

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/541

A61K 31/54 A61K 9/20

A61P 29/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99804468.7

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1163231C

[22] 申请日 1999.3.23 [21] 申请号 99804468.7

[30] 优先权

[32] 1998.3.27 [33] EP [31] 98105569.2

[86] 国际申请 PCT/EP1999/001949 1999.3.23

[87] 国际公布 WO1999/049867 德 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.26

[71] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 托马斯·博克 保罗·塞格米勒

彼得·西格尔 迪特里克·特克

审查员 任 怡

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 9 页

[54] 发明名称 用于口服的美洛西肯的盖伦制剂

[57] 摘要

本发明是关于美洛西肯的无机或有机碱盐在制备口服的固体药物以治疗疼痛的用途，活性物质可迅速由制剂释放并吸收，本发明也关于以直接制片所制的对应的药物制剂及其制法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种化合物选自结晶的美洛西肯葡甲胺盐单水合物或结晶的美洛西肯葡甲胺盐二水合物。
- 5 2. 一种制备结晶的美洛西肯葡甲胺盐单水合物的方法，其特征在于，将美洛西肯与葡甲胺在与水混溶的有机溶剂及水的混合物内加热，并将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物晶种加入该混合物中以使结晶。
3. 根据权利要求2的制法，其特征在于，所述的与水混溶的有机溶剂是丙酮，甲醇，乙醇，正-丙醇，异-丙醇，四氢呋喃或二噁烷。
- 10 4. 根据权利要求2的制法，其特征在于，用丙酮或乙醇作为有机溶剂。
5. 根据权利要求4的制法，其特征在于，所用的有机溶剂和水的混合物的容积比为 10:1 至 100:1。
6. 根据权利要求4的制法，其特征在于，所用的有机溶剂和水的混合物的容积比为 20:1 至 50:1。
- 15 7. 根据权利要求4的制法，其特征在于，所用的有机溶剂和水的混合物的容积比为 35:1 至 45:1。
8. 根据权利要求2的制法，其特征在于，所用的美洛西肯与葡甲胺的摩尔比为 1:1.5 至 1.5:1。
9. 根据权利要求2的制法，其特征在于，所用的美洛西肯与葡甲胺的
- 20 摩尔比为 1:1.2 至 1.2: 1。
10. 根据权利要求2的制法，其特征在于，向美洛西肯的物料内加入美洛西肯-葡甲胺盐单水合物晶种，美洛西肯与美洛西肯-葡甲胺盐单水合物晶种的重量比为 125:0.05-0.5。
11. 一种制备结晶的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物的方法，其特征在
- 25 于，将结晶性美洛西肯-葡甲胺盐单水合物在至少 75%相对湿度下存放至少一天。
12. 一种制备口服的含美洛西肯-葡甲胺盐单水合物形式的美洛西肯的固体药物制剂的方法，该制剂有短的分解时间并由其中快速释放并吸收活性物质以治疗疼痛，其特征在于，将美洛西肯与葡甲胺在与水混溶的有
- 30 机溶剂和水的混合物中加热，并将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物的晶种加入于该混合物中以使结晶，然后以习用方式分离出结晶的美洛西肯-葡甲

胺盐单水合物,任选地磨细,再将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物与适宜的粉末状赋形剂和/或载体充分混合,并直接压制成片,而不用将粉末粒化。

13. 一种制备口服的含美洛西肯-葡甲胺盐二水合物形式的美洛西肯的固体药物制剂的方法,该制剂有短的分解时间并由其中快速释放并吸收
5 活性物质以治疗疼痛,其特征在于,将结晶的美洛西肯-葡甲胺盐单水合物在高的相对湿度下处理,将这样制成的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物粉化,然后与适用的粉状赋形剂和/或载体充分混合并直接压制成片,不需将粉粒化。

14. 一种口服的固体药物形式,它含有结晶的美洛西肯-葡甲胺盐单水
10 合物形式的美洛西肯。

15. 一种口服的固体药物形式,它含有结晶的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物形式的美洛西肯。

用于口服的美洛西肯的盖伦制剂

5 技术领域

本发明是关于供口服的新颖非类固醇抗炎药物(NSAIDs)的活性物质美洛西肯(meloxicam)的盖伦制剂及其制法。

背景技术

10 用于治疗风湿疾病的药物常有消炎及镇痛的性质。因此,这类药物不仅用于治疗慢性风湿病,也用于治疗急性风湿发作及急性疼痛。

多数这类药物组合物的溶解度极有限,因此身体吸收缓慢。在治疗急性疼痛时,为确保其活性能迅速发生,活性物质的快速流入是必需的。所以常需增加所用活性物质的溶解速度及溶解度。

15 对于该领域内已知的药物,已采取了不同的改进措施,例如,异丁苯丙酸及双氯高灭酸是用其盐的形式,吡洛西肯(piroxicam)是用其含 β -环糊精的化合物。但在口服时,这些活性物质往往不能在短时间内具有足够的血浆浓度而迅速发挥效果。异丁苯丙酸-赖氨酸盐与异丁苯丙酸的药物动力学比较见于,例如,国际临床药理学,治疗毒理学期刊(Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.), 27 卷,第 7 期,324 328(1989)。认为,以 8 个空腹受试者作试验,使用异丁苯丙酸-赖氨酸盐(1000 毫克,膜包覆片)的,于给药后 0.55 小时的平均峰-血浆含量为 69.1 微克/毫升,而使用异丁苯丙酸(600 毫克,糖包覆片)的相当值为 0.89 小时及 50.8 微克/毫升。对非空腹受试者,根据作者的说明,其差异已无统计学意义,使用异丁苯丙酸-赖氨酸盐的 1.18 小时后为 25 50.3 微克/毫升,而使用异丁苯丙酸的,1.55 小时后为 44.6 微克/毫升。

DE 37 00 172 的解释是,多种 NSAID's 不易溶于水,所以真不宜用于制备非经肠制剂。为了克服这问题,建议使用多种 NSAIDs 的 N-(甲基)-葡萄糖胺和葡萄糖胺盐,除此外 NSAIDs 还包括伊索西肯(Isoxicam),坦诺西肯(Tenoxicam)及吡咯西肯(Piroxicam)。实施例 4 中叙述了一种不经胃肠道给药的吡洛西肯-N-(甲基)-葡萄糖胺制剂。并且也说明这些盐也可以口服、直肠或 30 局部给药制剂,但所公布的申请案中未含有口服制剂的吸收资料。这里所述

的问题，即比较不溶的活性物质的非经肠水性制剂的制备，基本上不同于本发明目的。如以后所说明，本发明包括提供一种口服的美洛西肯固体药物制剂，它在给药后不久就产生有效血浆含量。此外，本发明的起始点基本上很困难，因游离态的美洛西肯较游离态的皮洛西肯在大范围 pH 值内的水溶性约低 10 倍(欧洲药科学(European Journal of Pharmaceutical Science)4(1996), 175-187, 特别是 184 页上的图 10)。

美洛西肯(4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺-1, 1-二氧化物)是新颖抗风湿剂，它不同处在于，于治疗所需剂量内，胃的耐受性良好。EP-A-0 002 482 中描述过该活性物质及其钠盐以及其 N-甲基-D-葡萄糖胺盐(葡甲胺盐)。美洛西肯的这种抗炎及镇痛性质也使该活性物质有利于疼痛的治疗。但这活性物质在酸性范围内的溶解度很低，而这酸性范围在胃肠道上部是明显的。所以在给药后其吸收时间延迟。视制剂而定，在 2-8 小时内达最大血浆含量。但其活性却是长时间并有高效。所以，一般每天一个剂量即够。为要开发这种适于治疗疼痛的这种活性物质也可用于治疗急性疼痛，但需确保其迅速吸收并同时产生活性。

发明内容

本发明提供一种无机或有机碱的美洛西肯盐在制备口服的固体药物形式中的用途，由该药物形式活性物质快速释放并吸收以作疼痛治疗，所述的口服的固体药物形式是直接制片法制成。

本发明还提供制备口服的美洛西肯固体药物制剂的方法等。

附图说明

- 图 1 表示美洛西肯葡甲胺盐同质多晶现象。
- 图 2 表示美洛西肯葡甲胺盐的合成计划。
- 图 3 表示直接压制的美洛西肯片剂和由颗粒制备的美洛西肯片剂在 pH7.5 时的释药特征。
- 图 4 表示片剂与胶囊的血浆含量。
- 图 5 表示美洛西肯葡甲胺盐单水合物和二水合物的固体 FTIR 谱。
- 图 6 表示美洛西肯葡甲胺盐单水合物和二水合物的 X-射线粉末衍射图。
- 图 7 表示美洛西肯葡甲胺盐单水合物转为无水形式的 X-射线粉末衍射图。

图 8 表示美洛西肯葡甲胺盐单水合物 (A) 和二水合物 (B) 的 DSC 图。

图 9 表示美洛西肯葡甲胺盐二水合物的 TG/DSC 图。

具体实施方式

- 5 本发明目的是制备一种口服的美洛西肯固体药物制剂，其活性物质可迅速由此制剂释出，至使迅速达到治疗急性疼痛所需的血浆含量。下述需要的特征可以此有关而限定：

- 最大血浆含量 $C_{\max}$ 应高于给药等剂量的惯用的美洛西肯胶囊制剂并更快达到。更高更有效的血浆含量应维持特定长的时间。特别是， $C_{\max}$ 应在给药单一剂量后的二小时达到，在剂量为 7.5 毫克时血浆含量应在 650 至 1000 毫微克/毫升范围。理想的是，该剂量所产生的 $C_{\max}$ 应相当于约二倍于惯用 7.5 毫克胶囊制剂所达到的最高血浆含量，所以应在 800 至 900 微克/毫升。超过最大血浆含量后，应维持血浆含量 500 至 700 毫微克/毫升 1 至 3 小时，但理想的血浆含量是 550 至 650 毫微克/毫升，这相当于在给药惯用的 7.5 毫克胶囊后所达到的约 600 毫微克/毫升的血浆含量。此外，本发明制剂的总吸收量应与同剂量的惯用胶囊制剂的总吸收相等。

- 20 美洛西肯可与无机碱生成盐，例如钠、钾或铵盐，也可与有机碱生成盐，例如葡甲胺盐，氨基丁三醇盐(Tris-盐)(三-(羟甲基)氨基甲烷)，或与碱性氨基酸如 L-赖氨酸或 L-精氨酸生成的盐。与本发明目的有关的是，活性物质及其盐的溶解度是令人注意的。

表 1：各种溶解介质内美洛西肯及其盐的饱和溶解度

介质	在室温时的溶解度[毫克/100 毫升]			
	美洛西肯	钠盐	铵盐	葡甲胺盐
0.1N 盐酸(pH1)	0.09	0.05	0.04	0.1
缓冲液 pH4	0.05	0.02	0.02	0.04
水(pH7)	0.2	785	230	860
缓冲液 pH7.4	约 100	635	285	1290
缓冲液 pH10	231	1215	440	2315
0.1N 氢氧化钠溶液(pH13)	2570	1215	1960	2900

表 1 中的数据表明：

美洛西肯及美洛西肯盐只在 $\text{pH} \leq 4$ 的水性系统内不易溶解，在溶解度方

面不同的化合物无明显不同。在 pH 增至 4 及 10 间时，美洛西肯盐，尤其是钠盐及葡甲胺盐，的溶解度较游离态的美洛西肯明显增加，在很高 pH 值时，溶解度增加的效果不大。游离态的美洛西肯只在 pH 约 7 时呈现有溶解度增加。于 pH 13 时，美洛西肯及其盐在溶解度方面不再呈现任何实质性的不同。

5 因此，pH 4 以上时，理论上可期望美洛西肯盐的溶解度增加，而游离态的美洛西肯只在 pH 7 时溶解度才增加。

现已知道，空腹病人胃液的 pH 值在 1 至 6 间，而非空腹病人胃液的 pH 值在 3 至 5 间。

因为与碱生成的美洛西肯盐在胃中酸性 pH 范围内溶解度很低，可期望固体的美洛西肯盐在此环境下仅缓慢溶解，因而吸收也较缓慢，已溶解的美洛西肯盐在这环境下也会沉淀。根据其溶解度数据，不能期望在这条件下美洛西肯及其盐在吸收特性上有明显不同。另一方面，可以期望美洛西肯与碱所生成的盐在较少酸性的小肠介质内溶解较快，比游离态的美洛西肯溶解的也较多，于该处的吸收较游离态的美洛西肯也多。该活性物质仅在小肠内释

10 出和吸收，而该活性物质在经过胃时可用抗胃液涂层保护，但不适于解决本

15 发明的问題。药物制剂在给药后经过胃的时间太长，其结果是不能迅速治疗急性疼痛。而且，到发生效果所需的时间在某种程度上取决于病人所吃的食物，因而会有个别的波动。

在选择适宜形式的活性物质以发展成能解决本发明问题的制剂时，必须不仅考虑到其 pH 依赖性溶解度，还应考虑到美洛西肯及其盐的其他生理化学性质。活性成分的同质多晶现象，可能有各种结晶，不同的溶剂化和非晶形变体，对药物的化学、生物学、及药物性质都会有很大影响。美洛西肯葡甲胺盐表示有形成各种同质多晶形式的趋向，并从各种有机溶剂，例如丙酮，甲醇，乙醇，乙醇/水(8:2，容积/容积)及异丙醇中，结晶成各种含 4-5 % 的水的水合结晶。可

20 由显微镜，红外光谱，热分析及 X-光粉末衍射表示。图 1 表示同质多晶存在的概观。此外，美洛西肯葡甲胺盐只呈现轻度的自发性结晶趋势。

美洛西肯葡甲胺盐的单水合结晶变体是收湿性的，而美洛西肯钠盐没有收湿性。在室内条件下，美洛西肯葡甲胺盐的单水合物是稳定的变体，但在相对湿度超过 75 % 时生成二水合物。只有在极干燥条件下封闭在内的水才能

25 从二水合物中排出。然而脱水后不能得到稳定的无水变体，无水形式很快又吸收水而生成在周边条件下稳定的单水合物。这种美洛西肯葡甲胺的吸水/

30

脱水特点有滞后效果。在相当长时间内强力干燥无水形式逐渐变成非晶体形式，于 100℃ 经过 24 小时后该物质完全变成非晶体。

特别是，美洛西肯葡甲胺盐的同质多晶现象及吸湿性质，使人想到用这种形式的活性物质制成制剂，因为只能使用一种可再生产的均匀的稳定的变体。

- 5 根据 EP-A-0 002 482 实施例 3 最初所制得美洛西肯葡甲胺盐是无水的及非晶体的(在五氧化磷上在 80℃ 干燥)。这种变体无疑是适于非经肠给药的制剂的制备，但不适于固体药物制剂的制备，因为这种形式不能满足上述标准，于周边条件下储存时又会变成水合形式。

- 令人惊奇的是，得自与碱所生成的盐的美洛西肯在给药后可较快供吸
10 收，其能被吸收的量也较中性美洛西肯为大，尽管在相当于胃环境 pH 的条件下其溶解度很低。美洛西肯盐口服后血浆含量的升高出现比纯美洛西肯快得多。这种以美洛西肯盐，特别是美洛西肯葡甲胺盐所达成的快速而大量的血浆含量，在考虑已知 NSAID 盐的性质时，是本领域技术人员所未曾期望到的。这种用美洛西肯盐所取的高溶解度，令人惊奇地也出现于低 pH 值的
15 活体内。这样就可使大量活性物质在给药后立即溶解，以供身体吸收。

实施例 7 及图 4 表明，口服美洛西肯盐制剂后，较给药以惯用的中性活性物质的胶囊制剂后的血浆含量有相当快的升高。给药本发明美洛西肯葡甲胺盐 15 分钟后血浆含量就达到 286 毫微克/毫升，这实质上相当于稳定状态的最低血浆浓度，而给药对比制剂 30 分钟后仍不能测出可检出量的血

浆含量(42 毫微克/毫升)。而且, 使用本发明制剂仅 2 小时后就可达到最大
血浆含量 812 毫微克/毫升, 这含量二倍于对比制剂所得最低稳定状态血浆
含量(最大血浆含量是根据时间变化而测出, 不是由图 4 平均曲线测出, 而
由下面个别曲线测出)。因而, 服用本发明制剂, 特别是美洛西肯葡甲胺盐
5 制剂, 2-3 小时后, 就可期望有快速活性及高活性发生, 这一点在解除急性
疼痛方面是重要的。相反, 使用对比制剂则没有明显的血浆含量峰出现,
而其血浆含量是或多或少连续升高直至达到稳定态的平稳段。

图 4 所示的惯用胶囊制剂的 $AUC_{0-\infty}$ (AUC: 血浆浓度-时间曲线下的
面积, $0-\infty$: 从给药的 0 时间至无限大; 再吸收测定) 是 14.1 微克小时/毫升,
10 而美洛西肯葡甲胺盐制剂的 $AUC_{0-\infty}$ 是 15.0 微克小时/毫升; 关于这参数, 二
者被认作是等当量。

解决本发明问题的其他方法, 例如形成美洛西肯与 β -环糊精掺杂的
化合物, 不能在短时间内产生足够高的血浆浓度。同样, 将单个成分美洛
西肯与葡甲胺的混合物压制物也不能解决本发明问题。

15 所以, 本发明是关于用无机或有机碱的美洛西肯盐制备的口服的固体
药物制剂, 由此制剂活性物质很快释出并吸收, 用于治疗疼痛, 特别是用
以治疗急性风湿发作及治疗急性疼痛。适宜的盐包括, 例如, 钠、钾或铵
盐, 葡甲胺盐, Tris-盐, 或碱性氨基酸盐如 L-赖氨酸或 L-精氨酸的盐。
优选的是美洛西肯-葡甲胺盐及美洛西肯钠盐, 尤以美洛西肯-葡甲胺盐
20 为佳, 例如美洛西肯-葡甲胺盐二水合物或特别是美洛西肯-葡甲胺盐单
水合物。

为确保口服后活性物质快速释出, 如果药物制剂有很短的分解时间也
是有益的, 因为通常, 大程度的分解后活性物质才能释出。现已发现, 如
果将活性物质与适宜的赋形剂如乳糖, 磷酸二钙, 纤维素及适宜的崩解剂
25 如交联的聚乙烯吡咯酮或钠淀粉制成片剂, 即将相应的粉状混合物直接压
制成片, 而在压制前没有将粉进行中间的颗粒化, 如一般所进行的那样,
则可达到很快分解。这方法的优点是更简单而更价廉。

本发明也关于口服的固体药物形式的美洛西肯, 活性物质可由其迅速
释出并吸收, 以治疗疼痛, 特别是治疗急性风湿发作及治疗急性疼痛, 其
30 特征在于美洛西肯是与无机或有机碱所成的盐的形式, 视需要和惯用的赋
形剂及/或载剂一起通过直接制片而制成的快速分解的片剂。

与无机碱所形成的适宜的盐包括, 例如, 美洛西肯的钠、钾及铵盐。
与有机碱所形成的盐例包括葡甲胺盐, Tris-盐, 或美洛西肯与碱性氨基酸
如 L-赖氨酸或 L-精氨酸所生成的盐。有利地达到本发明目的的盐是美
洛西肯的葡甲胺盐及钠盐, 尤以美洛西肯葡甲胺盐为佳, 例如美洛西肯葡
5 甲胺盐二水合物或更佳的是美洛西肯葡甲胺盐单水合物。

赋形剂或载体的实例包括微晶纤维素, 乳糖, 交联的聚乙烯吡咯烷酮,
硬脂酸镁, 磷酸二钙及各种淀粉。

第三, 本发明是关于制备口服的美洛西肯固体药物制剂的方法, 制剂
有短的分解时间, 及由此制剂中快速释出活性物质并吸收, 以治疗疼痛,
10 特别是治疗急性风湿发作及治疗急性疼痛, 其特征在于, 将按需磨细的美
洛西肯与无机或有机碱所形成的盐与适宜的粉状赋形剂及/或载体充分混合
并直接压制成片, 在压制成片前不用将粉粒化的阶段。上述的美洛西肯盐
可用, 例如, 优选是葡甲胺及钠盐。尤以美洛西肯葡甲胺盐为佳, 例如美
洛西肯-葡甲胺盐二水合物, 或更佳的是美洛西肯-葡甲胺盐单水合物。

15 如上所述, 美洛西肯-葡甲胺盐的同质多形性及吸湿性特别会使人想
到使用该活性物质达到本发明目的有相当困难, 因为在药物制剂中只能使
用可重复制造的、均匀的及稳定的变体。令人惊奇的是, 如果在与水混溶
的有机溶剂及水的混合物中的结晶过程中, 于该混合物中加入由结晶美洛
西肯-葡甲胺盐单水合物构成的晶种, 优选是由丙酮/水结晶出来的美洛西
20 肯-葡甲胺盐单水物, 则美洛西肯-葡甲胺盐即满足该条件。这样即可制
得可重复生产的均匀的产物, 该产物相当于所用晶种的结晶形式。

用这样制得的结晶美洛西肯-葡甲胺盐单水合物可通过在高湿度下处
理单水合物而制得结晶的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物。

25 由于自发性结晶的较小趋势及生成不同同质多形形式的强趋势的结
果, 在生产药用固体美洛西肯-葡甲胺盐的最后步骤中, 合理的是用所需
的单水合物形式的晶体在溶液中进行引晶。如有需要, 可如上述由单水合
物形式制取二水合物形式。此合成方案示于图 2。

30 第四, 本发明是关于结晶的美洛西肯-葡甲胺盐单水合物, 其制备方
法, 其中是将美洛西肯及葡甲胺在和水混溶的有机溶剂及水中加热, 再于
该混合物中加入美洛西肯-葡甲胺盐单水合物种子晶体以进行结晶, 及口
服的含美洛西肯-葡甲胺盐单水合物结晶形式的美洛西肯的固体药物制

剂。

有机溶剂的实例包括丙酮，甲醇，乙醇，正-丙醇，异-丙醇，四氢呋喃，或二噁烷，优选是丙酮，乙醇，四氢呋喃及二噁烷。丙酮及乙醇尤佳，特别是丙酮。

- 5 于该混合物中，所用的有机溶剂及水的容积比为 10:1 至 100:1，优选的容积比是 20:1 至 50:1，最佳是 35:1 至 45:1，在使用丙酮时特别适宜的容积比是约 40:1。

美洛西肯及葡甲胺可以使用，例如，摩尔比 1:1.5 至 1.5:1，优选的摩尔比是 1:1.2 至 1.2:1，但最好是等摩尔比。

- 10 适宜时，该混合物可通过加入活性碳而加热，该活性碳可在加晶种前除去。

- 所加晶种的量视所用溶剂系统及混合物的量而定。例如，在 A=12.5 公斤美洛西肯的批量中，加入混合物 B=5 至 50 克美洛西肯-葡甲胺盐单水合物晶种(A:B 重量比=125:0.05-0.5)，如果所用溶剂是丙酮/水则所加的量是 5
15 至 30 克，但如果丙酮:水=40:1 比，优选是加 10 至 15 克晶种。对于本技术领域的技术人员易于对给定批量的大小及给定溶剂系统中决定所用适宜的晶种的量。

- 加入晶种后，将混合物冷却至 10 至 30 °C，优选是冷却至 20 °C 的温度。然后是，优选再将混合物回流，然后再缓慢冷却至 10-30 °C，优选是 15-25
20 °C，最佳是冷却至约 20 °C。这样制得所需细的美洛西肯-葡甲胺盐单水合物结晶晶体的悬浮液，再以一般方法处理。这种美洛西肯-葡甲胺盐单水合物变体的粉末 X-光反射见于表 2。

- 本发明第五个目的是结晶美洛西肯-葡甲胺盐二水合物，其制备方法是
25 将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物结晶在高湿度下处理，及口服的含美洛西肯-葡甲胺盐二水合物结晶的固体药物形式。

该处理是在高的相对湿度下储存至少一天，优选是至少五天。相对湿度应至少为 75 %，优选是至少 85 %。该特别优选的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物的粉末 X-光反射如下面表 3 所示。

- 本发明第六个目的是制备含美洛西肯-葡甲胺盐单水合物形式的美洛
30 西肯的口服固体药物制剂的方法，该制剂有短的分解时间且由此能迅速释出活性物质并吸收，用以治疗疼痛，特别是用以治疗急性风湿发作及解除

急性疼痛，其中是将美洛西肯及葡甲胺在与水互溶的有机溶剂及水的混合物内加热，在该混合物内加入美洛西肯-葡甲胺盐单水合物的晶种以使结晶，然后以一般方法分离结晶的美洛西肯-葡甲胺盐单水合物，如有需要再粉化，再将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物与适宜的粉末赋形剂和/或载体充分混合，直接压制成片剂，而不必将粉粒化。

本发明第七个目的是制备含美洛西肯-葡甲胺盐二水合物形式的美洛西肯的口服的固体药物制剂的方法，该制剂有短的分解时间且能由此迅速释出活性物质并吸收，以用于治疗疼痛，特别是用于治疗急性风湿发作及解除疼痛，其中是将美洛西肯-葡甲胺盐单水合物在高的相对湿度下处理，如有需要再将这样制得的美洛西肯-葡甲胺盐二水合物粉化，然后，与适宜的粉状赋形剂和/或载体充分混合，直接压制成片剂，而不必将粉末粒化。

下述实施例用于充分说明本发明：

实施例 1：美洛西肯-葡甲胺盐单水合物

将 12.5 公斤(35.57 摩尔)美洛西肯及 6.9 公斤(35.57 摩尔)葡甲胺在搅拌下相继加入到适宜的反应器 I 内的 275 升丙酮及 7 升水的混合物中，然后加 1 公斤工业级活性碳。将该混合物加热回流 30 分钟。然后将该混合物经压力过滤器移至第二反应器 II 中。反应器 I 及压力过滤器用 10 公升丙酮洗。该混合物和 10-15 克美洛西肯-葡甲胺盐单水合物的晶种合并，冷至 20 °C，于该温度搅拌 2 小时。然后加热回流混合物 15 分钟，再冷至 20 °C，在此期间形成细的结晶晶体悬浮液。将悬浮液在 20 °C 下搅拌 15 小时。然后将该晶体悬浮液在离心下回旋干燥。离心小丸用 35 公升丙酮洗，再回旋干燥。该产物于 20-35 °C 的干燥板上以新鲜空气干燥 24 小时。产率：理论值的 90.1 %；为淡黄色结晶粉末，针状晶体；熔点：120 °C。

以这样制得的结晶美洛西肯-葡甲胺盐单水合物进行红外光谱，X 光粉末衍射及热分析(热重量分析 = TG；差示扫描量热分析 = DSC)。

1.1 红外光谱分析

仪器：Nicolet FTIR 光谱仪 Nagna-IR 550

软件：Nicolet Software packet OMNIC, Version 1.20

技术：透射比，

KBr 小丸(2.5 微摩尔物质/300 毫克 KBr)，

N₂ 冲洗(流: 15 升 N₂/分钟)

FTIR 谱示于图 5。

和二水合物形式的 FTIR 谱相比, 在单水合物形式的谱中在约 1300 厘米⁻¹ 处有明显不同, 其他很相似。

5 1.2 X-光粉末衍射

仪器: Philips X-光粉末衍射仪, CuKα 辐射,

$$\lambda = 1.5418 \text{ \AA}, 35\text{mA}, 35\text{kV}$$

软件: Software Package GUF I 4.06 作数据解释,

Software package ORIGIN 作数据呈现

10 参数: 范围: 3-50 ° 2 θ

步扫描: 0.01 ° 2 θ 步宽, 每一步用 2 秒计数时间

表 2：粉末 X-光反射及其强度(已标准化),
美洛西肯葡甲胺盐单水合物

$2\Theta_{\text{exp}}[^\circ]$	$d_{\text{exp}}[\text{\AA}]$	强度 I/I ₀
6.50	13.6	32
11.26	7.85	9
13.03	6.79	78
13.42	6.59	61
14.92	5.93	90
15.91	5.57	10
16.66	5.32	7
17.84	4.97	20
18.38	4.82	20
18.58	4.77	47
19.24	4.61	25
20.29	4.37	5
20.47	4.34	16
21.97	4.04	13
22.72	3.91	3
23.18	3.84	7
23.34	3.81	4
23.49	3.78	4
23.79	3.74	8
23.97	3.71	6
25.45	3.50	13
25.83	3.45	100
26.30	3.39	14
26.95	3.31	6
27.25	3.27	4
27.89	3.20	3
28.55	3.12	3
29.09	3.07	7
29.53	3.02	10
30.18	2.96	8
31.19	2.87	4
36.01	2.49	9
36.16	2.48	8
37.73	2.38	8
38.64	2.33	6
39.78	2.26	8

这 X - 光粉末衍射花样示于图 6。

1.3 热分析

TG：仪器：Mettler 微量天秤 M3，温度控制器 TC 15

软件：Mettler Software package STAR

5 技术： γ - Al_2O_3 熔化坩锅，加热速度：10K/分， N_2 气

DSC：仪器：Mettler DSC-20，温度控制器 TC 15

软件：Mettler Software package STAR

技术：打开 Al 熔化坩锅，加热速度：3 及 10K/分， N_2 气

在 DSC 图观察到内热峰和脱水或熔化过程有明显关系。脱水及熔化明

10 显是分开的过程。

该 DSC 图示于图 8。

实施例 2：美洛西肯葡甲胺盐二水合物

将实施例 1 制得的晶体美洛西肯葡甲胺盐单水合物在饱和的氯化钾溶液上于相对湿度 86 % 及 20 °C 下储存而制得结晶的美洛西肯葡甲胺盐二水

15 合物。

以这样制得的结晶的美洛西肯葡甲胺盐二水合物进行红外光谱，X-光粉末衍射及热分析(热重量分析 = TG；差示扫描量热分析=DSC)。使用实施例 1 中所述仪器，软件及参数。

2.1 红外光谱分析：FTIR 谱示于图 5。

20 2.2 X-光粉末衍射：

表3：粉末 X - 光反射及其强度(已标准化),
美洛西肯葡甲胺盐二水合物

$2\Theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	Intensity I/I ₀
5.99	14.8	13
6.95	12.7	13
7.36	12.0	41
7.82	11.3	22
8.25	10.7	18
8.47	10.4	38
10.32	8.6	32
10.85	8.2	18
11.86	7.46	29
12.61	7.01	26
13.46	6.58	49
13.81	6.41	19
14.29	6.20	37
14.48	6.11	42
14.97	5.92	53
15.28	5.80	96
16.88	5.25	65
17.39	5.10	39
17.78	4.99	42
18.41	4.81	25
19.08	4.65	50
19.55	4.54	14
20.10	4.41	28
21.12	4.20	24
21.70	4.09	19
21.95	4.05	25
22.80	3.90	26
25.65	3.47	100
26.02	3.42	43
27.04	3.30	35
27.37	3.26	26
28.29	3.15	19
28.92	3.09	14
30.43	2.94	13

此 X - 光粉末衍射花样示于图 6。

2.3 热分析

在 DSC 图观察不到内热峰的清楚的关系, 因为脱水和熔化过程重叠。

所得 TG/DSC 图示于 8 及 9。二水合物形式的 DSC 图非常特征, 在周边温度及 130 °C 间有宽的和结构性的内热峰。在约 45, 65, 85, 115 及 125 °C 可见到五个清晰的最小峰。与图 8 所示单水合物形的 DSC 图相比, 清楚地表明这二种水合物形式的不同。仅在约 85-90 °C (脱水阶段) 和约 125 °C (熔化过程) 的内热线是共有的。

实施例 3: 无水美洛西肯葡甲胺盐

10 美洛西肯葡甲胺盐单水合物可通过脱水而转化成无水形式。脱水过程中的有关参数是温度及脱水时间, 其影响可由 X-光粉末衍射而观察。脱水过程越长所得物质的结晶越少。于 100 °C 经过 24 小时后, 美洛西肯葡甲胺盐是无水的且完全是非晶形的, 而于 80 °C 经过一小时后所用单水合物检测不出有变化。在 80 °C 1 小时, 在 70 °C 经过 15 小时, 在 80 °C 经过 20 小时, 15 及在 100 °C 24 小时所得的 X-光粉末衍射图示于图 7。

实施例 4: 美洛西肯葡甲胺盐(单水合物)片剂, 直接压制而成

美洛西肯葡甲胺盐片剂的配方:

美洛西肯葡甲胺盐	
(以美洛西肯计算)	7.5 毫克
微结晶纤维素	205.5 毫克
乳糖	205.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	22.5 毫克
硬脂酸镁	4.5 毫克

制备:

20 将活性物质(研磨或不研磨的)和配方中所列赋形剂充分混合并直接压制成片剂。

实施例 5: 美洛西肯钠盐片剂, 直接压制而成

美洛西肯钠盐片剂的配方:

美洛西肯钠盐	
(以美洛西肯计算)	7.5 毫克
微结晶纤维素	209.5 毫克

乳糖	205.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	22.5 毫克
硬脂酸镁	4.5 毫克

制备:

将活性物质(研磨过的或未研磨的), 如按 EP-A-0 002 482 所述制备, 与配方中所示赋形剂充分混合而直接压制成片剂。

实施例 6: 活体外释出:

- 5 美洛西肯(中性)/直接压制成的和
美洛西肯(中性)/制颗粒/压制成的比较

在比较这二种片剂的释出特征时, 一种制剂是将粉末混合物直接压制而成, 而另一种是先将粉末粒化然后压制, 很明显, 直接将粉末混合物压制成片的美洛西肯释放更快(图 3)。该释出是于研究期间通过光谱照像测定

- 10 活性物质的消光峰(extinction peak)而测出。

美洛西肯片剂成分: (由粉末直接压制)

美洛西肯	7.5 毫克
微结晶纤维素	210.0 毫克
乳糖	205.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	22.5 毫克
硬脂酸镁	4.5 毫克

美洛西肯片剂成分: (用颗粒压制)

美洛西肯	7.5 毫克
微结晶纤维素	210.0 毫克
乳糖	205.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	22.5 毫克
硬脂酸镁	4.5 毫克

实施例 7: 以人作试验, 证实本发明药物组合物优于惯用制剂。

以下述制剂在 18 个受试者以单一剂量作交叉试验:

- 15 美洛西肯葡甲胺盐片(直接压制)配方:

美洛西肯盐	
(以美洛西肯计算)	7.5 毫克
微结晶纤维素	205.5 毫克

乳糖	205.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	22.5 毫克
硬脂酸镁	4.5 毫克
美洛西肯(制成颗粒的)胶囊配方:	
美洛西肯	7.5 毫克
柠檬酸钠	15.0 毫克
微结晶纤维素	102.0 毫克
乳糖	23.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(可溶的)	10.5 毫克
二氧化硅(高分散的)	3.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮(交联的)	16.3 毫克
硬脂酸镁	1.7 毫克

图 4 表明所得平均血浆含量。很明显, 其区别可在活体外溶解过程中发现, 也可在口服后人的血液含量中看到。在使用快速释出形式的美洛西肯盐时, 血浆含量上升更快, 导至最大血浆含量增加, 缩短达这些含量的
5 时间。

因为活性的发生与血浆含量有关, 此类制剂可达到更快的镇痛效果。

美洛西肯-葡甲胺盐 (UHAC 62 MU) 的合成计划

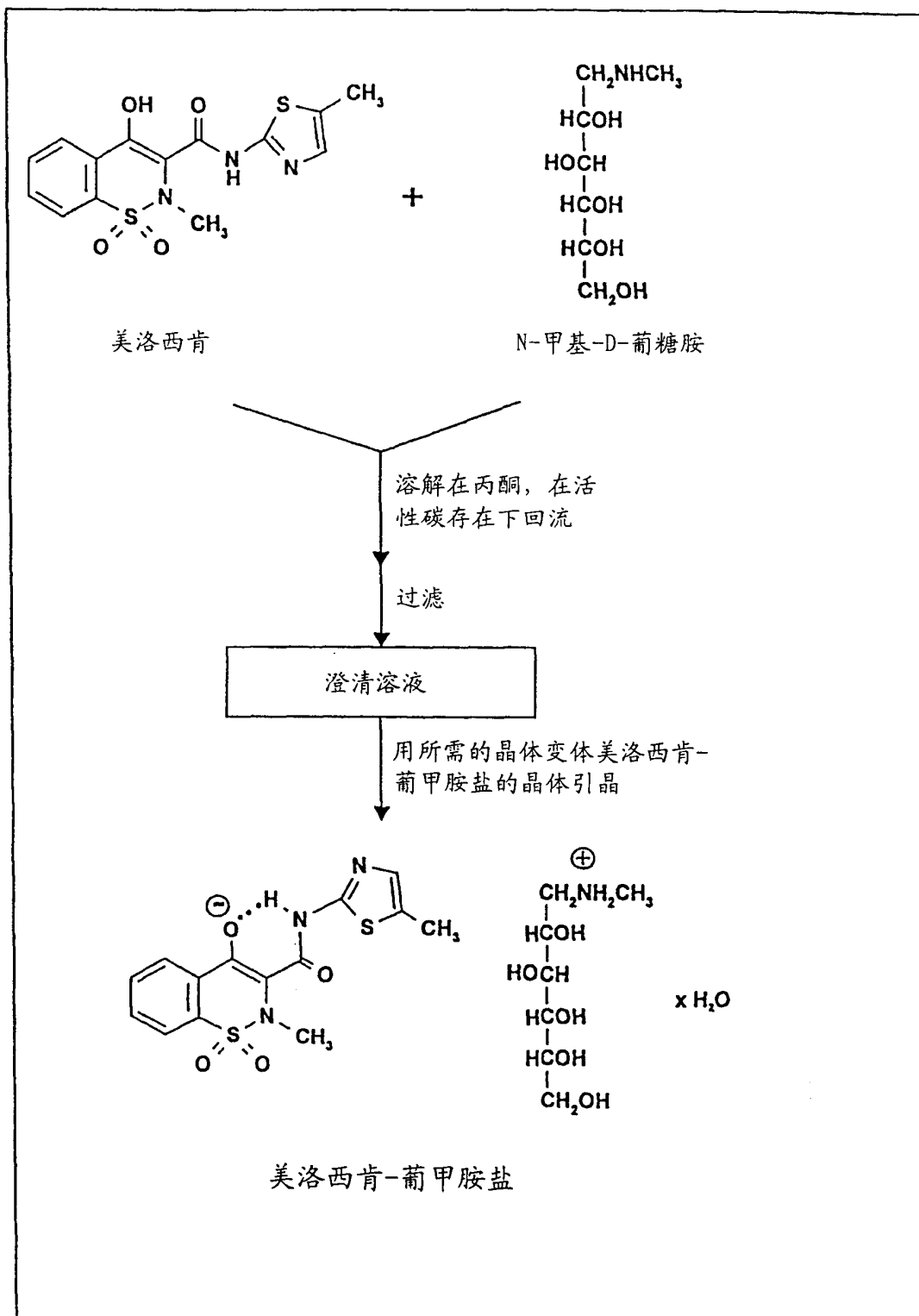


图 2

直接压制的美洛西肯片剂和由颗粒制备的美洛西肯片剂在pH7.5时的释出特征(三次测定的平均值)

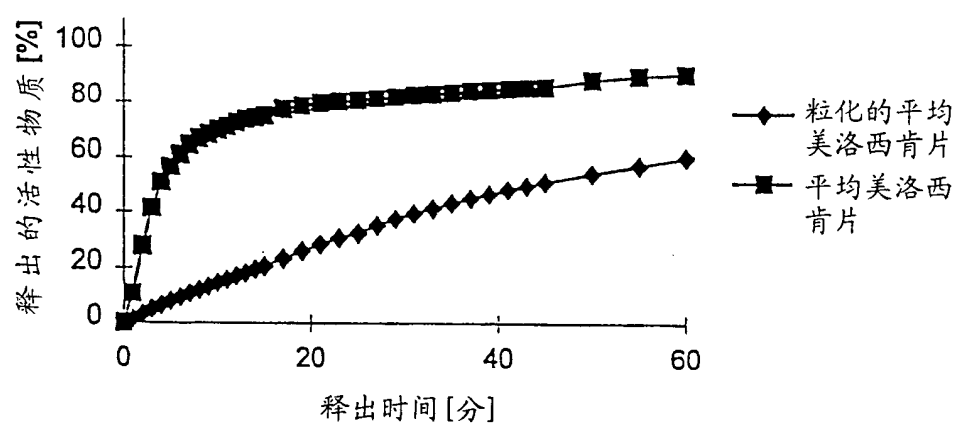


图 3

18个试验主体在交叉试验中的片剂
和胶囊的血浆含量(几何平均值)

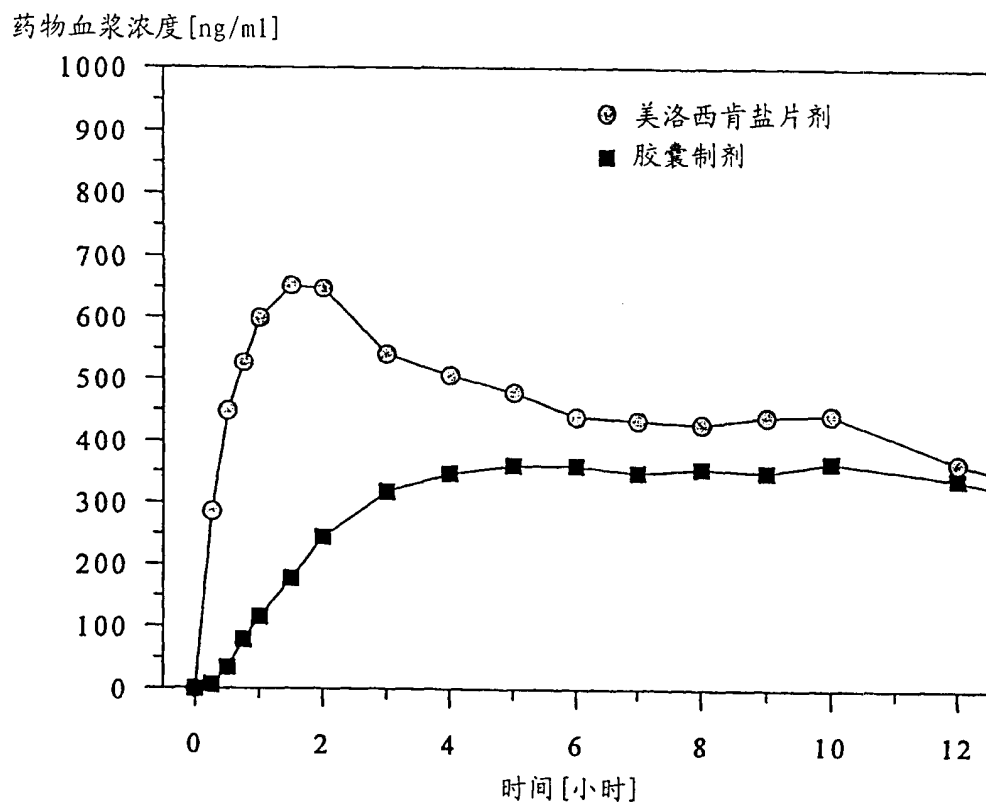


图 4

美洛西肯-葡甲胺盐单水合物(A)和
美洛西肯-葡甲胺盐二水合物(B)的固体FTIR谱

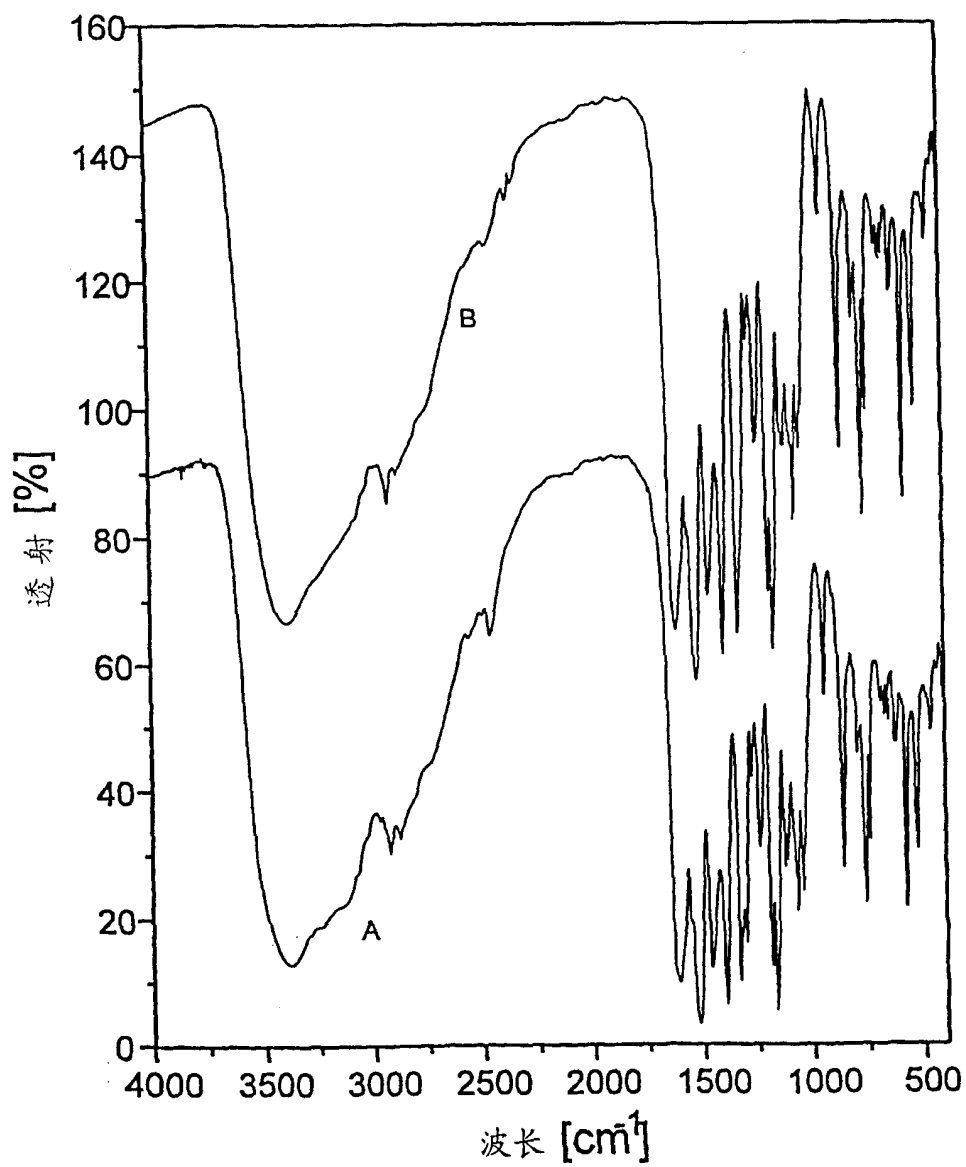


图 5

X-射线粉末衍射, 美洛西肯-葡甲胺盐单水合物 (A)
和美洛西肯-葡甲胺盐二水合物 (B)

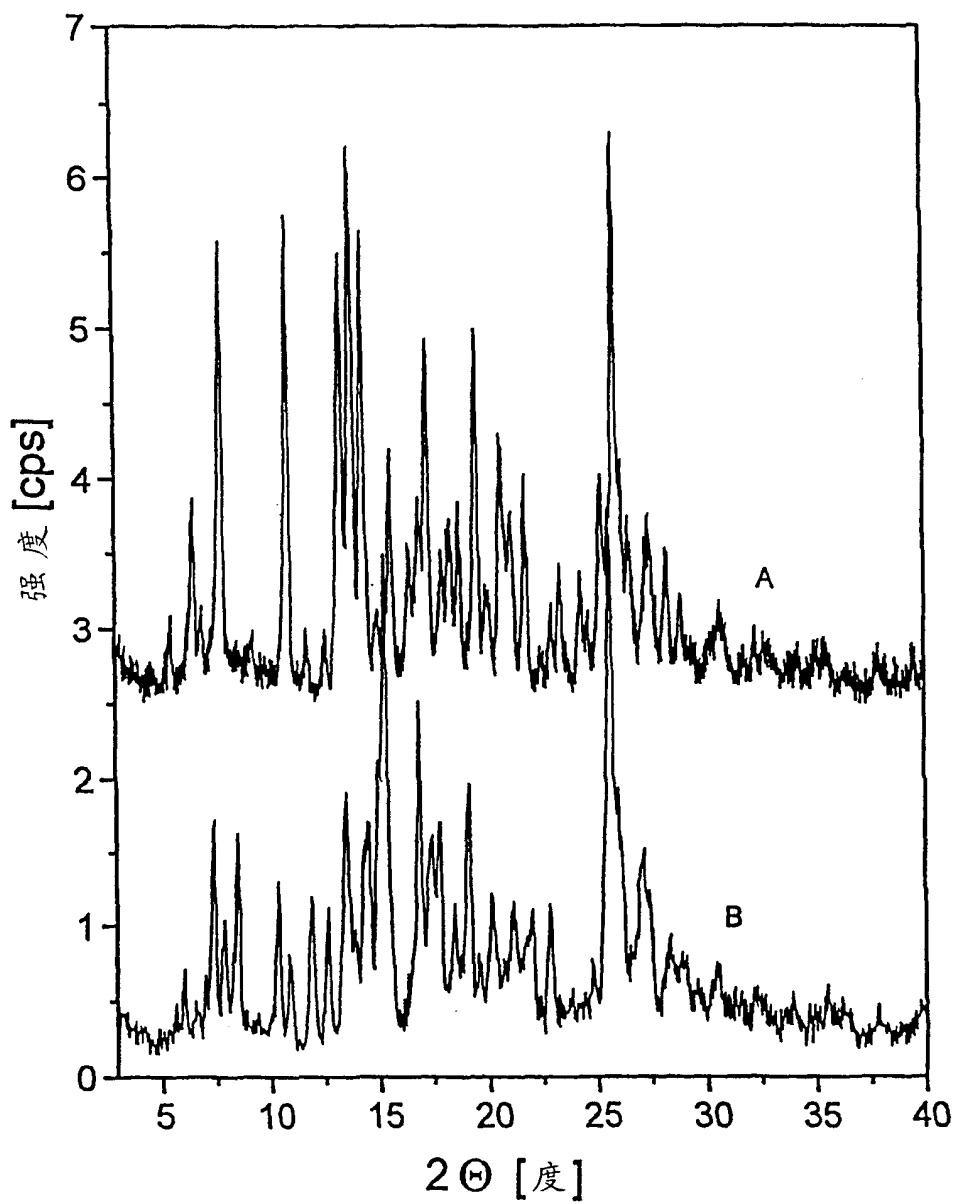


图 6

在由美洛西肯-葡甲胺盐单水合物转
化为无水形式时的X-射线粉末衍射图

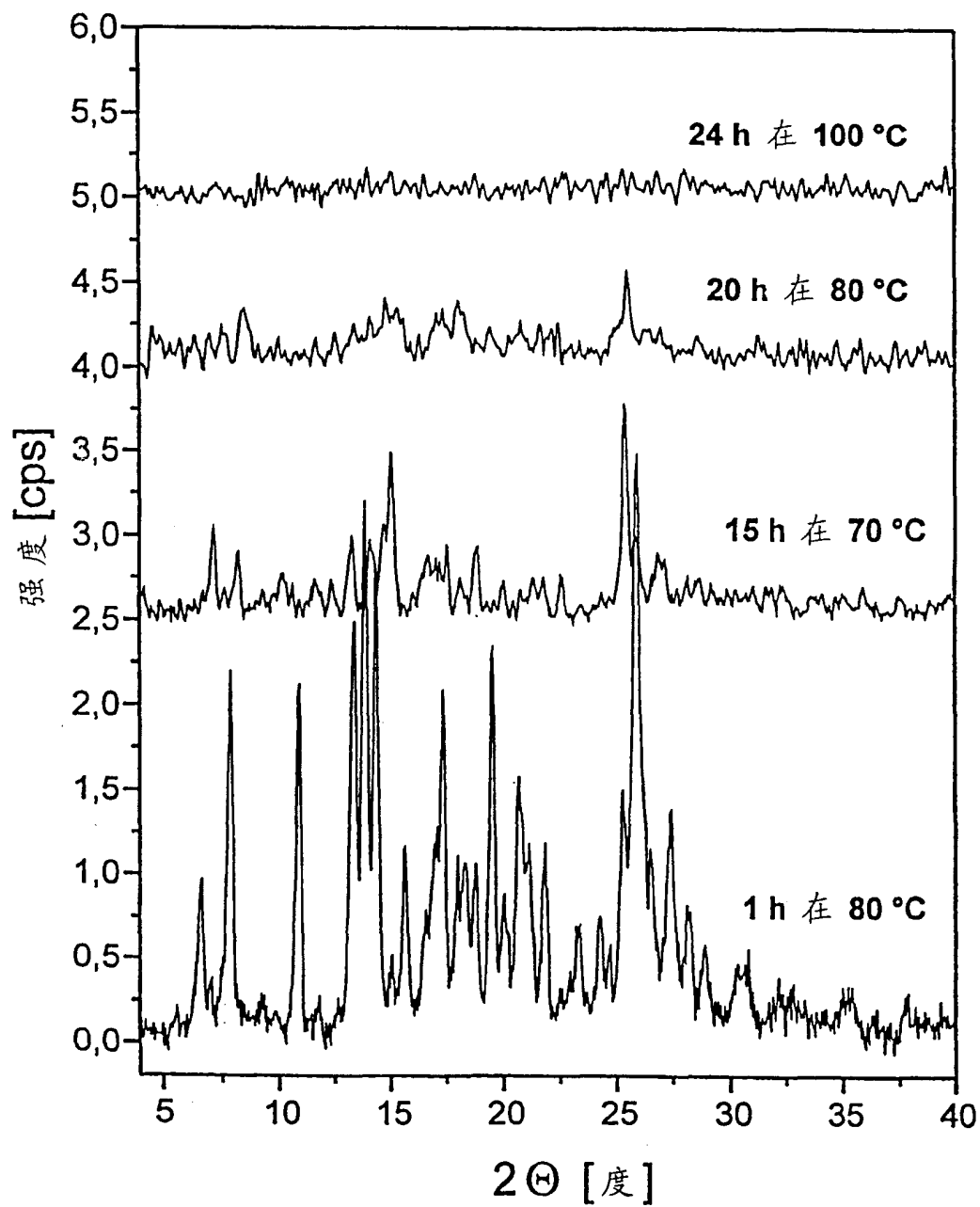


图 7

美洛西肯-葡甲胺盐单水合物(A)和
美洛西肯-葡甲胺盐二水合物(B)的DSC图

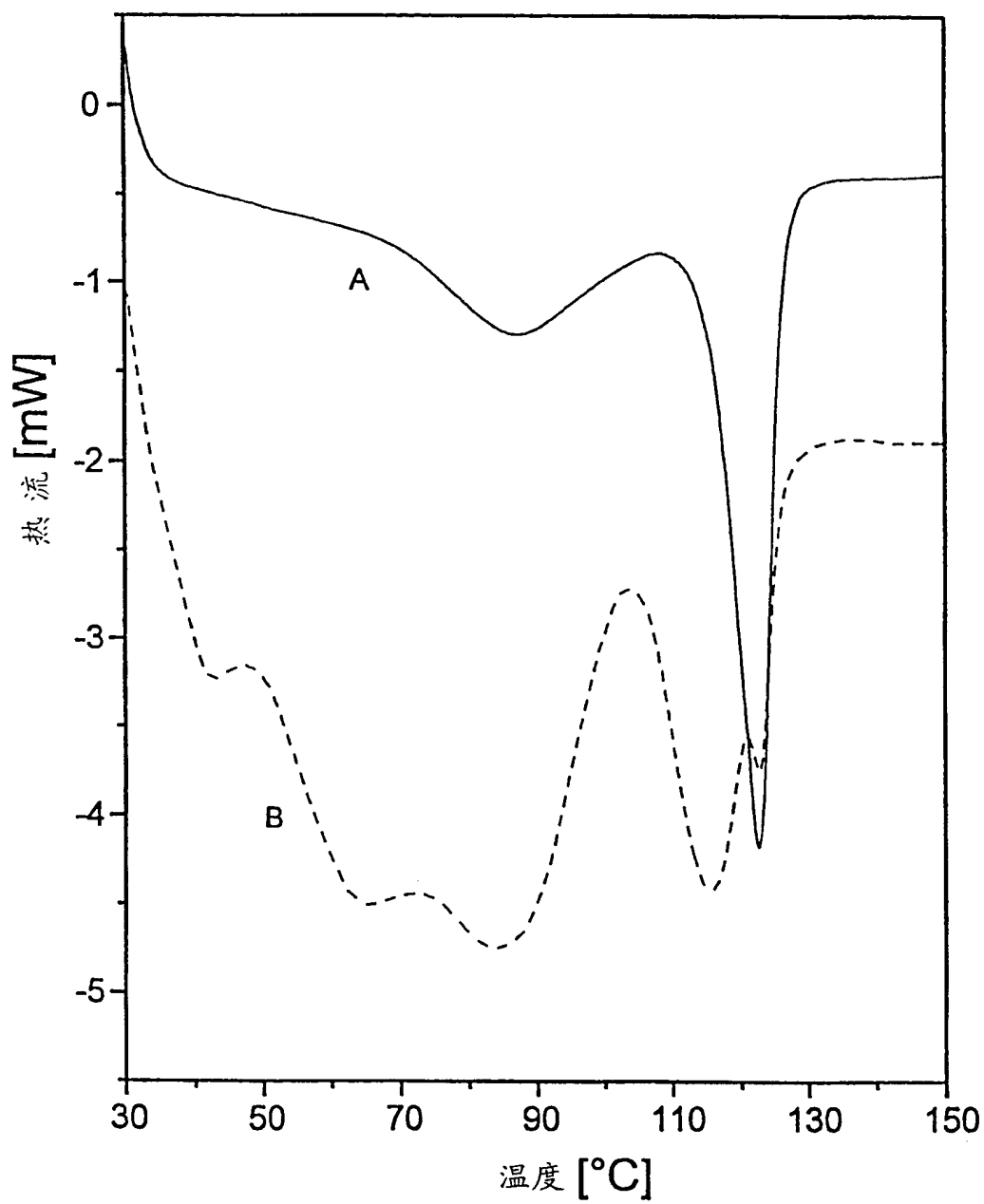


图 8

美洛西肯-葡甲胺盐二水合物的TG/DSC图

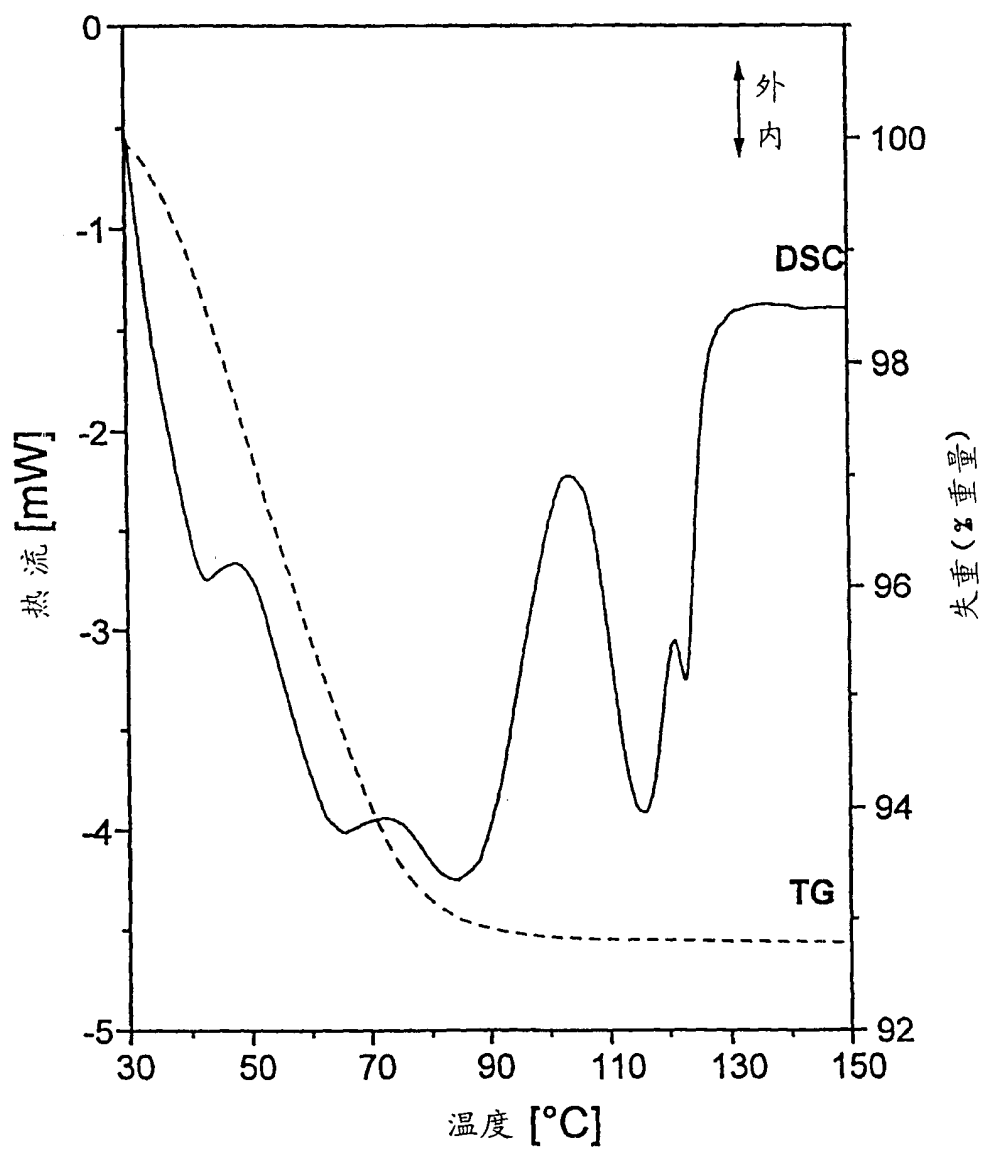


图 9