[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61K 9/20

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97191807.4

[43]公开日 1999年3月3日

[11]公开号 CN 1209741A

[22]申请日 97.1.17 [21]申请号 97191807.4
[30]优先权
[32]96.1.23 [33]DE [31]19602206.1
[86]国际申请 PCT/EP97/00185 97.1.17
[87]国际公布 WO97/26866 德 97.7.31
[85]进入国家阶段日期 98.7.22
[71]申请人 BASF公司
地址 联邦德国路德维希港
[72]发明人 J·布雷藤巴赫
J·罗森堡
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 吴大建

权利要求书1页 说明书6页 附图页数0页

[54]发明名称 非甾类止痛药制剂

[57]摘要

具有解热、抗炎作用的非甾类止痛药制剂，该制剂通过挤出熔体和成形获得，其中所述熔体除含一种或多种活性成分外，还含有成分如下的混合物：

a)40—99.5%(重量)K值为30的N－乙烯吡咯烷酮均聚物，

b)0.25—59.75%(重量)的水溶性N－乙烯吡咯烷酮共聚物，及

c)0.25—10%(重量)的一种或多种生理上可接受的钠或钾盐，

其中所述含量是基于成分a)、b)和c)的总量。

权　利　要　求　书

1.具有解热、抗炎作用的非甾类止痛药制剂，该制剂可通过挤出熔体并成形获得，其中所述熔体除含一种或多种活性成分外，还含有成分如下的混合物：

a)40-99.5%(重量)的 Fikentscher K 值为 30 的 N-乙烯吡咯烷酮均聚物，

b)0.25-59.75%(重量)的水溶性 N-乙烯吡咯烷酮共聚物，及

c)0.25-10%(重量)的一种或多种生理上可接受的钠或钾盐，

其中所述含量是基于成分 a)、b)和 c)的总量。

2.权利要求 1 所述的制剂，其中含有 15-40%(重量)的一种或多种活性成分和 60-85%(重量)的成分 a)、b)和 c)的混合物。

3.权利要求 1 或 2 所述的制剂，其中含有的成分 b)由 60%(重量)的 N-乙烯吡咯烷酮和 40%(重量)的醋酸乙烯基酯通过共聚合作用制备。

4.权利要求 1 至 3 任一项所述的制剂，其中含有醋酸钠作为成分 c)。

5.权利要求 1 至 4 任一项所述的制剂，其中含有布洛芬作为活性成分。

6.制备权利要求 1 至 5 任一项所述的制剂的方法，其中包括挤出含一种或多种活性成分和成分如下的混合物的熔体：

a)40-99.5%(重量)的 Fikentscher K 值为 30 的 N-乙烯吡咯烷酮均聚物，

b)0.25-59.75%(重量)的水溶性 N-乙烯吡咯烷酮共聚物，及

c)0.25-10%(重量)的一种或多种生理上可接受的钠或钾盐，

其中所述含量是基于成分 a)、b)和 c)的总量，

以及在仍具有可塑性时将熔体成形。

说　明　书

非甾类止痛药制剂

本发明涉及具有解热、抗炎作用的非甾类止痛药制剂，该制剂通过挤出一种熔体并随后成形获得，其中所述熔体除含一种或多种活性成分外，还含有成分如下的混合物：

a)40-99.5%(重量)的 K(Fikentsher K)值为 30 的 N-乙烯吡咯烷酮的均聚物，

b)0.25-59.75%(重量)的水溶性 N-乙烯吡咯烷酮共聚物，及

c)0.25-10%(重量)的一种或多种生理上可接受的钠或钾盐，

其中所述含量是基于成分 a)、b)和 c)的总量。

本发明还涉及制备该制剂的方法。

为了快速产生止痛作用，活性成分的快速释放是特别重要的，特别对于止痛药来说。

对于活性成分在水中溶解度低的情况，和具有止痛作用的有机酸一样，适当剂量的快速释放常常不易达到(见 Deutsche Apotheker Zeitung, No. 32, 第 54 页)。

EP-A 607 467 通过在制丸（pellet）过程中以水溶液的形式向与辅剂预先混合的活性成分中加入碱性盐来提高布洛芬的快速释放。该丸随后以常规方式压制成片剂。但是，此方法较复杂，因而不经济。

最近的调查表明，可通过使用相应的赖氨酸盐实现布洛芬的快速释放(G. Geisslinger 等，DURG. Invest. SC4, 238-242, 1993)。

还知道可以挤出含活性成分的聚合物熔体，随后继续成形，通过这种经济方式制备药物制剂。

EP-B 240904 描述了通过挤出含活性成分的聚合物熔体制备固体药物制剂的方法，使用的聚合物是 N-乙烯吡咯烷酮的均聚物或共聚物。

然而，此方法的根本问题是一方面形成基质的聚合物在加工温度下热塑性是足够的，或通过加入增塑剂而变得可加工，但是另一方面导致药物制剂在通常的贮藏条件下稳定且不发生冷流（Cold flow）。

当要制备速释药物制剂时，此问题更难解决。为此目的，一般具

体地讲，较低分子量、在消化液中快速溶解的聚合物是适宜的。但正是它们易于制备使最终药物制剂冷流。高分子量聚合物一般不带来速释性质并由于玻璃化转变温度(DIN 52324)较高，故不加增塑剂就很难挤出。

当通过熔体挤出法制备透明药物制剂时，又产生了另外的问题。

本发明的目的之一是制备非甾类止痛药的透明的速释制剂，该制剂可通过熔体挤出后成形以简单的方法制备并具有长的存放期。

我们发现此目的可通过本文开头定义的制剂达到。

适宜的本发明活性成分为具有解热和抗炎作用的非甾类止痛药，该药物也用于风湿症的治疗。

因此，适宜的活性成分是水杨酸的衍生物，如乙酰水杨酸，及其它有机酸的衍生物和吡唑衍生物以及它们的生理可接受的盐(如果存在)。因而，适宜的活性成分是芳基酸衍生物，如双氯高灭酸、甲苯酰吡酸或苯酰吡酸钠，及芳基丙基酸衍生物，如布洛芬，包括其对映体纯的 S(+)-布洛芬和富集此对映体的外消旋物，及布洛芬、萘普生、苯氧苯丙酸、氟联苯丙酸或优洛芬的 D,L-赖氨酸盐，或吲哚-及茚乙酸衍生物如消炎痛或苏灵大。适宜的吡唑衍生物的例子为安替比林、氨基安替比林、安乃近、异丙安替比林、保泰松或羟基保泰松。

优选的活性成分是布洛芬、乙酰水杨酸和优洛芬、苏灵大、消炎痛、氟联苯丙酸。

使用这些活性成分的混合物也是可能的。这些止痛药与咖啡因或可待因的混合物也是适宜的。

本发明的制剂含有如下成分:

作为组分 a)，含有 K 值为 30 的 N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物。该均聚物是易热溶的和易水溶的，“水溶”指在 20℃ 至少 0.5g，优选至少 2g 的聚合物溶解于(可能是胶体溶液)100g 水中。该均聚物的制备是已知的。

适宜作为组分 b)的为 N-乙烯吡咯烷酮的水溶性共聚物。特别适宜的共聚物为乙酸乙烯基酯含量为 10-50%的那些共聚物，特别优选由 60%(重量)N-乙烯吡咯烷酮和 40%(重量)乙酸乙烯基酯共聚合而成的那些共聚物。

适宜作为组分 c)的为生理可耐受的钠盐和/或钾盐，也可以是其

水合物的形式，例如醋酸钠、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢二钠、氢氧化钾、氯化钠或氯化钾、三柠檬酸钠，其中优选醋酸钠，特别优选醋酸钠三水合物。

按照本发明选择成分 a)、b)和 c)的量的比例以便制剂包含下列成分的混合物：

a)40-99.5%(重量)，优选 45-95%(重量)的成分 a)，

b)0.25-59.75%(重量)，优选 0.5-50%(重量)的成分 b)，

c)0.25-10%(重量)，优选 0.5-7%(重量)的成分 c)，

其中所述含量是基于 a)、b)和 c)的总量。

特别优选的药物形式除包含药物外还含有下面的混合物：

a)60-85%(重量)的成分 a)，

b)5-35%(重量)的成分 b)，

c)0.5-5%(重量)的成分 c)。

药物制剂中成分 a)、b)和 c)的总量优选 60 至 85%(重量)。因此，药物制剂优选含有 15 至 40%(重量)的一种或多种活性成分。

此外，该药物制剂还可以常用剂量含有 0 至 5%(重量)的其它常规辅剂。

通过常规方法，将活性成分(一种或多种)与聚合粘合剂和药物添加剂(如果合适)混合，该过程可在聚合粘合剂熔融前或后发生。在挤出机中混合是优选的，优选带混合室的双螺杆挤出机或单螺杆挤出机。

此熔体不含溶剂。这意味着不加水和有机溶剂。

在 50 至 180℃，优选在 60 至 150℃挤出并将仍可塑的挤出物随后成形(如制成片剂)制备，如 EP-A 240906 中公开的那样，使挤出物通过两个辊轴，该辊轴按相反的方向转动并对辊轴的表面产生相反的压力，该设计决定了片的形状。冷切也是合适的。

优选热切的方法。这需要将挤出物在从挤出机上的模具挤出后立即用如旋转刀或其它适宜的装置方便地切割成片，该片的长度约等于挤出物的直径。已被切割的小丸在空气或气体流中冷却至在接触其它小丸或容器壁之前其表面不粘手，但另一方面，该丸仍具有足够的可塑性能通过与，例如，下游旋风分离器壁碰撞形成球形。这以简单的方式得到基本是球形或透镜状的小丸，其直径为 0.5-4，优选 0.8 至

2mm。优选的较小的小丸主要适于填充胶囊，但也可与其它辅料一起随后被压制成片。

此固体药物剂型也可被常规包衣以改善其外观和/或味道(糖包衣片剂)。

本发明的具有解热和抗炎作用的非甾类止痛药制剂为透明的、储存稳定的且具有快速释放性质。“快速释放”指通过 USP XXII 桨方法检测，30 分钟后至少有 70%的活性成分被释放。

令人惊奇的是，尽管使用了较高分子量的聚合物，即使药物形式重达 1000mg，也表现为快速释放。大片剂的优点是它们也可被用作不需吞咽的锭剂。吞咽困难的老年患者吞咽较大的片剂常常是困难的，故快速释放锭剂有极大的优越性。

令人惊奇的是，可以为该剂型的各种大小(1000、850 或 650mg 大丸剂)寻找 a 和 b 成分的混合物，其达到了最大释放，即较由不同成分的混合物的或尤其是各聚合物单独时的释放明显增大。

释放速率也超过了由文献中描述的溶剂方法制备的固体溶液的释放速率(M. Najib, M. Suleilman, A. Malakh, 32(1986) 229-236)。

实施例

每个实施例中指明的成分被预混合并加入双螺杆挤出器的加料段中(Werner & Pfleiderer, ZSK 30)。熔体挤出时产品的物料通过量为 3 至 4kg/小时.挤出器的各个区域(段)的温度和加热的模带(die strip)的温度对每个试验都指出了。通过 EP-B 240906 描述的压延方法由挤出物制备重 1000、850 或 650mg 的片剂。

挤出条件:

段 1:	43℃
段 2:	57℃
段 3:	120℃
段 4:	100℃
段 5:	100℃
头:	100℃
模具:	100℃
压延温度:	18℃

用 USP XXII 桨方法检测活性成分的释放。此体外试验方法用来确定含活性成分的制品如片剂的解离速率。

为此，在 1 升的圆底容器中，在 37℃，将 900ml 具有 pH7.2 的磷酸盐缓冲液平衡。加入适量的药物制剂。在桨速都是 150rpm 的条件下，30 分钟后，在该 USP XXII 无变化试验中用 UV 分光光度计测定片剂中活性成分的释放。

实施例 1

重 850mg 的片剂

成分:

布洛芬	26.0%(重量)
Kollidon® K 30[1)]	56.5%(重量)
Kollidon® VA 64[2)]	15.0%(重量)
醋酸钠三水合物	2.0%(重量)
细粒二氧化硅	0.5%(重量)
30 分钟后释放:	88.0%(重量)

实施例 2

重 650mg 的片剂

成分:

布洛芬	33.0%(重量)
Kollidon® K 30	44.2%(重量)
Kollidon® VA 64	20.0%(重量)
醋酸钠三水合物	2.0%(重量)
细粒二氧化硅	0.8%(重量)
30 分钟后释放:	90.0%(重量)

[1)]PVP 均聚物，K 值 30

[2)]共聚物，由 60%(重量)的 N-乙烯吡咯烷酮和 40%(重量)的醋酸乙烯基酯制备，K 值 30.

实施例 3

重 850mg 的片剂

成分:

布洛芬	23.5%(重量)
Kollidon® K 30	59.0%(重量)
Kollidon® VA 64	15.0%(重量)
醋酸钠三水合物	2.0%(重量)
细粒二氧化硅	0.5%(重量)

用狗测定生物利用度:

狗 6 只，每个动物只给 1 片

交叉研究，清除时间 1 周

用 HPLC 测定血浆中活性成分含量(UV 检测)。

为了比较，在同样条件下给予市售产品，该产品中含有 342mg 布洛芬 D,L-赖氨酸盐(相当于 200mg 布洛芬)。

结果列于表中:

表: 狗体内的药代动力学

时间(小时)	血浆浓度(μg/ml) × 10^3	
	实施例 3 的片剂	布洛芬赖氨酸盐
0.25	14.98	6.37
0.5	35.12	13.45
0.75	42.19	25.83
1.0	51.06	35.27
1.5	55.16	46.07
2.0	49.13	47.82
2.5	43.23	40.65
3.0	38.12	39.66
4.0	34.63	32.42
6.0	23.49	35.72
8.0	14.40	14.46
24.0	0.71	0.90