

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 瑞 士；2002,10,14；1703/02

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關布洛芬(IBUPROFEN)鈉鹽之用於口服投藥的一種非泡騰錠劑配方，及其製造方法。

5 【先前技術】

已知布洛芬(IBUPROFEN)亦即2-(4-異丁基苯基)丙酸是一種具有止痛、消炎及解熱性質之藥物，其特別用於治療發炎疾病及用於對抗疼痛諸如風濕性疾病、頭痛、偏頭痛、牙痛、背痛、肌肉疼痛、手術後疼痛等。治療有效形式為S(+)-布洛芬，而R(-)-對映異構物實際上不具有效
10 應，但在體內部份轉化成有效的S(+)形式。雖然過去幾年已可購得一些含有S(+)形式的布洛芬之製劑，但大部分仍然使用外消旋形式的布洛芬。

特別就疼痛治療而言，關鍵點在於促成效應的快速開始。為達成該目標，活性物質必需快速地被釋出與吸收；
15 而在固態投藥形式之情況下，其等進一步需要在胃腸道中快速地崩散。另一方面，固態劑型必需夠小而不造成吞嚥上的問題。

同時，在布洛芬的情況下，存在廣泛的配製問題。就
20 一方面而言，布洛芬配方的劑量單位典型地含有對應200毫克、400毫克、600毫克或800毫克外消旋布洛芬之活性成份量，亦即一錠劑中必需具有高的活性成份比例，藉此其仍可供吞嚥服用。另一方面，該配方必需含有充分量之適宜的輔助性物質，藉此該配方可在一般的製錠機器中壓製，

不會黏結在製錠工具上，及製出具有充分硬度之快速崩散型錠劑。再者，促成效應的快速開始之需求，使其更形困難，因為布洛芬在酸性基質尤其是胃酸中的溶解度差，藉此顯著地延緩活性成份的溶解作用與吸收作用。

5 具有低熔化範圍的活性成份諸如布洛芬，因燒結製程之故及經由黏結壓錠機的袋囊與凹模，可導致製錠作用中之生產問題。一般公認地，可藉由添加大量的抗黏結劑而改正黏結問題。然而，依此方式，最終的混合物將變成疏水性，及藉此減緩活性成份的釋出作用。為避免該問題及
10 獲致可加以製錠之具良好的可流動性之粉末混合物，在WO-A-93/23026中曾倡議混合乾燥形式之100重量部份的布洛芬或其他2-芳基丙酸與50至500重量部份的鈣化合物諸如磷酸氫鈣、碳酸鈣或氫氧化鈣，及將其與常用的輔助性及/或載劑物質一起壓成錠劑。

15 相反地，為增進製錠之能力，在EP-A1-0 478 838中倡議將布洛芬完全地或部份地轉化成鈣鹽，及藉由使用常用的添加劑與載劑物質諸如微晶纖維素、崩散劑、助流劑及潤滑劑，而將該產物粒化與製成錠劑。依據EP-A1-0 478
20 838，除了鈣鹽之外，活性成份可含有一部份的布洛芬及其銨鹽、鈉鹽或鈣鹽；依其等的比例而定，該銨鹽及鹼金屬鹽類可增進溶解度，但同時增加吸濕性與黏結性。然而，用於增加熔化範圍及增進製錠能力之鈣鹽的溶解度差，因此造成溶解作用與吸收作用之延遲。

為避免副作用，在JP-A-63 198 620中倡議共同使用布

洛芬與一種制酸劑(甘胺酸鋁、碳酸氫鈉、乳酸鋁及/或氫氧化鎂與硫酸鉀的一種共同沈澱物)及/或用於黏膜之一塗覆劑。

US-A-4 834 966述及碳酸氫鈉在一水溶性組成物中之用途，其按照推測應提供一種口感良好的飲料，及其含有至33至46重量%的布洛芬、34至51重量%的L-精胺酸及9至29重量%的碳酸氫鈉。

再者，自US-A-5 262 179中得知的非泡騰式水溶性藥囊配方，其含有布洛芬的一鉀鹽、鈉鹽、精胺酸鹽或離胺酸鹽及一鹼金屬的碳酸氫鹽、磷酸氫鹽或三元檸檬酸鹽，以遮掩布洛芬在水溶液中的味道。藉由混合組份即可製得所揭露的配方物，及其含有約50重量%以上的其他輔助性物質(特別是右旋糖)，及僅含有約20重量%以下的布洛芬鹽。

在EP-A1-0 607 467中述及快速釋出型S(+)-布洛芬顆粒，其含有0.1至10.0重量%的鹼性無機鹽類諸如碳酸鈉、磷酸氫二鈉或碳酸鉀，或稀鹼液。後者在顆粒製造期間造成S(+)-布洛芬的略微部份溶解，及其變成稍具黏性，藉此不需要使用附加的黏合劑。該顆粒可具有常用的塗層，特別是保護性塗層、耐胃酸塗層或阻滯塗層。若為所欲者，可藉由習知製程，將經塗覆的顆粒壓製成400毫克的S(+)-布洛芬錠劑，其含有73至410毫克及較佳240至260毫克的製錠賦形劑，諸如微晶纖維素、澱粉、交聯型羧甲基纖維素鈉鹽、硬脂酸鎂等。然而，如EP-A1-0 607 467所示之依據USP XXII之活性成份在磷酸延緩衝液(pH值為7.2)中的快

速釋出作用，絲毫無關於該一藥物形式在活體條件下的吸收作用之快速程度，因為布洛芬及其對映異構物的溶解作用具高度的pH值依賴性。雖然布洛芬藉由鹽形成作用而迅速地進入pH值為7.2的溶液中，其在酸性基質中僅略微溶解。然而，胃中主要為酸性環境，即使在上部腸道的pH值一般也無法達到7。其導致布洛芬經由鹽形成作用而僅僅逐漸地進入小腸下部的溶液中，因而無法快速地呈現一活性成份水平。

再者，自WO-A-97/30699中得知一種非泡騰式錠劑，其含有至少35重量%的一布洛芬藥物；一載劑物質包括一可壓製性填料組份及一崩散劑組份；及附加地包括存在於載劑物質中之足量的一鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽；該投藥形式的硬度介於6.5至15 kp之範圍及其崩散時間少於10分鐘，前提在於該藥物不含有布洛芬鈣鹽以及布洛芬的鹼金屬鹽。依據WO-A-97/30699的揭露內容，一般不作為可壓製性物質之鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，按照推測適用於增加含有一可壓製性填料及一崩散劑之組成物的可壓製性。

如WO-A-97/30699之劑型中的布洛芬藥物，可為布洛芬、其對映異構物中之一者或其鹽類或水合物。該劑型按照推測特別有利於具有可壓製性不佳的鹼金屬鹽類及特別是鈉鹽之配方，據述該等配方鬆散、柔軟、具黏性、可壓製性非常差及被粒化的能力不佳。較佳使用一種纖維素衍生物特別是微晶纖維素作為填料；而較佳使用交聯型羧甲基纖維素鈉鹽或澱粉羥乙酸鈉作為崩散劑。所述的配方可

進一步含有輔助性物質，諸如稀釋劑、潤滑劑及助流劑，及可具有一糖衣或膜衣。所揭露的配方實例大部分含有約50重量%的布洛芬鈉鹽二水合物及約50重量%的輔助性物質，即作為填料之微晶纖維素與選擇性地乳糖，作為崩散劑之聚乙烷基吡咯烷酮或交聯型羧甲基纖維素鈉鹽，作為潤滑劑之硬脂酸鎂、硬脂酸或植物油，作為助流劑之鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽及選擇性地滑石或二氧化矽。

市面上可取得的布洛芬製劑(如博姿(Boots)公司的紐洛芬(NUROFEN))所含有的活性成份大部分為酸性形式，然而其在酸性基質及因而在胃中與腸上部區域中的溶解度差。曾多次嘗試加速吸收作用及藉此達到充分的血中水平，以獲致止痛效應的快速開始。該等發展已導致在市面上推出廣泛的錠劑配方，其含有布洛芬離胺酸鹽(如德國巴德宏內夫(Bad Honnef)之Woelm Pharma GmbH&Co.公司的多洛明(DOLORMIN))或布洛芬精胺酸鹽(如瑞士凱丹皮諾(Cadempino)之Inpharzam AG公司的多洛史比迪芬200(DOLO-SPEDIFEN 200))，以取代在胃酸的pH質範圍難以溶解的布洛芬。然而，胺基酸離胺酸與精胺酸非常昂貴，而增加對應配方的價格。再者，在使用該等鹽類之情況下，必需使用顯著較大量的活性成份，因而增加錠劑重量。例如，就布洛芬的200毫克劑型而言，在布洛芬離胺酸鹽的情況下之等效量為342毫克，而布洛芬精胺酸鹽的等效量為369毫克。例如，對應於布洛芬的200毫克與400毫克劑型之多洛明(DOLORMIN)錠劑，則分別具有400毫克與800毫克

的錠劑重量；在400毫克劑量的情況下，其已成為具有長19.3毫米、寬8.6毫米及高6.6毫米的顯著尺寸之橢圓形錠劑，對於大部分的病患而言已必然造成吞嚥上的問題。對應於布洛芬的200毫克劑型之多洛史比迪芬200
5 (DOLO-SPEDIFEN 200)錠劑，具有610毫克的錠劑重量，因此具有雙倍劑量的對應錠劑已不具實用性。因此，布洛芬離胺酸鹽或布洛芬精胺酸鹽僅適用於較低劑量，及為布洛芬之一種可行但昂貴的替代方案。

亦可在市面上取得軟式明膠膠囊(如德國巴德宏內夫
10 (Munster)之Whitehall-Much公司的SPALT LIQUA)，其含有200毫克的溶解型布洛芬及少量鉀鹼液，以達到快速吸收之目的。該膠囊之製造需要一種昂貴的特殊設備，而只有少數幾家專業工廠可提供該設備。再者，因為該膠囊缺乏可分割性，因而無法依個體而調整劑量。尚無法取得對應於
15 400毫克布洛芬之膠囊，此外其將成為非常大型而不容易吞嚥。

已知布洛芬的銨鹽與鹼金屬鹽類係黏性、吸濕性及可壓製性不佳的物質。更詳細地，鈉鹽因其蠟狀性質，而被認為具有非常差的可壓製性及其被粒化的能力亦不佳(K.
20 D. Rainsford於“布洛芬：關鍵文獻之回顧評論”乙書(Taylor & Francis 公司於1999年出版)第75頁，ISBN 0-7487-0694-8)。其亦為市面上無法取得含有布洛芬鈉鹽的錠劑之原因。

【發明內容】

本發明的目標係提供一種技術上可行、可製造的錠劑配方，其容許活性成份的快速釋出與吸收，及較小型的錠劑尺寸。

- 5 該目標之達成係經由布洛芬鈉鹽之用於口服投藥的一種非泡騰錠劑，其包括一錠劑核心及若為所欲者包括在該錠劑核心上的一糖衣或膜衣；其中以錠劑核心的重量為基礎，該錠劑核心由50至100重量%的布洛芬水合物鈉鹽與50至0重量%的輔助性物質組份組成，以及不含有潤滑劑與崩散劑，及其中該布洛芬水合物鈉鹽之含水量為水合物重量的8至16%。

- 意外地發現，布洛芬鈉鹽被製成錠劑的能力顯著地依其含水量而定；若使用含水量為8至16重量%及較佳為11至16重量%之布洛芬水合物鈉鹽，及精確地控制含水量，則
15 可能製造具有充分硬度與崩散時間短之錠劑及其所含有較少的或不含有輔助性物質，此係相反於目前的學說。因為技藝中所述之非常不佳的可壓製性及蠟狀性質，嫺熟技藝者一般不會嘗試製造大體上不含輔助性物質之錠劑，反之會添加較大量的可壓製性填料與崩散劑，以獲致適宜的壓
20 製性質與崩散性質。因此，完全未預期到藉由適宜的含水量，亦可自純的布洛芬水合物鈉鹽製出錠劑。

圖式簡單說明

第1圖顯示相對於製錠過程中所用的壓製力之本發明的一錠劑之硬度與崩散時間；

第2圖顯示本發明的錠劑依據50 rpm槳葉方法在0.1 M 氫氯酸(pH值為1.2)中之溶解廓型；

第3圖顯示本發明的膜衣錠劑依據100 rpm的槳葉方法在0.1 M 氫氯酸(pH值為1.2)中之溶解廓型，及與多洛明 (Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較；

第4圖顯示本發明的膜衣錠劑依據100 rpm的槳葉方法在麥克邑凡(McIlvain)緩衝液(pH值為3.5)中之溶解廓型，及與多洛明(Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較；及

第5圖顯示本發明的膜衣錠劑依據50 rpm的槳葉方法在USP緩衝液(pH值為7.2)中之溶解廓型，及與多洛明(Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較。

【實施方式】

原則上，布洛芬鈉鹽可不含水，或以單水合物或二水合物形式存在，或以該等形式之一混合物存在。無水形式及單水合物具有吸濕性及可吸收水分，而形成二水合物。例如，在25% RH之相對濕度水平，無水布洛芬鈉鹽已立即吸收約13.6重量%的水分。因此，若使用單水合物，將產生一種吸濕性錠劑及需要一種相當密實的包裝材料；否則該錠劑將強力地吸收水分、軟化及具有覆蓋之傾向。再者，在膜衣錠之情況下，錠劑將因吸收水份而大幅地膨脹，而將膜衣撐破。

另一方面，二水合物不再具有吸濕性，及在具有90% RH的相對濕度水平之室溫中，僅附加地吸收少於0.5重量%

的水分。例如，含水量介於13至14重量%範圍之布洛芬水合物鈉鹽，在40°C及75% RH開放儲存6個月之期間，並未再吸收附加的水分。廠商所運送之布洛芬鈉鹽二水合物的含水量通常並非對應於二水合物，因為容易在40-50°C的乾燥作用之際損失結晶水，及該物質容易藉由乾燥作用而變成單水合物形式。該事實說明精確控制含水量之重要性，及亦可解釋為何技藝中未發現製錠能力對於含水量之依賴性。

若布洛芬水合物鈉鹽的含水量低於11重量%，則製造不具有覆蓋傾向及避免黏結製錠工具之具充分硬度的錠劑之生產作用，將越形困難。若含水量約為8至11重量%，將經由添加適宜的輔助性物質，而大幅補償地該等缺點。另一方面，若布洛芬水合物鈉鹽的含水量低於約5重量%，則實際上無法以極少的輔助性物質製出一錠劑。

意外地，進一步發現雖然缺乏一崩散劑，本發明的錠劑之硬度與崩散時間幾乎與製錠期間所用的壓製力無關。第1圖以圖式方式說明相對於用於本發明的一錠劑之壓製力，藉由施戎寧格(Schleuniger)硬度測試器所測得的硬度與在37°C水中所測得的崩散時間；該錠劑係由512.5毫克的布洛芬水合物鈉鹽(含水量介於13至14重量%之間)、50毫克的聚乙烷基吡咯烷酮K25及99.5毫克的碳酸氫鈉組成。顯然地，當所用的壓製力自20 kN增加至50 kN時，僅導致硬度與崩散時間之不顯著的增加。因為該項未預期到的發現，實際上可排除因使用過大的壓力而產生過硬及具有受損的

崩散與釋出性質之錠劑之情況，其進一步促進本發明的錠劑之生產作用。

再者，意外地發現毋需添加一內潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、脂肪三酸甘油酯等，即可製造本發明的錠劑。如所知者，通常必須在錠劑混合物中添加潤滑劑，藉此當射出錠劑時，不會黏結製錠工具及摩擦作用不致於過高。若未使用潤滑劑，一般會對該製錠製程造成顯著的干擾，結果必須關閉壓錠機，而所產生的錠劑皆因自機器射出受損而不堪使用。因此，在本發明的錠劑之生產作用中可免除潤滑劑，及毋需添加一內潤滑劑即可藉由常用的壓錠機而製出數百萬個錠劑，確實是完全意外地。事實上發現，添加典型的潤滑劑諸如硬脂酸鎂，甚至增加最終的混合物與小袋表面黏結之危險。此外，常用的潤滑劑具有疏水性，及降低可壓製性與崩散性質。因此，在本發明的錠劑配方之錠劑核心中，合宜地並未含有顯著量(亦即少於0.1重量%)的潤滑劑，及其等有利地完全不含有內潤滑劑。

再者，因不含有內潤滑劑之故，亦不再需要在錠劑混合物中添加一崩散劑。藉此可進一步降低輔助性物質的比例，或甚至完全地免除輔助性物質。布洛芬水合物鈉鹽的水溶性實際上已非常大，而無法經由添加常用的崩散劑或填料(諸如微晶纖維素)與崩散劑的組合物而進一步地增進。因此，在本發明的錠劑配方合宜地並未含有顯著量(亦即少於0.1重量%)的崩散劑或具有崩散劑性質的填料，諸如

交聯型聚乙烷基吡咯烷酮、矽酸鋁鎂、微晶纖維素、澱粉、
羧基甲基纖維素澱粉鈉鹽等；及其等有利地完全不含有該
等物質。

本發明的錠劑之崩散時間一般顯著少於10分鐘，典型
5 地介於2至7分鐘之範圍。因布洛芬水合物鈉鹽的高水溶性
及不含有一內潤滑劑之故，本發明的錠劑可促成活性成份
之快速釋出與吸收作用，其導致血中水平與位於效應位址
的濃度之快速增加。再者，發現，本發明的錠劑，特別當
含有一鹼性組份時，可導致酸性基質中的顯著過飽和溶
10 液，其進一步有助於快速的吸收作用。相較於已知的布洛
芬藥物，本發明因此較快速地達到有效之血中水平與位於
效應位址的濃度，及藉此加速止痛效應的開始，以及較快
速地達到血中水平與位於效應位址的濃度之最大值。經由
眾多的活體內研究，已確認習知的布洛芬配方在投藥後約
15 1.5小時，方達到最大血中水平。相反地，本發明之不具有
崩散劑的錠劑約在35分鐘之後，即達到最大血中水平。本
發明的錠劑因此促成特別快速的疼痛治療，及減少病患因
止痛效應開始過慢而服用另一錠劑之危險。

在本發明的錠劑配方中免除潤滑劑與崩散劑及減少或
20 免除其他輔助性物質，而得以顯著地降低該錠劑的重量與
尺寸。因為相當於200毫克布洛芬之布洛芬鈉鹽二水合物的
量僅為256毫克，與不溶性布洛芬的重量差異並非太大；就
活性成份而言，相較於可溶性布洛芬離胺酸鹽與可溶性布
洛芬精胺酸鹽，亦明顯地減少重量。結果，本發明的錠劑

可快速地被吸收，同時較為小型。

本發明的錠劑之生產作用特別具有經濟可行性，因為可依使用習知壓錠機之已知方式進行錠劑生產作用，可壓
5 低輔助性物質的比例，及活性成份的成本低於離胺酸鹽與精胺酸鹽。

在本發明的內文中之“錠劑核心”一詞，係指不具有糖衣或膜衣之一錠劑。

在本發明的內文中之“布洛芬水合物鈉鹽”一詞，包括外消旋布洛芬的鈉鹽，以及對映異構物S(+)-布洛芬與
10 R(-)-布洛芬的鈉鹽及該等對映異構物之混合物。較佳使用S(+)-布洛芬水合物鈉鹽，特別是外消旋布洛芬水合物鈉鹽。以水合物的重量為基礎，該水合物的含水量合宜地約為8至16重量%，較佳約為11至16重量%；特佳的含水量約為12.5至15重量%，更佳約為13至14重量%。因本發明的含
15 水量之故，該水合物主要或完全以二水合物形式存在。雖然較低的單水合物比例幾乎不具有干擾效應，但製錠能力隨著單水合物比例之增加而降低，而必須藉由輔助性物質作一定程度的補償。

在本發明的內文中，布洛芬水合物鈉鹽的含水量，係
20 在各情況下以105°C的乾燥損耗測得之，因為在該溫度完全失去結晶水。

布洛芬水合物鈉鹽在本發明的錠劑配方中之比例，合宜地約為50至100重量%，較佳約為60至100重量%及特佳約為70至100重量%，以錠劑核心的重量為基礎。對應地，輔

助性物質在該錠劑核心中之比例，合宜地約為50至0重量%，較佳約為40至0重量%及特佳約為30至0重量%。

依據一較佳實施例，該錠劑核心可實質上由布洛芬水合物鈉鹽組成，及實質上不含有輔助性物質；亦即其可含有較佳少於0.1重量%的輔助性物質，或特佳不含有的輔助性物質。在該實施例中，布洛芬水合物鈉鹽的含水量應較佳約為11至16重量%，特佳的含水量約為12.5至15重量%，特別是13至14重量%。再者，該錠劑應具有較佳至少約30 N及特佳至少約40 N之錠劑硬度(藉由施戎寧格(Schleuniger)硬度測試器測得)。

然而，一般而言，在錠劑核心中較佳使用至少約0.1重量%之低比例的輔助性物質，其合宜地與布洛芬水合物鈉鹽以混合物形式存在。因此，在錠劑核心含有輔助性物質的情況下，布洛芬水合物鈉鹽的比例可有利地約為50至99.9重量%，較佳約為60至99.9重量%及特佳約為70至99.9重量%，以錠劑核心的重量為基礎。對應地，輔助性物質在該錠劑核心中之比例，有利地約為50至0.1重量%，較佳約為40至0.1重量%及特佳約為30至0.1重量%。

原則上，可用於錠劑核心中之輔助性物質可為水溶性、水溶性不佳的或不溶性物質。例如，有時在錠劑混合物中使用不溶性黏合劑諸如二氧化矽，係為有利的。然而，一般在錠劑核心中，較佳主要或完全使用水溶性輔助性物質。在本發明的內文中，“水溶性”係指該等物質在25°C以至少約1重量%之一濃度溶於水中。

輔助性物質(其較佳為水溶性)之比例，較佳約為7至40重量%，特佳約為15至30重量%及尤其約為20至25重量%，以錠劑核心的重量為基礎。因此，在錠劑核心中之活性成份的量，較佳約為60至93重量%，特佳約為70至85重量%及
5 尤其約為75至80重量%。

適用於錠劑核心中之較佳的輔助性物質為填料及/或鹼性輔助性物質。再者，若為所欲者，該錠劑核心可含有低量的表面活性劑。

適用之較佳的鹼性輔助性物質，係以1重量%的一濃度
10 在25°C的水中產生pH值至少為7.5之一水溶液或懸浮液之物質。適用的鹼性輔助性物質之較佳實例，為鹼金屬鹽類、鹼土金屬鹽類及鹼性銨鹽，例如碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、氧化物、氫氧化物、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乙酸鹽或丙酸鹽之形式，特別是鹼性鈉鹽、鹼性鉀鹽與鹼
15 性銨鹽，諸如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、檸檬酸三鈉、酒石酸二鈉、酒石酸二鉀、氧化鎂、氧化鈣、氫氧化鎂、氫氧化鈣、碳酸鎂、碳酸鈣、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、磷酸三鈣、乙酸鈉、乙酸鉀、丙酸鈉等；鹼性胺基酸諸如離胺酸與精胺
20 酸等。一般而言，較佳者為諸如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、檸檬酸三鈉及磷酸三鈉之水溶性鹼性輔助性物質。所用之特佳者為碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或該二者之混合物，特別是碳酸氫鈉。

鹼性輔助性物質有助於在錠劑表面上形成弱鹼性微觀

環境，及藉此可能抵制布洛芬在胃中的快速沈澱作用。若存在，則鹼性輔助性物質在錠劑核心中之比例較佳約為5至30重量%，尤其約為6至25重量%，以錠劑核心的重量為基礎。典型地，大部份使用約8至20重量%及特別約13至17重量%的鹼性輔助性物質。若該鹼性輔助性物質係一種碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，該比例較佳小於1莫耳當量，例如約0.2至0.8莫耳當量，相對於布洛芬水合物鈉鹽而言。

增進可壓製性的輔助性物質，一般即適用作為錠劑核心中的填料。然而，一般較佳為增進可壓製性之中性至弱酸性填料，較佳為該等不具有緩衝效應者。在本發明的內文中之“中性至弱酸性填料”一詞，係包括以1重量%的一濃度在25°C的水中產生pH值介於4至7.5之間之一水溶液或懸浮液之特定填料。較佳使用水溶性填料。所適用填料的較佳實例為糖類諸如蔗糖、葡萄糖、果糖與乳糖；己糖諸如甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇；經水解或以酵素方式分解的澱粉諸如麥芽糖糊精；環糊精諸如 β -與 γ -環糊精；非交聯型(水溶性)聚乙烷基吡咯烷酮；聚乙烷基醇類；聚乙二醇；聚丙二醇；有機或無機酸之鹼金屬鹽類、鹼土金屬鹽類及銨鹽，特別是鈉、鉀、鎂與鈣鹽諸如氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、硫酸鈉、硫酸鉀、硫酸鎂、二檸檬酸三鎂、二檸檬酸三鈣、乳酸鈣、葡萄糖酸鈣、磷酸氫鈣等。特佳的填料為己糖諸如山梨糖醇與甘露糖醇、非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮、麥芽糖糊精及氯化鈉；特別是水溶

性非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮，其顯然地亦適用於延遲布洛芬在胃中的沈澱作用。例如，聚乙烷基吡咯烷酮(Povidone) K25-K90(德國BASF公司)諸如聚乙烷基吡咯烷酮(Povidone) K25與聚乙烷基吡咯烷酮(Povidone) K29-32，適於作為水溶性

5 非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮。

若存在，則填料在錠劑核心中之比例較佳約為1至25重量%，特別約為3至20重量%及典型地約為5至15重量%，以錠劑核心的重量為基礎。

本發明的錠劑配方可含有填料或鹼性輔助性物質，或

10 同時含有二者。若錠劑核心含有填料以及鹼性輔助性物質，則其最佳量有時可略低於前述量。再者，填料與鹼性輔助性物質的總量合宜地至高約為50重量%，較佳至高約為40重量%及特佳至高約為30重量%，以錠劑核心的重量為基礎。

15 依據特佳實施例，本發明的錠劑配方含有碳酸氫鈉及/或碳酸氫鉀及非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮作為輔助性物質。以錠劑核心的重量為基礎，該配方較佳可含有約5至15重量%及特別約5至10重量%的非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮；約7至20重量%及特別約12至18重量%的碳酸氫鈉及/或

20 碳酸氫鉀。該錠劑核心較佳不含有其他的輔助性物質，亦即該錠劑核心較佳由布洛芬水合物鈉鹽、非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮及碳酸氫鈉及/或碳酸氫鉀所組成。

若為所欲者，錠劑混合物亦可含有一表面活性劑諸如十二烷基硫酸鈉作為一輔助性物質。然而，若存在表面活

性劑，則其比例一般不超過約2重量%，及典型地約為0.1至2重量%，例如約為1重量%，以錠劑核心的重量為基礎。然而，一般並不需要添加表面活性劑，其亦為本發明的錠劑核心較佳不含有表面活性劑之原因。因此，輔助性物質

5 組份較佳可由鹼性輔助性物質及/或增進可壓製性之中性至弱酸性填料所組成，亦即該錠劑核心較佳由布洛芬水合物鈉鹽及鹼性輔助性物質及/或增進可壓製性之中性至弱酸性填料所組成。

若布洛芬水合物鈉鹽的含水量低於11重量%，亦即介

10 於8至11重量%之範圍，則一般需要較高比例的輔助性物質，以抵制布洛芬水合物鈉鹽性質之降低。因此，在該情況下，輔助性物質(特別是填料及/或鹼性輔助性物質)的比例一般較佳約為30至50重量%，以錠劑核心的重量為基礎。

本發明的錠劑可含有習知劑量的活性成份布洛芬水合

15 物鈉鹽，亦可能因為低比例的輔助性物質而含有高劑量活性成份。因此，本發明的錠劑可含有例如128毫克至1024毫克的布洛芬水合物鈉鹽(對應於100毫克至800毫克的布洛芬)，一般較佳的劑量係介於約256毫克至768毫克之範圍，特別是256毫克至512毫克。

20 較佳可使用一糖衣或膜衣塗覆本發明的錠劑配方，其中所有常用的糖衣或膜衣塗層材料，原則上皆適用作為塗層材料。塗層的厚度並非關鍵；然而，以錠劑核心的重量為基礎，塗層的比例一般僅約為1至10重量%，較佳約為3至6重量%。

可藉由將布洛芬水合物鈉鹽及選擇性地位於與輔助性物質之混合物中而壓製成錠劑核心，及若為所欲者以的糖衣或膜衣塗層塗覆該錠劑核心，而製造本發明的錠劑。製錠作用可依已知方式，以常用的壓錠機進行之。同樣地，
5 可依已知方式，藉由習知方法施用一糖衣或膜衣塗層。然而，在製造期間應留意確保布洛芬水合物鈉鹽的含水量位於前述範圍內。

一般而言，布洛芬水合物鈉鹽較佳在製錠作用之前以乾燥形式粒化，選擇性地與輔助性物質或一部份的輔助性
10 物質一起。若布洛芬水合物鈉鹽的毛容積顯示超過0.35毫升/克，則若為所欲者可免除粒化作用。在不抖動之情況下，在一個250毫升量筒中仔細與緩慢地填入經精確稱重的物質量，以測定毛容積。最後，將所倒入的物質整平，若
15 需要則藉由使用一髮刷以將量筒中的物質表面整平，及讀出該物質的體積。毛容積係所讀出的體積與所導入物質的質量之商數。

若使用輔助性物質，特別是填料及/或鹼性輔助性物質，可在粒化作用之前將其等摻合，或在製錠作用之前直接摻入最終的混合物中，或可在粒化作用中使用一部份的
20 輔助性物質而剩餘部份則添加至最終的混合物中。然而，若該錠劑含有填料以及鹼性輔助性物質，一般較佳在粒化作用中即添加填料，而鹼性輔助性物質則僅添加在最終的混合物中。

本發明亦有關達成止痛效應的加速開始之一種方法，

其包括製造本發明的錠劑，及將該錠劑投藥至患疼痛之一病患。

藉由下列實例進一步說明本發明。在實例中，科利當 (Kollidon) CL(德國Hoescht公司)係指一種水溶性交聯型聚
5 乙烯基吡咯烷酮；聚乙烯基吡咯酮(Povidone) K25-K90(德國BASF公司)係指水溶性非交聯型聚乙烯基吡咯烷酮；二甲聚矽氧烷(德國Wacker公司)係一種矽酮油；Hypromellose 2910、6及15 mPa(日本Shin Etsu公司)係一種水溶性羥基丙基甲基纖維素；馬格魯歌(Magrogol) 4000與馬格魯歌
10 (Magrogol) 6000(德國Hoescht公司)係一種高度聚合的蠟狀與水溶性聚乙二醇，其等的平均分子量分別為4000與6000；及二氧化鈦(瑞士Schweizerhalle公司)係一種不溶於水的白色顏料。

第1例

15 a)在一習知的混合器中，將256.25公斤的布洛芬水合物鈉鹽與25.0公斤的聚乙烯基吡咯酮(Povidone) K25混合10分鐘。在一輥式碾壓機中碾壓該混合物，藉由過篩通過網孔寬度為1.0毫米之一篩，而將經碾壓的物質打散。將顆粒尺寸小於0.25毫米之部份，再度地碾壓與打散。

20 在一習知的混合器中，將過篩通過網孔寬度為0.71毫米的一篩之49.75公斤的碳酸氫鈉，與經碾壓的物質混合10分鐘。以每小時平均50000個錠劑之產出，在一個具有16衝壓床之旋轉式壓製機上壓製所得的最終混合物。所得的橢圓形雙凸面錠劑的重量為331毫克，長度為11.7毫米，寬度

為7.7毫米及高度為4.6毫米。

測量在施戎寧格(Schleuniger)硬度測試器的機動化夾具之間壓碎錠劑所需的力量，以測定該錠劑的硬度。平均硬度(10次量測的平均)為78 N。

- 5 藉由歐洲藥典第4版第2.9.1章第191頁所述的崩散方法，使用水(pH值為7)作為崩散基質，而測量錠劑的崩散時間。錠劑的平均崩散時間(6次量測的平均)為5.2分鐘。

- b)將331公斤的所得錠劑裝入格列特(Glatt)塗覆機中，在35℃至42℃的產物溫度，噴塗3.5公斤 Hypromellose 10 2910、0.75公斤乳糖單水合物及0.75公斤馬格魯歌(Magrogol) 6000位於10公斤水與40公斤乙醇(96%)中之一溶液，及加以分離。在相同的條件下，以2.8公斤 Hypromellose 2910、3.6公斤乳糖單水合物、1.0公斤馬格魯歌(Magrogol) 4000及2.6公斤二氧化鈦位於56公斤的水與24 15 公斤的乙醇(96%)中之一懸浮液，噴塗所分離的膜衣錠劑核心。以2公斤的馬格魯歌(Magrogol) 6000與17公斤的水之一拋光溶液，處理乾燥後的膜衣錠劑核心。膜衣錠劑的最終重量為348毫克。

第2例

- 20 如第1例所述，製出用於製錠作用之331公斤的最終混合物。依據類似於第1例的方式，將其壓製成在一側具有斷裂痕之橢圓形雙凸面錠劑；依據第1例所述，將所製得的錠劑加工製成膜衣錠劑。該錠劑核心的重量為662毫克，長度為17.3毫米，寬度為8.3毫米，高度為5.0毫米，及布洛芬水

合物鈉鹽含量為513毫克(對應於400毫克的布洛芬酸);平均硬度為98 N及平均崩散時間為5.7分鐘。膜衣錠劑的最終重量為696毫克。

第3至50例

- 5 a)依據類似於第1a例的方式，製造列於第1表中之錠劑配方。

為製造顆粒，在一習知的混合器中，將布洛芬水合物鈉鹽與所存在之用於乾式粒化作用的賦形劑(輔助性物質A)混合10分鐘；所得的混合物，或其他情況下之不具有輔助
10 性物質的布洛芬水合物鈉鹽，在一輥式碾壓機中碾壓，藉由過篩通過網孔寬度為1.0毫米之一篩，而將經碾壓的物質打散；將顆粒尺寸小於0.25毫米之部份，再度地碾壓與打散。在第41例中，使用平均顆粒尺寸為0.1至0.2毫米及毛容積超過0.35毫升/克之布洛芬水合物鈉鹽的，而所得的布洛
15 芬水合物鈉鹽/麥芽糖糊精混合物未經碾壓，而直接用於製錠作用。在第28至30例中，製出顆粒尺寸為0.25至1.25微米(第28例)、0至0.25微米(第29例)及0至1.25微米(第30例)之顆粒，及用於製錠作用。在各情況下，所用的布洛芬水合物鈉鹽的含水量，係以在105°C的乾燥作用時之乾燥損耗測
20 得。

在一習知的混合器中，將所製得的顆粒(顆粒尺寸位於0.25至1.0微米之範圍，除非另外說明之)與所存在的輔助性物質(輔助性物質B)混合10分鐘。以每小時平均40000至60000個錠劑之產出，在一個具有16衝壓床之旋轉式壓製機

上，壓製所得的最終混合物(若未使用輔助性物質B則為顆粒本身)。使用該壓製機器，所製得的橢圓形雙凸面錠劑之重量為300至350毫克，長度為11.7毫米，寬度為7.7毫米及高度約為4.6毫米。

- 5 所用的布洛芬水合物鈉鹽的含水量、布洛芬水合物鈉鹽在錠劑核心中的比例以及所用的輔助性物質A與B及其等在錠劑核心中的比例，皆列於第1表中。

第1表

實例	水之重量% a)	布洛芬水合物鈉鹽之重量%	輔助性物質A之重量% b)	輔助性物質B之重量% c)	錠劑硬度 [N]	崩散時間 [分鐘]
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%硬脂酸鎂	32	16.5
8	13.2%	99.5%	-	0.5%硬脂酸鎂	38	12.4
9	13.2%	89.5%	-	10.5%碳酸氫鈉	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%碳酸氫鈉	68	4.0
14	13.3%	83.4%	7.5% Povidone K25	9.1%碳酸氫鉀	64	3.8
15	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1%檸檬酸三鈉	69	5.8
16	13.3%	77.4%	17.5% Povidone K25	5.1%磷酸三鈉	72	6.2
17	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1%碳酸鈉	66	6.8
18	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	7.5%碳酸氫鈉 7.6%碳酸氫鉀	64	5.8

實例	水之重量% a)	布洛芬水合物鈉鹽之重量%	輔助性物質A之重量% b)	輔助性物質B之重量% c)	錠劑硬度 [N]	崩散時間 [分鐘]
19	13.3%	76.6%	7.5% Povidone K25 1.0% 十二烷基硫酸鈉	14.9% 碳酸氫鈉	68	5.4
20	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	15.1% 碳酸氫鈉	75	5.8
21	13.3%	83.7%	16.3% 麥芽糖糊精	-	62	5.4
22	13.3%	82.4%	8.0% 麥芽糖糊精	9.6% 碳酸氫鈉	66	5.9
23	13.3%	77.3%	7.6% 麥芽糖糊精	15.1% 碳酸氫鈉	78	5.4
24	13.3%	67.0%	4.0% Povidone K25	10.5% 微晶纖維素 15.8% 碳酸氫鈉 2.7% 滑石	53	8.8
25	13.3%	64.0%	4.0% Povidone K25	10.5% 微晶纖維素 15.8% 碳酸氫鈉 2.7% 滑石 3.0% KIllidon CL	58	8.7
26	13.3%	72.0%	28.0% 碳酸氫鈉	-	82	6.9
27	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25 15.1% 碳酸氫鈉	-	69	5.1
28	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 d)	9.7% 碳酸氫鈉	67	3.2
29	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 e)	9.7% 碳酸氫鈉	83	3.4
30	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 f)	9.7% 碳酸氫鈉	70	4.0

實例	水之重量% a)	布洛芬水合物鈉鹽之重量%	輔助性物質A之重量% b)	輔助性物質B之重量% c)	錠劑硬度 [N]	崩散時間 [分鐘]
31	13.7%	89.5%	10.5%碳酸氫鈉	-	61	4.7
32	12.7%	82.3%	8.0%山梨糖醇	9.7%碳酸氫鈉	71	4.0
33	12.7%	89.5%	10.5%山梨糖醇	-	60	4.5
34	12.7%	76.3%	14.8% Povidone K25	8.9%碳酸氫鈉	89	5.2
35	12.7%	76.3%	14.8%山梨糖醇	8.9%碳酸氫鈉	75	2.8
36	12.7%	76.3%	14.8%山梨糖醇	8.9%碳酸鈉	72	2.0
37	11.2%	85.1%	8.3%山梨糖醇	6.6%碳酸氫鈉	68	4.3
38	6.0%	85.1%	8.3%山梨糖醇	6.6%碳酸氫鈉	50	4.7
39	6.0%	80.8%	8.5%麥芽糖糊精	10.2%碳酸氫鈉 0.5%硬脂酸鎂	60	7.8
40	0.5%	75.0%	8.3% Povidone K25	16.7%碳酸氫鈉	43	4.2
41	12.7%	82.4%	8.0%麥芽糖糊精 ^{B)}	9.6%碳酸氫鈉	71	3.2
42	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9%碳酸氫鈉 3.0%二氧化矽	89	9.5
43	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9%碳酸氫鈉 3.0%滑石	86	8.8
44	13.1%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8%碳酸氫鈉 8.8%氯化鈉	72	4.4
45	13.3%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8%碳酸氫鈉 8.8%甘露糖醇	76	4.3

實例	水之重量% a)	布洛芬水合物鈉鹽之重量%	輔助性物質 A 之重量% b)	輔助性物質 B 之重量% c)	錠劑硬度 [N]	崩散時間 [分鐘]
46	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	14.8% 碳酸氫鈉 0.3% 二甲聚矽氧烷	64	9.2
47	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25 5.0% 甘露糖醇	22.0% 碳酸氫鈉	115	7.2
48	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25 5.0% 甘露糖醇 22.0% 碳酸氫鈉	-	105	7.8
49	13.2%	70.0%	-	15.0% 氧化鈉 15.0% 碳酸氫鈉	88	6.2
50	12.9%	79.7%	3.9% Povidone K25 3.9% 麥芽糖糊精	12.5% 碳酸氫鈉	65	4.2

a) 布洛芬水合物鈉鹽的含水量，係以在 105°C 的乾燥作用時之乾燥損耗測得。

b) 在顆粒物中的輔助性物質。

c) 製錠作用輔助性物質。

d) 位於 0.25 至 1.25 毫米範圍內之顆粒物的顆粒尺寸。

e) 位於 0 至 0.25 毫米範圍內之顆粒物的顆粒尺寸

f) 位於 0 至 1.25 毫米範圍內之顆粒物的顆粒尺寸

g) 未經碾壓作用。

測量在施戎寧格(Schleuniger)硬度測試器的機動化夾具之間壓碎錠劑所需的力量，以測定該錠劑的壓碎強度。

第1表中所報導的數值，係各情況之10次量測的平均。

藉由歐洲藥典第4版第2.9.1章第191頁所述的崩散方法，使用水(pH值為7)作為崩散基質，而測量錠劑的崩散時間。第1表中所例的崩散時間，係各情況之6次量測的平均。

證實如第40例的配方在製錠工具上高度黏結，及具有強烈的覆蓋傾向。亦在第7與39例中觀察到覆蓋傾向，及有時亦在第6、37與38例中觀察到。除了第6例以外，第38與39例所形成的配方物會與製錠工具黏結，及第7例的配方物有時具有黏結性，但二者的效應明顯地不如第40例顯著。如第42與43例的配方物具有黏結性(但無覆蓋傾向)，有時亦在第5、24、25與46例的配方物觀察到該情況。如第3與21例的配方物僅稍具黏結性，及未顯示覆蓋傾向。如第9至20例、第22例、第23例、第26至36例、第41例、第44例、第45例及第47至50例之配方物，顯示良好至非常良好的錠劑性質(硬度、崩散時間、脆性、錠劑表面外觀)，特別是第12例、第15至20例、第20例、第22例、第23例、第29例、第34例、第47例及第48例之配方物產生實際上完美的錠劑。錠劑的表面完全平滑，幾乎不具有孔洞，及非常適於膜衣塗覆作用。

特別在壓製純的活性成份之第3至6例中，顯示含水量的影響。若含水量至少為11重量%，則製得良好至可接受的錠劑。若含水量低於該數值，錠劑越發地黏結於壓製工

具上，該錠劑僅具有低的壓碎強度及顯示覆蓋傾向。無法經由添加高效能的抗黏結劑而避免壓製工具上的黏結作用；反之，經由該添加作用而顯著地降低錠劑硬度，及崩散時間顯著地增加而超過10分鐘，如第7與8例所示。同時，
5 如第38至40例所示，藉由添加填料與鹼性輔助性物質，僅能有限地補償含水量不足之負面影響。

如第24與25例所示，附加地含有微晶纖維素、滑石及若適用的崩散劑物質Kollidon CL之錠劑配方，其結果係比未具有該等添加作用之比較例差。該等添加作用並未增進
10 錠劑硬度，而崩散時間約為9分鐘。

如剩餘實例所證實者，藉由使用充分的含水量及一或多種填料及/或鹼性輔助性物質，所製得的錠劑具有充分的機械強度，崩散時間少於10分鐘及大部分介於約2與7分鐘之間，及錠劑硬度依輔助性物質的用量而定而介於約50與
15 120 N之間。

b)第4例、第11例、第13例、第19至23例、第30例、第45例、第47例、第49例及第50例依據類似於第1b例之一方式所製得的錠劑，具有一膜衣塗層。膜衣錠劑的最終重量為317至367毫克。此外，成功地形成膜衣塗層，其含有作
20 為成膜劑之鹿角菜膠、聚乙基醇與羥基丙基甲基纖維素，以及常用的塑化劑諸如聚乙二醇、檸檬酸三乙基酯及三醋精。

在15名個體中試驗依據第19與22例所製得的膜衣錠劑(在下列示為第19b與22b例)之生物可利用性，使用含有200

毫克布洛芬之紐洛芬(Nurofen)錠劑(博姿(Boots)公司)作為參考配方物。各個體領受2個膜衣錠劑或糖衣錠劑。生物可利用性研究的結果示於第2表。

第2表

	第19b例	第22b例	紐洛芬
C _{max} (微克/毫升)	46.4 ± 8.8	47.6 ± 8.7	36.8 ± 9.4
AUC _{0-∞} (奈克×小時/毫升)	135.6 ± 23.5	127.5 ± 25.5	130.7 ± 26.9
t _{max} (小時)	0.67 ± 0.4	0.62 ± 0.3	1.4 ± 1.1

5

因為在整個腸道吸收布洛芬與布洛芬鹽類，並不意外地發現三種製劑皆顯示幾乎相同的生物可利用性。另一方面，自C_{max}數值明顯可見，本發明的配方產生較高的最大血中水平。特別注意到在達到最大血中水平之時間t_{max}方面，觀察到顯著的差異。本發明的配方明顯地優於參考試樣。血中水平顯著較快速地增加，及提前約45分鐘達到最大值。就一種止痛藥物而言，其係非常重要的。當過慢達到最大血中水平時，因為疼痛紓解作用過慢，而可能誘使病患再服用另一顆錠劑。

15 第51例(溶解作用試驗)

藉由歐洲藥典第4版第2.9.3章第194頁(漿葉設備)所述之方法，在下列基質中試驗自第3至50例製得之錠劑及自膜衣錠劑中所釋出的活性成份：

- 1000毫升的0.1 M氫氯酸(人造胃酸，pH值為1.2)；
 - 1000毫升的麥克邑凡(McIlvain)緩衝液(pH值為3.5)，
- 其係自702毫升的0.1 M檸檬酸水溶液與298毫升的0.2 M

20

Na₂HPO₄水溶液製得；

- 1000毫升的USP緩衝液(pH值為7.2)，其係自50毫升的0.2 M KH₂PO₄水溶液與34.7毫升的0.2 M氫氧化鈉水溶液製得，及加水至1000毫升。

5 在第2至5圖中以圖式形式呈現一些配方物的溶解廓型，以供說明之用。第2圖顯示在0.1 M氫氯酸中，藉由50 rpm的槳葉方法所測得之如第13、14、21、22與33例(在後述及在第2例中分別稱作第13a、14a、21a、22a與33a例)的非塗覆錠劑(錠劑核心)以及如第50例(在後述及在第2例中稱作第50b例)的膜衣錠劑之溶解廓型。第3至5圖顯示在前述的基質中，藉由槳葉方法所測得之如第19、20與22例(在後述及在第3至5例中分別稱作第19b、20b與22b例)的膜衣錠劑之溶解廓型；及與市面上可取的一製劑—含有342毫克布洛芬離胺酸鹽之多洛明(Dolormin)膜衣錠劑(德國
10 Woelm Pharma公司)及含有200毫克的酸形式布洛芬之紐洛芬(Nurofen)糖衣錠劑(英國博姿(Boots)公司)之對應溶解廓型相比較；第3圖顯示在100 rpm及在0.1 M氫氯酸中之溶解廓型，第4圖顯示在100 rpm及在麥克邑凡(McIlvain)緩衝液中之溶解廓型，第5圖顯示在50 rpm及在USP緩衝液中之溶
15 解廓型。
20 解廓型。

布洛芬是一種有機酸，其溶解度具有強烈的pH值依賴性。在介於1至5的pH值範圍，溶解度顯著地低於0.1克/升。僅在pH值達到6之後，因鹽類形成作用而顯著地增加，而在pH 7時達到約20克/升之一數值。若在pH 7.2測量試管中釋

出作用，並不意外地在含有酸形式布洛芬之紐洛芬(Nurofen)錠劑中，同樣地觀察到快速的活性成份釋出作用。即使在pH 7.2，本發明的膜衣錠劑之活性成份釋出作用，仍然快於布洛芬離胺酸鹽膜衣錠劑多洛明(Dolormin)之釋出作用，及
5 尤其快於布洛芬膜衣錠劑紐洛芬(Nurofen)之釋出作用。然而，在pH 7.2的差異無法解釋為何本發明的配方物達到最大血中水平的時間，比紐洛芬(Nurofen)提早約45分鐘。

然而，藉由在酸性pH值之溶解行為(第2至4圖)，而說明如本發明所達到之血中水平的顯著較快速增加。因為在
10 pH值為5以下時，布洛芬的溶解度不佳及溶解基質的有限體積，而在該等實驗中的活性成份並未完全溶解。在多洛明(Dolormin)與紐洛芬(Nurofen)中，觀察到較緩慢、逐漸的溶解作用，諸如第3與4圖所示者。相反地，本發明的配方物顯示顯著增進的溶解行為，如第20b與22b之膜衣錠劑傾向
15 於形成高度過飽和的溶液，特別在pH 1.2(溶解基質的pH值並未藉此受到改變)。10至20分鐘後之曲線降低，係布洛芬逐漸結晶之結果，藉此逐漸降低過飽和程度。推測過飽和現象亦在所觀察到之極佳的活體內吸收作用上扮演一重要角色；及因為胃液與腸液的複雜組成，該過飽和的溶液的
20 穩定性可能顯著高於在試管條件下的穩定性。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示相對於製錠過程中所用的壓製力之本發明的一錠劑之硬度與崩散時間；

第2圖顯示本發明的錠劑依據50 rpm槳葉方法在0.1 M

氫氯酸(pH值為1.2)中之溶解廓型；

第3圖顯示本發明的膜衣錠劑依據100 rpm的槳葉方法在0.1 M 氫氯酸(pH值為1.2)中之溶解廓型，及與多洛明(Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較；

5 第4圖顯示本發明的膜衣錠劑依據100 rpm的槳葉方法在麥克邑凡(McIlvain)緩衝液(pH值為3.5)中之溶解廓型，及與多洛明(Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較；及

第5圖顯示本發明的膜衣錠劑依據50 rpm的槳葉方法
10 在USP緩衝液(pH值為7.2)中之溶解廓型，及與多洛明(Dolormin)膜衣錠及紐洛芬(Nurofen)膜衣錠相比較。

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

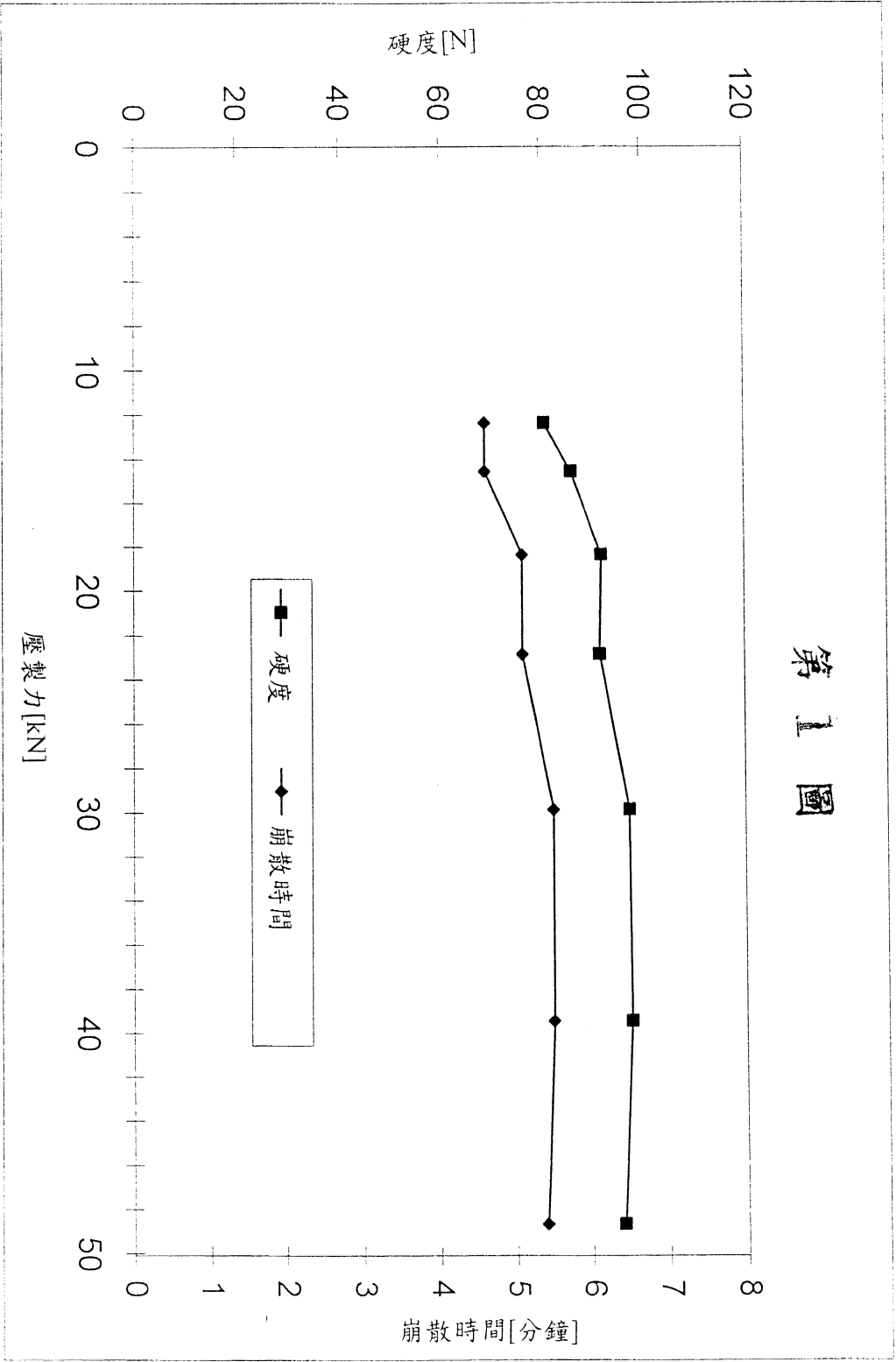
一種布洛芬(IBUPROFEN)非泡騰錠劑，其包括一錠劑核心及若為所欲者包括一糖衣或膜衣；其中以錠劑核心的重量為基礎，該錠劑核心由50至100重量%的布洛芬水合物鈉鹽與50至0重量%的輔助性物質組份組成以及不含有潤滑劑與崩散劑，及其中該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為8至16重量%及較佳為11至16重量%，具有充分的硬度，其較為小型及導致血中水平特別快速地增加，及藉此加速止痛效應的開始。相反於目前的學說，具一適宜含水量之布洛芬水合物鈉鹽，具有充分的可壓製性。

陸、英文發明摘要：

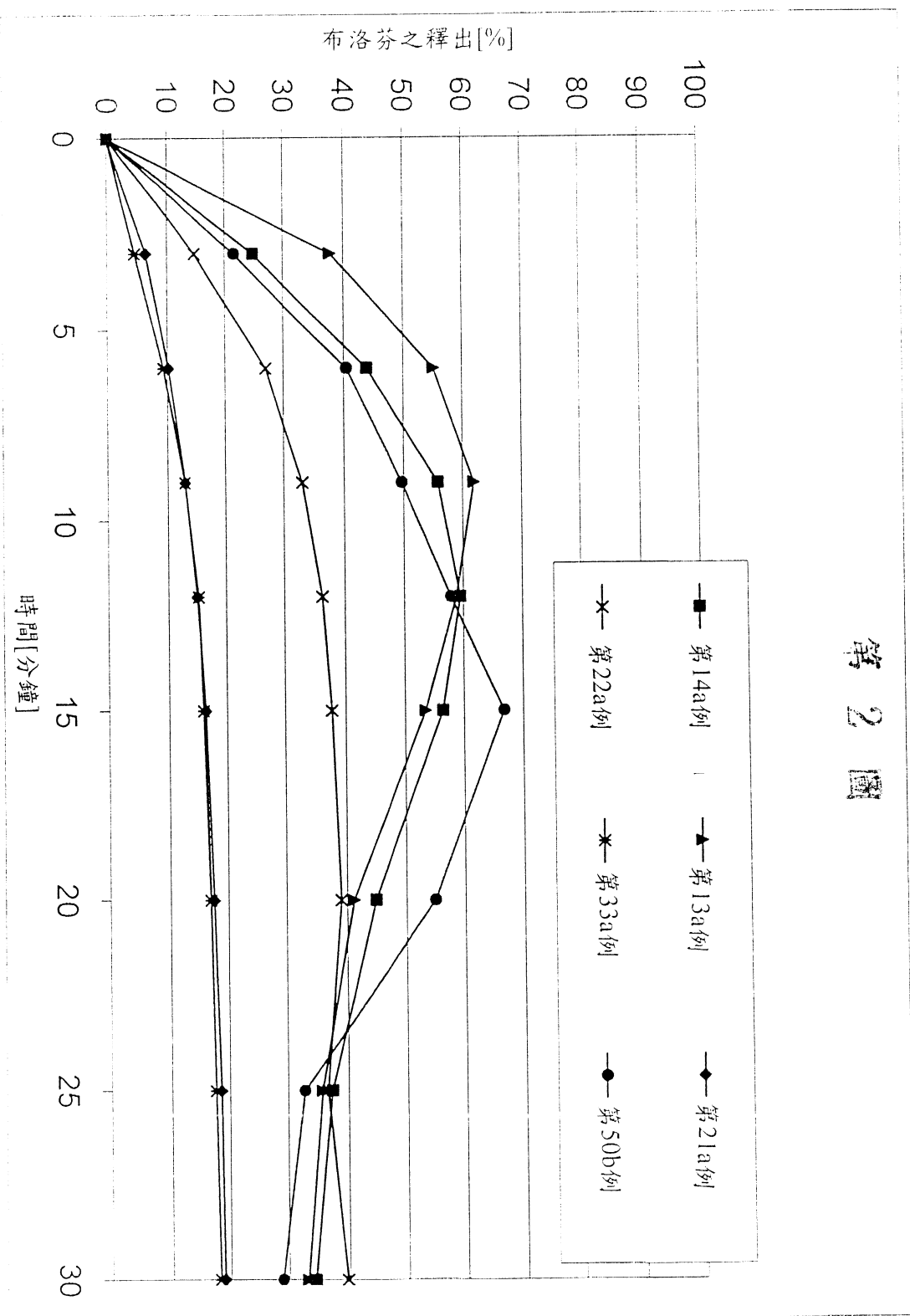
A non effervescent tablet of ibuprofen, comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coat, wherein the tablet core, based on the weight of the tablet core, consists of 50 to 100% by weight sodium ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight auxiliary material component and contains no lubricant and no disintegrant, and wherein the sodium ibuprofen hydrate has a water content of 8 to 16* by weight, preferably 11 to 16% by weight, possesses a sufficient hardness, is comparably small and leads to a particularly rapid increase in blood level and thereby to an accelerated onset of analgesic effect. Contrary to the current doctrine sodium ibuprofen hydrate having a suitable water content is sufficiently compressible.

92126096

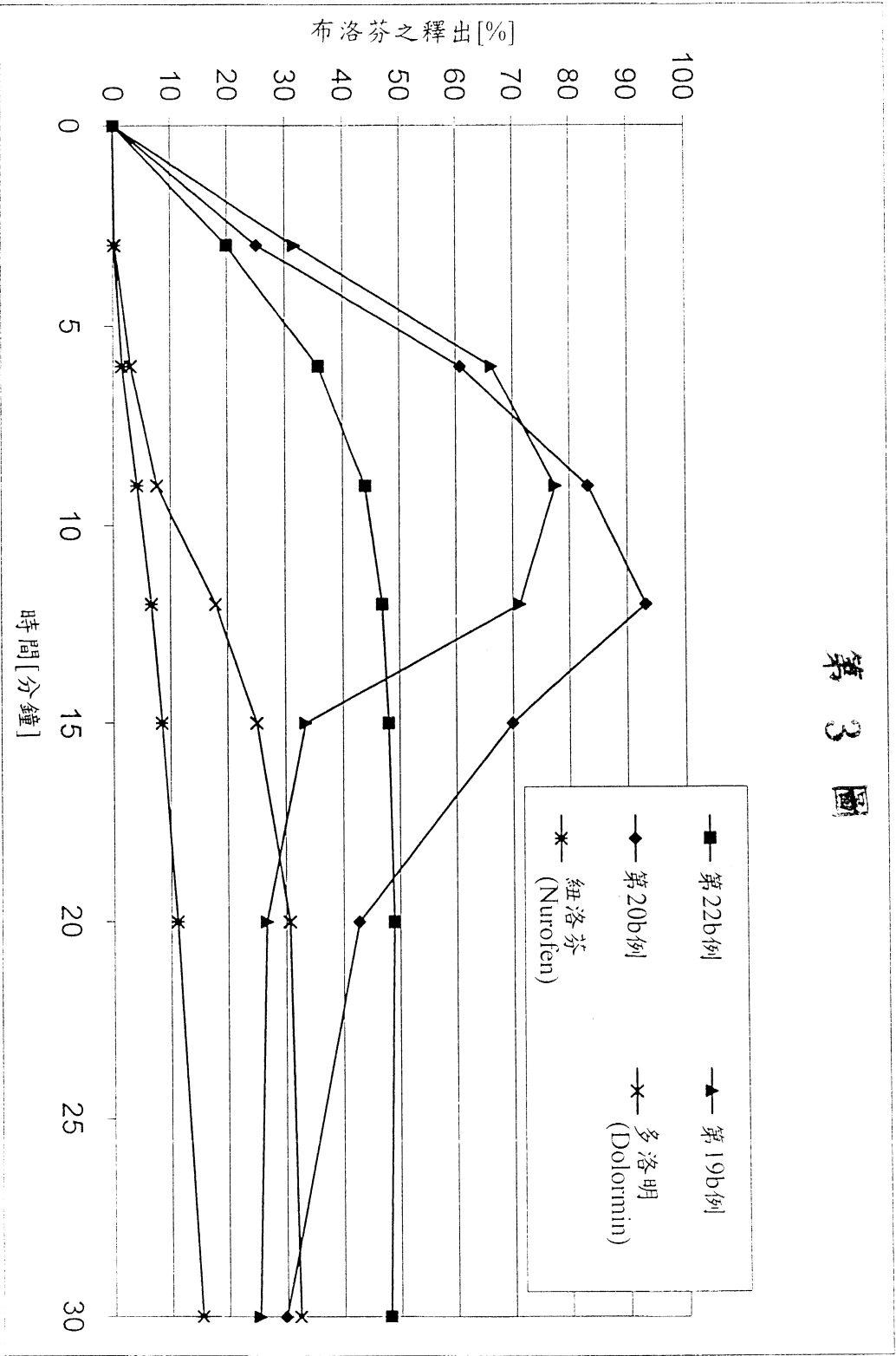
第 1 圖



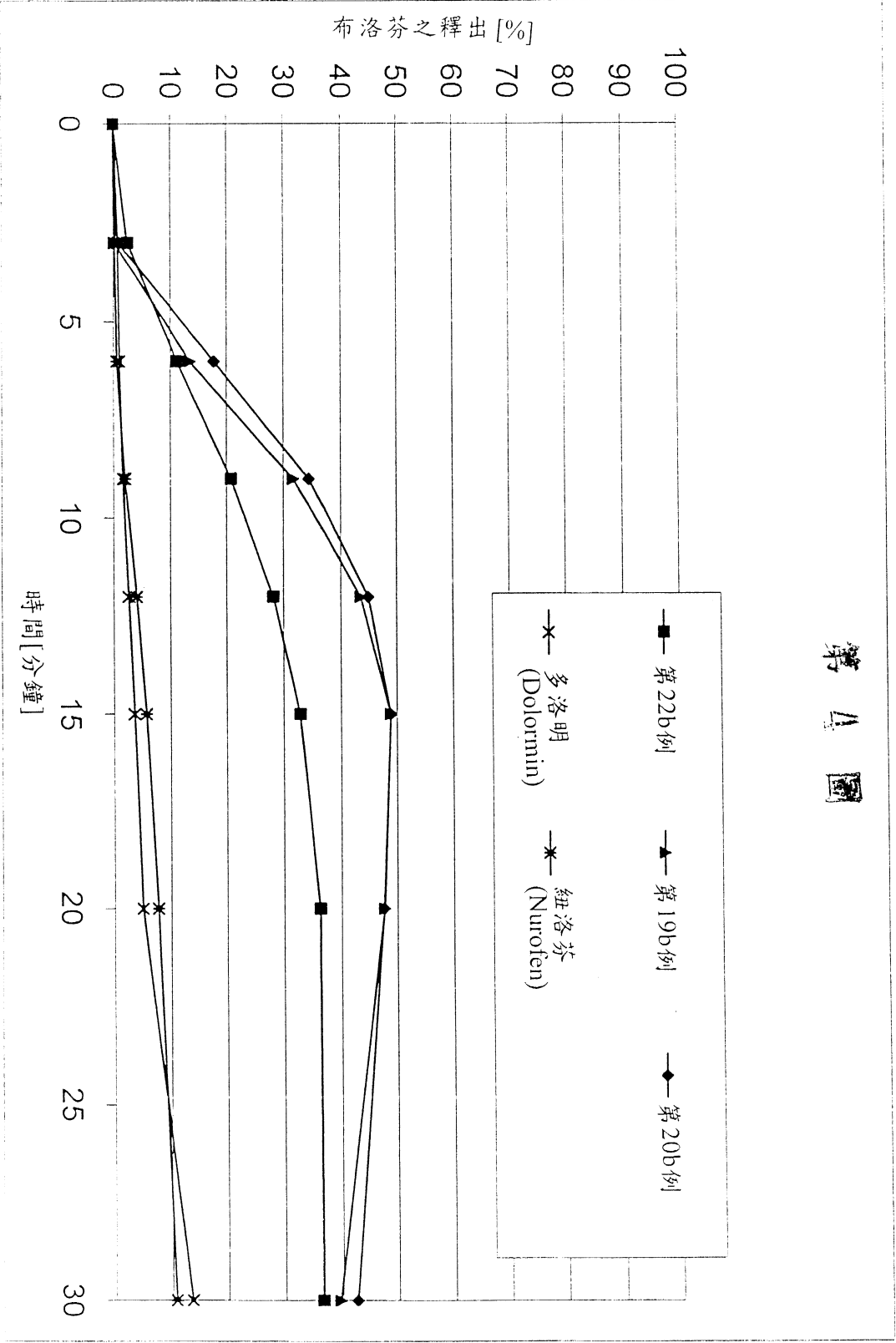
第 2 圖



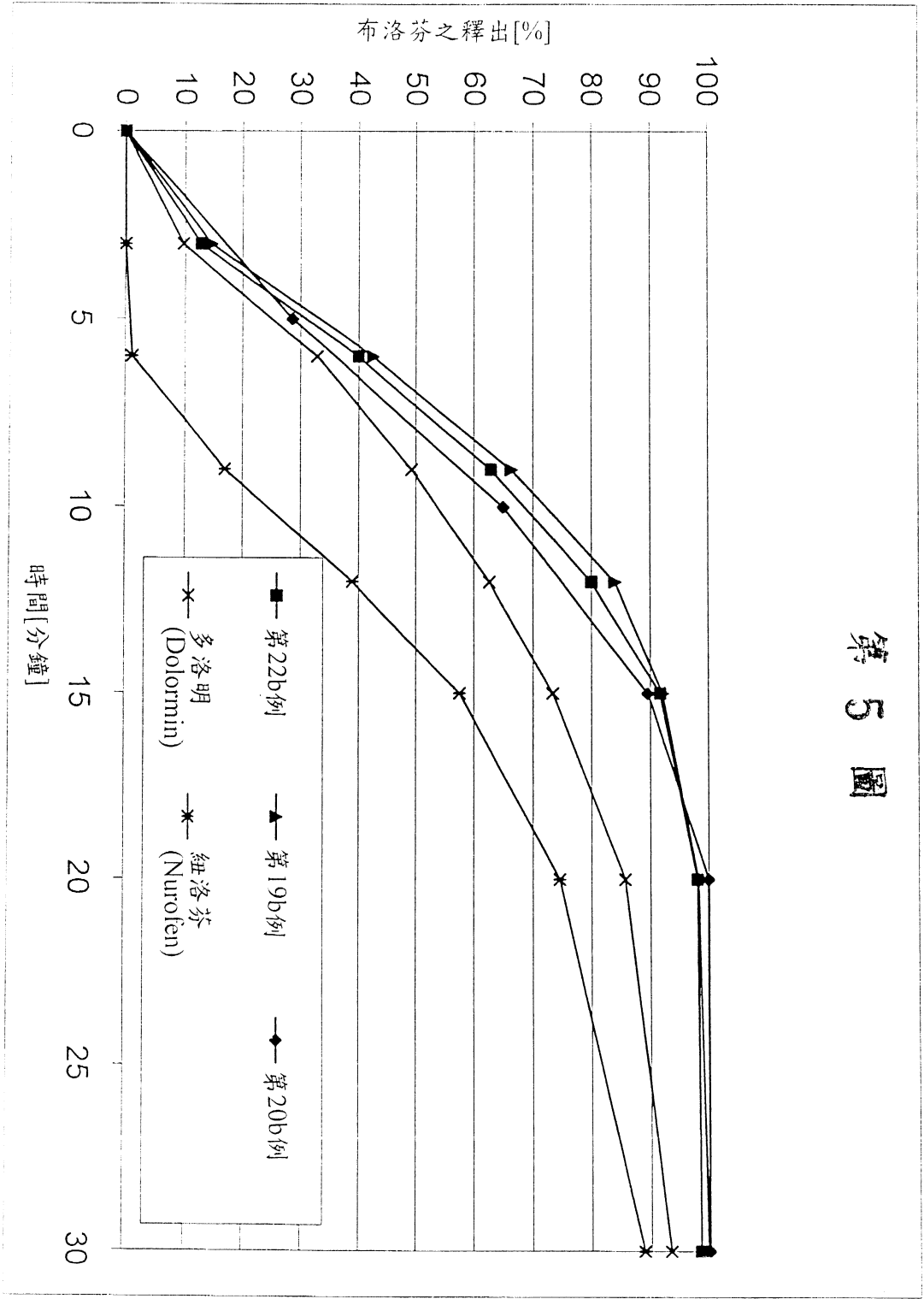
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92126096

※ 申請日期：92.9.22

※IPC 分類：A61K 9/00, 9/34, 9/28; A61P 29/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

布洛芬 (IBUPROFEN) 鈉鹽之劑型

DOSAGE FORM OF SODIUM IBUPROFEN

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜爾消費者關懷股份有限公司

BAYER CONSUMER CARE AG

代表人：(中文/英文)

1. 布金 帕斯卡/BURGIN, PASCAL

2. 吉奈 史蒂芬/GEENEN, STEPHAN VAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝斯爾·彼得梅蘭街84號

Peter Merian-Str. 84, CH-4052 Basel, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士/Switzerland

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 吉魯貝 彼得/GRUBER, PETER

2. 里赫 瑪庫斯/REHER, MARKUS

住居所地址：(中文/英文)

1. 德國麥茲豪森·巴歇伍斯特13b號

Bächelhurst 13b, DE-79249 Merzhausen, Germany

2. 德國巴登威勒·希貝路11號

Hebelweg 11, DE-79410 Badenweiler, Germany

國 籍：(中文/英文)

1.2. 德國/Germany

拾、申請專利範圍：

第92126096號專利申請案 申請專利範圍修正本 2005年12月

1. 一種布洛芬鈉鹽之用於口服投藥的非泡騰錠劑，其包括一錠劑核心及若為所欲者包括在該錠劑核心上的一糖衣或膜衣，其中以錠劑核心的重量為基礎，該錠劑核心由50至100重量%的布洛芬水合物鈉鹽與50至0重量%的輔助性物質組份組成，以及不含有潤滑劑與崩散劑，及該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為水合物重量的8至16%。
2. 如申請專利範圍第1項之錠劑，其中該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為水合物重量的11至16%。
3. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為水合物重量的12.5至15%。
4. 如申請專利範圍第3項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該布洛芬水合物鈉鹽係以自50至99.9重量%之一量存在。
5. 如申請專利範圍第4項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該布洛芬水合物鈉鹽係以至少60重量%之一量存在。
6. 如申請專利範圍第5項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該布洛芬水合物鈉鹽係以自60至93重量%之一量存在。
7. 如申請專利範圍第5項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該布洛芬水合物鈉鹽係以至少70重量%之一量

存在。

8. 如申請專利範圍第7項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該布洛芬水合物鈉鹽係以自70至85重量%之一量存在。
- 5 9. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種鹼性輔助性物質。
10. 如申請專利範圍第9項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種水溶性、鹼性輔助性物質。
11. 如申請專利範圍第9項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種鹼性輔助性物質，其係選自：鹼性鹼金屬鹽類、鹼性鹼土金屬鹽類、鹼性銨鹽及鹼性胺基酸。
- 10 12. 如申請專利範圍第9項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種鹼性輔助性物質，其係選自：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、檸檬酸三鈉及磷酸三鈉。
- 15 13. 如申請專利範圍第12項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括至少一種鹼性輔助性物質，其係選自：碳酸氫鈉與碳酸氫鉀。
14. 如申請專利範圍第9項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該鹼性輔助性物質的比例為5至30重量%。
- 20 15. 如申請專利範圍第14項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該鹼性輔助性物質的比例為6至25重量%。
16. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種增進可壓製性的中性至弱酸性填料。
17. 如申請專利範圍第16項之錠劑，其中該輔助性物質組份

包括一或多種增進可壓製性的水溶性、中性至弱酸性填料。

- 5 18. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種填料，其係選自糖類、己糖、經水解或以酵素方式分解的澱粉、環糊精、非交聯型聚乙炔基吡咯烷酮、中性至弱酸性鹼金屬鹽類、中性至弱酸性鹼土金屬鹽類及中性至弱酸性銨鹽。
- 10 19. 如申請專利範圍第18項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種填料，其係選自己糖、非交聯型聚乙炔基吡咯烷酮、麥芽糖糊精及氯化鈉。
20. 如申請專利範圍第19項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括作為填料之非交聯型聚乙炔基吡咯烷酮。
21. 如申請專利範圍第16項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該填料的比率为1至25重量%。
- 15 22. 如申請專利範圍第21項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該填料的比率为3至20重量%。
23. 如申請專利範圍第9項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括一或多種鹼性輔助性物質及一或多種增進可壓製性的中性至弱酸性填料。
- 20 24. 如申請專利範圍第23項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括選自碳酸氫鈉與碳酸氫鉀之至少一種鹼性輔助性物質，及包括作為填料之非交聯型聚乙炔基吡咯烷酮。
25. 如申請專利範圍第24項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，該輔助性物質組份包括5至15%之選自碳酸氫

鈉與碳酸氫鉀之鹼性輔助性物質，及7至20%之作為填料的非交聯型聚乙烷基吡咯烷酮。

26. 如申請專利範圍第23項之錠劑，其中該輔助性物質組份包括鹼性輔助性物質及/或增進可壓製性之中性至弱酸性填料。
27. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該錠劑核心包括布洛芬水合物鈉鹽，該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為11至16重量%，及錠劑硬度至少為30 N。
28. 如申請專利範圍第27項之錠劑，其中該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為12.5至15重量%。
29. 如申請專利範圍第27項之錠劑，其中該錠劑硬度至少為40 N。
30. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該布洛芬水合物鈉鹽係以外消旋形式存在。
31. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中該布洛芬水合物鈉鹽係以S(+)-布洛芬水合物鈉鹽形式存在。
32. 如申請專利範圍第1或2項之錠劑，其中以一糖衣或膜衣塗覆該錠劑核心。
33. 如申請專利範圍第32項之錠劑，其中以錠劑核心的重量為基礎，以自1至10重量%之一量之一糖衣或膜衣塗覆該錠劑核心。
34. 一種用於製造布洛芬鈉鹽之用於口服投藥的非泡騰錠劑的方法，其包括一錠劑核心及若為所欲者包括在該錠劑核心上的一糖衣或膜衣，其中以錠劑核心的重量為基

礎，該錠劑核心由50至100重量%的布洛芬水合物鈉鹽與50至0重量%的輔助性物質組份組成，以及不含有潤滑劑與崩散劑，及其中該布洛芬水合物鈉鹽的含水量為水合物重量的8至16%；其特徵在於該布洛芬水合物鈉鹽當可與輔助性物質混合施用時，係壓製成為錠劑核心，及若為所欲者在該錠劑核心上塗覆一糖衣或膜衣。

5