4	15.9	16.5	100.7	15.3	16.5	16.3	-
6	24.6	26.7	101.6	24.5	27.9	26.4	-
8	35.7	39.7	102.1	36.2	43.2	39.5	-
10	47.7	55.1	102.3	47.7	59.3	54.4	-
12	61.5	71.0	102.3	61.5	79.2	69.8	-
14	74.9	86.2	102.5	73.9	92.9	83.4	-
16	87.5	98.8	102.5	86.5	100.0	95.4	-
18	97.7	103.8	102.6	94.9	100.5	101.9	-
20	103.4	104.0	102.4	99.4	100.7	103.5	-
22	104.5	102.0	100.4	99.2	100.8	103.7	-

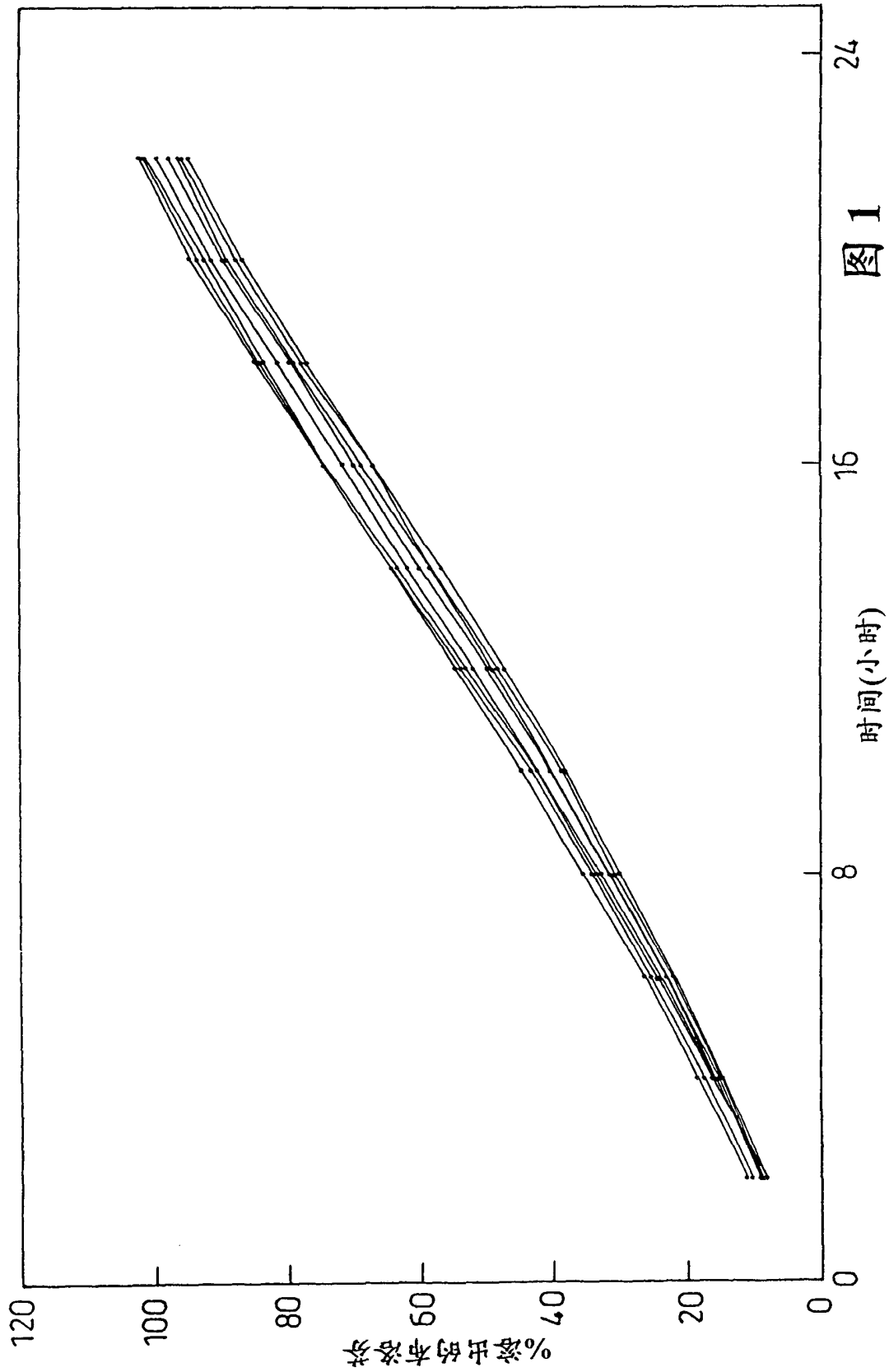


图 1

