

【案例揭秘】速释固体口服制剂生物等效性豁免专题：布洛芬

COMMENTARY

Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen

IGOR E. SHOHIN,^{1,2} JULIA I. KULINICH,^{1,2} GALINA V. RAMENSKAYA,^{1,2} BERTIL ABRAHAMSSON,³ SABINE KOPP,⁴ PETER LANGGUTH,⁵ JAMES E. POLLI,⁶ VINOD P. SHAH,⁷ D. W. GROOT,⁸ DIRK M. BARENDs,⁸ JENNIFER B. DRESSMAN⁹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Scientific Center for Expertise of Medical Products, Institute of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

³AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden

⁴World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland

⁵Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

⁶University of Maryland, Baltimore, Maryland

⁷International Pharmaceutical Federation (FIP), The Hague, The Netherlands

⁸RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

⁹Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

Received 12 April 2012; revised 14 May 2012; accepted 24 May 2012

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.23233

ABSTRACT: Literature and experimental data relevant to the decision to allow a waiver of *in vivo* bioequivalence (BE) testing for the approval of immediate-release (IR) solid oral dosage forms containing ketoprofen are reviewed. Ketoprofen's solubility and permeability, its therapeutic use and therapeutic index, pharmacokinetic properties, data related to the possibility of excipient interactions, and reported BE/bioavailability (BA)/dissolution data were taken into consideration. The available data suggest that according to the current Biopharmaceutics Classification System (BCS) and all current guidances, ketoprofen is a weak acid that would be assigned to BCS Class II. The extent of ketoprofen absorption seems not to depend on formulation or excipients, so the risk of bioequivalence in terms of area under the curve is very low, but the rate of absorption (i.e., BE in terms of peak plasma concentration, C_{max}) can be altered by formulation. Current *in vitro* dissolution methods may not always reflect differences in terms of C_{max} for BCS Class II weak acids; however, such differences in absorption rate are acceptable for ketoprofen with respect to patient risks. As ketoprofen products may be taken before or after meals, the rate of absorption cannot be considered crucial to drug action. Therefore, a biowaiver for IR ketoprofen solid oral dosage form is considered feasible, provided that (a) the test product contains only excipients present also in IR solid oral drug products containing ketoprofen, which are approved in International Conference on Harmonisation or associated countries, for instance, as presented in this paper; (b) both the test drug product and the comparator dissolve 85% in 30 min or less in pH 6.8 buffer; and (c) test product and comparator show dissolution profile similarity in pH 1.2, 4.5, and 6.8. When one or more of these conditions are not fulfilled, BE should be established *in vivo*. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci

Keywords: ketoprofen; absorption; Biopharmaceutics Classification System (BCS); permeability; solubility; dissolution; regulatory science

速释固体口服制剂生物等效性豁免专题：布洛芬

作者：H. POTTHAST,¹J.B. DRESSMAN,² H.E. JUNGINGER,³ K.K.

MIDHA,⁴ H.OESER,⁵ V.P. SHAH,⁶ H. VOGELPOEL,⁷ D.M.BARENDs⁷

作者单位：

¹Federal Institute for Drugs and Medical Devices

(BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, Bonn, Germany

2Institut für Pharmazeutische Technologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main, Germany

3Center for Drug Research, Leiden University, Division of Pharmaceutical Technology,
Leiden, The Netherlands

4University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada

5Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany

6Center of Drug Evaluation and Research, US Food and Drug
Administration, Rockville, Maryland

7RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The
Netherlands

2005年1月26日接收; 2005年6月8日修订; 2005年6月14日接受

刊载于2008年8月27日 Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/jps.20444

摘要: 本文是关于布洛芬生物药剂学分类系统 (BCS) 相关性质的文献综述。布洛芬 BCS 分类为 II 类。组成和/或生产工艺的不同可能对吸收速率有影响, 但对吸收程度没有影响; 这种差别可通过体外溶出试验比较检测。鉴于布洛芬的治疗效果, 布洛芬是宽治疗指数药物, 药代动力学性质不复杂, 速释布洛芬口服固体制剂的生物等效性试验豁免可根据以下条件科学判断: 测试制剂仅含有该文所提辅料且为常规用量, 制剂在 pH 6.8 介质中为快速释放 (30 min 或更短时间溶出 85%), 测试制剂与参比制剂在 pH 1.2、4.5 和 6.8 介质中溶出曲线相似。©2005 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci* 94:2121-2131, 2005。

关键词: 吸收, 生物药剂学分类系统 (BCS), 布洛芬, 渗透性, 溶解性。

介绍

本专题提供了布洛芬与生物药剂学分类系统（BCS）相关性质的文献数据综述。该系列专题的目的、范围和工作程序先前已讨论。¹简而言之，目的在于评价布洛芬可获得的文献数据，并得出含布洛芬的速释（IR）固体口服制剂能否豁免生物等效性试验的结论，考虑生物药剂学观点和公众健康风险两方面。

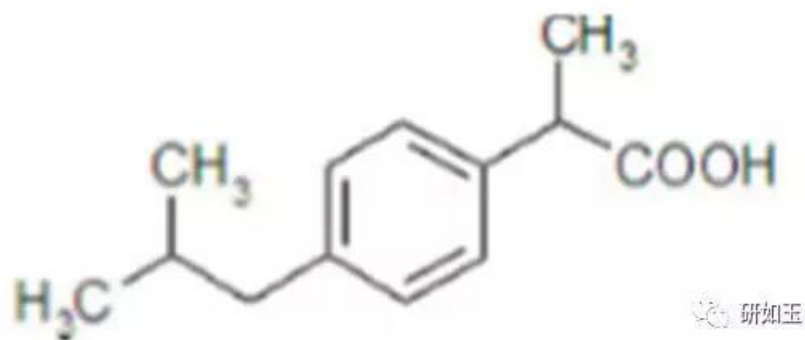


图 1、布洛芬结构式

文献数据

一般特性

布洛芬化学名称为（RS）-2-(4-异丁基-苯基)丙酸，其结构式见图 1。布洛芬通常为消旋体，但在某些国家²上市了含有 S (+) -异构体（右旋布洛芬），如芬兰（FI）³。布洛芬大多以游离酸形式给药，但也有不同的盐、酯和其他复合物使用。包括赖氨酸、钠盐、愈创木酚、吡哆醇酯、异丁醇胺和葡甲胺衍生物。在本专题中，除特别说明外，布洛芬指消旋体、游离酸形式。

适应症、副作用和治疗指数

布洛芬是一种众所周知和广泛使用的非甾体抗炎药（NSAID）。该消旋化合物为非选择性环氧酶（COX）-抑制剂⁴⁻⁶。S (+) -异构体是选择性 COX-1 抑制剂，而 R (-) -布洛芬几乎没有药理活性⁵。消旋体布洛芬和 S (+) -异构体主要用于治疗下述原因引起的中重度疼痛：痛经、头痛、偏头痛、术后疼痛和牙痛，以及脊柱炎、骨关节炎、类风湿性关节炎和软组织疾病。布洛芬还具有解热作用⁴⁻⁶。布洛芬被认为是目前可获得的最安全的 NSAIDs。

理化性质

溶解度

布洛芬的溶解度数据见表 1。文献数据为 20°C 或室温测定^{7,8}。BCS 分类要求溶解度数据在 37°C 实验测定, 每个介质平行三份。布洛芬混悬于介质中, 37°C 搅拌 24h, 然后停止搅拌继续放置 24h。在每种情况下, 在锥形瓶底部观察到沉淀。UV 法测定上层澄清饱和液中布洛芬浓度。结果见表 1。

Gosh 等⁹报道了在 pH2.0 中的最小溶解度。但是, 该最小溶解度没有其他研究者报道, 且与分子结构不符。R (-) 和 S (+) 异构体在 pH1.5 的溶解度 (9.5mg/100ml) 比消旋体的溶解度 (4.6mg/100ml) 更高⁷。与 β -环糊精的络合物可改善润湿性和即时溶解度^{10, 11}。

表 1、布洛芬在 20°C 和 37°C (mg/ml) 的溶解度数据, 及两种规格的布洛芬在 37°C 剂量/溶解度比值

pH	20°C			37°C		
	Higgins 等 ⁷	Stippler ⁸	计算 ⁷	实验	剂量/溶解度比值	
					400mg	800mg
1	<0.1		0.027	0.038	10526 ^a	21053 ^a
1.2		0.037				
2			0.027			
3	<0.1		0.028	0.043	9302 ^a	18605 ^a
4	<0.1		0.037			
4.5				0.084	4762 ^a	954 ^a
5			0.13			

5.5		0.0894		0.685	584 ^a	1168 ^a
6	1.0		1.1			
6.8		2.472		3.37	119	237
7			10			
7.2		4.52				
7.4				3.44	116	233
8	>100		80			

^a 剂量/溶解度比值限度范围 < 250ml

晶型

布洛芬未表现出多晶型。但是，布洛芬可能具有轻微的晶格修饰倾向，这可能会影响其溶出行为⁷。

分配系数

计算辛醇-水中的分布系数⁷，在 pH1、4、6 和 7 中 $\log D$ 分别为 3.7、3.6、2.1 和 1.2。其他研究者使用不同的方法，基于原子对亲脂性的贡献，证实 $\log P$ (n-辛醇/水) 和 $C\log P$ 值分别为 3.68 和 3.14；使用相同方法，高渗透性标准物美托洛尔的 $\log P$ 和 $C\log P$ 分别为 1.72 和 1.35¹²。

pKa

布洛芬的 pK_a 在范围 4.5~4.6⁷。

上市制剂的剂型规格

德国 (DE) 授权上市的布洛芬 IR 固体口服制剂规格从 200mg 至 800mg¹³。WHO 基本药物目录收录 200 和 400mg 规格¹⁴。

药代动力学性质

吸收和渗透性

布洛芬口服给药后，在 1~2h 内最大血浆浓度，绝对生物利用度 (BA) 大约 100%⁶。抗酸剂，如氢氧化镁，能够改变胃肠道 (GI) 的 pH 值，可加速药物吸收速率。但是，吸收程度以 AUC_{0-8} 表示，不受影响¹⁵。另外，布洛芬与氢氧化铝胶囊同时使用，其吸收比与碳酸钠胶囊同用时要慢。观察到溶出参数和体内结果的相关性，这反映了吸收速率，但在 AUC 值没有发现不同¹⁶。食物摄入也影响布洛芬的吸收速率，可能是由于食物影响胃中的 pH 升高，从而导致布洛芬在体内的早期溶出¹⁷。

迅速而完全的吸收表明布洛芬透过胃肠道膜的高渗透性^{2, 4, 6, 18, 19}。在人体中持续释放产物的闪烁 (scintigraphic) 研究表明，口服给药后，布洛芬在整个胃肠道有吸收，再次支持高渗透性结论¹⁹。也有报道布洛芬肠溶包衣微囊作为口服混悬液服用后吸收迅速而完全²⁰。

与其他 NSAIDs 相似，在大鼠中观察到布洛芬及其对映体的高渗透性；因为 NSAID 促进其自身的运输，观察到 GI 通透性增加^{21, 22}。这一观察结果可能解释了口服高剂量或长期口服使用布洛芬后 GI 的副作用和 GI 膜的损伤。

在 Caco-2 细胞培养物中也观察到布洛芬及其对映异构体的高渗透性。在放射性标记的 Caco-2 细胞培养研究中，布洛芬和普萘洛尔的 P_{app} 分别为 53×10^{-6} 和 $27.5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ²³。

药代动力学

已有报道，布洛芬在剂量范围 200~400mg 内呈线性药代动力学²⁴。当剂量高于 400mg 时为非线性，这可能是由于吸收减少导致的血浆蛋白结合改变^{25, 26}。也有关于 S (+) -布洛芬在剂量范围 200~600mg 呈线性的报道²⁷。布洛芬广泛的与血浆蛋白结合 (>99%)^{26, 28}。R (-) -布洛芬是 S (-) -布洛芬的系统单向反转，后者是主要药代动力学活性成分^{29, 30}。除了 R (-) -广泛的异构体代谢物反转为活性的 S (-) -布洛芬，尚未发现其他具有药理活性的代谢物³¹。肝生物转化生成两个非活性代谢物：和 (+) -2, 4' - (2-羧基) 苯丙酸，这两个代谢物可以游离或结合形式从尿中排泄^{4, 6}。布洛芬及其代谢物在尿中的总排泄率约为给药剂量的 70%~90%。24h 内尿中

未检测到布洛芬原形排出^{5,6}。约给药量的 10% 经粪便排出。多次给药后布洛芬及其代谢物均不发生累积⁶。

制剂性能

在 10 例健康志愿者中以随机交叉研究比较了两种布洛芬制剂的药代动力学性质。两种布洛芬制剂的布洛芬血浆峰浓度不同，但不具有统计学意义³²。Ghosh 等使用篮法研究了不同粘合剂对布洛芬制剂体外溶出速率的影响。以 0.1N 盐酸和含有不同浓度十二烷基硫酸钠的 0.1N 盐酸溶液为溶出介质。含交联聚维酮的制剂体外溶出最快，但未进行体内药代动力学研究。在另一项研究中，比较了软胶囊、薄膜衣片和泡腾片制备溶液的药代动力学性质。服用软胶囊吸收最快，溶液和薄膜衣片的吸收半衰期更长、血浆峰浓度更低、 T_{max} 更大，但在该项研究中，三个产品的 AUC 是相似的³³。另一项研究中，研究了含羟丙基纤维素和明胶的布洛芬胶囊体外和体内现象。同样的，未发现吸收程度有区别，但在空腹状态，明胶胶囊的体内吸收延迟时间要更短。餐后研究未发现有不同，推测进食后胃排空延迟，产生正常化效应。体内延迟时间更短，在体外溶出浆法、50rpm、pH7.2 磷酸盐缓冲液或 pH7.2 TRIS 缓冲液中较好的反应。

在德国、芬兰和荷兰上市的 IR 固体口服制剂中使用辅料情况见表 2。布洛芬上市剂型还有软胶囊，但辅料使用情况未列出。在先前的专论中，固体口服制剂持有人指该药物已成功通过体内生物等效性 (BE) 实验¹。然而，对于在德国具有 MA 的布洛芬药物产品，不是这样的。由于其广泛的治疗指数和非关键的治疗用途，1998 年德国监管委员会将布洛芬归属于不需要进行体内 BE 检测的活性药物³⁵。在芬兰和荷兰，也可能不需要进行体内 BE 实验就授予上市许可。因此，这些上市许可意味着临床安全和有效，但并不一定在吸收速度上生物等效，而布洛芬吸收速度的差异并不影响德国、芬兰和荷兰监管当局批准其产品上市。尽管软胶囊的吸收比片剂更快，从产品的特性概要 (smPC) 中可以看出，监管当局可以同时授权软胶囊和片剂上市。

溶出

在当前 USP27 专论中，溶出度采用浆法，50rpm，介质为 pH7.2 磷酸盐缓冲液 900ml，限度为 60min 不低于 80% (Q)³⁶。大量德国上市的 IR 药物，显示出更快速的溶出，使用相同的溶

出介质、更剧烈的转速 75rpm；在某些产品中仍可观察到不同³⁷。在上述实验条件下，几乎所有产品都符合 BCS 分类指导原则中的快速溶出标准——30min，大于 85%^{38, 39}。

表 2、在德国 (DE)、芬兰 (FI) 和荷兰 (NL) 已批准上市的布洛芬 IR 固体口服制剂^b用到的

辅料^a情况

阿拉伯胶	DE(1) NL(2-10)
安赛蜜	DE(11)
乙酰单酸甘油乙酯	DE(1)
海藻酸	DE(12,13) NL(14,15)
氢氧化铝	DE(16-18)
蜂蜡	NL(3-6,8-10)
山嵛酸钙	DE(19)
碳酸钙	NL(3-6,8-10,20-25)
硫酸钙	DE(1)
羧甲基纤维素钠	DE(1,12,13,26-36) NL(2,7,25,37)
红色酸性染料	NL(38)
巴西棕榈蜡	DE(1,12,13) NL(3-6,8-10,14,15,20-24)
角叉菜	DE(39)
蓖麻油	DE(40)

纤维素	DE(11-13,18,19,26,28-36,39,41-60) NL(6,14,15,38,61-70) FI(71-79)
丙烯酸酯, 甲基丙烯酸酯共聚物	DE (31, 80)
共聚维酮	DE(12,13,81,82) NL(14)
交联羧甲基纤维素钠	DE(11,19,31,39,47-50,56,58,83-89) NL(2,6-8,38,61,65-70,90,91) FI(71-73,75-79,92,93)
交联聚维酮	DE (11)
葡萄糖	NL(90)
二甲基硅油	DE (18)
赤藓红	DE(16-18,94-96) NL(3-6,8-10,20-22,25,37,61,63,64,66-70,97-101)
乙基纤维素	DE(82)
明胶	DE(56) NL(14,15,25) FI(73,77)
葡萄糖 (液体)	DE(59,60)
甘油	FI(72,73,76-78)
羟乙基纤维素	DE(40)
羟丙基纤维素	DE(38,55) NL(38,62,64)
羟丙甲纤维素	DE(11,16-19,26-30,32-36,41-58,80,83-89,94-96,102-119) NL(37,38,61-70,91,97-101,120) FI(71-7

	9,92,93)
靛蓝	NL(97,101)
氧化铁红	DE(26,36,44,84,86,89,106) NL(23,61,91) FI(92,93)
高岭土	DE(59,60)
乳糖	DE(11,19,26,28,30,31,33,42,43,45,46,48,49,53,56) NL(3-5,8-10,25,61,65-70,97,101) FI(71,73,75,77, 79)
乳果糖	DE(121)
卵磷脂	NL(61,91)
聚乙二醇	DE(11,16-18,26-35,40-55,57-60,80,83-89,94-96, 102-119) NL(2,7,20-25,37,38,62,64,91,97,98,100,1 01) FI(73,74,77,79,92,93)
聚乙二醇丙三醇蓖麻醇 酸酯	NL(6)
硬脂酸镁	DE(12,13,16,17,26-36,39,40,47-51,54,55,59,60,80, 82,94-96,102-119,121) NL(3-6,8-10,14,15,25,37, 61,62,64-70,90,97,101,120) FI(71-79)
玉米淀粉	DE(1,12,13,16-18,26-30,32-36,39,40,47-51,54,57, 58,80,83-87,94-96,102- 114,116-119,121) NL(3- 5,8-10,14,15,20-25,37,63,65-70,91,97-101) FI(79)
预胶化玉米淀粉	DE(1,88,89) NL(8,63,97,98) FI(74)

麦芽糊精	DE(39)
甲基纤维素	NL(3-5,9,10)
蒙脱石蜡	DE(59,60)
聚葡萄糖	FI(74)
聚山梨酯	NL(20-22,24)
聚山梨酯 80	DE(51,109,110) NL(23) FI(72,73,76-78)
聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯	NL(3-5,10)
马铃薯淀粉	DE(110) FI(75)
马铃薯淀粉(乙酰化)	NL(23)
马铃薯淀粉(氧化和乙酰化)	NL(20-22,24)
聚维酮	DE(1,11-13,51,57-60,104,105,116) NL(15,20-25,120)
丙二醇	DE(36,39,56) NL(63) FI(75)
喹啉黄	NL(97,101)
虫胶	DE(1) NL(3,4,6,61,91)
二氧化硅	DE(1,11-13,26,28-36,39-41,44,47-52,54-60,83-89,104,105,109-111,116,117,121) NL(2-4,6,7,14,15,20-25,38,61-70,90,91,97-101) FI(71-79,92,93)
醋酸钠	NL(61)

苯甲酸钠	DE(1) NL(3-6,8-10)
枸橼酸钠	NL (2, 7)
十二烷基硫酸钠	NL(7,38,61,91,97,101) FI(71,74)
硬脂酰醇富马酸钠	DE(11)
淀粉	DE (36)
预胶化淀粉	NL(6,20-24,91,99-101) FI(72,76,78,93)
硬脂酸	DE(1,26,28-31,33-36,41,46-50,52-54,57,83-85,87-89) NL(2,5,7,10,20-24,63,91,98-100) FI(74,92,93)
硬脂酸棕榈酸	DE(32,42-45,86)
蔗糖	DE(1,12,13,59,60) NL(2-10,14,15,20-25) FI(72,73,76-78)
滑石粉	DE(12,13,18,27-35,40-54,57-59,80,81,95,102,103,106,109-111,117,121) NL(2-10,14,15,20-25,38,61,63,91,97-101,120) FI(71,75)
二氧化钛	DE(1,11-13,16-18,26-36,40-54,56-60,70,80,81,83,85-89,94-96,102-106,109-111,115-117) NL(2-10,14,15,20-24,37,38,61,63,64,66-70,91,97-101,120) FI(71-74,77,78,92,93)
三醋酸甘油酯	DE(11,65,66) NL(67-70)

1. Migra "nin 400 mg Ibuprofen Dragees.

2. Nurofen 200 mg/400 mg tablet, omhuldetabletten 200/400 mg.
3. Ibuprofen Sandoz 200 mg, dragees 200 mg.
4. Ibuprofen Sandoz dragee 200 mg/400 mg, omhuldetabletten 200 mg/400 mg.
5. Ibuprofen Dagra 200 mg, omhuldetabletten.
6. Ibuprofen 200 mg/400 mg Katwijk, dragees.
7. Nurofen 200 mg tablet ovaal, omhuldetabletten 200 mg.
8. Ibuprofen 400 mg, dragees (MA holder: KatwijkFarma).
9. Ibuprofen 200 mg/400 mg, dragees (MA holder: Delphi).
10. Actifen 400 mg, omhuldetabletten 400 mg.
11. Ibumerck1 400 mg/600 mg/800 mg Filmtabletten.
12. Aktren1 Dragees.
13. Dolgit1 200 mg/400 mg/600 mg u'berzogeneTabletten.
14. Femapirin, dragees 200 mg.
15. Actifen 200 mg, omhuldetabletten 200 mg.
16. Ibuprofen 400 mg medphanoFilmtabletten.
17. Ibuprofen-mp 600 mg Filmtabletten.
18. Optalidon1 200 mg Filmtabletten.
19. ibuTAD1 akutTabletten.
20. Ibuprofen 200 mg/400 mg PCH, omhuldetabletten.
21. Ibuprofen dragees 200 mg SamenwerkendeApothekers, omhuldetabletten.
22. Sterke Ibuprofen dragees 400 mg SamenwerkendeApothekers, omhuldetabletten.
23. Advil, dragees 200 mg.
24. Ibuprofen 200 mg/400 mg, omhuldetabletten (MA holder: Pharmachemie).
25. Ibuprofen, dragees 200 mg/400 mg (MA holder: Lagap BNL).
26. Aktren1 Forte Filmtabletten.
27. Contraneural1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
28. Ibu 400-1 A Pharma Filmtabletten.
29. Ibu 600/800-1 A Pharma Filmtabletten.
30. Ibu 400 akut-1 A Pharma Filmtabletten.
31. Ibu Eu Rho1 400 mg Filmtabletten.
32. IbuHEXAL1 400 mg/600 mg/800 mg Filmtabletten.
33. IbuHEXAL1 akut 400 gegenSchmerzenFilmtabletten
34. ibuTAD1 200 mg gegenSchmerzenFilmtabletten.
35. ibuTAD1 400 mg/600 mg/800 mg Filmtabletten.
36. Jenaprofen1 600 mg Filmtabletten.
37. Ibuprofen 600 mg, omhuldetabletten (MA holder: KatwijkFarma).
38. Ibuprofen Dumex 200 mg/400 mg/600 mg, tabletten.
39. Ibuprofen Sandoz1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
40. Jenaprofen1 400 mg Filmtabletten.
41. Dolgit1 800 Filmtabletten.
42. DOLO-PUREN1 400 T Filmtabletten.
43. DOLO-PUREN1 600 Filmtabletten.
44. DOLO-PUREN1 forte Filmtabletten.
45. dolo sanol1 200 mg/400 mg Filmtabletten.

46. Ibu-acis1 600 mg Filmtabletten.
47. Ibubeta1 200 akutFilmtabletten.
48. Ibubeta1 400 akutFilmtabletten.
49. Ibubeta1 400 akutFilmtabletten.
50. Ibubeta1 600 mg/800 mg Filmtabletten.
51. Ibuflam 800 mg Lichtenstein Filmtabletten.
52. Ibu KD1 800 Filmtabletten.
53. Ibuprofen Klinge1 400/600 Filmtabletten.
54. IbuHEXAL1 akut 200 gegenSchmerzenFilmtabletten.
55. Ibuprofen PB 400 mg Filmtabletten.
56. Kontagripp Sandoz1 200 mg Filmtabletten.
57. Parsal1 600 Filmtabletten.
58. Tabalon1 Filmtabletten.
59. Urem1 Dragees.
60. Urem1 forte Dragees.
61. Brufen 400 mg/600 mg, tabletten 400 mg/600 mg.
62. Ibuprofen 200 mg/400 mg/800 mg PCH, omhuldetabletten 200 mg/400 mg/800 mg.
63. Ibuprofen Gf 600 mg, omhuldetabletten.
64. Ibuprofen Sandoz 200 mg/400 mg, tabletten 200 mg/400 mg.
65. Ibuprofen 200 mg, tabletten (MA holder: Sanofi-Synthelabo).
66. Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg, tabletten (MA holder: GenRx).
67. Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg, tabletten 200 mg/400 mg/600 mg.
68. Ibuprofen 200 mg Hexal, omhuldetabletten/Ibuprofen 400 mg/600 mg, tabletten.
69. Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg FLX, tabletten.
70. Ibuprofen Merck 200 mg/400 mg/600 mg, omhuldetabletten.
71. Brufen1 400 mg/600 mg tabletti.
72. Burana 200 mg/400 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
73. Burana 600 mg/800 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
74. IBUMAX1 400 mg/600 mg kalvopa "a "llysteinentabletti.
75. IBUMETIN1 400 mg/600 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
76. Ibusal 200 mg/400 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
77. Ibusal 600 mg/800 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
78. Ibutabs 400 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
79. Solpaflex 400 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
80. Ibu Eu Rho1 200 Filmtabletten.
81. ibu-Attritin, 400 mg Dragees.
82. ibu-Attritin forte, 600 mg Filmtabletten.
83. Ibu 200 mg AbZFilmtabletten.
84. Ibu 400 mg/600 mg/800 mg AbZFilmtabletten.
85. ibuprofen 200 von ctFilmtabletten.
86. ibuprof 200/400/600/800 von ctFilmtabletten.
87. IBU-ratiopharm1 200 akut/400 akutSchmerztablettenFilmtabletten.
88. Ibu-ratiopharm1 400 akutFilmtabletten.
89. Ibu-ratiopharm1 600 akut/800 akutFilmtabletten.

90. Ibuprofen Chefaro 200 mg, tabletten.
91. Advil Ovaal 400 mg, filmomhuldetabletten 400 mg.
92. Ibuprofen-ratiopharm 200 mg/400 mg/600 mg/800 mg kalvopa "a "llysteinetabletti.
93. Ibusin 200 mg/400 mg/600 mg/800 mg tabletti, kalvopa "a "llysteinen.
94. Ibuprofen PB 600 mg Filmtabletten.
95. Toga1 Ibuprofen 400 mg Filmtabletten.
96. Ibu-Hemopharm 400 mg Filmtabletten.
97. Ibuprofen Gf 400 mg, omhuldetabletten.
98. Ibuprofen 200 mg, omhulde tablet (MA holder: Healthypharm).
99. Ibuprofen CF 200 mg, omhuldetabletten.
100. Ibuprofen CF 400 mg/600 mg, omhuldetabletten.
101. Ibuprofen Gf 200 mg, omhuldetabletten.
102. Dismenol1 N Filmtabletten.
103. Esprenit1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
104. EUDORLIN1 Extra Ibuprofen-SchmerztablettenFilmtabletten 400 mg.
105. EUDORLIN1 Migra "ne Filmtabletten.
106. Gyno-Neuralgin1 Filmtabletten.
107. Ibudolor1 200 mg/400 mg Filmtabletten.
108. Ibudolor1 Migra "ne Filmtabletten.
109. Ibuflam 400 mg Lichtenstein Filmtabletten.
110. Ibuflam 600 mg Lichtenstein Filmtabletten.
111. Ibu KD1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
112. Ibumerck1 200 mg Filmtabletten.
113. Ibuprofen AL 400 mg/600 mg/800 mg Filmtabletten.
114. Ibuprofen STADA1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
115. Ibutop1 Ru"ckenschmerztablettenFilmtabletten.
116. MENSOTON1 gegenRegelschmerzenFilmtabletten.
117. Opturem1 400 mg/600 mg Filmtabletten.
118. Pfeil Zahnschmerz-Tabletten1.
119. Pfeil Zahnschmerz-Tabletten1 forte.
120. Nurofen OmhuldeTabletten 200 mg, omhuldetabletten 200 mg.
121. Dolodoc1 200 mg Filmtabletten.

数据来源: DE: www.rote-liste.de; FI:www.nam.fi; NL: www.cbg-meb.nl.

a 印刷油墨中的辅料未列出。

B 以下未包括在本表中: 以液体形式被患者吞咽的粘膜制剂和剂型: 用溶液填充的软明胶胶囊,

口服冻干物, 可溶性片剂, 泡腾片剂, 可分散片剂, 口服粉剂和口服颗粒剂。含有多于一种 API 的药物也被排除在外。

讨论

溶解度

在 20°C 下的溶解度的几个报告彼此合理地一致，并且也支持我们在 37°C 的实验值，如预期的，高于 20°C 的值。在 37°C 下测定溶解度，在该温度下，*pH* 值低于 *pH* 5.5 时，其剂量/溶解度比值超过 250 ml 的临界值^{38, 39}。因此，布洛芬不溶于酸，因此不符合 BCS 指南的规定^{38, 39}。

吸收和渗透性

布洛芬的生物利用度约 100%，按照当前 BCS 指导原则，为高渗透性^{38, 39}。体内数据和体外数据均支持这一分类。布洛芬在整个胃肠道吸收。*Papp* 超过 $10 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 认为是高渗透性²³。*Caco-2* 的研究结果超过这一数值，符合布洛芬的 *papp* 值比普萘洛尔高；普萘诺尔是 FDA 指导原则推荐的 *Caco-2* 渗透性实验高渗透性参比物质³⁸。

另外，布洛芬的分布系数高于美托洛尔，支持其为高渗透性。在参考研究中，美托洛尔的 95% 在胃肠道吸收，为渗透性参比物质¹²。因此，体外研究结果与体内吸收完全一致。

BCS 分类

根据目前法规，布洛芬为 BCS II 类药物，高渗透性和 *pH* 依赖性溶解度，根据 BCS 要求仅在一定 *pH* 值条件为高溶解度。布洛芬为 BCS II 类，由观察到的体外体外相关性 (IVIVC) 支持，因为 IVIVC 被预测为 BCS II 类药物，其在溶出特征和吸收速率之间具有等级次序⁴⁰。其他研究者也把布洛芬归属为 BCS II 类。一个研究组基于布洛芬在不同的 *pH* 值测得溶解度值分类（使用饱和度法测定）和吸收/渗透性文献数据⁴¹。另一个研究组基于布洛芬在水中溶解度分类（未考虑其 *pH* 依赖性），计算了分配系数；后者显示与人体小肠渗透性相关¹²。

当前 BCS 指导原则允许 BCS I 类药物豁免生物等效性实验^{38, 39}。布洛芬在酸性 *pH* 的溶解度有限，使其不符合当前的生物等效性豁免。但是，当 *pH* 接近中性时，布洛芬的溶解度符合高溶解度：剂量/溶解度的商少于 250ml^{38, 39}。这一 *pH* 与体内吸收部位小肠更接近，因此可能与布洛芬的系统吸收更相关。

因此，布洛芬可能符合新提出的“中间溶解性分类”，酸性或碱性药物在生理相关的 $pH1.2$ 或 6.8 中为高溶解性^{42, 43}。当前的出版物也建议， pH 依赖性溶解度、高渗透性、弱酸性离子化药物，可以分类为 BCS I 类^{44, 45}。Rinaki 等的研究支持这一观点⁴⁶，Rinaki 等强调吸收过程的动力学特征，高渗透性酸性非甾体抗炎药如布洛芬，其高渗透性可促进药物溶解。

药物生物不等效风险和体内 BE 试验的替代技术

文献数据未报到剂型对吸收程度的影响。但是关于吸收速率，并不是所有布洛芬 IR 固体剂型与 MA 都必须是生物等效的，因为制剂中的 pH 调节赋形剂和表面活性剂可能会增加布洛芬的吸收速率。然而，有一些证据表明，这种差异可以通过在区分性 pH 下的体外溶出度测定来检测。研究报道了布洛芬在 $0.1N$ 盐酸中的溶出度，尽管布洛芬在酸性介质中的溶解度低⁹，在极端无沉降条件下的测试能够显示处方间非常小的差异。也可以在 pH 值 7.2 的条件下进行溶出度测定，区分力稍弱的 pH 值，可以预测体内的差异³⁴。在稍低的 pH 条件测定溶出度，如 $pH6.0$ 或 6.5 ，认为比 USP 中的 $pH7.2$ 更具有区分力。

与生物不等效相关的患者风险

在考虑一个药物的生物等效性试验豁免时，其治疗指数也应被考虑^{38, 39}。布洛芬的治疗范围较宽，在 $10\sim50mg/L$ ，毒性浓度 $>100mg/L$ ，没有生命危险适应症^{5, 6}。因此，使用体外方法学作为体内 BE 研究的替代涉及很少的治疗风险。如果产品中仅使用了表 2 中所列辅料，产品准予生物等效性试验豁免对公众健康的风险进一步减少。

结论

布洛芬 IR 固体口服制剂的生物等效性试验豁免应根据以下方面科学判断：

- 制剂在 $pH6.8$ 缓冲液中快速溶出（ $30min$ 或更少时间溶出 85% ）^{38, 39}
-
-
- 测试制剂与参比制剂在 $pH1.2$ 、 4.5 和 6.8 介质中溶出曲线相似^{38, 39}
-
-

测试制剂仅含有表 2 中所列辅料，用量为普通 IR 固体口服制剂常用量。美国上市的制剂中使用量范围可在 FDA 非活性物质数据库中获得⁴⁷。

致谢

感谢 Gert Ensing, RIVM 列出辅料信息。

参考文献

略

——研如玉——



药研人的网上家园

QQ1 群号：185255786 已经满员停止加人

QQ2 群号：555352622 开始接受申请加入目前已经超过 1700 人

申请加群：单位+姓名+电话申请，否则一律拒绝