



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0047379

(51)^{2020.01} A61K 9/28; A61K 9/00; A61K 31/136; (13) B
A61K 31/192

(21) 1-2021-05695

(22) 27/02/2020

(86) PCT/US2020/020112 27/02/2020

(87) WO2020/176736 03/09/2020

(30) 16/287,836 27/02/2019 US

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/01/2022 406A

(73) AFT PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ)

Level 1, 129 Hurstmere Road, PO Box 33-203, Takapuna, Auckland 0740, New Zealand

(72) MURPHY, Maura (US); CALLAHAN, Matt (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) VIÊN NÉN CHỨA ACETAMINOPHEN VÀ IBUPROFEN

(21) 1-2021-05695

(57) Sáng chế đề cập đến dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen hoặc 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen, trong đó ibuprofen có [D50] giữa 1 và 9 μm .

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa acetaminophen và ibuprofen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đối với nhiều thuốc chống viêm không steroid (NSAID), có bằng chứng rằng nồng độ cao, sớm trong huyết tương dẫn đến giảm đau ban đầu tốt hơn, giảm đau tổng thể tốt hơn, giảm đau kéo dài lâu hơn và giảm tỷ lệ tái dùng thuốc. (Moore et al. (2015) *British Journal of Clinical Pharmacology* 80:381). Đối với ibuprofen, sự hấp thụ nhanh hơn có thể dẫn đến nồng độ cực đại trong huyết tương sớm hơn và cao hơn và điều này dẫn đến việc giảm đau bắt đầu sớm hơn và giảm đau tổng thể tốt hơn và kéo dài lâu hơn trong các mô hình đau răng. Hiệu quả của các chế phẩm tác dụng nhanh có thể là đáng kể. Trong một nghiên cứu, 200 mg chế phẩm tác dụng nhanh, muối ibuprofen cho mức giảm đau bằng hoặc tốt hơn 400 mg axit ibuprofen, và có giảm yêu cầu phải dùng thuốc giảm đau bổ sung (Moore et al. (2014) *Pain* 155:14). Có thể biến đổi dược động học của ibuprofen bằng cách làm giảm cỡ hạt đến nhỏ hơn 1000 nm (WO 2010/121328).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được mô tả trong bản mô tả này là dược phẩm dạng đơn vị liều rắn dùng qua đường miệng chứa acetaminophen (325 mg) và ibuprofen (97,5 mg) có nồng độ cực đại trong huyết tương cao hơn đối với ibuprofen so với Maxigesic (325). Cũng được mô tả là dược phẩm dạng đơn vị liều rắn dùng qua đường miệng chứa acetaminophen (500 mg) và ibuprofen (150 mg). Các dạng liều này lần lượt được đề cập đến dưới dạng Rapid Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 500. Sáng chế đề cập đến các dược phẩm này cũng như phương pháp sản xuất và sử dụng các dược phẩm như vậy.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng được mô tả trong bản mô tả này bao gồm ibuprofen (axit tự do) mà hòa tan *in vitro* đặc biệt nhanh. Ảnh hưởng của tốc độ hòa tan *in vitro* gia tăng lên các thông số dược động học là rất khác nhau. Trong trường

hợp của các dạng liều theo sáng chế, sự hòa tan nhanh ibuprofen dẫn đến sản phẩm có C_{max} cao hơn đáng kể đối với ibuprofen. Đáng kể là, ibuprofen trong các dạng liều theo sáng chế có cỡ hạt lớn hơn 1000 nm.

Được mô tả trong bản mô tả này là dạng liều rắn dùng qua đường miệng bao gồm 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen hoặc 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen, trong đó ibuprofen có [D50] giữa 1 và 9 μm .

Theo các phương án khác nhau: ibuprofen có [D10] giữa 1 và 3 μm ; ibuprofen có [D90] giữa 3 và 16 μm ; ibuprofen có [D50] giữa 2 và 8 μm , [D10] giữa 1 và 3 μm và [D90] giữa 4 và 16 μm ; tốc độ hòa tan của ibuprofen ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng là sao cho, khi được thử sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ (cánh khuấy) đặt ở tốc độ quay 50 vòng/phút trong 900 mL dung dịch đệm phosphat 50 mM độ pH 5,8 ở 37 °C, trong đó 80% hoặc lớn hơn (ví dụ, ít nhất 85% đến 95% hoặc 95% đến 100%) ibuprofen hòa tan trong 15 phút hoặc ngắn hơn; dạng liều là viên nén (ví dụ, viên nén được bao); tỷ số [D90] trên [D50] là giữa 4:1 và 1,5:1; tỷ số [D90] trên [D50] là giữa 3:1 và 1,5:1; tỷ số [D50] trên [D10] là giữa 4:1 và 1,5:1; và tỷ số [D50] trên [D10] là giữa 3:1 và 1,5:1.

Trong một số trường hợp, dạng liều được bảo chế bằng quy trình bao gồm nghiền phun thành phần bao gồm 21-23% trọng lượng/trọng lượng ibuprofen và 73-75% trọng lượng/trọng lượng acetaminophen. Trong một số trường hợp, thành phần trải qua nghiền phun còn bao gồm chất hoạt động bề mặt (ví dụ, natri lauryl sulfat).

Cũng được mô tả là phương pháp điều trị chứng đau (ví dụ, chứng đau cấp từ nhẹ đến vừa phải) bao gồm dùng liều 1, 2 hoặc 3 đơn vị dạng liều rắn dùng qua đường miệng bao gồm 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen. Trong một số trường hợp, việc dùng là 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Cũng được mô tả là phương pháp điều trị chứng đau (ví dụ, chứng đau cấp từ nhẹ đến vừa phải) bao gồm dùng liều 1 hoặc 2 đơn vị dạng liều rắn dùng qua đường miệng bao gồm 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen. Trong một số trường hợp, việc dùng là 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Cũng được mô tả là phương pháp bảo chế dược phẩm, bao gồm nghiền phun thành phần bao gồm acetaminophen, ibuprofen và chất hoạt động bề mặt (ví dụ, natri lauryl sulfat), trong đó tỷ số của acetaminophen với ibuprofen là 3:1 (w/w (trọng

lượng/trọng lượng)), trong các điều kiện và trong một thời gian để làm giảm cỡ hạt của ibuprofen đến cỡ hạt trung vị, dựa trên trung bình thể tích, giữa 2 và 8 μm .

Cũng được mô tả là phương pháp bào chế được phẩm, bao gồm nghiền phun thành phần bao gồm acetaminophen, ibuprofen và chất hoạt động bề mặt (ví dụ, natri lauryl sulfat), trong đó tỷ số của acetaminophen với ibuprofen là 3:1 (w/w), trong các điều kiện và trong một thời gian để đạt được cỡ hạt khối trung vị giữa 4 và 15 μm .

Trong một số trường hợp: [D90] của ibuprofen trong Rapid Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 500 là lớn hơn 2 μm (ví dụ, lớn hơn 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 μm) và nhỏ hơn một trong số các trị số sau: 18 μm , 17 μm , 16 μm ; 14 μm , và 13 μm (tốt hơn là 3-17 μm 3-16 μm hoặc 4-15 μm); [D50] của ibuprofen lớn hơn 1 μm , 1,5 μm , 2 μm , 2,5 μm , 3 μm , 3,5 μm , 4 μm , 4,5 μm , 5 μm , 5,5 μm , 6 μm), nhưng nhỏ hơn 12 μm , 10 μm , 9 μm , hoặc 8 μm (tốt hơn là 1-11 μm , 1-10 μm , 2-10 μm , 2-9 μm); [D10] của ibuprofen là nhỏ hơn 7 μm (ví dụ, 6,5, 6, 5,5, 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, hoặc 1,5 μm), nhưng lớn hơn 100 nm; tỷ số [D90] trên [D50] là giữa 4:1 và 2:1; và tỷ số [D50] trên [D10] là giữa 3:1 và 1,5:1 (tất cả các số đo đều dựa trên trung bình thể tích).

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp điều trị chứng đau, ví dụ, chứng đau cấp từ nhẹ đến vừa phải, bao gồm cho bệnh nhân có nhu cầu này dùng liều hữu hiệu điều trị (acetaminophen 975 mg + ibuprofen 292,5 mg) của dạng liều đơn vị Rapid Maxigesic 325 (acetaminophen 325 mg + ibuprofen 97,5 mg/liều đơn vị) lên đến 4 lần mỗi ngày (acetaminophen 3900 mg + ibuprofen 1170 mg/ngày).

Cũng được mô tả trong bản mô tả này là phương pháp điều trị chứng đau, ví dụ, chứng đau cấp từ nhẹ đến vừa phải, bao gồm cho bệnh nhân có nhu cầu này dùng liều hữu hiệu điều trị (acetaminophen 1000 mg + ibuprofen 300 mg) của dạng liều đơn vị Rapid Maxigesic 500 (acetaminophen 500 mg + ibuprofen 150 mg/liều đơn vị) lên đến 4 lần mỗi ngày (acetaminophen 4000 mg + ibuprofen 1200 mg/ngày).

Các chế độ liều bổ sung đối với Rapid Maxigesic 325 bao gồm: 1 liều đơn vị được dùng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày; 2 liều đơn vị được dùng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày; và 3 liều đơn vị được dùng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày. Các chế độ liều bổ sung đối với Rapid Maxigesic 500 bao gồm: 1 liều đơn vị được dùng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày và 2 liều đơn vị được dùng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Tốc độ hòa tan của ibuprofen trong viên nén được bao chứa 97,5 mg ibuprofen là sao cho khi được thử trong 900 mL dung dịch đệm phosphat độ pH 5,8 (50mM) sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ ở 50 vòng/phút và 37°C, là sao cho ít nhất 75%, 80% hoặc 85% ibuprofen hòa tan trong 15 phút hoặc ngắn hơn (ví dụ, 14 phút hoặc nhỏ hơn, 13 phút hoặc nhỏ hơn, ví dụ, 85% có thể hòa tan trong 15 phút). Ví dụ, ít nhất 85% có thể hòa tan trong 12-19 phút.

Tốc độ hòa tan ibuprofen trong viên nén được bao chứa 150 mg ibuprofen là sao cho khi được thử trong 900 mL dung dịch đệm phosphat độ pH 5,8 (50mM) sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ ở 50 vòng/phút và 37°C, là sao cho ít nhất 75%, 80% hoặc 85% ibuprofen hòa tan trong 15 phút hoặc ngắn hơn (ví dụ, 14 phút hoặc nhỏ hơn, 13 phút hoặc nhỏ hơn, ví dụ, 85% có thể hòa tan trong 15 phút). Ví dụ, ít nhất 85% có thể hòa tan trong 12-19 phút.

Dạng liều có thể bao gồm các tá dược khác nhau. Ví dụ, dạng liều có thể bao gồm một hoặc nhiều: chất pha loãng, chất làm trơn, chất gây rã, chất liên kết và chất thấm ướt. Ví dụ, dạng liều có thể bao gồm một hoặc nhiều: magie stearat, povidon, lactoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hypromeloza, natri tinh bột glycolat, natri tinh bột fumarat, natri lauryl sulfat, và croscarmeloza natri. Viên nén có thể là không được bao hoặc, tốt hơn là, được bao bằng chất bao thích hợp.

Thiết bị nghiền khô được sử dụng tốt hơn là máy nghiền phun (ví dụ, máy nghiền phun xoắn ốc).

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bước kết hợp các thành phần bao gồm ibuprofen và acetaminophen điều chế được bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc thành phần như được mô tả trong bản mô tả này, cùng với một trong số chất pha loãng, chất làm trơn, tá dược, chất gây rã, và chất thấm ướt, để tạo ra dạng liều rắn được dụng.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khoảng trị số (ví dụ, cỡ, nồng độ v.v.). Khoảng trị số sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các trị số nằm trong khoảng, bao gồm các trị số xác định khoảng, và các trị số liền kề khoảng mà dẫn đến kết quả giống hoặc căn bản giống với các trị số ngay cạnh trị số đó mà xác định giới hạn cho khoảng.

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, từ “bao gồm” hoặc các biến đổi, như “gồm” hoặc “gồm có” sẽ được hiểu là chỉ việc bao gồm số nguyên hoặc nhóm số nguyên được nêu, nhưng không loại trừ các số nguyên hoặc nhóm số nguyên khác bất kỳ. Cũng lưu ý rằng trong bản mô tả này, và cụ thể là trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như “gồm”, “chứa” và dạng tương tự có thể có nghĩa theo luật Patent Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa “bao gồm”, “gồm có”, và dạng tương tự.

“Lượng hữu hiệu điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến phương pháp điều trị và cụ thể là liều lượng thuốc, sẽ có nghĩa rằng liều lượng tạo ra đáp ứng dược lý cụ thể đối với thuốc được dùng ở số đối tượng đáng kể cần điều trị như vậy. Nhấn mạnh rằng “lượng hữu hiệu điều trị,” được dùng cho đối tượng cụ thể trong trường hợp cụ thể không phải lúc nào cũng hữu hiệu trong điều trị các bệnh được mô tả trong bản mô tả này, ngay cả khi liều lượng như vậy được coi là “lượng hữu hiệu điều trị” bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cũng cần hiểu rằng các liều lượng thuốc, trong các trường hợp cụ thể, được đo dưới dạng liều lượng dùng qua đường miệng, hoặc theo nồng độ thuốc khi đo trong máu.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng sáng chế được mô tả trong bản mô tả này là có thể có các biến đổi và các cải biến khác với các biến đổi và các cải biến được mô tả cụ thể. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các biến đổi và các cải biến như vậy. Sáng chế cũng bao gồm tất cả của các bước, các đặc điểm, thành phần và vật liệu được đề cập đến hoặc được chỉ ra trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp và bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp hoặc bất kỳ hai hoặc lớn hơn các bước hoặc các đặc điểm.

Sáng chế không được giới hạn ở phạm vi bởi các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, mà chúng được dự tính chỉ nhằm lấy làm ví dụ. Các sản phẩm, thành phần và phương pháp tương đương về chức năng rõ ràng là nằm trong phạm vi của sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này.

Các khía cạnh và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trên cơ sở xem xét phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được mô tả trong bản mô tả này là các dạng liều rắn dùng qua đường miệng, giải phóng nhanh chứa 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen với nồng độ cực đại trong huyết tương của ibuprofen cao hơn so với dạng liều được đề cập đến là Maxigesic 325. Cũng được mô tả là các dạng liều rắn dùng qua đường miệng, giải phóng nhanh chứa 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen với nồng độ trong huyết tương của ibuprofen cao hơn so với dạng liều được đề cập đến là Maxigesic 500.

Viên nén Maxigesic 325 chứa acetaminophen (325 mg) và ibuprofen (97,5 mg) và viên nén Maxigesic 500 chứa acetaminophen (500 mg) và ibuprofen (150 mg). Cả hai loại viên nén này đều được dùng đơn liều lên đến ba viên nén đối với cường độ thấp hơn và lên đến hai viên nén đối với cường độ cao hơn. Lượng acetaminophen được phân phối đơn liều là tương tự trong cả hai trường hợp lên đến ba viên nén Maxigesic 325: acetaminophen 975mg và ibuprofen 292,5mg hoặc hai viên nén Maxigesic 500: acetaminophen 1000mg và ibuprofen 300mg.

Cỡ hạt

Đối với các phép đo được thực hiện sử dụng nhiều xạ laze, thuật ngữ “cỡ hạt trung vị” được định nghĩa là đường kính hạt trung vị khi xác định dựa trên thể tích hạt hình cầu tương đương. Khi thuật ngữ trung vị được sử dụng, cần hiểu rằng nó mô tả cỡ hạt mà chia tập hợp làm đôi sao cho 50% tập hợp trên cơ sở thể tích là lớn hơn hoặc nhỏ hơn cỡ này. Cỡ hạt trung vị được viết dưới dạng: $[D_{50}]$ hoặc $D_{[50]}$ hoặc $[D50]$, $D50$, $D(0,50)$ hoặc $D[0,5]$ hoặc tương tự. Như được sử dụng trong bản mô tả này $[D_{50}]$ hoặc $D_{[50]}$ hoặc $[D50]$, $D50$, $D(0,50)$ hoặc $D[0,5]$ hoặc tương tự sẽ được lấy để chỉ cỡ hạt trung vị.

Thuật ngữ “Dx của phân bố cỡ hạt” chỉ phân vị thứ x của phân bố dựa trên thể tích hạt hình cầu tương đương; do đó, D_{90} chỉ phân vị thứ 90, D_{95} chỉ phân vị thứ 95, v.v.. Lấy D_{90} làm ví dụ, thuật ngữ này thường có thể được viết dưới dạng $[D_{90}]$ hoặc $D_{[90]}$ hoặc $[D90]$, $D(0,90)$ hoặc $D[0,9]$ hoặc tương tự. Liên quan đến cỡ hạt trung vị và Dx, chữ viết hoa D hoặc chữ viết thường d có thể thay thế cho nhau và có nghĩa như nhau.

Thuật ngữ “D(3,2)” là được đề cập đến dưới dạng cỡ hạt trung bình trên cơ sở diện tích hay còn gọi là đường kính Sauter; thuật ngữ “D(4,3)” là được đề cập đến cỡ

hạt trung bình trên cơ sở thể tích. Mô tả chi tiết về cách tính các trị số này là đã biết trong lĩnh vực này và có thể được tìm thấy trong, ví dụ, ISO 9276-2:2014(E).

Đối với nhiều vật liệu dùng cho các phương pháp theo sáng chế, cỡ hạt có thể dễ dàng đo được. Khi hoạt chất có độ tan trong nước kém và chất nền mà nó được nghiền trong đó có độ tan trong nước tốt, bột có thể đơn giản là được phân tán trong dung môi nước. Trong trường hợp này, chất nền hòa tan cho phép hoạt chất được phân tán trong dung môi. Tiếp theo, cỡ hạt này trong huyền phù có thể được đo bằng nhiễu xạ ánh sáng laser.

Dược phẩm

Dược phẩm của sáng chế có thể bao gồm chất dược dụng, tùy ý cùng với chất nền nghiền hoặc ít nhất một phần của chất nền nghiền, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, cũng như các chất khác được sử dụng phổ biến trong điều chế thành phần dược dụng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, lớp bao, các chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thụ, và dạng tương tự mà tương thích về mặt sinh lý.

Chất mang dược dụng theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều ví dụ sau:

- (1) chất hoạt động bề mặt và polyme bao gồm, nhưng không giới hạn ở polyetylen glycol (PEG), polyvinylpyrrolidon (PVP), natri lauryl sulfat, rượu polyvinyl, crospovidon, copolyme polyvinylpyrrolidon- polyvinylacrylat, dẫn xuất xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyletyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, polyacrylat và polymetacrylat, ure, đường, polyol, và polyme của chúng, chất nhũ hóa, gồm đường, tinh bột, axit hữu cơ và muối của chúng, vinyl pyrrolidon và vinyl axetat
- (2) chất liên kết như các xenluloza và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể, povidon; và hoặc
- (3) chất độn như lactoza monohydrat, lactoza khan, xenluloza vi tinh thể và các tinh bột khác nhau; và hoặc

(4) chất làm trơn như keo silicon dioxit, bột talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat; và/hoặc

(5) chất làm ngọt như chất làm ngọt tự nhiên hoặc nhân tạo bất kỳ bao gồm sucroza, xylitol, natri sacarin, xyclamat, aspartam, và axesulfam K; và/hoặc

(6) chất điều vị; và/hoặc

(7) chất bảo quản như kali sorbat, metylparaben, propylparaben, axit benzoic và muối của nó, các este khác của axit parahydroxybenzoic như butylparaben, rượu như rượu etylic hoặc rượu benzylic, các hóa chất phenol như phenol, hoặc các hợp chất bậc bốn như benzalkoni clorua; và/hoặc

(8) chất đệm; và/hoặc

(9) Chất pha loãng như chất độn trợ dược dụng, như xenluloza vi tinh thể, lactoza, canxi hydro phosphat, sacarit, và/hoặc hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên; và/hoặc

(10) chất thấm ướt như docusat natri, natri lauryl sulfat, phospholipit, poloxame, polysorbat 80, sorbitan este, tricaprylin, glyxeryl monooleat, rượu myristylic và hỗn hợp của chúng; và/hoặc

(11) chất gây rã; như croscarmeloza natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat, và/hoặc

(12) chất gây sủi như cặp axit-bazơ gây sủi như axit hữu cơ (ví dụ, các axit xitric, tartaric, malic, fumaric, adipic, succinic, và alginic và anhydrit và muối của các axit này), hoặc cacbonat (ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri glyxin cacbonat, L-lysin cacbonat, và arginin cacbonat) hoặc bicarbonat (ví dụ, natri bicarbonat hoặc kali bicarbonat); và/hoặc

(13) tá dược dược dụng khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nghiền đĩa và Nghiền phun cải thiện sự hòa tan của Ibuprofen

Nghiền đĩa thành phần dược hoạt tính (API), bất kể khô hoặc ướt, thường diễn ra với sự có mặt của chất nền nghiền, tức là, một hoặc nhiều thành phần phi hoạt tính

mà có thể giúp làm giảm cỡ hạt của API. Ví dụ, trong quy trình nghiền khô, API có thể được nghiền với sự có mặt của lactoza hoặc tá dược thích hợp khác. Quy trình nghiền như vậy có thể được sử dụng để làm giảm cỡ hạt trung vị đến nhỏ hơn 1.000 nm. Do tải lượng thuốc cao cần cho dạng liều theo sáng chế, acetaminophen được sử dụng làm chất nền nghiền cho các nghiền cứu nghiền đĩa được mô tả dưới đây.

Ibuprofen, acetaminophen và natri lauryl sulfat (SLS) được nghiền bằng máy nghiền đĩa sử dụng các điều kiện được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1: Điều kiện nghiền đối với nghiền đĩa

Công thức		Thông số xử lý	
Thành phần	% w/w	Nghiền đĩa	0,5 gallon, 1S
Ibuprofen	22,5%	Tỷ số môi trường: bột	35:1
Acetaminophen (APAP)	75,5%	Tốc độ nghiền	500 vòng/phút
Natri Lauryl Sulfat (SLS)	2,0%	Thời gian nghiền	40 phút
Tổng cộng	100%	hiệu suất	51,8%

Nghiền đĩa (Bảng 1) hỗn hợp gồm acetaminophen, ibuprofen và natri lauryl sulfat trên quy mô 200g đã thành công ở chỗ cỡ hạt trung vị của ibuprofen được giảm đến giới hạn dưới micron (Bảng 2). Ngoài ra, tốc độ hòa tan của ibuprofen trong vật liệu đã nghiền, được nghiền đĩa hoặc được nghiền phun, là nhanh hơn so với tốc độ hòa tan của API không được nghiền (Bảng 3). Tuy nhiên, hiệu suất nghiền đĩa là khá thấp do sự đóng bánh của vật liệu đã nghiền.

Đồng nghiền phun được nghiền cứu dưới dạng phương án thay thế mà có thể gia tăng hiệu suất và cải thiện quy mô. Công thức trong Bảng 1 được xử lý trong máy

nghiên phun 4” với áp suất 100 psig. Như được thể hiện trong Bảng 2, ibuprofen trong công thức được đồng nghiền phun (acetaminophen/ibuprofen/SLS) có cỡ hạt lớn hơn so với ibuprofen được tạo ra bởi nghiền đĩa.

Bảng 2: Cỡ hạt của ibuprofen

	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)
Ibuprofen (nguyên liệu)	24,2	51,3	94,5
Bán thành phẩm được nghiền đĩa	0,282	0,617	2,05
Bán thành phẩm được đồng nghiền phun	1,63	2,73	4,44

Cả hai công thức được nghiền đều có tốc độ hòa tan ibuprofen căn bản nhanh hơn so với công thức không được nghiền, chứng tỏ rằng việc giảm cỡ hạt cải thiện tốc độ hòa tan của ibuprofen. Tuy nhiên, trong khi vật liệu được nghiền đĩa có cỡ hạt ibuprofen nhỏ hơn nhiều so với vật liệu được đồng nghiền phun, tốc độ hòa tan của ibuprofen đối với cả hai vật liệu được nghiền (Bảng 3) là tương tự. Điều này chỉ ra rằng vật liệu được đồng nghiền phun có thể khắc phục được độ tan hạn chế của ibuprofen bởi tốc độ hòa tan, mặc dù trên thực tế cỡ hạt trung vị là lớn hơn 1000 nm.

Bảng 3: Tốc độ hòa tan của ibuprofen trong các công thức bột acetaminophen/ibuprofen

	Trước khi nghiền		Nghiền đĩa		Đồng nghiền phun	
Thời gian (phút)	% ibuprofen Được hòa tan	%RSD n=3	% ibuprofen Được hòa tan	%RSD n=3	% ibuprofen Được hòa tan	%RSD n=3
2	34,4	4,4	82,5	5,5	96,0	1,3
5	49,2	6,6	94,9	1,7	103,0	0,4
10	62,3	7,4	100,1	0,5	103,5	0,4
15	68,3	9,6	103,5	0,8	104,7	1,2
30	73,1	8,8	103,1	0,2	105,6	0,3
45	75,8	6,7	103,3	0,9	104,0	0,3
Vô hạn	91,6	2,1	104,7	1,9	102,9	1,2

Phương pháp

Cỡ hạt

Cỡ hạt được đo trước hết bằng cách phân tán mẫu trong 0,1% HPC, 0,01N HCl và tác động sóng âm trong 1 phút với máy đồng nhất hóa mẫu bằng siêu âm có đầu dò. Mẫu đã tác động sóng âm được thêm vào bộ phận đo mẫu ướt của máy nhiễu xạ ánh sáng laze, được nạp 0,1% HPC trong 0,01N HCl, được khuấy trong 5 phút và tiếp theo mẫu được đo.

Tốc độ hòa tan

Sự hòa tan của các công thức bán thành phẩm dạng bột đã chọn được thử nghiệm sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ, với 900 mL môi trường 50mM có

độ pH 5,8 ở 37°C và tốc độ cánh khuấy là 50 vòng/phút. Bột được thêm vào phía trên của các bình đã nạp môi trường, và các mẫu được thử nghiệm bằng HPLC để thu kết quả.

Ví dụ 2: Đồng nghiền phun cải thiện sự hòa tan của Ibuprofen

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng cần đề xuất phương pháp bào chế dạng liều chứa tải lượng thuốc cao của cả ibuprofen và acetaminophen. Nghiên cứu tiếp tục được nghiên cứu bằng cách sản xuất chế phẩm bột sử dụng hai phương pháp nghiền phun khác nhau, cả hai phương pháp này đều sử dụng công thức trong Bảng 4. Trong quy trình thứ nhất, ibuprofen được nghiền phun một mình và tiếp theo được trộn hợp với acetaminophen, SLS và hydroxypropyl xenluloza. Trong quy trình thứ hai, tất cả bốn thành phần được trộn hợp và tiếp theo được đồng nghiền phun.

Bảng 4: Chế phẩm dùng để so sánh nghiền phun và đồng nghiền phun

Công thức	
Thành phần	% w/w
Ibuprofen	22%
Acetaminophen (APAP)	74%
Natri Lauryl Sulfat (SLS)	2%
Hydroxypropyl xenluloza (HPC)	2%
Tổng cộng	100%

Cỡ hạt của ibuprofen được nghiền phun, bất kể được nghiền phun một mình hoặc được đồng nghiền phun với acetaminophen, SLS và HPC là tương tự, như được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Cỡ hạt của ibuprofen được nghiền phun và đồng nghiền phun

	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)
Ibuprofen được nghiền phun	1,46	2,53	3,97
Ibuprofen được đồng nghiền phun, APAP, SLS, HPC	1,31	2,51	4,32

Bất ngờ phát hiện ra rằng khi ibuprofen được làm giảm cỡ hạt bằng cách đồng nghiền phun với acetaminophen, SLS và hydroxypropyl xenluloza, tốc độ hòa tan được cải thiện so với ibuprofen được làm giảm cỡ hạt bằng nghiền phun khi không có mặt của acetaminophen, SLS và hydroxypropyl xenluloza mặc dù trên thực tế hai phương pháp này đều cho các hạt ibuprofen có cỡ tương tự nhau. Bảng 6 thể hiện số liệu về tốc độ hòa tan của 1) ibuprofen được nghiền phun mà được trộn hợp với acetaminophen, SLS và hydroxypropyl xenluloza sau nghiền phun; và 2) ibuprofen được đồng nghiền phun với acetaminophen, SLS và hydroxypropyl xenluloza.

Có thể thấy rằng từ số liệu hòa tan trong Bảng 6, ibuprofen được đồng nghiền phun với acetaminophen, SLS và HPC được hòa tan hoàn toàn trong vòng 2 phút trong khi ibuprofen được nghiền khi không có mặt của acetaminophen, SLS và HPC cần 10 phút để hòa tan vượt quá 85%. Do đó, sự có mặt của acetaminophen, SLS và HPC trong quá trình nghiền cải thiện tốc độ hòa tan của ibuprofen có cỡ hạt tương tự.

Bảng 6: Số liệu hòa tan đối với ibuprofen được nghiền phun và đồng nghiền phun

	Ibuprofen được nghiền phun tiếp theo được trộn hợp với acetaminophen, SLS, hydroxypropyl xenluloza		Ibuprofen được đồng nghiền phun với acetaminophen, SLS, và hydroxypropyl xenluloza	
Thời gian	% trung bình ibuprofen được hòa tan	%RSD (n=3)	% trung bình ibuprofen được hòa tan	%RSD (n=3)

(phút)				
2	80,0	13,9	100,0	0,6
5	83,1	14,3	104,5	0,4
10	86,8	11,4	104,6	0,6
15	89,6	9,6	104,8	0,7
30	94,2	6,5	104,8	0,7
45	98,4	3,8	104,6	0,6

Cỡ hạt và phương pháp về tốc độ hòa tan là giống như được mô tả trong Ví dụ 1.

Ví dụ 3: Bào chế ví dụ về Viên nén Rapid Maxigesic 325 và Viên nén Rapid Maxigesic 500

Acetaminophen (75,41 % w/w), ibuprofen (22,62 % w/w) và natri lauryl sulfat (1,97 % w/w) được trộn hợp cùng nhau, và vật liệu trộn hợp này được nghiền sử dụng máy nghiền phun xoắn ốc để đạt được cỡ hạt khối đích $Dv_{50} < 4,5$ micron và $Dv_{90} < 14$ micron. Vật liệu trộn hợp đã nghiền (“Thuốc bán thành phẩm” hoặc DPI) tiếp theo được trộn hợp với tá dược và được tạo hạt ướt sử dụng máy trộn cắt tốc độ cao và máy sấy tầng sôi. Hạt được sàng/nghiền, được trộn hợp với chất làm trơn và được nén thành viên nén. Tiếp theo, viên nén được bao màng. Bảng 7 thể hiện công thức của thuốc bán thành phẩm đã nghiền, và các Bảng 8 và 9 thể hiện các công thức viên nén.

Bảng 7: Ví dụ về thuốc bán thành phẩm đối với Rapid Maxigesic 325 và 500

Thành phần	% w/w
Acetaminophen, USP	75,41
Ibuprofen, USP	22,62

Natri Lauryl Sulfat, USP	1,97
	100,00

Bảng 8: Ví dụ về công thức viên nén đối với Rapid Maxigesic (325)

Viên nén Rapid Maxigesic 325 (325mg acetaminophen, 97,5mg ibuprofen)		
Trong hạt	% w/w	mg/viên nén
Thuốc bán thành phẩm • 75,41% APAP • 22,62% Ibuprofen • 1,97% SLS	74,75	431,0
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH101)	9,00	51,9
Lactoza Monohydrat (Lactoza 310)	11,74	67,7
Croscarmeloza Natri (Ac-di-Sol)	2,00	11,5
Povidon (K30)	2,00	11,5
Nước tinh khiết	qs	-
Ngoài hạt		
Magie stearat	0,50	2,9
Tổng cộng lõi viên nén	100,00	576,6
Lớp màng bao		

Opadry II 57U18539, White (hypromeloza, titan dioxit, polydextroza, bột talc, maltodextrin, triglyxerit mạch trung bình)	2,25	13,0
Tổng cộng		593,8mg

Bảng 9: Ví dụ về công thức viên nén đối với Rapid Maxigesic (500)

Viên nén Rapid Maxigesic 500 (500mg acetaminophen, 150mg ibuprofen)		
Trong hạt	% w/w	mg/viên nén
Thuốc bán thành phẩm • 75,41% APAP • 22,62% Ibuprofen • 1,97% SLS	74,75	663,0
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH101)	9,00	79,8
Lactosa Monohydrat (Lactosa 310)	11,74	103,8
Croscarmelloza Natri (Ac-di-Sol)	2,00	17,7
Povidon (K30)	2,00	17,7
Nước tinh khiết	qs	
Ngoài hạt		
Magie stearat	0,50	4,4
Tổng cộng lõi viên nén	100,00	887,0

Lớp màng bao		
Opadry II 57U18539, White (hypromeloza, titan dioxit, polydextroza, bột talc, maltodextrin, triglyxerit mạch trung bình)	2,00	17,7
Tổng cộng		904,7

Cỡ hạt

Một vài lô DPI được phân tích để xác định cỡ hạt của ibuprofen bên trong thuốc bán thành phẩm được đồng nghiền phun. Tất cả thử nghiệm được thực hiện sử dụng nhiễu xạ ánh sáng laze. Để đo cỡ hạt ibuprofen, DPI được phân tán trong môi trường nước mà acetaminophen và SLS có thể hòa tan trong đó (0,1% HPC trong 0,01N HCl), chỉ cho phép ibuprofen ít tan được tạo huyền phù cho thử nghiệm cỡ hạt. Cụ thể, bột được thêm trực tiếp vào buồng mẫu và được khuấy trong 5 phút, tiếp theo thực hiện phép đo mẫu. Kết quả của phân tích này là trong Bảng 10.

Bảng 10: Số liệu cỡ hạt đối với Rapid Maxigesic DPI

	Ibuprofen		
Lô	D₁₀ (µm)	D₅₀ (µm)	D₉₀ (µm)
10-1	2,15	4,19	8,22
10-2	1,67	3,03	5,48
10-3	1,72	3,45	6,95
10-4	2,55	5,26	10,6
10-5	2,35	4,84	9,97
10-6	2,97	6,89	14,3
10-7	3,15	7,30	14,7

Tốc độ hòa tan

Sự hòa tan của các chế phẩm viên nén đã chọn được thử nghiệm sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ, với 900mL môi trường 50mM có độ pH 5,8 ở 37°C và tốc độ cánh khuấy là 50 vòng/phút. Một viên nén được thêm vào mỗi bình đã nạp môi trường, và các mẫu được thử nghiệm bằng HPLC để thu kết quả.

Lớp màng bao là có mặt để hỗ trợ quá trình trương nở, che vị, và tạo cảm quan cho viên thuốc. Lớp màng bao thường cần ít phút để hoà tan, tạo ra thời gian trễ nhỏ trong quá trình hòa tan. Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc so sánh, cả hai viên nén có lõi được bao màng và không được bao màng được nghiên cứu. Các viên nén trong các lô này được bào chế sử dụng các DPI trong Bảng 11. Kết quả của phân tích này được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11: Sự hòa tan của Rapid Maxigesic 325

Ibuprofen hòa tan trong dung dịch đệm độ pH 5,8										
	LÔ 12-A (được bao)		LÔ 12-B (được bao)		LÔ 12-C (không được bao)		LÔ 12-D (không được bao)		LÔ 12-E (không được bao)	
Thời gian	% trung bình	%RSD n=6	% trung bình	%RSD n=6	% trung bình	%RSD n=6	% trung bình	%RSD n=6	% trung bình	%RSD n=6
5	54	18,1	28	28,2	47	10,2	50	9,4	63	7,6
10	94	5,4	78	7,8	80	4,6	87	2,2	95	2,3
15	98	2,4	93	2,5	94	0,3	96	0,9	101	0,9
20	100	1,6	96	1,4	95	1	98	1,6	102	0,7
30	100	1,6	97	0,8	96	0,3	97	1,6	102	0,8
45	101	0,8	98	0,5	96	0,6	97	1,9	102	0,6

Trong nghiên cứu riêng, tốc độ hòa tan của ibuprofen trong hai lô khác nhau của viên nén Rapid Maxigesic 325 (điều chế được như được mô tả trên đây) được so

sánh với tốc độ hòa tan của viên nén Maxigesic 325 (được đo trong dung dịch đệm phosphat độ pH 5,8, như được mô tả trên đây). Kết quả được thể hiện trong Bảng 12. Phép so sánh tương tự được thực hiện đối với các viên nén Rapid Maxigesic 500 và Maxigesic 500. Kết quả được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 12: Sự hòa tan của các viên nén Rapid Maxigesic 325 và Maxigesic 325 trong dung dịch đệm phosphat độ pH 5,8

	Rapid Maxigesic 325 (Lô X)		Rapid Maxigesic 325 (Lô Y)		Maxigesic 325	
Thời gian (phút)	% Ibuprofen được hòa tan	% RSD (n=12)	% Ibuprofen được hòa tan	% RSD (n=12)	% Ibuprofen được hòa tan	% RSD (n=12)
5	57	13,7	81	8,1	42	12,2
10	91	3,0	95	1,6	59	5,6
15	95	2,9	98	1,7	69	5,5
20	97	1,3	99	1,3	77	4,3
30	98	1,2	100	1,0	84	4,5
45	99	1,0	100	1,0	89	3,1
F2	34		28		Tham chiếu	

Bảng 13: Sự hòa tan của các viên nén Maxigesic 500 và Rapid Maxigesic 500 trong dung dịch đệm phosphat độ pH 5,8

	Rapid Maxigesic 500 (Lô Z)		Maxigesic 500	
Thời gian (phút)	% Ibuprofen được hòa tan	% RSD (n=6)	% Ibuprofen được hòa tan	% RSD (n=6)
5	80,8	8,9	42,6	14,5
10	95,6	3,1	65,2	11,3
15	98,1	2,2	72,2	6,9
20	99,7	1,5	77,1	3,3
30	100,8	1,3	83,1	2,7
45	100,8	1,5	88,1	2,2
F2	34		Tham chiếu	

Từ kết quả mô tả trên đây, có thể thấy rằng có thể bào chế các dạng liều rắn dùng qua đường miệng với sự hòa tan của ibuprofen được cải thiện đáng kể, mặc dù ibuprofen có cỡ hạt trung vị (dựa trên trung bình thể tích) lớn hơn 1 micron.

Ví dụ 4: Phân tích dược động học của Rapid Maxigesic 325 so với Maxigesic 325

Một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trong đó C_{max} đối với ibuprofen và C_{max} đối với acetaminophen được đánh giá cả ở trạng thái no và ở trạng thái đói.

Số liệu này được thử nghiệm sử dụng các kiểm định t độc lập, hai đuôi, khoảng tin cậy CI 90%. Các phép so sánh được thực hiện giữa Maxigesic Rapid 325 và Maxigesic 325 ở trạng thái no hoặc đói. Điều này cho phép các khác biệt đáng kể được

phát hiện ở 10% hoặc $P \leq 0,1$. Quy trình nghiên cứu này đã sử dụng CI 90% để tính khác biệt trung bình trong số liệu chuyển dạng log trung bình của acetaminophen và ibuprofen.

Đối với acetaminophen ở trạng thái đói không có khác biệt đáng kể thống kê về Cmax giữa các công thức Bảng 13.

Bảng 13: Cmax của acetaminophen ở trạng thái đói giữa Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 325

Khác biệt giữa các trị số trung bình	-459,1 $\pm$ 1665
Khoảng tin cậy 90%	-3243 đến 2325
Phần trăm khác biệt giữa các trị số trung bình	-2,99%

Đối với ibuprofen ở trạng thái đói, có khác biệt đáng kể thống kê về Cmax giữa các công thức (Bảng 14)

Bảng 14: Cmax của ibuprofen ở trạng thái đói giữa Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 325

Khác biệt giữa các trị số trung bình	-2727 $\pm$ 1443
Khoảng tin cậy 90%	-5138 đến -315,6
Phần trăm khác biệt giữa các trị số trung bình	11,93%

Đây là ưu điểm quan trọng của các dạng liều theo sáng chế do việc định liều khi dạ dày còn rỗng là được khuyến cáo nhằm đạt được sự khởi đầu giảm đau nhanh chóng.

Đối với acetaminophen ở trạng thái no, không có khác biệt đáng kể thống kê về Cmax giữa các công thức (Bảng 15).

Bảng 15: Cmax của acetaminophen ở trạng thái no giữa Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 325

Khác biệt giữa các trị số trung bình	-813,1 ± 996
Khoảng tin cậy 90%	-2478 đến 851,7
Phần trăm khác biệt giữa các trị số trung bình	7,82%

Đối với ibuprofen ở trạng thái no, không có khác biệt đáng kể thống kê về Cmax giữa các công thức, mặc dù sự gia tăng đáng kể vẫn được ghi nhận (Bảng 16)

Bảng 16: Cmax của ibuprofen ở trạng thái no giữa Maxigesic 325 và Rapid Maxigesic 325

Khác biệt giữa các trị số trung bình	2344 ± 1362
Khoảng tin cậy 90%	67,02 đến 4622
Phần trăm khác biệt giữa các trị số trung bình	12,68%

Tóm lại, trong cả hai nghiên cứu, ở trạng thái no và đói, Cmax của ibuprofen trong Maxigesic Rapid (325) cao hơn đáng kể so với Maxigesic (325). Khoảng tin cậy 90% không chồng lấp với 0 cho thấy khác biệt đáng kể giữa các trị số trung bình. Có khác biệt >11% giữa các trị số trung bình ibuprofen, nhất quán với công thức Maxigesic Rapid phân phối nồng độ thuốc ibuprofen với Cmax cao hơn.

Ví dụ 5: Phân tích dược động học của Maxigesic 325.

Phân tích dược động học của công thức Maxigesic 325 được mô tả trên đây được thực hiện trong các điều kiện no và đói. Kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong các Bảng 17-20.

Bảng 17: Trị số PK của ibuprofen đối với Maxigesic Rapid 325 trong điều kiện đói

Thông số dược động học	(N=30)
$C_{\max}$ (ng/ml)	$25579,823 \pm 5996,24$
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/ml)	$91888,7 \pm 24015,73$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/ml)	$95621,9 \pm 28252,68$
$t_{\max}$ (h) *	1,25 (0,25-3,00)
K_{el} (l/h)	$0,3076 \pm 0,06$
$t_{1/2el}$ (h)	$2,35 \pm 0,57$
$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty} \%$	$96,82 \pm 3,22$

Bảng 18: Trị số PK của ibuprofen đối với Maxigesic Rapid 325 trong điều kiện no

Thông số dược động học	(N=30)
$C_{\max}$ (ng/ml)	20834,673 $\pm$ 5506,39
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/ml)	71286,1 $\pm$ 16546,13
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/ml)	73449,6 $\pm$ 17660,44
$t_{\max}$ (h) *	1,25 (0,75 -6,00)
K_{el} (l/h)	0,3222 $\pm$ 0,05
$t_{1/2el}$ (h)	2,19 $\pm$ 0,31
$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty} \%$	97,25 $\pm$ 1,42

Bảng 19: Trị số PK của acetaminophen đối với Maxigesic Rapid 325 trong điều kiện đói

Thông số dược động học	[®] (N=29)
------------------------	---------------------

$C_{\max}$ (ng/ml)	$14877,280 \pm 5969,64$
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/ml)	$44637,6 \pm 11784,46$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/ml)	$47437,2 \pm 13053,06$
$t_{\max}$ (h) *	0,75 (0,25-2,00)
K_{el} (1/h)	$0,2233 \pm 0,05$
$t_{1/2el}$ (h)	$3,25 \pm 0,75$
$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty} \%$	$94,43 \pm 2,54$

Bảng 20: Trị số PK của acetaminophen đối với Maxigesic Rapid 325 trong điều kiện
no

Thông số dược động học	(N=30)
$C_{\max}$ (ng/ml)	$11214,182 \pm 4084,46$
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/ml)	$39826,6 \pm 11211,91$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/ml)	$42381,0 \pm 12086,45$
$t_{\max}$ (h) *	1,25 (0,50-6,00)
K_{el} (l/h)	$0,2303 \pm 0,03$
$t_{1/2el}$ (h)	$3,05 \pm 0,37$
$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty} \%$	$94,16 \pm 2,30$

Các phương án khác

Tất cả các công bố, patent, và đơn patent nêu trong bản mô tả này là được kết hợp vào trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu ở mức độ giống như mỗi công bố hoặc đơn patent độc lập được chỉ ra một cách cụ thể và riêng rẽ là được kết hợp vào bằng cách tham khảo.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả kết hợp với các phương án cụ thể của nó, sẽ hiểu rằng có thể có các cải biến khác nữa và đơn này dự tính bao phủ bất kỳ các biến đổi, sử dụng, hoặc cải biến của sáng chế theo, nói chung, các nguyên tắc của sáng chế và bao gồm các sai khác so với sáng chế mà thuộc thực hành đã biết hoặc thông thường trong lĩnh vực mà sáng chế đề cập đến và có thể được áp dụng cho các dấu hiệu cơ bản trong bản mô tả này trước khi đề cập, và trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các phương án khác là nằm trong yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen hoặc 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen, trong đó ibuprofen có [D50] giữa 2 và 8 μm , trong đó ibuprofen được điều chế bằng phương pháp bao gồm nghiền ibuprofen cùng với acetaminophen và chất hoạt động bề mặt.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó ibuprofen có [D10] giữa 1 và 3 μm .
3. Viên nén theo điểm 1, trong đó ibuprofen có [D90] giữa 3 và 16 μm .
4. Viên nén theo điểm 1, trong đó ibuprofen có [D50] giữa 2 và 8 μm , [D10] giữa 1 và 3 μm và [D90] giữa 4 và 16 μm .
5. Viên nén theo điểm 1, trong đó tốc độ hòa tan của ibuprofen ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng là sao cho, khi được thử sử dụng Thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ (cánh khuấy) đặt ở tốc độ quay 50 vòng/phút trong 900 mL dung dịch đệm phosphat 50 mM độ pH 5,8 ở 37 °C, trong đó 80% hoặc lớn hơn ibuprofen hòa tan trong 15 phút hoặc ngắn hơn.
6. Viên nén theo điểm 5, trong đó ít nhất 85% đến 95% ibuprofen hòa tan trong 15 phút hoặc ngắn hơn.
7. Viên nén theo điểm 5, trong đó ít nhất 95% đến 100% ibuprofen hòa tan trong 10 phút hoặc ngắn hơn.
8. Viên nén theo điểm 1, trong đó nghiền là nghiền khô.
9. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén được bao.
10. Viên nén theo điểm 1, trong đó ibuprofen có tỷ số [D90] trên [D50] là giữa 4:1 và 1,5:1.
11. Viên nén theo điểm 1, trong đó tỷ số [D90] trên [D50] là giữa 3:1 và 1,5:1.
12. Viên nén theo điểm 1, trong đó tỷ số [D50] trên [D10] là giữa 4:1 và 1,5:1.
13. Viên nén theo điểm 1, trong đó tỷ số [D50] trên [D10] là giữa 3:1 và 1,5:1.
14. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này là viên nén được bao.

15. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này được bào chế bằng quy trình bao gồm nghiền thành phần bao gồm 21-23% trọng lượng/trọng lượng ibuprofen và 73-75% trọng lượng/trọng lượng acetaminophen.
16. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 325 mg acetaminophen và 97,5 mg ibuprofen.
17. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 500 mg acetaminophen và 150 mg ibuprofen.
18. Viên nén theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulfat.
19. Viên nén theo điểm 5, trong đó 85% đến 95% ibuprofen hòa tan trong 15 phút.
20. Viên nén theo điểm 5, trong đó 95% đến 100% ibuprofen hòa tan trong 10 phút.