



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112755014 A

(43) 申请公布日 2021. 05. 07

(21) 申请号 202011532717.2

A61K 9/14 (2006.01)

(22) 申请日 2006.06.16

A61K 9/16 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/08 (2006.01)

60/692024 2005.06.17 US

A61K 47/26 (2006.01)

60/691757 2005.06.17 US

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

200680029626.9 2006.06.16

(71) 申请人 应用药品研究公司

地址 瑞士巴莱尔纳

(72) 发明人 G.雷纳 A.雷纳 A.迈尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 彭昶

(51) Int. Cl.

A61K 31/196 (2006.01)

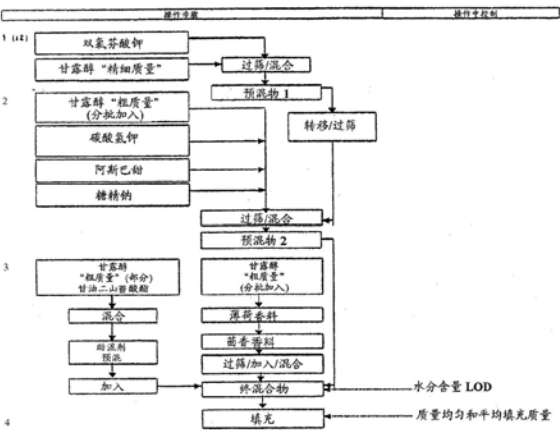
权利要求书4页 说明书22页 附图1页

(54) 发明名称

双氯芬酸制剂和使用方法

(57) 摘要

本发明涉及双氯芬酸制剂和使用方法。提供使用双氯芬酸和双氯芬酸制剂治疗偏头痛和其它急性痛发作的方法和制剂,该双氯芬酸制剂提供对急性痛的快速和持续缓解。也提供治疗偏头痛和急性痛的伴随症状例如畏光、恐响、恶心和呕吐的方法和制剂。



1. 一种治疗人患者伴随恐响或畏光的偏头痛的方法,所述方法包括:
 - a) 提供包含50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:
 - i) 以散剂提供并在临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的液体制剂提供;
 - ii) 任选达到约1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和
 - iii) 在约10至约25分钟内达到 t_{max} ;和
 - b) 将所述制剂经口给予伴随畏光或恐响的偏头痛患者。
2. 权利要求1的方法,所述方法还包括诊断需要持续缓解偏头痛至少24小时的所述偏头痛患者。
3. 权利要求1的方法,其中所述液体制剂包含约50mg的双氯芬酸钾。
4. 权利要求1的方法,其中所述制剂在约10至约20分钟内达到 t_{max} 。
5. 一种治疗人偏头痛患者的复发性偏头痛的方法,所述方法包括:
 - a) 提供包含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:
 - i) 以散剂提供并在临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的液体制剂提供;
 - ii) 任选达到约1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和
 - iii) 在约10至约25分钟内达到 t_{max} ;和
 - b) 诊断需要持续缓解偏头痛至少24小时的偏头痛患者;和
 - c) 将所述制剂经口给予所述患者。
6. 权利要求5的方法,其中所述患者患有头痛和畏光或恐响之一或两者。
7. 权利要求5的方法,其中所述液体制剂包含约50mg的双氯芬酸钾。
8. 权利要求5的方法,其中所述 C_{max} 的个体差异小于约70%。
9. 权利要求5的方法,其中所述 t_{max} 的个体差异小于约70%。
10. 权利要求5的方法,其中所述制剂在约10至约20分钟内达到 t_{max} 。
11. 一种治疗人患者偏头痛的方法,所述方法包括:
 - a) 提供包含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:
 - i) 以散剂提供并在临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的液体制剂提供;
 - ii) 任选达到约1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和
 - iii) 在约10至约20分钟内达到 t_{max} ;和
 - b) 将所述制剂经口给予偏头痛患者,其中所述偏头痛定义为在患者群体中表现为头痛、恶心、畏光和恐响周期性发作的疾病。
12. 权利要求11的方法,其中所述患者患有头痛和畏光或恐响之一或两者。
13. 权利要求11的方法,所述方法还包括诊断需要持续缓解偏头痛至少24小时的所述偏头痛患者。
14. 权利要求11的方法,其中所述 C_{max} 的个体差异小于约70%。
15. 权利要求11的方法,其中所述 t_{max} 的个体差异小于约70%。
16. 权利要求11的方法,其中所述液体制剂包含约50mg的双氯芬酸钾。
17. 权利要求11的方法,其中所述制剂在约10至约20分钟内达到 t_{max} 。

18. 一种治疗需要缓解疼痛至少8小时的人患者的急性痛的方法,所述方法包括:
- a) 提供包含约50mg双氯芬酸或其药学上可接受的盐的口服制剂,其中所述制剂:
- i) 任选达到约1400至约2500ng/ml的 C_{max} ;和
- ii) 在约10至约35分钟内达到 t_{max} ;和
- b) 将所述制剂经口给予急性痛患者,在24小时内总共不超过3次。
19. 权利要求18的方法,其中所述制剂在约10至约30分钟内达到 t_{max} 。
20. 权利要求18的方法,其中所述急性痛为手术后的牙痛。
21. 权利要求18的方法,其中所述液体制剂包含约50mg的双氯芬酸钾。
22. 一种药物制剂,所述制剂包含微粒状甘露醇和双氯芬酸或其药学上可接受的盐,其重量比大于约1.5:1。
23. 权利要求22的制剂,所述制剂为单位剂量包装,其中所述包装包含900mg的所述制剂,和所述制剂包含50或25或12.5mg的双氯芬酸钾。
24. 权利要求22的制剂,其中:
- a) 所述制剂包含细甘露醇和双氯芬酸钾,其重量比为约1:2至约5:1,和
- b) 所述细甘露醇的平均粒度为约10至约180微米。
25. 权利要求22的制剂,其中:
- a) 所述制剂包含细甘露醇和双氯芬酸钾,其重量比为约1:2至约5:1,和
- b) 所述细甘露醇的平均粒度为约20至约80微米。
26. 权利要求22的制剂,所述制剂包含:
- a) 每900mg的所述制剂约50、25或12.5mg双氯芬酸钾;
- b) 每900mg的所述制剂约50至约100mg细甘露醇;和
- c) 每900mg的所述制剂约600至约700mg粗甘露醇。
27. 权利要求22的制剂,所述制剂包含约50%至约90%重量的所述甘露醇。
28. 权利要求22的制剂,所述制剂不含糖。
29. 权利要求22的制剂,所述制剂包含甘油二山萘酸酯。
30. 权利要求22的制剂,所述制剂还包含碱金属碳酸氢盐,其与所述双氯芬酸的重量比大于约1:5。
31. 权利要求22的制剂,所述制剂还包含碱金属碳酸氢盐,其与所述双氯芬酸的重量比为约1:5至约5:1。
32. 权利要求22的制剂,所述制剂包含小于1.5%的水。
33. 权利要求22的制剂,其中所述双氯芬酸以颗粒状存在。
34. 权利要求22的制剂,其中当溶于50ml水时,所述制剂的平均pH为7.5。
35. 权利要求22的制剂,其中在25℃连续搅拌5分钟,至少75%的所述制剂完全溶于50ml水中。
36. 一种制备双氯芬酸或其药学上可接受的盐的湿法制粒的散剂的方法,所述方法包括:
- a) 将双氯芬酸或其药学上可接受的盐、第一部分粗甘露醇和碳酸氢盐的混合物在乙醇中湿法制粒,形成湿颗粒;和
- b) 将所述湿颗粒与第二部分粗甘露醇和细甘露醇混合。

37. 权利要求36的方法,所述方法还包括将所述湿颗粒与甘油二山萿酸酯混合。
38. 权利要求36的方法,其中所述湿颗粒包含:
- a) 约8至约15重量份双氯芬酸钾;
 - b) 约12至约20重量份粗甘露醇;和
 - c) 约3至约7重量份碳酸氢钾。
39. 权利要求36的方法,其中将约30至约60重量份的湿颗粒与以下组分混合:
- a) 约100至约160重量份粗甘露醇;
 - b) 约12至约20重量份细甘露醇;和
 - c) 约0.2至约0.7重量份甘油二山萿酸酯。
40. 权利要求36的方法,其中所述制剂包含:
- a) 细甘露醇和双氯芬酸钾,其重量比为约1:2至约5:1,
 - b) 粗甘露醇和双氯芬酸钾,其重量比为约2:1至约40:1,
- 其中:
- i) 所述细稀释剂的平均粒度为约10至约180微米,
 - ii) 所述粗稀释剂的平均粒度为约85至约250微米,和
 - iii) 所述粗稀释剂的平均粒度大于所述细稀释剂的平均粒度。
41. 权利要求36的方法,其中:
- a) 所述甘露醇包含细甘露醇和粗甘露醇,其重量比为约1:5至约1:20;
 - b) 所述细甘露醇的粒度分布如下:
 - i) 250 μ m: 不多于5%
 - ii) 100 μ m: 不多于25%
 - iii) 20 μ m: 不少于55%
 - c) 所述粗稀释剂的粒度分布如下:
 - i) 315 μ m: 不多于10%
 - ii) >75 μ m: 不少于90%。
42. 一种制备双氯芬酸的湿法制粒的散剂的方法,所述方法包括:
- (a) 将双氯芬酸或其药学上可接受的盐、第一部分的甘露醇和任选的碳酸氢盐的混合物湿法制粒,形成湿颗粒;和
 - (b) 将所述湿颗粒和第二部分的甘露醇混合,其中在所述最终制剂中,甘露醇和双氯芬酸的重量比大于约1.5:1。
43. 一种制备可微粒状流动双氯芬酸组合物的方法,所述方法包括:
- (a) 将非颗粒状的双氯芬酸或其药学上可接受的盐和细甘露醇微粒混合,形成第一混合物;和
 - (b) 将所述第一混合物和粗甘露醇微粒混合,形成第二混合物,其中:
 - a) 在所述组合物中的所述细甘露醇和所述双氯芬酸的重量比为约1:2至约5:1,和
 - b) 在所述组合物中的所述粗甘露醇和所述双氯芬酸的重量比为约2:1至约40:1。
44. 权利要求43的方法,其中通过将所述第一混合物加至预定体积的粗稀释剂中而获得所述第二混合物,所述粗稀释剂已经预先装入搅拌机中。
45. 权利要求43的方法,所述方法还包括:

- a) 将所述第二混合物和碱金属碳酸氢盐混合,形成第三干燥混合物;
- b) 将所述第三混合物和粗稀释剂混合,形成第四混合物;
- c) 将粗稀释剂和润滑剂混合,形成第五混合物;和
- d) 将所述第四混合物和所述第五混合物混合。

46. 一种制备双氯芬酸溶液剂的方法,所述双氯芬酸溶液剂包含浓度为约10至约100mg/ml的双氯芬酸,所述方法包括:

- a) 将双氯芬酸溶于乙醇,形成溶液,
- b) 将所述溶液和甘油混合,形成第二溶液,和
- c) 将所述第二溶液和水混合,形成第三溶液。

47. 权利要求46的方法,所述方法还包括:

- a) 通过将碳酸氢钾溶于水制备第四溶液,和
- b) 将所述第三溶液和所述第四溶液混合,提供最终溶液剂。

48. 权利要求46的方法,其中所述双氯芬酸溶液剂包含约35%至约45%重量水、约25%至约35%重量乙醇和约15%至约25%重量甘油。

49. 权利要求46的方法,其中所述溶液剂的每ml溶液包含12.5、25或50mg双氯芬酸。

50. 权利要求46的方法,其中所述溶液剂的pH为约8.5至约9.5。

双氯芬酸制剂和使用方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请是2006年6月16日申请的中国国家申请号为200680029626.9,国际申请号为PCT/EP2006/005799,发明名称为“双氯芬酸制剂和使用方法”的发明申请;针对的分案申请的申请号是201510144782.0,发明名称是“双氯芬酸制剂和使用方法”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求美国临时专利申请第60/692,024号(2005年,6月17日提交)和第60/691,757号(2005年,6月17日提交)在35 U.S.C.§119(e)下的优先权。

发明领域

[0004] 本发明涉及使用提供快速和持续缓解急性痛的双氯芬酸、双氯芬酸制剂,治疗偏头痛和其它急性痛发作的方法和制剂。本发明还涉及治疗偏头痛和急性痛的常见伴随症状例如反跳性头痛、畏光、恐响、恶心和呕吐的方法和制剂。

[0005] 发明背景

[0006] 双氯芬酸为非甾体抗炎药(“NSAID”),化学名为[(2,6-二氯-苯胺基)-2-苯基]-2-乙酸。该药由Ciba-Geigy公司的科学家于1960年开发成功,由Novartis公司以各种商品名包括在美国的 **Cataflam[®]** 和 **Voltaren[®]** 在全球销售。最近开发了双氯芬酸钾的湿法制粒制剂,以增加吸收速率,对照市售双氯芬酸钾片测试其药代动力学性质(Reiner等, Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2001;51:885-890.)。依照作者的意思,当与片剂比较时,颗粒剂显示了比双氯芬酸钾片更高的 C_{max} 、更短的 t_{max} (即达 C_{max} 的时间)和相似的AUC。

[0007] 由于其优秀的止痛性质,双氯芬酸广泛用于治疗各类疼痛包括慢性和急性疼痛发作。该药被用于治疗肌与骨骼和关节疾病例如类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎;关节周围疾病例如滑囊炎和腱炎;软组织疾病例如扭伤和劳损,和其它的疼痛性病症例如肾绞痛、急性痛风、痛经和一些手术后疼痛性病症(Martindale (2000) Diclofenac. 在以下中: Reynolds, The Extra Pharmacopoeia. 伦敦: The Pharmaceutical Press; 第31-33页)。已经使用了不同的剂量和剂型研究双氯芬酸对偏头痛发作引起的头痛的治疗,该剂量和剂型包括75mg肌内注射剂(Del Bene等, Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a cross-over trial. *J. Int. Med. Res.* 1987;15:44-8)、100mg栓剂(Del Bene等, migraine attack treatment with diclofenac sodium. *Cephalalgia* 1985;5:144-5)和50mg肠溶衣片(Massiou等, Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991;1:59-63)。

[0008] 偏头痛发作显示不同的症状群,为了被认为确实有效地对抗偏头痛(代替仅治疗症状)的治疗,必须解决该症状。尤其是,为了考虑到对偏头痛的确实治疗,治疗必须有效对抗疼痛、畏光、恐响和偏头痛引起的恶心,在治疗的头两个小时内治疗必须有效。迄今为止

所报道的研究无一建议50mg双氯芬酸产品在2小时的治疗内可治疗所有的这些症状。

[0009] 在1993年,与安慰剂对照,研究者研究了100mg和50mg双氯芬酸片,确定了在2小时的治疗内两个浓度均有效地对抗偏头痛的疼痛,但仅100mg的浓度在2小时内有效地对抗恐响和畏光(Dahlöf等,Diclofenac-K (50and100mg.) and placebo in the acute treatment of migraine.Cephalalgia 1993;13:117-123)。在1999年,另一组研究者用50mg和100mg双氯芬酸钾糖包衣片作试验以治疗偏头痛,再一次证实在2小时的治疗内两个剂量均能缓解偏头痛的疼痛(The Diclofenac-K/Sumatriptan migraine Study Group, Acute treatment of migraine attacks:efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug,diclofenac potassium,in comparison to oral sumatriptan and placebo.Cephalalgia 1999;19:232-40.)。研究者得出结论:在治疗后的2小时内两个剂量均不能有效地对抗畏光,在治疗后的8小时内两个剂量均有效地对抗畏光,在治疗后的2小时内仅100mg剂量有效地对抗恐响,在治疗后的8小时内50mg剂量有效地对抗畏光。

[0010] 在1999年研究者也研究了在48小时的治疗内100mg双氯芬酸钾即释片和50mg双氯芬酸钾即释片预防头痛复发的效应。研究者得出结论:用50mg双氯芬酸钾片治疗的患者和用100mg双氯芬酸钾片治疗的患者实际上具有比用安慰剂治疗的患者更高的头痛复发率(即双氯芬酸钾比安慰剂的效果更差),虽然没有报道这些发现的统计学显著性。

[0011] 后来的该方面的发现与其它的最近的文献一致,该文献推荐使用“长效NSAID”以减少反跳性头痛的频率。例如,Plachetka在美国专利第6,586,458号中推荐通过用“长效NSAID”增量的琥珀酸舒马普曲坦注射剂治法提供“头痛复发率本质上的减少”。双氯芬酸钾不被认为是长效NSAID,因为当给予市售糖衣片时,它显示在仅约1小时内的平均 C_{max} 和仅约1.9小时的末端半衰期。

[0012] 一般以正常的片剂或覆盖抗胃液涂层的片剂的形式口服双氯芬酸、或经直肠给予、或注射、或局部给予双氯芬酸。然而,最近,为了更快地开始缓解疼痛,在Reiner等的WO 97/44023中提出以一些较不常规的剂型-包括溶于水后口服的粉末小袋剂给予双氯芬酸。制备粉末小袋剂的一个主要障碍是药物在散剂中的分布和在成品中的含量均一性。由于双氯芬酸的不良后味,需要掺入添加成分以校正该不良味道,在双氯芬酸小袋剂的生产中这些障碍被放大。

[0013] 为了确保药品在大宗散剂中的充分均匀分布,Reiner等公布了制备粉末小袋剂的湿法制粒法。在该方法的第一步中,使用95%乙醇作为湿润剂,由双氯芬酸钾、碳酸氢钾、糖精、阿斯巴甜和甘露醇制备湿颗粒。然后将该颗粒和超过1克的糖(蔗糖)和各种调味剂混合,以改善组合物的味道。

[0014] Reiner等所述的方法能生产优秀的药物剂型,但存在许多缺点包括小袋剂(2g)的大小使小袋剂更难以溶解,制剂中存在糖尿病患者应该避免的糖。另外,该方法需要精确控制制粒过程,以保证药物在颗粒中的均匀分布和药物在成品中的一致量。需要的是生产无糖粉末双氯芬酸小袋剂和双氯芬酸的其它快起效剂型的备选方法。

发明内容

[0015] 发明人意外地发现可快速生物利用的双氯芬酸制剂对治疗偏头痛和其它急性痛发作有效,尽管它们快速起效,它们提供长达24小时的持续缓解急性痛。先有技术建议:应

该使用长效NSAID来防止反跳性头痛,可快速生物利用的双氯芬酸制剂应该对反跳性头痛无效,与该先有技术相反,通过测定 t_{max} 和 C_{max} 发明人发现:显著群体的偏头痛患者在用可快速生物利用的双氯芬酸制剂治疗后至少24小时内防止头痛复发。另外,因为分子的生物利用度变得更快,生物利用度的一致性似乎得到改善,这对这些制剂观察到的临床效力提供进一步贡献。

[0016] 发明人也惊讶地发现:这些可快速生物利用的制剂比常规的即释片更好地缓解偏头痛和其它急性痛常伴随的症状包含畏光和恐响。即使这些制剂中的双氯芬酸比双氯芬酸的常规即释片更快地从血流中消除,即使两种制剂吸收入血流中的双氯芬酸总量(通过曲线下面积(即 $AUC_{0-\infty}$)测得)相当,还是惊讶地发现了这些结果。因此该制剂能够满足评估偏头痛治疗和完全治疗偏头痛的所有初级临床终点。

[0017] 因此,在一个实施方案中本发明优选提供治疗偏头痛的方法,该方法包括:(a) 提供包含50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:(i) 以单位剂量散剂提供,临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的单位剂量液体制剂提供;(ii) 在约10至约20分钟内达 t_{max} ;和(iii) 任选但优选达约1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和b) 将所述制剂经口给予偏头痛患者,其中偏头痛定义为在患者群体中表现为头痛、恶心、畏光和恐响周期性发作的疾病。在一个特定实施方案中,该方法被用来治疗伴有畏光和/或恐响的偏头痛。在另一个特定实施方案中,该方法被用来治疗患复发性头痛的偏头痛患者,该患者被诊断需要在初始治疗的24小时内缓解复发性头痛。

[0018] 在其它的实施方案中,该方法用于治疗急性痛的任何发作,在该急性痛中疼痛否则将持续至少约8小时,在该时期内需要缓解疼痛。因此,在还另一个实施方案中,本发明优选提供治疗需要缓解疼痛至少8小时的人患者急性痛的方法,该方法包括:(a) 提供包含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的口服制剂,其中所述制剂(ii) 在约10至约35、30或25分钟内达 t_{max} ;和(iii) 任选但优选达到约1400或1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和(b) 将所述制剂经口给予急性痛患者,优选在24小时内不超过共3次。

[0019] 在还另一个实施方案中,本发明提供制备粉末双氯芬酸小袋剂的备选方法,该小袋剂主要基于制剂中大比例的甘露醇,优选在成品中包括粒度精确控制的稀释剂。大比例的甘露醇令人惊讶地赋予该制剂快速的生物利用度,同时粒度的控制保证双氯芬酸在材料中的均匀分布,该材料用于填充小袋剂,和保证在每个小袋剂中药物的一致量,而不使用在先有技术中教授的糖或大量的稀释剂。其中,该方法和由该方法制备的散剂特征在于:(1) 散剂中稀释剂与双氯芬酸的比例,(2) 在最终组合物中稀释剂的粒度组合,和(3) 双氯芬酸和不同粒度稀释剂的混合顺序。

[0020] 本发明还提供制备双氯芬酸高度浓缩液体制剂的方法,该液体制剂可从瓶中滴出,在将双氯芬酸和合适的载体如水混合之后给药。在该实施方案的一个方面中,本发明提供制备双氯芬酸液体溶液的方法,其中双氯芬酸在液体中的浓度为约10至约100mg/ml,该方法包括:(a) 将双氯芬酸溶于乙醇以形成溶液,(b) 混合所述溶液和甘油,以形成第二溶液,和(c) 混合所述第二溶液和水。

[0021] 本发明的另外优势将在接下来的描述中部分地阐明,一部分根据描述是显而易见的,或者可以从本发明的实践中得知。通过权利要求中特别指出的要素和组合物将实现和获得本发明的优势。可以理解:前面的概述和下面的详述均用于举例说明和解释,并不限制

要求保护的本发明。

附图说明

[0022] 附图结合至本说明书中,构成本说明书的一部分,举例说明本发明的几个实施方案,并与说明书一起用于解释本发明的原理。

[0023] 图1是说明非制粒方法和混合顺序的流程图,该非制粒方法和混合顺序用于制备包含50mg双氯芬酸钾的本发明900mg粉末小袋剂。

具体实施方式

[0024] 通过参考以下的本发明优选实施方案的详述和其中包括的实施例,可以更容易地理解本发明。

[0025] 治疗偏头痛和急性痛的方法

[0026] 如上所述,本发明提供了已证实对偏头痛和其它形式的急性痛有显著疗效的双氯芬酸,尤其是双氯芬酸钾的新制剂。该制剂可以不同口服剂型,在约12.5mg至约100mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的范围,包含不同量的双氯芬酸。因此,例如在片剂、胶囊剂、口服溶液的散剂、口服溶液或混悬液中,在口服溶解片、粘膜粘着薄膜或任何其它口服摄取剂型上,制剂可包含约12.5、25、37.5、50、75或100mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐。然而,在特别优选的实施方案中,本发明的制剂在摄取时呈液体形式,它们包含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐。在另一个优选的实施方案中,该制剂用于治疗偏头痛的头痛。

[0027] 因此,在一个实施方案中,本发明提供治疗偏头痛的方法,该方法包括:(a)提供包含50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:(i)以单位剂量散剂提供,临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的单位剂量液体制剂提供;(ii)在约10至约20分钟内达到 $t_{\max}$; (iii)任选但优选达到约1500至约2500ng/ml的 $C_{\max}$;和(b)将所述制剂经口给予偏头痛患者,其中偏头痛定义为在患者群体中表现为头痛、恶心、畏光和恐响周期性发作的疾病。

[0028] 在一个特定实施方案中,本发明的方法用于治疗一些最难治疗的偏头痛患者-即在初始治疗的24小时内头痛可能复发的那些患者,或还遭受畏光或恐响的那些患者。因此,在另一个实施方案中本发明提供在人偏头痛患者中治疗偏头痛的方法,该方法包括:(a)提供包含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:(i)以散剂提供,临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的液体制剂提供;(ii)在约10至约20分钟内达到 $t_{\max}$; (iii)任选但优选达到约1500至约2500ng/ml的 $C_{\max}$;和(b)诊断需要持续缓解偏头痛至少24小时的偏头痛患者(如易患反跳性头痛或复发性头痛的患者);和(c)将所述制剂经口给予所述患者。

[0029] 特别适合用本发明的方法治疗的患者是以前已经用急性痛药物治疗过偏头痛的疼痛,但却继续遭受症状如恐响、畏光、恶心和呕吐的那些患者,特别是这些症状需要另外药物治疗的那些个体。因此,例如在一个实施方案中,患者以前已经被诊断需要缓解与治疗偏头痛的疼痛相关的畏光、恐响、恶心或呕吐。在另一个实施方案中,该方法不需要给予缓解畏光、恐响、恶心或呕吐的其它药物即可进行。在还另一个实施方案中,该方法不需要给

予缓解偏头痛的疼痛的其它药物即可进行。

[0030] 因此,在还另一个实施方案中,本发明提供在人患者中治疗伴随恐响或畏光的偏头痛的方法,所述方法包括:(a)提供包含50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的液体制剂,其中所述制剂:(i)以散剂提供,临给药前溶于水或混悬在水中,或以需要或不需进一步混合而摄取的液体制剂提供;(ii)在约10至约20分钟内达到 t_{max} ; (iii)任选但优选达到约1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和(b)将所述制剂经口给予伴随畏光或恐响的偏头痛患者。

[0031] 如上所讨论,本发明也涉及使用双氯芬酸和提供立即和持续缓解任何类型急性痛的双氯芬酸制剂治疗急性痛的方法。除偏头痛的头痛之外,疼痛可源于各种原因,包括肌与骨骼和关节疾病例如类风湿性关节炎、骨关节炎和强直性脊柱炎,关节周围疾病例如粘液囊炎和腱炎,软组织疾病例如扭伤和劳损,和其它疼痛性病症例如肾绞痛、急性痛风、痛经和一些外科手术后的疼痛性病症。在一个优选的实施方案中,急性痛是术后痛,如术后牙痛。

[0032] 该制剂尤其非常适合提供持续急性痛的缓解,否则没有本发明考虑的治疗本文定义的急性痛将持续约4、6或8小时。在一个优选的实施方案中,由该方法治疗的患者已经先诊断为需要缓解持续的急性痛。需要持续缓解急性痛的患者是已经先诊断为在所述急性痛治疗的约4、6或8小时内需要援助药物的患者,或在缺乏治疗时其急性痛预期持续4、6或8或更多小时的患者。

[0033] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了在需要缓解疼痛至少8小时的人患者中治疗急性痛的方法,所述方法包括:(a)提供含约50mg的双氯芬酸或其药学上可接受的盐的口服制剂,其中所述制剂:(i)达到约1400、1450或1500至约2500ng/ml的 C_{max} ;和(ii)在约10至约35、30或25分钟内达到 t_{max} ;和(b)将所述制剂经口给予急性痛患者,优选在24小时内共不超过3次。

[0034] 本发明的组合物所提供的持续缓解在急性痛治疗中提供许多优势,导致很多患者对疼痛药物需要的降低。因此,在一个实施方案中,在给予双氯芬酸制剂的最初4、6或8小时内不用给予其它立即缓解疼痛的或援助药物进行该方法。在一个实施方案中,在24小时内共不超过3次给予该制剂。在另一个实施方案中,当疼痛需要时每2、4、6或8小时(或每4-6、4-8或6-8小时)给予该制剂,当疼痛需要时,优选每天不超过3次。在还另一个实施方案中,每8小时一次给予该制剂。

[0035] 如上所讨论,优选以经口摄取的液体给予本发明的制剂,可以以适合这样给药的任何形式提供本发明的制剂。在特别优选的实施方案中,以粉末小袋剂以一个单位剂量提供该制剂,在给药前将该粉末小袋剂与水混合。在其它的实施方案中,与在本发明的滴剂和本文别处讨论的单位剂量瓶中一样,制剂已经溶于液体中。然而可理解,使用达到本文描述药代动力学的任何口服制剂,可达到由本发明的方法引起的偏头痛缓解和急性痛缓解,本发明扩展到任何这样的剂型。

[0036] 统计学上的显著缓解

[0037] 在本发明的一些实施方案中,给许多偏头痛患者服用药物,与安慰剂或50mg双氯芬酸钾即释片(即Cataflam)比较,基于1个或多个初级或次级临床终点,观察统计学上的显著缓解,包括:

[0038] • 2小时的疼痛缓解(即疼痛强度从中度/严重减至轻度/无)

- [0039] • 在2小时时无疼痛
- [0040] • 持续缓解疼痛6、8或24小时
- [0041] • 在2小时时缓解恐响
- [0042] • 在2小时时缓解畏光
- [0043] • 在2小时时缓解恶心和呕吐

[0044] 如上所述,通过本发明的方法获得统计学上显著缓解的能力极大地受本发明观察到的 $C_{\max}$ 和 $t_{\max}$ 中变异系数的影响,当在这些制剂中的双氯芬酸的生物利用度变得更高时,该影响似乎减小。

[0045] 当然,由本发明的方法治疗的每个患者将不需要缓解每个临床终点,或不需要获得每个临床终点的缓解。另外,任何个体医师或医师团队治疗的患者数量可能达不到“统计显著”的水平,当那个术语典型地应用于制药工业时(即 $p < 0.05$)。在本发明的上下文中,除通过个体患者、从业医生或医生团队由本发明的实践获得的临床结果外,术语“统计显著”不仅仅基于由定义的方法治疗的患者数量,而考虑到良好设计的与安慰剂比较的比较临床实验,先前已经进行该临床实验以确定统计显著的缓解。

[0046] 药代动力学

[0047] 在一个实施方案中,组合物的特征在于其药代动力学,如 $C_{\max}$ (即优选在禁食状态下,经口摄取后血流中活性化合物的平均浓度),和其 $t_{\max}$ (即在禁食状态下达到所述 $C_{\max}$ 的平均时间)。在特别优选的实施方案中,50mg双氯芬酸组合物的平均 $C_{\max}$ 为约1300、1400、1500、1600或1700至约2600、2500、2300、2100、2000或1900ng/ml。对于50mg双氯芬酸制剂,可从这些上限和下限之间的任何值得到合适的范围,但在一个实施方案中,制剂优选达到 $C_{\max}$ 为约1300、1400或1500至约2500ng/ml;或约1500、1600或1700至约2100ng/ml。当然,可以理解可基于给药剂量将这些 $C_{\max}$ 值中的任一个标准化。因此,例如可将50mg剂量观察到的1500ng/ml $C_{\max}$ 标准化为30ng/ml · g,并应用于其它剂量。在特别优选的实施方案中,当以血药浓度对时间绘图时,制剂仅产生一个峰浓度。

[0048] 制剂的中值 $t_{\max}$ (即达 $C_{\max}$ 的时间)优选为约5或10至约40、35、30、25或20分钟。还可从这些上限和下限之间的任何值得到合适的范围,但在一个特定实施方案中,制剂的 $t_{\max}$ 最优选为约10至约35分钟、约10至约30分钟、约10至约25分钟或约10至约20分钟。所述 $C_{\max}$ 的个体差异系数优选小于约70、65、60、55、50、40或35%,所述 $t_{\max}$ 的个体差异系数优选小于约70、60、50、40或35%。

[0049] 当然,可以理解不同的研究场所的生物利用度可以不同。根据其中实施例报告的结果,当单个制剂给出在不同的临床场所和研究者之间显著改变的结果时,可将该结果对Cataflam片的生物利用度成比例地标准化。因此,例如如果实验室观察Cataflam的 $C_{\max}$ 仅为750ng/ml,那么可由 $(1037.124) / (750)$ 因子调节该实验室报告的所有 $C_{\max}$ 结果。

[0050] 制剂的方法

[0051] 如前所述,本发明也涉及制备微粒流动的双氯芬酸组合物的方法,该组合物可由许多特征来定义,这些特征包括细粉状稀释剂的存在、细稀释剂和粗稀释剂的组合、稀释剂的总量、双氯芬酸颗粒的粒度分布或非吸湿性稀释剂的使用。下面更详细地阐明本发明的这些不同的特征和方面。

[0052] 双氯芬酸

[0053] 可由各种参数来定义用于本发明的双氯芬酸。在一个实施方案中,原料将是干燥失重不超过0.5%重量的粉末。在另一个实施方案中,不少于90%的双氯芬酸颗粒的直径小于500微米,不少于40%和不大于70%的颗粒直径小于200微米,不少于35%和不大于65%的颗粒直径小于150微米,不少于30%的颗粒直径小于100微米。(根据筛分试验(the Sieve Test) 2.9.12欧洲药典(Eur.Ph.)-Alpine Air Jet Sieve,使用筛进行分析)。双氯芬酸粉末的平均粒度优选为约150、160、170、180、190、200、210、220、230或240微米,并可为在前述变量中的任何两个之间的范围(即约150至约230微米,或约170至约220微米)。

[0054] 尽管双氯芬酸可以酸或盐的形式存在,但是由于它的水溶性差,通常使用双氯芬酸盐形式。通常使用的双氯芬酸盐是其钠盐、钾盐或其它碱金属盐和碱土金属盐、以及有机物性质的盐如碱性氨基酸盐如赖氨酸盐、精氨酸盐和鸟氨酸盐或其它的药学上可接受的有机碱盐,该有机碱具有使所得盐可溶于水的能力。由于它快速起效,本发明优选使用双氯芬酸钾。

[0055] 在优选的实施方案中,尽管可使用其它量包括12.5、25、37.5、50、75或100mg的双氯芬酸或前述量中任一个作为端点的范围,但是在最终的剂型中使用50mg的双氯芬酸或其盐。优选双氯芬酸剂量间的量变化不超过约95-105%。

[0056] 缓冲剂

[0057] 缓冲剂不是本发明的关键,但优选用于为最终的药品提供快速的起始作用。在粉末小袋剂的优选实施方案中,当溶于水时,缓冲剂控制制剂的pH,当与50ml或100ml或200ml的水在25℃混合时,优选产生大于约6.8、7.0、7.2或7.4,和小于约7.8、7.7或7.6的pH。

[0058] 特别优选的缓冲剂是碱金属的碳酸盐和碳酸氢盐,优选以大于约1:5、2:5、2:1、3:1或5:1的相对于双氯芬酸的重量比使用这些缓冲剂。如果需要,缓冲剂:双氯芬酸比例的上限可设置为约20:1、10:1、5:1、1:1、4:5或3:5。可从数学上可能的前述值中任两个中选择范围。在优选的实施方案中,缓冲剂:双氯芬酸重量比范围为约1:5至约4:5。特别优选的碱金属碳酸氢盐是碳酸氢钠和碳酸氢钾。

[0059] 粉状小袋剂成品

[0060] 可由各种方法包括干法制粒、湿法制粒和干混法制备用于本发明方法中的粉末小袋剂。例如,Reiner等在W0 97/44023中描述了由湿法制粒制备合适的产品。

[0061] 在一个临床实验中,表明由在实施例3和实施例4中公开的方法获得的代表性50mg双氯芬酸制剂,具有下面的药代动力学性质:

[0062] C_{max} 平均值 1620ng/ml (CV=53.8%)

[0063] t_{max} 平均值 13.98分钟 (CV=32.2%)

[0064] AUC_{0-t} 平均值 1010 (CV=42.4%)

[0065] 相反地,由在W0 97/44023中公开的湿法制粒制备的50mg制剂已经表明具有下面的药代动力学性质:

[0066] C_{max} 平均值 2213ng/ml (CV=33.57%)

[0067] t_{max} 平均值 13.68min (CV=16.3%)

[0068] AUC_{0-t} 平均值 1332.99 (CV=26.86%)

[0069] 在一个实施方案中,由干法混合法制备粉状小袋剂,其特征存在于存在具有上述粒度分布之一的双氯芬酸颗粒。在另一个实施方案中,产品的特征在于用于填充小袋剂的粉

末总量,基于50mg双氯芬酸小袋剂,该粉末总量优选大于500、600、700或800mg,和/或少于1800、1600、1400、1200或1000mg。粉末的优选量为900mg,该量优选每包装变化不超出855-945mg/小袋剂。

[0070] 在还另一个实施方案中,本发明的特征在于产品的水中溶解度、溶解产品所需的水量、在给定量水中溶解产品所需的时间。因此,在一个实施方案中,在25℃时,小袋剂的单位剂量大于75%或85%可溶或可完全溶于50ml的水中。在另一个实施方案中,在25℃时搅拌少于5分钟,单位剂量大于75%或85%可溶或可完全溶于50ml的水中。该最佳的溶解度似乎将吸收限于胃肠道的较短部分,和即释双氯芬酸钾片相比,很可能对更快的吸收速率和更低的吸收差异有贡献。

[0071] 成品的水分含量优选小于约1.5%。成品也优选无糖(蔗糖),优选包含作为甜味剂的阿斯巴甜和/或糖精,优选包含作为调味剂的茴香和/或薄荷。

[0072] 实际上,虽然优选容器由小药袋组成,该小药袋在四个方向上密封以在贮藏期间维持产品处于密封条件,但是维持密封条件的任何容器都可用来包装粉末小袋剂。该小药袋优选由三层结合的纸/铝/聚乙烯箔制备,其中纸的重量为约0.475至约0.525g/100cm²,铝的重量为约0.203至约0.229g/100cm²,聚乙烯的重量为约0.295至约0.365g/100cm²。

[0073] 用于粉末小袋剂的稀释剂

[0074] 优选添加稀释剂或“填充赋形剂”以增加所得剂量单位的体积,提高共混特性。特别优选易溶解的稀释剂,因为它们改善成品的溶解性。优选稀释剂在25℃时在水中的溶解度大于约10、15或20g/100ml水。特别优选的稀释剂为甘露醇,甘露醇基本上不吸湿,在水中的溶解度为22g/100ml。其它合适的稀释剂包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、木糖醇,尤其是拉克替醇(lactitol)一水合物(由于其有益的非吸湿性)。

[0075] 已证明:稀释剂的大小、在混合过程中添加稀释剂的顺序在本发明的实践中也是重要的。在优选的干混法中,在任何其他工序之前,将双氯芬酸和细稀释剂粉末混合,以使双氯芬酸分布和保持其流动性。在优选的湿法制粒方法中,在任何其他工序之前,将双氯芬酸与粗稀释剂粉末一起制粒。

[0076] 两种例举的细稀释剂粉末的粒度报告如下:

粉末 1 (优选的)	粉末 2
<u>粒度分布(通过激光测量)</u>	
> 250 μm: 不超过 5%	> 500 μm: 不超过 10%
> 100 μm: 不超过 25%	> 315 μm: 不超过 25%
[0077] > 20 μm: 不少于 55%	> 40 μm: 不少于 60%
<u>粒度分布(通过筛测量)</u>	
>150 μm 不超过 2%	>250 μm 不超过 10%
<u>平均粒度(通过激光测量)</u>	
50 微米	160 微米

[0078] 细稀释剂粉末也可由其平均粒径表征,该平均粒径可以为小于约200、180、160、140、120、100或80微米至大于约1、5、10、20、30或40微米,范围由任何两个前述值之间限定。

最优选,细稀释剂粉末的平均粒度为约 50 ± 40 、30、20或10微米。

[0079] 作为还再一个备选,细稀释剂可由其相对于双氯芬酸粉末的粒度表征。在这样的实施方案中,细稀释剂的特征为比双氯芬酸粉末平均粒度小100%、80%、60%或40%,和比双氯芬酸粉末平均粒度大约5%、10%或20%的平均粒度,同样范围由任何两个前述值之间限定。

[0080] 在50mg的双氯芬酸小袋剂中,在最终散剂组合物中细稀释剂与双氯芬酸的重量比优选大于约1:5、1:2、1:1或1.2:1,和/或小于约10:1、6:1、4:1、3:1或2:1,范围由任何两个前述值之间限定。重量比的优选范围为约1:1至约2:1。在50mg双氯芬酸小袋剂的特别优选的实施方案中,小袋剂包含约50至约100mg的细稀释剂颗粒、约60至约85mg的细稀释剂颗粒或约70至约75mg的细稀释剂颗粒。

[0081] 一旦以优选的干混法制备双氯芬酸和细稀释剂粉末的初始混合物,优选使用分步添加法,优选使用粗稀释剂与其余组分混合,在分步添加法中,在各新添加组分之间添加连续量的粗稀释剂。对于干混与湿法制粒法,在本文的实施例描述了混合的优选顺序。与细稀释剂一样,粗稀释剂也优选为不吸湿的。在优选的实施方案中,粗稀释剂是与细稀释剂粉末一样的化学实体,优选为甘露醇。在一个实施方案中,粗稀释剂的特征在于平均粒度大于细稀释剂的平均粒度,优选平均粒度比细稀释剂平均粒度大约120%、150%或200%,并比细稀释剂平均粒度小约1000%、800%或600%,范围由任何两个前述值之间限定。

[0082] 在备选的实施方案中,通过其相对于双氯芬酸粉末粒度的粒度来定义粗稀释剂。在该实施方案中,优选粗稀释剂具有为双氯芬酸粉末平均粒度约60%、80%或100%至约1000%、800%、600%、400%或200%的平均粒度,范围由任何两个前述变量之间限定。

[0083] 在还再一个备选方案中,粗稀释剂的特征可在于平均粒径大于约75、85或100微米,并小于约300、250、200或150微米。在特别优选的实施方案中,粗稀释剂粉末的粒度分布如下:

[0084] • $> 315\mu\text{m}$:不超过10%

[0085] • $> 75\mu\text{m}$:不少于90%

[0086] 粗稀释剂的量不是关键性的,尽管典型的添加量使在50mg双氯芬酸制剂中总小袋剂重量达约900mg。在50mg双氯芬酸小袋剂中,总剂量形式优选包含约200至约1500mg、约400至约1000mg、约500至约800mg或约600至约750mg的粗稀释剂。在各种实施方案中,在50mg双氯芬酸小袋剂中,粗稀释剂与双氯芬酸的重量比大于约2:1、4:1、6:1、8:1或10:1,并小于约40:1、30:1、20:1或15:1。在50mg双氯芬酸小袋剂中,粗稀释剂粉末与双氯芬酸的重量比的优选范围为约10:1至约20:1。

[0087] 也可通过相对于双氯芬酸量的不吸湿性稀释剂(细和粗)的总量来定义本发明,在50mg双氯芬酸小袋剂的各种实施方案中,该重量比大于约1.5:1、2:1、4:1、6:1、8:1、10:1或12:1,并小于约80:1、60:1、40:1、30:1、25:1或20:1。在其它的实施方案中,以小袋剂中全部组合物计,不吸湿性稀释剂的总重量大于约40%、50%、60%或70%,并小于约95%、90%或85%重量。

[0088] 备选剂量和稀释剂/双氯芬酸的比值

[0089] 如上所讨论,优选在900mg制剂中,给出50mg双氯芬酸小袋剂的双氯芬酸与细稀释剂、粗稀释剂和全部稀释剂的前述重量比和相对量。可以理解在维持前述重量比的同时,可

以通过不同的因子例如1.5、2或4,来分开或增加小袋剂的总体积,以降低或增加制剂中双氯芬酸的总量。因此,例如可将包含50mg的双氯芬酸钾、648mg的粗稀释剂和73mg的细稀释剂的900mg小袋剂分成两个,以提供包含25mg的双氯芬酸钾、324mg的粗稀释剂和36.5mg的细稀释剂的450mg小袋剂,或可将它分成四个,以提供包含12.5mg的双氯芬酸、162mg的粗稀释剂和18.25mg的细稀释剂的225mg小袋剂。

[0090] 也可简单地将上述小袋剂中的50mg双氯芬酸分成一半,提供25mg双氯芬酸小袋剂,同时通过例如将上面报导的细稀释剂和粗稀释剂与双氯芬酸的比率基本上加倍来保持细稀释剂和粗稀释剂的量基本上恒定。因此,例如可以直接通过将制剂中的总双氯芬酸分成两份,使用与上面报导的基本上相同量的细稀释剂和粗稀释剂,可制备25mg双氯芬酸的900mg小袋剂。再一次,可以通过不同的因子例如1.5、2或4分开或增加这样的小袋剂的总体积,同时维持修正的重量比,以降低或增加制剂中双氯芬酸的总量。

[0091] 用于粉末小袋剂的润滑剂

[0092] 虽然不是严格地需要使用润滑剂,但是在优选的实施方案中,将它们添加到粉末中,以在填充小袋剂的最后阶段防止粉末粘到计量机器上。合适的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、氢化蓖麻油、滑石粉或其混合物,但优选的润滑剂是甘油二山萘酸酯。以散剂组合物的重量计,优选润滑剂的量占约0.01%至约2%重量,优选约0.2%w/w。

[0093] 在制备产品的方法中,润滑剂优选与单独制备的预混物的双氯芬酸/细稀释剂混合物混合,该预混物也包含稀释剂,虽然稀释剂为粗粒度。

[0094] 粉末小袋剂的加工

[0095] 在优选的实施方案中,通过干混法制备用于本发明的粉末小袋剂,在该干混法中将双氯芬酸粉末和其它组分按顺序添加至连续批次的稀释剂中。在特别优选的实施方案中,首先将双氯芬酸与细稀释剂共混,然后连续添加粗颗粒和另外的非活性组分。

[0096] 因此,在一个实施方案中,双氯芬酸组合物为通过包括以下步骤的方法制备的颗粒状可流动双氯芬酸组合物:(a)将粉末状双氯芬酸与稀释剂细粉混合,以形成第一混合物;和(b)将所述第一混合物与稀释剂粗粉混合,以形成第二混合物。优选通过将第一混合物加到预定体积的粗稀释剂中获得第二混合物,优选该粗稀释剂已经预先装入混合器中。在再一个实施方案中,制备组合物的方法还包括:

[0097] a)将所述第二混合物与碱金属碳酸氢盐混合,以形成第三干混合物;

[0098] b)将所述第三混合物与粗稀释剂混合,以形成第四混合物;

[0099] c)将粗稀释剂与润滑剂混合,以形成第五混合物;和

[0100] d)将所述第四混合物和第五混合物混合。

[0101] 虽然制备本发明组合物的优选方法是干混法,但也可采用不依赖干燥粉末混合的其它方法,包括湿法制粒。对于湿法制粒,可以将干燥粘合剂添加至粉末共混物中,或将粘合剂溶于溶剂中,以溶液添加。溶剂通常为乙醇、水或两者的混合物。在高剪切或低剪切型搅拌机中进行实际的制粒。低剪切制粒需要的设备较便宜,产生更多孔的颗粒。高剪切制粒更快,提供良好的粒度控制。

[0102] 流化床湿法制粒是制粒和干燥在同一容器(流化床制粒机)中进行的方法的改变。在室内的干燥空气将粉末混合物流化。将粘合剂溶液喷在流化粉末上,以形成凝聚物。继续空气流化直至凝聚物干燥。该方法需要昂贵的设备,但较简单和产生非常多孔的低密度颗

粒,该颗粒可产生较快的药物溶出。慢的药物溶出有时是与湿法制粒有关的问题,因为活性成份被锁入颗粒内,初始的片剂崩解释放颗粒而不是初级药物粒子。

[0103] 在干法制粒中,通过在高压(即压缩)下将粉末颗粒聚集,然后将被压缩的材料碾磨至期望的尺寸而达到粒度的增大。碾磨产生的细粉通过压缩机重新利用。通常在辊压机中进行压缩步骤,其中在两个辊之间压缩粉末。

[0104] 因此,在另一个实施方案中本发明提供制备湿法制粒的双氯芬酸散剂的方法,该方法包括:(a)将双氯芬酸(或其药学上可接受的盐)、第一部分粗甘露醇和合适的碳酸氢盐的混合物湿法制粒,形成湿颗粒;和(b)将所述湿颗粒与第二部分粗甘露醇和细甘露醇混合。在另一个实施方案中,本发明提供制备湿法制粒的双氯芬酸散剂的方法,该方法包括:(a)将双氯芬酸(或其药学上可接受的盐)、第一部分甘露醇和任选的碳酸氢盐的混合物湿法制粒,形成湿颗粒;和(b)将所述湿颗粒与第二部分甘露醇混合,其中在所述最终的制剂中甘露醇和双氯芬酸的重量比大于约1.5:1。

[0105] 通过一个或多个以下另外的参数,可以限定前述主要实施方案的另外子实施方案:

[0106] • 在乙醇中进行湿法制粒;

[0107] • 该方法还包括将所述湿颗粒与甘油二山萸酸酯混合。

[0108] • 该湿颗粒包含约8至约15重量份双氯芬酸(优选10至13重量份)、约12至约20重量份粗甘露醇(优选15至18重量份);和约3至约7重量份碳酸氢盐(优选4至6重量份)。

[0109] • 优选在搅拌的同时按顺序将包含约8至约15重量份双氯芬酸(优选10至13重量份)的湿颗粒与以下组分混合:约100至约160重量份粗甘露醇(优选120至140重量份);约12至约20重量份细甘露醇(优选14至18重量份);和约0.2至约0.7重量份甘油二山萸酸酯(优选0.4到0.5重量份)。

[0110] • 该制剂包含:重量比为约1:2至约5:1的细甘露醇和双氯芬酸或其药学上可接受的盐、重量比为约2:1至约40:1的粗甘露醇和双氯芬酸或其药学上可接受的盐,其中:所述细稀释剂的平均粒度为约10至约180微米,所述粗稀释剂的平均粒度为约85至约250微米,所述粗稀释剂的平均粒度大于所述细稀释剂的平均粒度。

[0111] • 所述甘露醇包含重量比为约1:5至约1:20的细甘露醇和粗甘露醇;所述细甘露醇的粒度分布如下:250 μ m:不大于5%;100 μ m:不大于25%;20 μ m:不少于55%;所述粗稀释剂的粒度分布如下:315 μ m:不大于10%;和>75 μ m:不少于90%。

[0112] • 甘露醇与双氯芬酸的重量比大于约1.5:1、2:1、4:1、6:1、8:1、10:1或12:1,并小于约80:1、60:1、40:1、30:1、25:1或20:1。

[0113] • 以小袋剂中全部组合物的重量计,全部甘露醇的百分数大于约40%、50%、60%或70%,并小于约95%、90%或85%。

[0114] 液体制剂

[0115] 本发明还提供使用双氯芬酸组合物的方法,该组合物作为其中已溶解了双氯芬酸的液体提供。实际上任何类型的一次性使用的“小瓶”都可用来包含液体剂型。对于该申请的目的来说,“小瓶”指用合适的塞子和密封物密封的小玻璃容器,或任何其它合适的容器例如易碎的和不易碎的玻璃小瓶和塑料小瓶、小型的口上有螺纹的广口瓶和能够容纳少量双氯芬酸液体的尺寸的任何其它类型的容器。因此,例如当用每毫升液体包含约50mg双氯

芬酸钾的液体溶液配制双氯芬酸时,该制剂可被包装于包含任何适量的液体,典型的约15至约100ml溶液的滴瓶中。在这些制剂中,双氯芬酸的浓度典型地为约50mg/ml,但其范围可为约10至约100mg/ml,包括10、25、50、75和100mg/ml。或者,小瓶可以为一次性使用的小瓶,该小瓶包含适量的液体例如对于50mg剂量的双氯芬酸钾为约15ml。

[0116] 如同本发明的其它制剂,可将缓冲剂用于滴剂中,其中需要药物成品快速起效。在滴剂优选的实施方案中,缓冲剂最优选赋予的pH为约7至约10.5、约8至约10、约8.5至约9.5,且最优选约9。

[0117] 优选三步法制备滴剂,该方法包括(a)将双氯芬酸溶于乙醇,以形成溶液,(b)将所述溶液和甘油混合,以形成第二溶液,和(c)将所述第二溶液和水混合,以形成第三溶液。在再一个实施方案中,通过将任何期望的缓冲剂溶于水,制备第四溶液,然后将该第四溶液与第三溶液混合,以提供最终溶液。最终溶液优选包含约35%至约45%重量的水、约25%至约35%重量的乙醇和约15%至约25%重量的甘油。

[0118] 在另一个实施方案中,液体溶液的特征在于其药代动力学,例如 C_{max} (即在口服摄取之后血流中活性化合物的平均浓度)和其 t_{max} (即达到所述 C_{max} 的平均时间)。由在本文的实施例6和实施例7中公开的方法获得的代表性50mg双氯芬酸滴剂表现出以下的药代动力学性质:

[0119] C_{max} 平均值 1679ng/ml (CV=39.85%)

[0120] T_{max} 平均值 15.0min (CV=56%)

[0121] AUC_{0-t} 平均值 1383 (CV=30.59%)

[0122] 胶囊剂和片剂

[0123] 实施例12阐述了本发明考虑的示范性固体口服制剂。本发明的片剂和胶囊剂剂型的优选的 C_{max} 和 t_{max} 范围阐述如下:

	平均 C_{max} (ng/ml)	平均 t_{max} (min)
50 mg 双氯芬酸	1300-2300; 1400-2200;	5-35; 10-30; 12-25 ;
片或胶囊	1500-2100; 1750-2000; 1600-1900	15-20
[0124] 25 mg 双氯芬酸	700-1150; 750-950; 800-900;	5-35; 10-30; 15-30;
片或胶囊	850-1050; 900-1000	15-25
12.5 mg 双氯芬酸	350-650; 400-600; 450-550	5-35; 10-30; 15-25
片或胶囊		

[0125] 当依照USP 28 (701) 试验时,本发明的片剂和胶囊剂的崩解时间优选小于约20分钟、15分钟、10分钟、5分钟或甚至4分钟,并大于约1、2或3分钟,最优选为约3至约5分钟。在一个特定的实施方案中,剂型为片剂,该片剂的崩解时间随片剂硬度的减小而增加。在另一个实施方案中,该片剂的崩解时间随片剂水分吸收的增加而增加。

[0126] 当依照USP 28 (711) 试验时,基于溶出90%或95%重量的药物所花费的时间计,本发明的片剂和胶囊剂的溶出时间优选小于约20分钟、15分钟、10分钟、5分钟或甚至3分钟,并大于约1或2分钟。在优选的实施方案中,本发明剂型的溶出曲线如下:在pH=6.8的模拟肠液(即水)中,在15分钟后,溶出不少于85%、90%或95%。

[0127] 实施例

[0128] 提出以下实施例,以给本领域的那些普通技术人员提供如何制备和评估本文要求保护复合物的完全公开和描述,并纯粹用于举例说明本发明,无意限制发明人所关注的其发明的范围。已经努力确保有关数字的准确性(例如数量、温度等等),但应说明存在一些误差和偏差。除非另有说明,份量为重量份,温度为℃或室温,压力为大气压或接近大气压。

[0129] 实施例1-双氯芬酸钾小袋剂、双氯芬酸钾片剂和安慰剂在偏头痛治疗中的对比研究

[0130] 对成年偏头痛患者进行了随机、双盲、双模拟(double-dummy)、多中心、单剂量、安慰剂对照和活性剂对照的交叉研究以及8小时评估。对328名患者进行随机治疗,并比较了50mg双氯芬酸钾小袋剂、以 **Cataflam®** 市售的50mg双氯芬酸钾糖衣片和安慰剂的治疗。结果报道于表1中。

[0131] 表1口述评分法的疼痛

参数	双氯芬酸钾小袋剂	双氯芬酸钾片剂	安慰剂
在 2 小时时 缓解疼痛	%患者	%患者	%患者
- ITT pop	24.7%	18.5%	11.7%
- PP pop	23.6%	17.8%	12.9%
中度—严重 基线疼痛	24.2%	17.0%	12.5%
2 小时头疼反应	46.0%	41.6%	24.1%
持续的反应	36.8%	30.9%	18.4%
持续的缓解疼痛	22.3%	15.1%	9.4%

[0133] 实施例2-双氯芬酸钾小袋剂、双氯芬酸钾片剂和安慰剂在急性牙痛治疗中的对比研究

[0134] 采用双盲、随机、平行分组试验,比较单剂量50mg双氯芬酸钾小袋剂和片剂与安慰剂对拔除阻生第三磨牙后中度/严重疼痛的184名患者的止痛效果。初级效力变量是在摄取研究药物之后的最初2小时期间从基线的平均疼痛减少,用直观类比标度(VAS)评价。与安慰剂比较,在服用小袋剂和片剂之后的最初2小时期间,表现出显著的疼痛减少($P < .05$),小袋剂比片剂更有效($P < .05$)。对于小袋剂和片剂,镇痛作用起效(VAS)维持8小时($P < .05$)。相对于安慰剂组更少的患者再服药,并且口述评分法评价的疼痛减轻和强度的结果证实了VAS疼痛强度的发现。没有发现安全性问题。结果报道于表2中。

[0135] 表2. 在最初2小时期间从基线的平均VAS疼痛减少(ITT人数)

治疗效应和对照	N	平均 VAS 疼痛减少 mm		P 值 ^a
		LS 均值(SE)	95% CI	
双氯芬酸小袋剂	73	36.3 (2.4)	31.7 - 41.0	<.0001
双氯芬酸片剂	71	29.1 (2.4)	24.4 - 33.9	<.0001
[0136] 安慰剂	39	11.7 (3.1)	5.5 - 17.8	.0002
双氯芬酸小袋剂 - 安慰剂	-	24.7 (3.8)	17.3 - 32.1	<.0001 (1)
双氯芬酸小袋剂 - 双氯芬酸片剂	-	7.2 (3.1)	1.0 - 13.4	<.0001 (2)
双氯芬酸片剂 - 安慰剂	-	17.5 (3.8)	10.0 - 24.9	<.0001 (1)

[0137] LS=最小二乘法,SE-平均值的标准误差,CI-置信区间。治疗效应和治疗对照的所有统计均基于协方差分析模型:平均疼痛减少=治疗+country+基线VAS疼痛强度。^aP值为治疗效应的双侧值(差异直至0), (1) verum#安慰剂的单侧P值, (2) 双氯芬酸小袋剂<双氯芬酸片剂-10的单侧P值(非劣效试验)

[0138] 实施例3-代表性900MG粉末小药袋制剂

[0139] 表3描述适合实践本发明的含50g的双氯芬酸钾的代表性900mg粉末小袋剂组合物。

[0140] 表3

	成份名称	单位 (mg.)	功能	参照标准
[0141]	双氯芬酸钾 ¹	50.0	活性物质	欧洲药典
	甘油二山萸酸酯	2.0	润滑剂	欧洲药典
	糖精钠	5.0	甜味剂	欧洲药典
			矫味增强剂	
	茴香香料	15.0	矫味剂	内部标准
[0142]	碳酸氢钾	22.0	缓冲剂	欧洲药典
	薄荷香料	35.0	矫味剂	内部标准
	阿斯巴甜	50.0	甜味剂	欧洲药典
			矫味增强剂	
	甘露醇 ²	721.0	稀释剂	欧洲药典
				+附加标准
	总重	900.0		

[0143] ¹粒度分布:

[0144] - 不少于90% ≤ 500μm

[0145] - 不少于40% 和 不大于70% ≤ 200μm

[0146] -不少于35%和不大于65% $\leq$ 150 μ m

[0147] -不少于30% $\leq$ 100 μ m

[0148] ²表示“粗质”甘露醇(648.0mg)和“细质”甘露醇(73.0mg)。

[0149] 实施例4-含50MG的双氯芬酸钾的900MG粉末小袋剂的制备方法

[0150] 使用表1列出的设备,制备含50mg双氯芬酸钾的900mg粉末小袋剂的代表性方法阐述如下。依照以下方法在控制的温度和相对湿度下进行制备。

[0151] 步骤

[0152] 1用振荡筛分机(通常为850 μ m)将47.45Kg的“细质”甘露醇和33.15kg的双氯芬酸钾过筛。装入高剪切搅拌机,混合约6分钟。重复该步骤一次(预混物1)。

[0153] 2用振荡筛分机(通常为850 μ m)过筛,装入对流搅拌机(按以下顺序):120.0kg的“粗质”甘露醇、预混物1、100.0kg的“粗质”甘露醇、28.6kg的碳酸氢钾、100.0kg的“粗质”甘露醇、65.0kg的阿斯巴甜、100.0kg的“粗质”甘露醇、6.5kg的糖精钠和100.0kg的“粗质”甘露醇。混合约5分钟(预混物2)。

[0154] 3用振荡筛分机(通常为850 μ m)过筛,按以下顺序装入对流搅

[0155] (最终混合物)拌机:72.4kg的“粗质”甘露醇、由2.6kg的甘油二山萿酸酯和50.0kg的“粗质”甘露醇组成的52.6kg的助流剂预混物、45.5kg的薄荷香料、100.0kg的“粗质”甘露醇、19.5kg的茴香香料和100.0kg的“粗质”甘露醇。为了获得最终的均匀混合物来填充小袋剂,混合约7分钟。

[0156] 4按目标重量将最终的混合物填充入小药袋中。

[0157] (填充)

[0158] 表4制备设备

	单元操作	设备类型
	过筛	筛分碾磨机, 振荡棒
[0159]	预混(预混物1)	高剪切搅拌机
	混合(预混物2和最终混合物)	对流搅拌机, 行星式搅拌机
	填充入小药袋	粉末填充机, 定体积填充站

[0160] 实施例5-湿法制粒的粉末小袋剂制备方法

[0161] 表5和6阐述通过湿法制粒,制备具有实施例3中所述制剂的50mg双氯芬酸钾小袋剂。

[0162] 表5.批配方

	成份名称	量(kg)
[0163]	双氯芬酸钾	11.25 ¹
	甘油二山萸酸酯	0.450
	糖精钠	1.125
	茴香香料	3.375
	碳酸氢钾	4.95
	薄荷香料	7.875
	阿斯巴甜	11.25
	"细质"甘露醇	16.425
	"粗质"甘露醇	145.845
	乙醇	3.88*
	总共	202.5

[0164] *在湿颗粒的干燥过程中消除

[0165] 表6. 制备方法

步骤

- 1 将 16.2 kg 的“粗质”甘露醇、11.25 kg 的双氯芬酸钾、4.95 kg 的碳酸氢钾、1.125 kg 的糖精钠和 11.125 kg 的阿斯巴甜装入湿法制粒机中；混合约 5 分钟；添加 3.88 kg 的乙醇，混合 5 分钟；在 50℃ 时将湿颗粒装入烘箱，直至颗粒的湿度低于 1%。
- [0166] 2 用振荡筛分机(通常为 850μm)将以下赋形剂过筛：“粗质”甘露醇、“细质”甘露醇、甘油二山萸酸酯、薄荷香料和茴香(anice)香料；将步骤 1 获得的颗粒装入对流搅拌机中，按以下顺序添加：129.475 kg 的“粗质”甘露醇、16.425 kg 的“细质”甘露醇、0.45 kg 的甘油二山萸酸酯、7.875 kg 的薄荷香料和 3.375 kg 的茴香香料；混合约 30 分钟。
- 3 按目标重量将最终的混合物填充入小药袋中。

[0167] 实施例6-代表性滴剂(50MG双氯芬酸钾/ML溶液)

[0168] 表7描述了代表性的双氯芬酸滴剂，其中1毫升溶液包含50mg的双氯芬酸钾。通过将滴剂添加到水中，口服摄取该混合物，来给予该制剂。

[0169] 表7. 溶液滴剂组合物

	成份名称	单位(g)	功能	参照标准
	活性成份			
	双氯芬酸钾	5.0 ^a	抗炎药	欧洲药典
	溶液赋形剂			
	乙醇	30.0	增溶剂和防腐剂	欧洲药典
[0170]	甘油	20.0	增溶剂	欧洲药典
	碳酸氢钾	2.5	缓冲剂	欧洲药典
	糖精钠	1.5	甜味剂	欧洲药典
	焦糖 E 150a	0.25	着色剂	内部标准 ^b
	纯化水	42.9	稀释剂	欧洲药典
	总重量^b	102.15		

[0171] ^a该量指100.0%测定含量的活性物质材料。

[0172] ^b100.0ml溶液的重量(相对密度=1.0215g/ml)。

[0173] 该制剂优选包含于容纳20或100ml双氯芬酸钾溶液的配备有滴管和螺旋帽关闭的棕色玻璃容器中。该玻璃容器(III型)适用于胃肠外使用的液体制剂。依照食品和药品法规,用低密度聚乙烯(PE-LD)材料制备滴管。由适合用作儿童保护关闭的聚丙烯制备螺旋帽。

[0174] 实施例7-滴剂的制备方法

[0175] 表8列出了制备250升溶液大规模标准批量(分别填充12,500个或2,500个容量为20ml或100ml的瓶子需要的体积)所需的原材料。

[0176] 表8. 250升溶液大规模标准批量的制备配方

[0177]	成份名称	单位(kg)
	活性成份	
	双氯芬酸钾 ^a	12.500
	溶液赋形剂	
	乙醇96%	75.000
	甘油	50.000
	碳酸氢钾	6.250
	糖精钠	3.750
	焦糖E 150a	0.625
	纯化水	107.250
	总重量^b	255.375

[0178] ^a双氯芬酸钾的分析标准与小袋剂使用的相同

[0179] ^b250升溶液的重量(相对密度1.0215g/ml)。

[0180] 首先称取12.5kg的双氯芬酸钾、6.25kg的碳酸氢钾、75kg的96%乙醇、50kg的甘油、3.75kg的糖精钠、0.625kg的焦糖E 150a和两种不同量(76kg和31.25kg)的纯化水。

[0181] 然后,通过将96%乙醇添加到混合容器中,然后在搅拌下添加活性成份双氯芬酸钾,制备第一混合物。在搅拌10-15分钟之后,添加甘油,再搅拌混合物10-15分钟。搅拌的同时,将76kg的纯化水添加到混合物中,搅拌直至获得完全澄清的溶液。

[0182] 通过将31.25kg的纯化水添加进另外的混合容器中,在搅拌下添加其余的赋形剂(碳酸氢钾、糖精钠和焦糖E 150a),来制备第二混合物。将混合物搅拌15-30分钟。

[0183] 搅拌的同时,将第一混合物添加到第二混合物中,搅拌所得混合物直至获得完全澄清的棕色溶液。在混合下,将水添加到溶液直至获得255.375kg的重量(250升的溶液)。将溶液过滤至无颗粒。

[0184] 实施例8-另外的滴剂(25MG双氯芬酸钾/ML)

[0185] 表9和10描述每ml.的溶液包含25mg双氯芬酸钾的代表性滴剂。

[0186] 表9

成份名称	单位 (g)	功能	参照标准
活性成份			
双氯芬酸钾	2.50	抗炎药	欧洲药典
溶液赋形剂			
96%乙醇	30.00	增溶剂和防腐剂	欧洲药典.
甘油	20.00	增溶剂	欧洲药典.
碳酸氢钾	1.25	缓冲剂	欧洲药典.
糖精钠	1.50	甜味剂	欧洲药典.
乙酰舒泛	3.00	甜味剂	欧洲药典.
焦糖 E 150a	0.25	着色剂	内部标准
薄荷香料	1.40	矫味剂	内部标准
茴香香料	0.60	矫味剂	内部标准
纯化水	适量至 100ml	稀释剂	欧洲药典
总体积	100.00		

[0188] 表10

成份名称	单位 (g)	功能	参照标准
活性成份			
双氯芬酸钾	2.50	抗炎药	欧洲药典
溶液赋形剂			
96%乙醇	30.00	增溶剂和防腐剂	欧洲药典
甘油	20.00	增溶剂	欧洲药典

	碳酸氢钾	1.25	缓冲剂	欧洲药典
	糖精钠	1.50	甜味剂	欧洲药典
	乙酰舒泛	3.00	甜味剂	欧洲药典
[0190]	焦糖 E 150a	0.25	着色剂	内部标准
	可乐调味剂	2.00	矫味剂	内部标准
	纯化水	适量至 100ml	稀释剂	欧洲药典
	总体积	100.00		

[0191] 实施例9-包含25MG双氯芬酸钠的900MG粉末小袋剂

[0192] 下面的表11列出了用于口服溶液的产品双氯芬酸钠25mg散剂(小袋剂,重量900.0mg)的成份。

[0193] 表11

	成份名称	单位 (mg)	功能	参照标准
	活性成份			
	双氯芬酸钠	25 ^a mg	抗炎药	欧洲药典
	赋形剂			
	碳酸氢钾	11.0 mg	缓冲剂	欧洲药典
	甘露醇 ^b	698.0 mg	稀释剂	欧洲药典
[0194]	甘露醇 ^c	74.00 g	稀释剂	欧洲药典
	乙酰舒泛钾	40.0 mg	甜味剂	欧洲药典
	甘油二山萆酸酯	2.0 mg	润滑剂	欧洲药典
	(compritrol 888 ATO)			
	薄荷香料	15.0 mg	矫味剂	制造商标准
	茴香香料	35.0 mg	矫味剂	制造商标准
	总重	900.0 mg		

[0195] ^a该量指100.0%测定含量的活性物质材料。双氯芬酸钠的粒度分布如下:不少于95%的颗粒直径小于500微米,不多于90%的直径小于250微米,不多于60%的直径小于180微米,不多于30%的小于125微米。

[0196] ^bPearlitol SD 200,符合欧洲药典。

[0197] ^c甘露醇35,符合欧洲药典。

[0198] 实施例10-制备包含25MG双氯芬酸钠的900MG粉末小袋剂的方法

[0199] 使用表1列出的设备,制备含25mg双氯芬酸钠的900mg粉末小袋剂的代表性方法阐述如下。依照以下方法在控制的温度和相对湿度下进行制备。

[0200] 预混物的制备

[0201] 将制备散剂所必需的所有成份过筛,然后称取1.375kg的双氯芬酸钠、0.605kg的碳酸氢钾、38.390kg的甘露醇(pearlitol SD 200)、4.070kg的甘露醇35、2.200kg的乙酰舒

泛钾、0.825kg的薄荷香料、1.930kg的茴香香料和0.11kg的甘油二山萿酸酯。将以下组分装入搅拌机中：双氯芬酸钠、碳酸氢钾、甘露醇35、乙酰舒泛钾、薄荷香料和茴香香料。混合25分钟。

[0202] 混合物的制备

[0203] 将预混物转移到搅拌机中；添加甘露醇SD 200和甘油二山萿酸酯，混合30分钟。

[0204] 实施例11-双氯芬酸钾小袋剂的生物利用度对比

[0205] 供试制剂：用于口服溶液的双氯芬酸钾50毫克散剂（实施例4）

[0206] 对照制剂：Novartis Pharma的Cataflam，双氯芬酸钾50mg薄膜衣片

[0207] 表12. 禁食服用供试制剂

统计	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	AUC(0-t) (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Kel (l/hr)	T½ (hr)
N	32	33	33	33	32	32
几何均值	1201.001	1185.573	1505.296	0.264	0.54616	1.269
平均值						
[0208] 平均值	1232.925	1216.609	1586.502	0.277	0.56938	1.322
SD	283.9458	277.7587	513.3048	0.1035	0.167653	0.3803
CV%	23.03	22.83	32.35	37.32	29.45	28.76
中值	1177.67	1164.38	1528.20	0.25	0.5389	1.29
最小值	686.48	668.10	800.58	0.17	0.3442	0.74
最大值	1912.34	1896.02	2800.55	0.67	0.9352	2.01

[0209] 表13. 禁食服用Cataflam

统计	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	AUC(0-t) (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Kel (l/hr)	T½ (hr)
N	32	33	33	33	32	32
几何均值	1064.370	1045.187	1037.124	0.618	0.56098	1.236
平均值						
[0210] 平均值	1097.185	1077.596	1146.649	0.788	0.58669	1.290
SD	275.9971	272.7532	450.9879	0.7524	0.182630	0.3808
CV%	25.16	25.31	39.33	95.53	31.13	29.51
中值	1078.28	1059.80	1125.91	0.50	0.5843	1.19
最小值	537.38	524.43	197.17	0.25	0.3378	0.63
最大值	1975.32	1959.12	1972.74	4.00	1.1013	2.05

[0211] 实施例12-50MG双氯芬酸钾片剂对比

[0212] 供试制剂：T1：双氯芬酸钾50mg薄膜衣片，醇法制粒

[0213] T2：双氯芬酸钾50mg薄膜衣片，干法制粒

[0214] 对照制剂：Novartis Pharma的Voltarene® Rapid，双氯芬酸钾50mg薄膜衣片

[0215] 研究设计：单剂量、3个方向、交叉随机，6名健康志愿者

[0216] 抽取血液样本：0（给药前）、5、10、15、20、30、45、60、90分钟、2、3、4、5、6、8、10、12小时

[0217] 测定：LC-MS-MS//LOQ 5ng/ml

[0218] 表14. 对比片剂的制备

[0219]

	T1, 钾盐, 50mg, 片剂	T2, 钾盐, 50mg, 片剂	对照, 钾盐, 50mg, Voltaren® Rapid 片
描述	双氯芬酸钾 50 mg 薄膜衣片(醇法制粒)	双氯芬酸钾 50 mg 薄膜衣片(直接压片法)	双氯芬酸钾 50 mg 薄膜衣片
活性成份	双氯芬酸钾 50 mg	双氯芬酸钾 50 mg	双氯芬酸钾 50 mg
赋形剂	碳酸氢钾 22mg 甘露醇 50 mg 玉米淀粉 25 mg 羟丙基甲基纤维素 0.2mg 月桂基硫酸钠 0.1 mg 聚乙烯吡咯烷酮 1 mg 淀粉羟乙酸钠 2.5 mg 硬脂酸镁 4.5 mg Silicium aerosil FK 160	碳酸氢钾 22mg 甘露醇 400 119.9 mg 月桂基硫酸钠 0.1 mg 聚乙烯吡咯烷酮 6 mg 硬脂酸镁 2 mg Film Coating Opadry	磷酸钙 蔗糖 玉米淀粉 滑石粉 羧甲基纤维素钠 无水胶体 (Colloidal anhydrous) 硅

[0220]

	1mg Coating Opadry Clear (HPMC 2910 和聚乙二醇 400) 4mg	Clear (HPMC 2910、聚乙二醇 400) 4mg	聚乙烯吡咯烷酮 微晶纤维素 硬脂酸镁 聚乙二醇 二氧化钛(E171) 氧化铁红(E172)
总重	160.3 mg	204 mg	

[0221] 表15. 比较片剂的药代动力学

[0222]

		PK 结果		
		试验 1 (K, 片剂 50 mg)	试验 2 (K, 片剂 50 mg)	对照 (K, 片剂 50 mg)
C_{max}	平均值	1873.30	1744.8	1307.0
	SD	553.80	572.3	558.4
	CV%	29.5	32.8	42.7
	最小值	1228.9	1057.4	581.8
	最大值	2516.5	2468.9	1935.5
AUC	平均值	1219	1237	1168
	SD	246	276	282
	CV%	20.2	22.3	24.1
	最小值	874	848	913
	最大值	1615	1668	1642
t_{max}	平均值	0.31 h (18.6 min)	0.28 h (16.8 min)	0.68 h (40.8 min)
	SD	0.04	0.07	0.65
	CV%	12.9	25.0	95.6
	最小值	0.25 h (15 min)	0.17 h (10.2 min)	0.25 h (15 min)
	最大值	0.33 h (19.8 min)	0.33 h (19.8 min)	2.00 h (120 min)

[0223] 在整个本申请中,参考了各种出版物。为了更全面地描述本发明所属领域的状况,这些出版物的公开内容通过引用而整体结合到本申请中。在本发明中可进行各种修改和变更,而不背离本发明的范围或宗旨,对本领域的技术人员来讲是显而易见的。通过考虑本文公开的本发明说明书和实践,本发明的其它实施方案对本领域的技术人员来讲是显而易见的。本说明书和实施例仅应视为用于举例说明,本发明真正的范围和宗旨由权利要求限定。

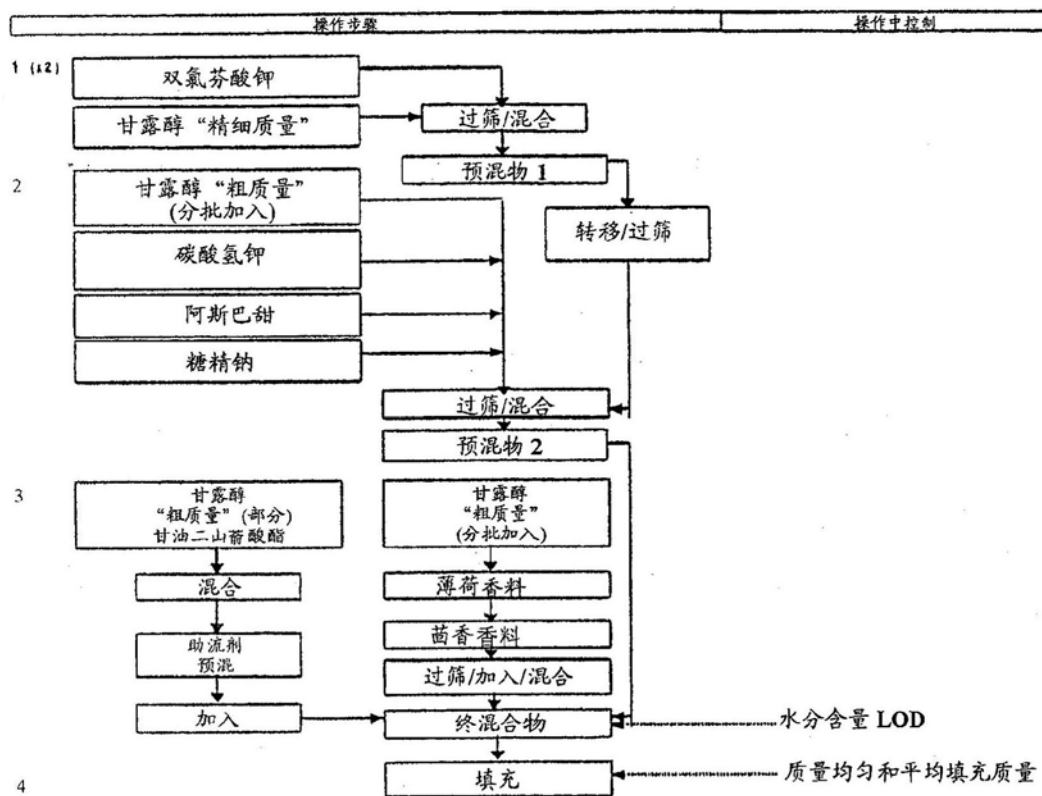


图1