



(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)



1-0024507

(51)⁷ A61K 31/5415

(13) B

(21) 1-2016-04834

(22) 09/06/2015

(86) PCT/US2015/034923 09/06/2015

(87) WO2015/191595 17/12/2015

(30) 62/009,860 09/06/2014 US; 14/675,410 31/03/2015 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/07/2017 352A

(73) ICEUTICA PTY LTD. (AU)

c/o Stone Ridge Ventures, Unit 2, 32 Mumford Place, Balcatta, WA 6021, Australia

(72) BOSCH, H. William (US).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ CHỨA MELOXICAM

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị meloxicam chứa 5mg hoặc 10mg meloxicam mang lại hiệu quả giảm đau và có các tính chất dược động học mong muốn. Dược phẩm dạng liều đơn vị có thể làm giảm đau khi dùng một liều đơn vị cho người bệnh và có tác dụng điều trị chứng đau như đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính ở mức độ tiếp xúc toàn thân tương đối thấp với meloxicam.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa meloxicam, thuốc được bào chế bằng cách sử dụng meloxicam ở dạng hạt và phương pháp điều trị bệnh cho động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng meloxicam với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh theo cách dùng các thuốc này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo ra các hạt meloxicam bằng cách áp dụng các quy trình nghiền khô và các quy trình bào chế thuốc bằng cách xử lý tiếp nguyên liệu mà tạo ra được bằng cách nghiền khô.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) được dùng rộng rãi để điều trị chứng đau, bệnh viêm, và sốt cấp tính và mạn tính. Một vài hoạt chất trong số các hoạt chất thuộc nhóm này bao gồm aspirin, ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacin, celecoxib, và meloxicam. Meloxicam được cấp phép lưu hành lần đầu tiên ở Mỹ vào năm 2000 với tên thương mại Mobic® (do Boehringer Ingelheim cung cấp). Sản phẩm này sẵn có ở dạng viên nén dùng qua đường miệng (liều 7,5mg và liều 15mg) và ở dạng huyền phù dùng qua đường miệng (7,5mg/5ml). Mobic được chỉ định để điều trị bệnh viêm xương khớp mạn tính, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, và bệnh viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên. Liều bắt đầu và liều duy trì được đề xuất là 7,5mg mỗi ngày. Liều tối đa hằng ngày được đề xuất là 15mg mỗi ngày. Trong khi các NSAID có hoạt tính giảm đau, kháng viêm, và hạ sốt đáng kể, chúng còn kèm theo các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến liều lượng như gây thủng và chảy máu dạ dày-ruột, các hiện tượng tim mạch bao gồm chứng nhồi máu cơ tim, và suy thận. Kết quả là, tất cả các sản phẩm NSAID đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA - Food and Drug Administration) cấp phép lưu hành trên thị trường ở Mỹ, kể cả meloxicam, đều có các tuyên bố ghi trên nhãn chỉ dẫn bác sỹ kê đơn sử dụng liều lượng hữu hiệu thấp nhất trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể. Do đó, mong muốn tạo ra các sản phẩm NSAID hữu hiệu để điều trị bệnh với liều lượng thuốc thấp hơn liều lượng hiện có cho người bệnh bị chứng đau cấp tính hoặc mạn tính.

Meloxicam là một thành viên của nhóm axit enol bao gồm các NSAID và về mặt hóa học được gọi là 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamit-1,1-dioxit. Hợp chất này hầu như không tan trong nước. Độ hòa tan kém là vấn đề đáng kể gặp phải trong quá trình phát triển các chế phẩm để dùng trong công nghiệp dược, thẩm mỹ, nông nghiệp và thực phẩm, đặc biệt là các dược phẩm chứa hoạt chất sinh học mà kém hòa tan trong nước ở độ pH sinh lý. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất kém hòa tan có các tính chất dược động học không mong muốn như hòa tan chậm và hấp thụ qua đường miệng chậm hoặc không hoàn toàn từ dải dạ dày-ruột non vào vòng tuần hoàn toàn thân. Ngoài ra, các hoạt chất kém hòa tan có xu hướng không được ưa chuộng hoặc thậm chí không an toàn để dùng qua đường tĩnh mạch do có nguy cơ các hạt hoạt chất phong bế dòng máu qua các mao mạch.

Đã biết rằng tốc độ hòa tan của hạt thuốc sẽ tăng theo diện tích bề mặt. Một cách làm tăng diện tích bề mặt là làm giảm cỡ hạt. Do đó, các phương pháp tạo ra các thuốc đã được phân chia hoặc tạo cỡ nhỏ mịn đã được nghiên cứu với ý định kiểm soát cỡ và khoảng cỡ của các hạt thuốc làm dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị của meloxicam chứa 5mg hoặc 10mg meloxicam mà tạo ra hiệu quả giảm đau và có các tính chất dược động học mong muốn. Dược phẩm dạng liều đơn vị có thể làm giảm đau khi dùng một liều đơn vị cho người bệnh. Dược phẩm dạng liều đơn vị này có tác dụng điều trị chứng đau như chứng đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính ở mức độ tiếp xúc toàn thân tương đối thấp với meloxicam.

Theo một số phương án về dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg nêu trên, một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương (0- ∞) trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương trong khoảng từ 400ng/ml đến 900ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Tmax trung bình trong khoảng từ 1 giờ đến 3 giờ; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra

AUC trung bình trong huyết tương (0- ∞) trong khoảng từ 80% đến 125% của 13610 ng·h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 642 ng/ml.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị rắn của dược phẩm chứa 5mg meloxicam và một hoặc nhiều tá dược được dụng, trong đó các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, trong khoảng từ 100nm đến 5000nm. Trong các trường hợp khác nhau: D(0,9) của các hạt meloxicam nhỏ hơn 3000nm; đường kính trung bình theo trọng số bề mặt (D[3,2]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm; đường kính trung bình theo trọng số thể tích (D[4,3]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm; tốc độ hòa tan của dạng liều đơn vị này là tốc độ sao cho, khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn. Trong các trường hợp khác, tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn. Trong các trường hợp khác nhau: một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 400ng/ml đến 900ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 400ng/ml đến 900ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, đề cập đến AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm

trong khoảng từ 80% đến 125% của 13610ng-h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 642ng/ml.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều rắn đơn vị của dược phẩm chứa 5mg meloxicam, trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 350ng/ml đến 950ng/ml. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều rắn đơn vị của dược phẩm chứa 5mg meloxicam, trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0-∞) nằm trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml. Trong các trường hợp khác nhau của các dạng liều này: các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, nằm trong khoảng từ 100nm đến 5000nm. Trong các trường hợp khác nhau: D(0,9) của các hạt meloxicam là nhỏ hơn 3000nm; đường kính trung bình theo trọng số bề mặt (D[3,2]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm; và đường kính trung bình theo trọng số thể tích (D[4,3]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm.

Theo một số phương án của dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg nêu trên, tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn. Trong các trường hợp khác, tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn.

Theo một số phương án của dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg: tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri

lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; ít nhất 70% meloxicam hòa tan trong thời gian 5 phút.

Theo một số phương án của dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg: Cmax trung bình của một đơn vị nằm trong khoảng từ 80,00% đến 125,00% của Cmax trung bình của các viên nén chứa 7,5mg Mobic, khi một đơn vị được dùng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói; một đơn vị, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm bệnh nhân trưởng thành khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, thì tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) giờ mà nằm trong khoảng từ 60% đến 80% của AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) giờ của các viên nén 7,5mg Mobic, khi một liều được dùng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói; dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang hoặc viên nén; dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang gelatin cứng.

Trong các trường hợp khác nhau: một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 400ng/ml đến 900ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 400ng/ml đến 900ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) mà nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 13610ng-h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương của máu mà nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 642ng/ml.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị chứa 10mg meloxicam. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm

người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương (0-∞) nằm trong khoảng từ 16000h*ng/ml đến 44000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương nằm trong khoảng từ 850ng/ml đến 1750ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Tmax trung bình trong huyết tương nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 3 giờ; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương (0-∞) nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 29.173 ng-h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra Cmax trung bình trong huyết tương nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 1253ng/ml.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị 10mg là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn.

và một hoặc nhiều tá dược được dùng, trong đó các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, nằm trong khoảng từ 100nm đến 5000nm. Trong các trường hợp khác nhau: D(0,9) của các hạt meloxicam là nhỏ hơn 3000nm; đường kính trung bình theo trọng số bề mặt (D[3,2]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm; đường kính trung bình theo trọng số thể tích (D[4,3]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm; tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C±0,5°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa

tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra t_{max} trung bình trong huyết tương máu nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 3 giờ; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) trong khoảng 16000h*ng/ml đến 44000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu trong khoảng 850ng/ml đến 1750ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 29.173ng-h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 1253ng/ml.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều rắn đơn vị của dược phẩm chứa 10mg meloxicam và một hoặc nhiều tá dược được dụng trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 16000h*ng/ml đến 44000h*ng/ml. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị của dược phẩm chứa 10mg meloxicam và một hoặc nhiều tá dược được dụng trong đó một liều, một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 850ng/ml đến 1750ng/ml. Theo các phương án khác nhau: các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, trong khoảng từ 100nm đến 5000nm. Trong các trường hợp khác nhau: $D(0,9)$ của các hạt meloxicam nhỏ hơn 3000nm; đường kính trung bình theo trọng số bề mặt ($D[3,2]$) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm; đường kính trung bình theo trọng số thể tích ($D[4,3]$) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm; tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị là tốc độ mà sao cho

khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong một khoảng thời gian được chọn từ: 30 phút hoặc ngắn hơn; 20 phút hoặc ngắn hơn; 10 phút hoặc ngắn hơn; và 5 phút hoặc ngắn hơn; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra t_{max} trung bình trong huyết tương máu nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 3 giờ; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 29.173ng-h/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 1253ng/ml.

Trong trường hợp các dược phẩm dạng liều đơn vị rắn chứa 10mg meloxicam, theo một số phương án: một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái no, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu nằm trong khoảng từ 525ng/ml đến 1500ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái no, tạo ra t_{max} trung bình trong huyết tương máu nằm trong khoảng từ 3 giờ đến 7 giờ; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái no, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0- ∞) nằm trong khoảng từ 15000h*ng/ml đến 42000h*ng/ml; một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái no, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương của máu mà nằm trong khoảng từ 80% đến 125% của 27.146ng/ml.

Theo một số phương án về các dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg hoặc 10mg nêu trên, các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, xác định trên cơ sở thể tích hạt, mà là lớn hơn 100nm và là bằng hoặc bé hơn cỡ được chọn từ nhóm bao gồm 5000nm, 4500nm, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm,

300nm, và 200nm. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, D90 của phân bố cỡ hạt, như đo được theo thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm nhỏ hơn hoặc bằng, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, hoặc 1000nm và, trong một vài trường hợp, lớn hơn 900nm.

Theo một số phương án của dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg: tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 70% meloxicam hòa tan trong thời gian 5 phút;

Theo một số phương án của dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg: 90% CI của Cmax trung bình của một đơn vị nằm trong khoảng từ 80,00% đến 125,00% của Cmax trung bình của các viên nén chứa 7,5mg Mobic, khi một đơn vị được dùng cho người trưởng

thành ở trạng thái bị đối; một đơn vị, sau khi dùng qua đường miệng cho bệnh nhân trưởng thành ở trạng thái bị đối, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0 đến 48) giờ mà nằm trong khoảng từ 70% đến 85% của AUC trung bình trong huyết tương của máu (0 đến 48) giờ của các viên nén chứa 7,5mg Mobic, khi một liều được dùng cho người trưởng thành ở trạng thái bị đối; dạng liều đơn vị là viên nang hoặc viên nén; dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang gelatin cứng.

Theo một số phương án về dạng liều 10mg: tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 90% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 30 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 20 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 95% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút; tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 70% meloxicam hòa tan trong thời gian 5 phút; 90% CI của Cmax trung bình nằm trong khoảng từ 80,00% đến 125,00% của Cmax trung bình của các viên nén chứa 15mg Mobic, khi một đơn vị được dùng cho nhóm người lớn

khỏe mạnh ở trạng thái bị đói; một đơn vị, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương của máu (0-∞) giờ mà nằm trong khoảng từ 60% đến 80% của AUC trung bình trong huyết tương của máu (0-∞) giờ của các viên nén chứa 15mg Mobic, khi một đơn vị được dùng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói; dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang hoặc viên nén; dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang gelatin cứng.

Theo một số phương án về các dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg hoặc 10mg nêu trên, các hạt meloxicam có cỡ hạt trung bình, xác định trên cơ sở thể tích hạt, mà là lớn hơn 100nm và là bằng hoặc bé hơn cỡ được chọn từ nhóm bao gồm 5000nm, 4500nm, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, và 200nm. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, D₉₀ của phân bố cỡ hạt, như đo được theo thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm nhỏ hơn hoặc bằng, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, hoặc 1000nm và, trong một vài trường hợp, lớn hơn 900nm. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, đường kính trung bình theo trọng số bề mặt (D[3,2]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm; theo một số phương án đường kính trung bình theo trọng số thể tích (D[4,3]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm.

Thử nghiệm dược động học ở đối tượng là người thể hiện rằng các liều đơn vị đơn lẻ 5mg và 10mg theo sáng chế được hấp thu nhanh hơn so với liều lượng 15mg Mobic khi tất cả các mẫu thử được lấy ở trạng thái đói. Thời gian trung bình đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) đối với liều lượng 5mg và liều lượng 10mg là 2 giờ, trong khi thời gian trung bình đạt đến T_{max} đối với viên nén chứa 15mg Mobic là 4 giờ. Việc thử nghiệm còn cho thấy rằng một liều dược phẩm dạng liều đơn vị 10mg thể hiện mức độ tiếp cận toàn thân (AUC) thấp hơn khoảng 1/3 so với một liều viên nén chứa 15mg Mobic® thông thường. Dựa trên liều-tính tỷ lệ của các dạng liều 10mg và 5mg được bộc lộ trong bản mô tả này, mong đợi rằng dạng liều 5mg sẽ thể hiện mức độ tiếp cận toàn thân thấp hơn khoảng 1/3 so với các viên nén chứa 7,5mg Mobic® thông thường. Mặc dù mức độ tiếp cận toàn thân thấp hơn quan sát được đối với một liều dạng liều 10mg so với một liều viên nén chứa 15mg Mobic® thông thường, nồng độ pic trong huyết tương

(Cmax) quan sát được đối với một liều dạng liều 10mg là tương đương với nồng độ đó của một liều viên nén chứa 15mg Mobic® thông thường.

Các dược phẩm dạng liều đơn vị được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị chứng đau, ví dụ, chứng đau liên quan đến bệnh viêm khớp, ví dụ bệnh viêm xương khớp mãn tính hoặc bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, liều đơn vị là dược phẩm dạng liều rắn. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, liều đơn vị chứa 5mg hoặc 10mg meloxicam và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg có thể được dùng 1 đến 5 lần mỗi ngày mỗi lần một đơn vị để có tổng liều là 5mg cho mỗi lần dùng. Theo cách khác, hai đơn vị dược phẩm dạng liều đơn vị 5mg có thể được dùng 1 đến 5 lần mỗi ngày mỗi lần một đơn vị để có tổng liều là 5mg cho mỗi lần dùng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị 10mg có thể được dùng 1 đến 5 lần mỗi ngày mỗi lần một đơn vị để có tổng liều là 10mg cho mỗi lần dùng.

Trong một số trường hợp, biên dạng độ kết tinh của meloxicam ở dạng liều được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 20% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 30% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 40% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 50% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 60% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 70% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 75% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 85% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 90% hoạt chất sinh học là tinh thể, ít nhất 95% hoạt chất sinh học là tinh thể và ít nhất 98% hoạt chất sinh học là tinh thể. Trong một số trường hợp, biên dạng độ kết tinh của hoạt chất sinh học hầu như bằng biên dạng độ kết tinh của hoạt chất sinh học trước khi nguyên liệu này được áp dụng phương pháp như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp nghiền khô meloxicam khi có mặt nhiều vật thể nghiền, nền tán dễ nghiền, và tác nhân trợ giúp, ví dụ, chất hoạt động bề mặt.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, khoảng thời gian nghiền là khoảng được chọn từ nhóm bao gồm: nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 2,5 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến w giờ, giữa, nằm trong khoảng

từ 20 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 90 phút, và nằm trong khoảng từ 30 phút đến 90 phút.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, các vật thể nghiền được tạo ra từ chất liệu được chọn từ nhóm bao gồm: gốm, thủy tinh, polyme, sắt từ và kim loại. Trong một số trường hợp, vật thể nghiền là các quả bóng thép có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: nằm trong khoảng từ 1mm đến 20mm, nằm trong khoảng từ 2mm đến 15mm và nằm trong khoảng từ 3mm đến 10mm. Trong một số trường hợp, vật thể nghiền là các quả bóng oxit ziricon có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: nằm trong khoảng từ 1mm đến 20mm, nằm trong khoảng từ 2mm đến 15mm và nằm trong khoảng từ 3mm đến 10mm. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, thiết bị nghiền khô là máy nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: máy nghiền kiểu bi lắc (nằm ngang hoặc thẳng đứng), máy nghiền kiểu dao động, máy nghiền kiểu tháp, máy nghiền thành hạt nhỏ, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền rung, máy nghiền rung lệch tâm, máy nghiền kiểu bi kiểu phụ thuộc vào trọng lực, máy nghiền kiểu thanh, máy nghiền lăn và máy nghiền ép. Trong một số trường hợp, vật thể nghiền trong thiết bị nghiền được khuấy theo cách cơ học bằng 1, 2 hoặc 3 trục quay. Trong một số trường hợp, phương pháp được định dạng để tạo ra hoạt chất sinh học theo kiểu liên tục.

Trong một số trường hợp, tổng lượng kết hợp của hoạt chất sinh học và nền tán trong máy nghiền tại thời điểm bất kỳ là bằng hoặc nhiều hơn khối lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 200 gam, 500 gam, 1kg, 2kg, 5kg, 10kg, 20kg, 30kg, 50kg, 75kg, 100kg, 150kg, và 200kg. Tốt hơn, nếu tổng lượng kết hợp hoạt chất sinh học và nền tán là ít hơn 2000kg.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, nền tán dễ nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erytritol, arabitol, ribitol, glucoza, fructoza, manosa, galactoza, lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các loại bột và tinh bột khác, sữa bột, bột sữa gầy, các chất rắn và dẫn chất khác từ sữa, bột đậu tương, bột thô từ đậu tương hoặc các sản phẩm khác từ đậu tương, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các nguyên liệu phối trộn đồng thời trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), HPMC, CMC, HPC, axit xitric, axit

tartric, axit malic, axit maleic axit fumaric, axit ascorbic, axit succinic, natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali tartrat, kali malat, natri axetat, kali ascorbat, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, canxi cacbonat, điaxit canxi phosphat, canxi phosphat triaxit, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali cacbonat, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, silic đioxit, silic đioxit nhiệt, nhôm oxit, titan đioxit, talc, đá phấn, mica, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, nguyên liệu trên cơ sở đất sét hoặc nhôm silicat, natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri đocusat, natri deoxycholat, muối natri của N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, Cetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzethoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407 polyoxyl 2 stearyl ete, polyoxyl 100 stearyl ete, polyoxyl 20 stearyl ete, polyoxyl 10 stearyl ete, polyoxyl 20 xetyl ete, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearylic, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin từ đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp dịch ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi đodexylbenzen sulfonat, natri đodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphthaensulphonat, erytritol distearat, dịch ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) tallowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, dịch ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl

naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, tridexyl rượu etoxylat (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)tallowalkylamin hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu nồng độ của nền tán dễ nghiền (hoặc tổng lượng của hai hoặc nhiều nền tán dễ nghiền) được chọn từ nhóm bao gồm: 5% đến 99% trọng lượng, 10% đến 95% trọng lượng, 15% đến 85% trọng lượng, 20% đến 80% trọng lượng, 25% đến 75% trọng lượng, 30% đến 60% trọng lượng, 40% đến 50% trọng lượng. Tốt hơn, nếu nồng độ của tác nhân trợ giúp được chọn từ 0,1% đến 10% trọng lượng, 0,1% đến 5% trọng lượng, 0,1% đến 2,5% trọng lượng, 0,1% đến 2% trọng lượng, 0,1% đến 1%, 0,5% đến 5% trọng lượng, 0,5% đến 3% trọng lượng, 0,5% đến 2% trọng lượng, 0,5% đến 1,5%, 0,5% đến 1% trọng lượng, 0,75% đến 1,25% trọng lượng, 0,75% đến 1% và 1% trọng lượng.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, tác nhân trợ giúp được chọn từ nhóm bao gồm: natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri của N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, Cetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzethoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, , poloxame 338, poloxame 407 polyoxyl 2 stearyl ete, polyoxyl 100 stearyl ete, polyoxyl 20 stearyl ete, polyoxyl 10 stearyl ete, polyoxyl 20 xetyl ete, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearylic, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin từ đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp dịch ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodecylbenzen sulfonat, natri dodecylbenzen sulfonat, diisopropyl naphthaensulphonat, erytritol distearat, dịch ngưng tụ naphtalen sulfonat

formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) tallowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, dịch ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, tridexyl rượu etoxylat (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)tallowalkylamin.

Theo các phương án khác: meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và alkyl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và natri lauryl sulphat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và natri octadexyl sulphat; Meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt khác hoặc các polyme; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 40 stearat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 100 stearat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol cứng; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và polyete sulfat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và polyetylen glycol 40 stearat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và polyetylen glycol 100 stearat meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidin; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidon có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 40.000; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và docusat natri; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và lexitin; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin; meloxicam được nghiền cùng với các chất hoạt

động bề mặt lactoza monohydrat và polyoxyetylen alkyl ete; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và PEG 6000. Ở chế phẩm được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và silic đioxit; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat và Aerosil R972 silic đioxit khói; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với lactoza monohydrat, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền cùng với manitol và alkyl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol và natri lauryl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol và natri octadexyl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt khác hoặc các polyme; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyete sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 40 stearat; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 100 stearat; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol cứng; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000; meloxicam được nghiền cùng với manitol và polyete sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol và polyetylen glycol 40 stearat; meloxicam được nghiền cùng với manitol và polyetylen glycol 100 stearat Theo phương án được ưu tiên khác meloxicam được nghiền cùng với manitol và polyvinyl-pyrrolidin; meloxicam được nghiền cùng với manitol và polyvinyl-pyrrolidon với phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 40.000; meloxicam được nghiền cùng với manitol và alkyl sulfonat; meloxicam được nghiền cùng với manitol và docusat natri; meloxicam được nghiền cùng với manitol và chất hoạt động bề mặt; meloxicam được nghiền cùng với manitol và lexitin; meloxicam được nghiền cùng với manitol và natri n-lauroyl sarcosin; meloxicam được nghiền cùng với các chất hoạt động bề mặt manitol và polyoxyetylen alkyl ete; meloxicam được nghiền cùng với manitol và PEG 6000. Ở chế phẩm được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền cùng với manitol và silic đioxit; meloxicam được nghiền cùng

với manitol và silic đioxit khói Aerosil R972; meloxicam được nghiền cùng với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat; meloxicam được nghiền cùng với manitol, natri bicarbonat và natri lauryl sulfat; và meloxicam được nghiền cùng với manitol, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng nội dung bộc lộ trong bản mô tả này có thể dễ dàng được thay đổi và cải biến khác với các phương án đã được mô tả chi tiết này. Cần phải hiểu rằng nội dung bộc lộ này bao gồm tất cả các thay đổi và các cải biến đó. Phần bộc lộ còn bao gồm tất cả các bước, các dấu hiệu, các thành phần và các nguyên liệu được viện dẫn đến hoặc được chỉ định theo bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp và mọi tổ hợp và tất cả các tổ hợp hoặc hai hoặc nhiều bước hoặc dấu hiệu bất kỳ.

Bản mô tả này không chỉ giới hạn phạm vi ở các phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này, mà chúng chỉ nhằm mục đích minh họa. Các sản phẩm, các dược phẩm và các phương pháp tương đương về mặt chức năng rõ ràng nằm trong phạm vi của bản mô tả này như đã được bộc lộ ở đây.

Nội dung được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khoảng trị số (ví dụ, kích thước, nồng độ v.v.). Một khoảng trị số sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các trị số nằm trong khoảng đó, kể cả các trị số xác định khoảng này, và các trị số liền kề với khoảng này mà dẫn đến kết quả giống hệt hoặc về cơ bản giống như các trị số liền sát trị số xác định ranh giới của khoảng này.

Toàn bộ nội dung bộc lộ của tất cả các tài liệu công bố (bao gồm các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, các bài báo đăng trong các tạp chí, các tài liệu hướng dẫn trong phòng thí nghiệm, các sách, hoặc các tài liệu khác) trích dẫn đến trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Việc đưa các tài liệu này vào không phải là việc thừa nhận rằng tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu viện dẫn này là tình trạng kỹ thuật hoặc là một phần của kiến thức chung thông thường của người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi văn cảnh chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “chứa” hoặc các biến thể của nó, như “chứa đựng” hoặc “việc chứa” sẽ được hiểu là ám chỉ việc bao gồm vật trọn vẹn đã nêu, hoặc nhóm bao gồm các vật trọn vẹn đó, mà không loại trừ vật trọn vẹn bất kỳ khác hoặc nhóm vật trọn vẹn khác. Cũng cần phải lưu ý rằng trong bản mô tả này, và đặc biệt trong các điểm yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như “chứa”, “được chứa”, “việc chứa” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa áp dụng theo luật sáng chế của Mỹ; ví dụ, chúng có thể nghĩa là “bao gồm”, “gồm”, “kể cả”, và các nghĩa tương tự.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến các phương pháp điều trị và cụ thể là liều lượng thuốc, có nghĩa là liều lượng mà tạo ra đáp ứng dược học cụ thể đối với thuốc được dùng ở số lượng đáng kể đối tượng có nhu cầu điều trị đó. Cần nhấn mạnh rằng “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”, khi được dùng cho đối tượng cụ thể trong trường hợp cụ thể, không nhất định luôn có hiệu quả điều trị các bệnh được nêu trong bản mô tả này, mặc dù liều lượng đó được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này coi là “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”. Cần hiểu thêm nữa rằng, trong các trường hợp cụ thể, các liều lượng thuốc được đo làm liều lượng dùng qua đường miệng, hoặc có tham chiếu đến nồng độ thuốc đo được trong máu.

Thuật ngữ “ức chế” được định nghĩa là bao gồm nghĩa thường được chấp nhận của nó, bao gồm ngăn chặn, tránh, kiềm chế, và làm giảm, làm dừng, hoặc đảo ngược tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng, và tác động như vậy đến triệu chứng thu được. Như vậy, bản mô tả này bao gồm một cách thích hợp cả việc dùng nhằm mục đích điều trị bệnh và việc dùng nhằm mục đích phòng bệnh.

Cỡ hạt

Có nhiều kỹ thuật mà có thể được áp dụng để xác định cỡ hạt của nguyên liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng hiểu rằng hầu hết tất cả các kỹ thuật này không đo về mặt vật lý cỡ hạt thực, như có thể đo một vật nào đó bằng thước đo, mà đo hiện tượng vật lý mà được hiểu là biểu thị cỡ hạt.

Đối với các phép đo được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ nhiễu xạ laze, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, thuật ngữ “cỡ hạt trung bình” được xác định là đường kính trung bình của hạt như đã xác định được trên cơ

sở thể tích hạt cầu tương đương. Khi được sử dụng, thuật ngữ trung bình được hiểu là mô tả cỡ hạt mà chia tập hợp hạt thành nửa sao cho 50% tập hợp hạt có cỡ lớn hơn hoặc nhỏ hơn cỡ này. Cỡ hạt trung bình thường được biểu diễn bằng D50, D(0,50) hoặc D[0,5] hoặc tương tự. D50, D(0,50) hoặc D[0,5] hoặc ký hiệu tương tự được dùng trong bản mô tả này sẽ được hiểu có nghĩa là ‘cỡ hạt trung bình’.

Thuật ngữ “phân bố cỡ hạt Dx” được dùng để chỉ phân bố ở mức phân vị thứ x; do đó, D90 để chỉ mức phân vị thứ 90, D95 để chỉ mức phân vị thứ 95th, vân vân. Lấy D90 làm ví dụ, nó thường có thể được viết dưới dạng D(0,90) hoặc D[0,9] hoặc dạng tương tự. Về cỡ hạt trung bình và Dx chữ D in hoa hoặc chữ d thường có thể thay thế cho nhau và có cùng một nghĩa. Cách khác thường được dùng để mô tả phân bố cỡ hạt đo được bằng nhiễu xạ laze, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, là để mô tả bao nhiêu % phân phối là dưới hoặc trên cỡ chỉ định. Thuật ngữ “phần trăm ít hơn” còn được thể hiện dưới dạng “%<” được xác định là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, phân bố cỡ hạt dưới cỡ chỉ định - ví dụ % < 1000nm. Thuật ngữ “phần trăm cao hơn” còn được thể hiện dưới dạng “%>” được xác định là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, phân bố cỡ hạt trên cỡ chỉ định - ví dụ % > 1000nm.

Đối với nhiều nguyên liệu được áp dụng các phương pháp theo sáng chế, cỡ hạt có thể được đo một cách dễ dàng. Khi hoạt chất có độ hòa tan trong nước kém và nền mà nó được nghiền vào có độ hòa tan trong nước tốt, thì bột có thể được phân tán một cách đơn giản trong dung môi nước. Trong tình huống này, nền hòa tan để lại hoạt chất phân tán trong dung môi. Sau đó, huyền phù này có thể được đo theo các kỹ thuật như phổ tương quan photon hoặc nhiễu xạ laze.

Các phương pháp thích hợp để đo cỡ hạt chính xác khi nền có độ hòa tan thấp trong chất phân tán trên cơ sở nước được phác thảo dưới đây.

1. Trong tình huống khi nền không hòa tan như xenluloza vì tính thể ngăn cản phép đo hoạt chất, các kỹ thuật tách như lọc hoặc ly tâm có thể được áp dụng để tách nền không hòa tan ra khỏi các hạt hoạt chất. Các kỹ thuật phụ thuộc khác cũng là cần thiết để xác định xem hoạt chất bất kỳ nào được loại bỏ theo kỹ thuật tách này sao cho nó có thể được tính đến.

2. Trong một số trường hợp, phân tích hình ảnh có thể được áp dụng để thu được thông tin về phân bố cỡ hạt của hoạt chất. Các kỹ thuật thích hợp để đo hình ảnh có thể bao gồm soi kính hiển vi điện tử truyền (TEM), soi kính hiển vi điện tử quét (SEM), soi kính hiển vi quang học và soi kính hiển vi đồng tiêu điểm. Ngoài các kỹ thuật chuẩn này, cần dùng một số kỹ thuật bổ sung song song với để phân biệt hạt hoạt chất và hạt nền. Tùy theo thành phần hóa học của nguyên liệu tham gia, các kỹ thuật có thể dùng là phân tích nguyên tố, phổ Raman, phổ FTIR hoặc phổ huỳnh quang.

Trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi văn cảnh chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “nghiên khô” hoặc các dạng biến thể, như “việc nghiên khô”, cần phải được hiểu là chỉ việc nghiền hầu như không có chất lỏng. Nếu có chất lỏng, thì chất lỏng sẽ có mặt với lượng sao cho hàm lượng nghiền vẫn giữ được các đặc tính của bột khô.

Thuật ngữ “dễ nghiền” được dùng để chỉ nguyên liệu có khả năng được giảm về hạt trong điều kiện nghiền khô được áp dụng. Trong một số trường hợp, nền tán đã nghiền có cỡ hạt tương đương với hoạt chất sinh học. Trong các trường hợp khác, cỡ hạt của nền này giảm đáng kể bằng cách nghiền nhưng cỡ hạt thu được to hơn hoạt chất sinh học đã nghiền.

Nền tán

Như sẽ được mô tả dưới đây, việc lựa chọn nền tán thích hợp tạo ra các ứng dụng đặc biệt có lợi của phương pháp theo sáng chế. Cũng như sẽ được mô tả dưới đây, khía cạnh có lợi cao theo sáng chế là một số nền tán thích hợp để dùng trong phương pháp theo sáng chế cũng là thích hợp để dùng trong dược phẩm. Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế thuốc kết hợp cả meloxicam và nền tán hoặc trong một số trường hợp abirateron axetat và một phần của nền tán, thuốc bào chế được theo cách đó, và các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng thuốc này. Thuốc có thể chỉ bao gồm abirateron axetat đã được nghiền cùng với nền tán được nghiền hoặc, tốt hơn nữa, meloxicam đã được nghiền và nền tán đã được nghiền có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, cũng như các tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các tác nhân tương tự khác thường được dùng để bào chế thuốc.

Trong một số trường hợp, ít nhất một thành phần của nền tán là cứng hơn meloxicam, và do đó nó có khả năng làm giảm cỡ hạt meloxicam trong các điều kiện nghiền khô theo sáng chế. Cũng không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, trong các hoàn cảnh này, tin rằng nền tán để nghiền đem lại lợi ích theo sáng chế thông qua quy trình thứ hai, với các hạt nền tán nhỏ hơn tạo ra được trong các điều kiện nghiền khô cho phép tương tác mạnh hơn với meloxicam.

Lượng nền tán so với lượng meloxicam, và mức độ giảm cỡ nền tán, là đủ để ngăn chặn hiện tượng tái kết tụ của các hạt hoạt chất. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, lượng nền tán so với lượng meloxicam, và mức độ giảm cỡ nền tán, là đủ để ngăn chặn hiện tượng tái kết tụ của các hạt hoạt chất.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, nền tán có xu hướng kết tụ thấp trong quá trình nghiền khô. Trong khi khó có thể định lượng được một cách khách quan xu hướng kết tụ trong quá trình nghiền, có thể thu được số đo chủ quan bằng cách quan sát mức độ “tạo bánh” của nền tán trong khoang nghiền của máy nghiền khi quá trình nghiền khô đang diễn ra.

Nền tán có thể là chất vô cơ hoặc chất hữu cơ.

Vật thể nghiền

Theo phương pháp theo sáng chế, khi được sử dụng, tốt hơn nếu vật thể nghiền là trơ về mặt hóa học và cứng. Thuật ngữ "trơ về mặt hóa học" được dùng trong bản mô tả này để chỉ là vật thể nghiền không phản ứng về mặt hóa học với meloxicam hoặc nền tán.

Như đã nêu trên, vật thể nghiền hầu như không gãy và bị mòn trong quá trình nghiền.

Mong muốn rằng vật thể nghiền được tạo ra ở dạng vật thể mà có thể có mức độ trơn nhẵn bất kỳ, hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng thông thường, bề mặt bất kỳ trong số các bề mặt phẳng hoặc cong, và không có mép nhọn hoặc gờ lên. Ví dụ, vật thể nghiền thích hợp có thể có hình elip, hình trứng, hình cầu hoặc hình trụ đứng. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, vật thể nghiền được tạo ra ở dạng một hoặc nhiều hạt, hình cầu, khối cầu, hình thanh, hình trụ đứng, trống hoặc hình trụ đứng có đầu theo bán kính (tức là hình trụ đứng có đáy hình bán cầu với cùng bán kính như hình trụ này).

Tùy theo bản chất của meloxicam và nền tán, mong muốn vật thể nghiền có đường kính trung bình hiệu dụng nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 30mm, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 15mm, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 3mm và 10mm.

Vật thể nghiền có thể được làm bằng các loại chất liệu khác nhau như gốm, thủy tinh, kim loại hoặc các hợp phần polyme, ở dạng hạt. Vật thể nghiền kim loại thích hợp thường là hình cầu và thường có độ cứng tốt (tức là RHC nằm trong khoảng từ 60 đến 70), tròn, độ chịu mài mòn cao, và khoảng phân bố cỡ hẹp và có thể bao gồm, ví dụ, các hình cầu được chế tạo từ thép crom 52100, thép không gỉ loại 304, 316 hoặc 440C hoặc thép có hàm lượng cacbon cao loại 1065.

Ví dụ, gốm có thể được chọn từ nhiều loại gốm đa dạng mong muốn có độ cứng và mức chống gãy đủ để cho phép chúng tránh bị nứt mẻ hoặc nghiền vụn trong quá trình nghiền và còn có tỷ trọng đủ cao. Tỷ trọng thích hợp đối với vật thể nghiền có thể nằm trong khoảng từ 1g/cm^3 đến 15g/cm^3 , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1g/cm^3 đến 8g/cm^3 . Gốm có thể được chọn từ steatit, nhôm oxit, zirconi oxit, zirconi oxit-silic đioxyt, zirconi oxit đã được làm ổn định bằng ytri, zirconi oxit đã được làm ổn định bằng magiê, silic nitrua, silic carbua, vonfram carbua đã được làm ổn định bằng coban, và các hợp chất tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng.

Vật thể nghiền thủy tinh ở dạng hình cầu (ví dụ, dạng viên), có khoảng phân bố cỡ hẹp, bền, và bao gồm, ví dụ, thủy tinh vôi natri cacbonat không chứa chì và thủy tinh bo-silicat. Tốt hơn, nếu vật thể nghiền polyme về cơ bản là hình cầu và có thể được chọn từ nhiều loại nhựa polyme đa dạng có độ cứng và độ bền đủ để cho phép chúng tránh bị nứt mẻ hoặc nghiền vụn trong quá trình nghiền, chịu mài mòn để giảm đến mức tối thiểu mức độ cọ mòn dẫn đến gây tạp nhiễm sản phẩm, và không chứa các tạp chất như kim loại, dung môi, và monome còn lại.

Vật thể nghiền có thể được làm bằng nhựa polyme. Ví dụ, nhựa polyme có thể được chọn từ polystyren liên kết ngang, như polystyren liên kết ngang với divinylbenzen, copolyme styren, polyacrylat như polymethylmetacrylat, polycacbonat, polyaxetal, polyme và copolyme vinyl clorua, polyuretan, polyamit, polyetylen tỷ trọng cao, polypropylen, và các chất tương tự. Việc sử dụng vật thể nghiền polyme để nghiền nguyên liệu thành cỡ hạt rất nhỏ (trái với quy trình tổng hợp hóa cơ) được bộc lộ trong các patent Mỹ

5,478,705 và 5,500,331 chẳng hạn. Các loại nhựa polyme thường có thể có tỷ trọng nằm trong khoảng từ $0,8\text{g/cm}^3$ đến $3,0\text{g/cm}^3$. Các loại nhựa polyme có tỷ trọng cao hơn thường được ưu tiên. Theo cách khác, vật thể nghiền có thể là thân bằng vật liệu composit bao gồm các thân lõi đặc có nhựa polyme bám lên. Các hạt lõi có thể được chọn từ các chất đã biết là hữu ích làm vật thể nghiền, ví dụ, thủy tinh, nhôm oxit, zirconi oxit silic đioxit, zirconi oxit, thép không gỉ, và các chất tương tự. Các chất làm lõi có tỷ trọng cao hơn $2,5\text{g/cm}^3$.

Theo một phương án của sáng chế, vật thể nghiền được làm bằng sắt từ, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ các thành phần tạp nhiễm phát sinh do sự mài mòn vật thể nghiền bằng cách áp dụng các kỹ thuật tách bằng từ tính.

Mỗi loại vật thể nghiền có ưu điểm riêng của nó. Ví dụ, kim loại có trọng lực riêng cao nhất, mà làm tăng hiệu quả nghiền do năng lượng tác động cao hơn. Chi phí kim loại nằm trong khoảng từ thấp đến cao, nhưng sự tạp nhiễm kim loại vào thành phẩm có thể gây vấn đề. Thủy tinh là có lợi từ góc độ chi phí thấp và mức độ phổ biến sẵn có của hạt cỡ nhỏ từ $0,004\text{mm}$ trở lên. Tuy nhiên, tỷ trọng riêng của thủy tinh thấp hơn các thân khác và cần thời gian nghiền dài hơn một cách đáng kể. Cuối cùng, gốm là có lợi từ góc độ ít bị mài mòn và tạp nhiễm, dễ làm sạch, và độ cứng cao.

Nghiền khô

Theo quy trình nghiền khô theo sáng chế, meloxicam và nền tán, ở dạng tinh thể, bột, hoặc dạng tương tự, được kết hợp theo tỷ lệ thích hợp có hoặc không có nhiều vật thể nghiền trong khoang nghiền mà được khuấy theo cách cơ học trong khoảng thời gian đã định trước với cường độ khuấy đã định trước. Nói chung, thiết bị nghiền được sử dụng để truyền chuyển động đến phần bên trong máy nghiền bao gồm vật thể nghiền bất kỳ bằng cách áp dụng khuấy ngoài, dòng khí khô hoặc lực khác, nhờ đó các chuyển động tịnh tiến, quay tròn hoặc đảo hoặc kết hợp chúng được áp dụng cho khoang nghiền và phần bên trong nó, hoặc bằng cách áp dụng khuấy trong thông qua trục quay kết thúc ở cánh, cánh quạt, cánh khuấy hoặc cánh gồng hoặc bằng cách kết hợp cả hai loại tác động.

Trong quá trình nghiền, chuyển động được truyền đến vật thể nghiền hoặc khí thổi qua hệ nghiền có thể gây ra tác dụng lực cắt cũng như nhiều tác động hoặc va chạm có cường độ đáng kể giữa các thành phần trong máy nghiền, vật thể nghiền bất kỳ được sử

dụng và các hạt meloxicam và nền tán. Bản chất và cường độ của các lực áp dụng bởi vật thể nghiền đối với meloxicam và nền tán bị ảnh hưởng bởi nhiều thông số của quy trình bao gồm: loại thiết bị nghiền; cường độ của lực tạo ra, các khía cạnh động học của quy trình này; cỡ, tỷ trọng, hình dáng, và thành phần của vật thể nghiền bất kỳ được sử dụng; tỷ lệ trọng lượng giữa hỗn hợp meloxicam và nền nghiền so với vật thể nghiền; khoảng thời gian nghiền; các tính chất vật lý của cả meloxicam và nền tán; không khí trong quá trình nghiền; và các yếu tố khác.

Một cách có lợi, máy nghiền có khả năng áp dụng một cách lặp lại hoặc liên tục lực nén cơ học và ứng suất cắt đối với meloxicam và nền tán. Trong toàn bộ phần còn lại của bản mô tả này, sẽ viện dẫn đến việc nghiền khô được thực hiện bằng máy nghiền kiểu bi. Các ví dụ về loại máy nghiền này bao gồm máy nghiền kiểu bi lắc, máy nghiền kiểu dao động, máy nghiền kiểu tháp, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền rung, máy nghiền kiểu bi kiểu phụ thuộc vào trọng lực, máy nghiền kiểu thanh, máy nghiền lăn hoặc máy nghiền ép, và máy nghiền mịn. Có thể thấy rằng việc nghiền khô theo phương pháp theo sáng chế còn có thể được thực hiện theo phương pháp hoặc cách nghiền thích hợp bất kỳ.

Trong một số trường hợp, cỡ hạt meloxicam trước khi nghiền khô theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này là nhỏ hơn khoảng $1000\mu\text{m}$, như được xác định theo phân tích rây. Nếu cỡ hạt meloxicam là to hơn khoảng $1000\mu\text{m}$, thì tốt hơn là hạt cơ chất meloxicam có thể được giảm cỡ đến nhỏ hơn $1000\mu\text{m}$ bằng cách áp dụng phương pháp khác để làm giảm cỡ hạt trước khi nghiền khô theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Khối kết tụ meloxicam sau khi xử lý

Khối kết tụ chứa các hạt meloxicam có cỡ hạt nằm trong các khoảng nêu trong bản mô tả này, cần được hiểu là nằm trong phạm vi của bản mô tả này, bất kể việc khối kết tụ có nằm ngoài các khoảng đã nêu hay không.

Thời gian xử lý

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, meloxicam và nền tán được nghiền khô trong khoảng thời gian ngắn nhất cần để giảm đến mức tối thiểu hiện tượng tạt

nhiểm bất kỳ có thể xảy ra từ quy trình nghiền và/hoặc vật thể nghiền bất kỳ được sử dụng. Khoảng thời gian này thay đổi đáng kể, tùy theo meloxicam và nền tán, và có thể nằm trong khoảng từ ngắn nhất 1 phút đến vài giờ.

Tốc độ khuấy thích hợp và tổng thời gian nghiền được điều chỉnh theo loại và kích thước của thiết bị nghiền, loại và kích thước của môi trường nghiền bất kỳ được sử dụng, tỷ lệ trọng lượng giữa hỗn hợp meloxicam và nền tán so với nhiều vật thể nghiền mà có thể được sử dụng, các tính chất hóa học và các tính chất lý học của meloxicam và nền tán, và các thông số khác mà có thể được tối ưu hóa theo kinh nghiệm.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, nền tán (nguyên liệu được nghiền cùng với meloxicam) không được tách ra khỏi meloxicam mà được duy trì cùng với meloxicam trong sản phẩm cuối cùng. Theo một số phương án thực hiện sáng chế, nền tán được xem là Nói chung An Toàn (Generally Regarded as Safe - GRAS) đối với dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, nền tán được tách ra khỏi meloxicam. Theo một khía cạnh, khi nền tán không được nghiền hoàn toàn, phần nền tán không được nghiền được tách ra khỏi meloxicam. Theo khía cạnh khác, ít nhất một phần nền tán đã được nghiền được tách ra khỏi meloxicam.

Phần nền tán bất kỳ có thể được loại bỏ, bao gồm nhưng không giới hạn ở 10%, 25%, 50%, 75%, hoặc hầu như toàn bộ nền tán.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, phần đáng kể nền tán được nghiền có thể bao gồm các hạt có cỡ tương tự và/hoặc nhỏ hơn các hạt chứa meloxicam. Khi phần nền tán được nghiền cần được tách ra khỏi các hạt chứa meloxicam chứa các hạt có cỡ tương tự và/hoặc nhỏ hơn các hạt chứa meloxicam, các kỹ thuật tách trên cơ sở phân bố cỡ là không thích hợp để áp dụng. Trong các trường hợp này, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm việc tách ít nhất một phần nền tán đã được nghiền ra khỏi meloxicam theo các kỹ thuật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tách tĩnh điện, tách từ tính, ly tâm (tách theo tỷ trọng), tách theo phương pháp thủy động lực học, và tuyển nổi bọt. Một cách có lợi, bước loại bỏ ít nhất một phần nền tán đã được nghiền ra khỏi meloxicam có thể được thực hiện bằng các cách như hòa tan chọn lọc, rửa, hoặc làm thăng hoa.

Khía cạnh có lợi theo sáng chế là việc sử dụng nền tán mà gồm hai hoặc nhiều thành phần trong đó ít nhất một thành phần hòa tan trong nước và ít nhất một thành phần có độ hòa tan thấp trong nước. Trong trường hợp này, có thể áp dụng cách rửa để loại bỏ thành phần nền hòa tan trong nước để lại meloxicam đã phân tán vào các thành phần còn lại của nền. Theo khía cạnh có lợi cao theo sáng chế, nền có độ hòa tan thấp là tá dược chức năng.

Khía cạnh có lợi hơn theo sáng chế là khi một số nền tán nhất định thích hợp để dùng trong phương pháp theo sáng chế cũng là dược dụng và do đó thích hợp để dùng trong dược phẩm. Khi phương pháp theo sáng chế không bao gồm việc tách hoàn toàn nền tán ra khỏi meloxicam, bản mô tả này bao gồm các phương pháp bào chế thuốc kết hợp cả meloxicam và ít nhất một phần nền tán đã được nghiền, thuốc bào chế được theo cách đó và phương pháp điều trị bệnh cho động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng meloxicam này với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh bằng các thuốc này.

Dạng liều

Các dạng liều theo sáng chế có thể chứa meloxicam, tùy ý cùng với nền tán hoặc ít nhất một phần nền tán, có hoặc không có yếu tố trợ nghiền, các tác nhân tạo điều kiện thuận lợi, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, cũng như các tác nhân khác thường được dùng để điều chế dược dụng các dược phẩm.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" được dùng trong bản mô tả này bao gồm mọi và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, tác nhân diệt vi khuẩn và tác nhân diệt nấm, tác nhân đẳng trương và tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, và chất tương tự mà là tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn, nếu chất mang là thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng qua đường tĩnh mạch, dùng trong khoang màng bụng, tiêm bắp, dùng dưới lưỡi, dùng theo đường phổi, qua da hoặc dùng qua đường miệng. Các chất mang dược dụng bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc các dịch phân tán và bột vô trùng để bào chế tức thì dung dịch hoặc dịch phân tán vô trùng để tiêm truyền. Việc sử dụng các môi trường và các tác nhân này để bào chế thuốc là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chỉ trừ khi môi trường hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với nguyên liệu dược dụng, việc sử dụng chúng trong việc bào chế dược phẩm theo sáng chế được dự tính.

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

(1) các chất hoạt động bề mặt và các polyme bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), polyvinylpyrrolidon (PVP), rượu polyvinyllic, crospovidon, copolyme polyvinylpyrrolidon-polyvinylacrylat, các chất dẫn xuất của xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyletyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, polyacrylat và polymetacrylat, ure, đường, polyol, và các polyme của chúng, chất nhũ hóa, đường gồm, tinh bột, các axit hữu cơ và muối của chúng, vinyl pyrrolidon và vinyl axetat

(2) các tác nhân liên kết như các xenluloza khác nhau và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể; và hoặc

(3) các chất đông như lactoza monohydrat, lactoza khan, xenluloza vi tinh thể và các loại tinh bột; và hoặc

(4) các tác nhân làm trơn như các tác nhân mà tác động đến khả năng dễ chảy của bột cần được nén, bao gồm silic đioxit dạng keo, talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, silic đioxytgel; và hoặc

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

(6) các chất tạo vị; và hoặc

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

(8) các dung dịch đệm; và hoặc

(9) các chất pha loãng như các chất độn trợ được dụng, như xenluloza vi tinh thể, lactoza, điaxit canxi phosphat, sacarit, và/hoặc các hỗn hợp gồm chất bất kỳ trong số các chất nêu trên; và hoặc

(10) các tác nhân thấm ướt như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, ngô tinh bột, và cải biến tinh bột, croscarmelloza natri, povidon ngang, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng; và hoặc

(11) các chất gây rã; và hoặc

(12) các tác nhân sưng như các cặp sưng như axit hữu cơ (ví dụ, các axit citric, tartric, malic, fumaric, adipic, succinic, và alginic và các anhydrit và các muối axit), 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) các tá dược được dụng khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, và không nhằm để giới hạn phạm vi của các quy trình hoặc các dược phẩm do sáng chế đề xuất.

Ví dụ 1: Tạo ra hỗn hợp bị bào mòn chứa meloxicam

Meloxicam được nghiền khô trong máy nghiền bằng vật thể nghiền với sự có mặt của lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat để tạo ra hỗn hợp bị bào mòn. Trong hỗn hợp bị bào mòn này, cỡ hạt meloxicam bị giảm so với nguyên liệu ban đầu. Hai hỗn hợp trong số các hỗn hợp bị bào mòn tạo ra được theo cách này được mô tả dưới đây trong Bảng 1.

Bảng 1: Thành phần của hai hỗn hợp bị bào mòn

Thành phần	Hỗn hợp bị bào mòn 1 (% trọng lượng)	Hỗn hợp bị bào mòn 2 (% trọng lượng)
Meloxicam	18,00	7,14
Lactoza monohydrat	74,44	89,86
Natri lauryl sulfat	7,56	3,00

Phân bố cỡ hạt (particle size distribution - PSD) của nguyên liệu trong hỗn hợp bị bào mòn có thể được xác định bằng cách sử dụng Malvern Mastersizer 2000 có lắp bom Malvern Hydro 2000S. Các thông số thiết lập đo có thể là: thời gian đo: 12 giây, chu kỳ đo: 3. Kết quả cuối cùng thu được bằng cách lấy trung bình 3 lần đo. Các mẫu có thể được điều chế bằng cách bổ sung 200mg nguyên liệu đã được nghiền vào 5,0ml 1% PVP trong axit clohydric (HCl) 10mM, xoáy trong 1 phút và sau đó xử lý bằng năng lượng âm thanh. Một lượng đủ từ huyền phù này được bổ sung vào dịch phân tán (10mM HCl) để đạt được mức độ mờ đi mong muốn. Nếu cần, áp dụng thêm 1 phút đến 2 phút xử lý bằng năng lượng âm thanh bằng cách sử dụng mẫu trong xử lý bằng năng lượng âm thanh ở tế bào đo. Chỉ số khúc xạ của hoạt chất cần được đo nằm trong khoảng 1,49 đến 1,73. Cỡ hạt meloxicam trong hai hỗn hợp bị bào mòn khác nhau, cả hai đều được điều chế theo cách tương tự cách đã được áp dụng để điều chế các hỗn hợp bị bào mòn nêu trên, được đo cơ bản như đã nêu trên. Thu được các trị số dưới đây:

Hỗn hợp bị bào mòn A

Diện tích bề mặt riêng: $31,8\text{m}^2/\text{g}$

Trung bình theo trọng số bề mặt $D[3,2]$: $0,189\mu\text{m}$

Trung bình theo trọng số thể tích $D[4,3]$: $0,707\mu\text{m}$

$D(10)$ hoặc $D(0,1)$: $0,082\mu\text{m}$

$D(50)$ hoặc $D(0,5)$: $0,260\mu\text{m}$

$D(90)$ hoặc $D(0,9)$: $1,945\mu\text{m}$

$D(98)$ hoặc $D(0,98)$: $3,553\mu\text{m}$

Hỗn hợp bị bào mòn B

Diện tích bề mặt riêng: $33\text{m}^2/\text{g}$

Trung bình theo trọng số bề mặt $D[3,2]$: $0,182\mu\text{m}$

Trung bình theo trọng số thể tích $D[4,3]$: $0,638\mu\text{m}$

D(10) hoặc D(0,1): 0,081 μ m

D(50) hoặc D(0,5): 0,242 μ m

D(90) hoặc D(0,9): 1,768 μ m

D(98) hoặc D(0,98): 3,327 μ m

Ví dụ 2: Bào chế các dạng liều

Các hỗn hợp bị bào mòn được kết hợp với các tá dược nội hạt (xenluloza vi tinh thể, croscarmellose natri, và natri lauryl sulfat) và kết khối lại nhờ con lăn thành dải. Các dải này được nghiền thành hạt và được trộn với các tá dược ngoại hạt (croscarmellose natri, natri lauryl sulfat, và natri stearyl fumarat) để tạo ra hỗn hợp cuối cùng thích hợp để bao nang tự động hóa tốc độ cao. Hỗn hợp cuối cùng được bao nang để tạo ra các dược phẩm chứa 5mg hoặc 10mg meloxicam. Các thành phần của hỗn hợp cuối cùng là như được thể hiện dưới đây trong Bảng 2.

Bảng 2: Các thành phần của hỗn hợp cuối cùng để bào chế viên nang

Thành phần	Hỗn hợp cuối cùng (% trọng lượng)
Meloxicam	4,00
Lactoza monohydrat	16,54
Natri lauryl sulfat	1,68
Xenluloza vi tinh thể - nội hạt	69,78
Croscarmellose natri - nội hạt	3,00
Natri lauryl sulfat - nội hạt	0,50
Natri stearyl fumarat - nội hạt	1,00
Croscarmellose natri - ngoại hạt	3,00
Natri lauryl sulfat - ngoại hạt	0,50
Tổng cộng	100,0

Tốc độ hòa tan của các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam được phân tích. Đối với các viên nang loại 5mg, các điều kiện hòa tan là: bộ thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C $\pm$ 0,5°C. Đối với các viên nang loại 10mg, các điều kiện hòa tan là: bộ thiết bị USP 1 (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong

1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Đối với các viên nang loại 5mg, ít nhất 90% meloxicam được hòa tan trong thời gian 5 phút. Đối với các viên nang loại 10mg, ít nhất 90% meloxicam được hòa tan trong thời gian 10 phút.

Ví dụ 3: Thử nghiệm dược động học

Thử nghiệm lâm sàng ở người được áp dụng để thu được dữ liệu dược động học đối với các viên nang chứa 5mg và các viên nang chứa 10mg meloxicam nêu trên. Các viên nén chứa 15mg Mobic® cũng được thử. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Tóm tắt các thông số dược động học huyết tương

Thông số (đơn vị)	Trung bình $\pm$ sai số chuẩn (N)			
	Viên nang 10mg Meloxicam (khi đói)	Viên nang 10mg Meloxicam (khi no)	Viên nang 5mg Meloxicam (khi đói)	viên nén 15mg Mobic (khi đói)
$C_{\max}$ (ng/ml)	$1252,78 \pm 254,22$ (27)	$973,88 \pm 165,36$ (26)	$642,39 \pm 138,49$ (26)	$1288,81 \pm 424,40$ (27)
$t_{\max}^*$ (h)	2,00 (1,00, 5,00) (27)	5,00 (1,50, 16,02) (26)	2,00 (0,50, 4,07) (26)	4,00 (2,02, 8,00) (27)
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	$28190,52 \pm 9264,72$ (27)	$26681,19 \pm 9748,03$ (26)	$14206,47 \pm 5415,31$ (26)	$39093,82 \pm 16500,17$ (27)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	$29173,01 \pm 11042,09$ (26)	$27145,85 \pm 11469,51$ (24)	$13610,54 \pm 3342,69$ (24)	$40875,58 \pm 11733,47$ (23)
$t_{1/2}$ (h)	$22,04 \pm 10,08$ (27)	$22,27 \pm 9,88$ (26)	$22,32 \pm 10,91$ (26)	$23,64 \pm 10,04$ (27)

N = số đối tượng được lấy ngẫu nhiên

* $t_{\max}$ được thể hiện là trị số trung bình (tối thiểu, tối đa)

Ví dụ 4: Thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân bị đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính (osteoarthritis - OA)

Pha 3, thử nghiệm đa trung tâm, được lấy ngẫu nhiên, mù kép, giả kép, kiểm soát bằng thuốc vờ, liều cố định, nhóm song song mà bao gồm 403 đối tượng có bằng chứng lâm sàng và bằng chứng X quang về chứng đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính (OA) mà cần điều trị bằng NSAID hoặc axetaminophen.

Nhóm đối tượng đại diện cho các bệnh nhân mắc bệnh OA tích cực cần điều trị bằng axetaminophen hoặc NSAID – lứa tuổi trung bình chung là 60,7 tuổi, và đối tượng thường thừa cân (BMI trung bình, 30,94kg/m²).

Đánh giá về chứng đau do bệnh OA và thước đo mức độ chức năng và độ cứng sử dụng quy mô WOMAC, dụng cụ chuẩn mà đã được áp dụng rộng rãi để đánh giá ứng dụng của can thiệp dược lý và can thiệp không dược lý để điều trị bệnh OA. Các thước đo bổ sung bao gồm cường độ chứng đau được đánh giá theo thang đánh giá mức độ đau bằng số gồm 11 mức trước khi và 2 giờ sau khi dùng liều và ấn tượng bao trùm về sự thay đổi của bệnh nhân và trên lâm sàng ở tuần 12.

Các điểm theo thang phụ về mức độ đau WOMAC tại thời điểm gốc trước khi ngẫu nhiên hóa là cao, là dấu hiệu chỉ báo về mức độ cao của chứng đau do bệnh OA ở các đối tượng thử nghiệm này, và là tương tự ở các nhóm điều trị; điểm chung trung bình (72,64mm) cao gấp gần hai lần điểm tối thiểu cần thiết để nhập thử nghiệm (40mm).

Hiệu quả của các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam bào chế được như được bộc lộ trong bản mô tả này được thể hiện bằng cách kết hợp các kết quả có ý nghĩa về mặt lâm sàng và đáng kể về mặt thống kê trong phân tích sơ bộ, phân tích phụ, và phân tích hậu định. Thông số hiệu quả sơ bộ, thay đổi từ thời điểm gốc đến tuần 12 ở điểm theo thang phụ về mức độ đau WOMAC (phân tích MMRM), thể hiện lợi ích điều trị đáng kể về mặt thống kê đối với các viên nang meloxicam mỗi ngày một lần ở cả liều 5mg ($P=0,0005$) và liều 10mg ($P=0,0059$) so với thuốc vờ.

Phân tích về độ nhạy, mà bao gồm các yêu cầu thận trọng hơn để xác lập hiệu quả, cho thấy rằng mẫu được dùng trong phân tích này là thô và đáng tin cậy. Về tổng thể, mặc dù số lượng hạn chế (tạo ra từ tỷ lệ bỏ cuộc thấp) khiến cho khó đánh giá thỏa đáng cơ chế dữ liệu thiếu, đã kết luận rằng các phân tích hiệu quả sơ bộ là thích hợp và rằng giả thiết hụt ngẫu nhiên (missing at random - MAR) cần thiết để sử dụng giả thiết mẫu MMRM là hợp lý.

Phân tích về độ nhạy đánh giá tác động của việc sử dụng thuốc cứu chữa cũng là phù hợp với phân tích hiệu quả sơ bộ. Phân tích xếp hạng tích hợp Silverman, mà có tính đến việc sử dụng thuốc cứu chữa và điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC đồng thời, thể hiện khác biệt đáng kể về mặt thống kê ở thay đổi trung bình LS từ thời điểm gốc đến tuần 12 đối với cả hai nhóm viên nang chứa meloxicam với lượng 5mg ($P<0,0001$) và 10mg ($P<0,0001$) so với thuốc vờ.

Các phân tích phụ về hiệu quả của điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC xác nhận kết quả của phân tích sơ bộ về hiệu quả. Việc điều trị bệnh bằng các viên nang Meloxicam 5mg mỗi ngày một lần dẫn đến thay đổi đáng kể so với thời điểm gốc về điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC vào tuần thứ 2 ($P=0,0003$) và 6 ($P=0,0004$), và đối với trung bình của giai đoạn thử nghiệm 12 tuần ($P<0,0001$), so với thuốc vờ. Bằng chứng về hiệu quả cũng được lưu ý đối với nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam ở mỗi lần thăm khám thử nghiệm; cải thiện đáng kể so với thuốc vờ được quan sát được đối với mức thay đổi từ thời điểm gốc đến tuần 6 ($P=0,0008$) và đến trung bình sau giai đoạn 12 tuần ($P=0,0024$).

Tương tự như các kết quả trên cơ sở thang phụ về mức độ đau WOMAC, các khác biệt đáng kể so với thuốc vờ về thay đổi trung bình LS so với trị số gốc ở điểm theo thang phụ về mức độ chức năng WOMAC đạt được ở nhóm dùng các viên nang chứa 5mg Meloxicam vào tuần thứ 2 ($P=0,0001$), tuần 6 ($P=0,0012$), tuần 12 ($P=0,0014$), và đối với trung bình trong giai đoạn 12 tuần ($P<0,0001$). Các khác biệt đáng kể so với thuốc vờ cũng được lưu ý đối với việc điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam ở tuần 6 ($P=0,0014$), tuần 12 ($P=0,0014$), và đối với trung bình trong giai đoạn 12 tuần ($P=0,0018$). Các khác biệt đáng kể về điểm theo thang phụ về độ cứng WOMAC đạt được ở cả hai nhóm dùng các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam ở tuần 2, 6, 12, và trung bình trong giai đoạn 12 tuần (5mg: $P\leq 0,0001$, 10mg: $P\leq 0,0379$). Các kết quả này cho thấy rằng cả hai phác đồ liều dùng viên nang Meloxicam không chỉ làm giảm đau do bệnh OA, mà còn cải thiện thiếu hụt chức năng và tính cứng do bệnh OA.

Tổng điểm WOMAC là một thước đo hữu ích về mức độ cải thiện ở các triệu chứng toàn diện do bệnh OA, bao gồm tính chức năng, độ cứng, và mức độ đau. Đối tượng thuộc các nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg và 10mg Meloxicam đạt được điểm trung bình thấp hơn ở mỗi lần thăm khám sau thời điểm gốc so với nhóm điều

trị bằng thuốc vờ. Các khác biệt đáng kể so với thuốc vờ về mức thay đổi trung bình LS so với trị số gốc theo tổng điểm WOMAC đạt được ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam ở mỗi lần thăm khám thử nghiệm và trong giai đoạn 12 tuần ($P \leq 0,0014$). Các khác biệt đáng kể so với thuốc vờ cũng được lưu ý đối với nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam ở tuần 6, tuần 12, và trung bình trong giai đoạn thử nghiệm 12 tuần ($P \leq 0,0020$).

Số lượng đáng kể đối tượng thuộc nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam được xem là các bệnh nhân đáp ứng với việc điều trị thuốc thử nghiệm dựa trên các khác biệt tối thiểu về điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC (10mm) so với trị số gốc vào tuần thứ 2 và 6 và mức giảm có ý nghĩa về mặt lâm sàng (tức là $\geq 30\%$ và $\geq 50\%$) về điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC so với trị số gốc vào tuần thứ 2, 6, và 12 sau khi bắt đầu dùng liều so với thuốc vờ. Số đối tượng cao hơn ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam cũng đạt được mức giảm $\geq 10\text{mm}$ về điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC so với trị số gốc ở tuần 12. Số lượng đáng kể đối tượng thuộc nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam được xem là các bệnh nhân đáp ứng ở tuần 6 (giảm $\geq 10\text{mm}$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ theo thang phụ về mức độ đau WOMAC) và tuần 12 (giảm $\geq 50\%$ theo thang phụ về mức độ đau WOMAC) so với thuốc vờ. Lưu ý thấy bệnh nhân đáp ứng nhiều hơn đáng kể ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg và 10mg Meloxicam so với nhóm điều trị bằng thuốc vờ bằng cách áp dụng các tiêu chí OMERACT-OARSI cải biến.

Theo phân tích liên tục bệnh nhân đáp ứng, dựa trên điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC, tỷ lệ phần trăm cao hơn ở các đối tượng thuộc nhóm dùng các viên nang chứa 5mg và 10mg Meloxicam có giảm điểm theo thang phụ đánh giá chứng đau WOMAC với sự phân tách rõ ràng ở các đường cong của các nhóm điều trị bệnh bằng các viên nang chứa 5mg và 10mg Meloxicam so với thuốc vờ ở mỗi lần thăm khám thử nghiệm.

Kết quả do bệnh nhân thông báo là một thước đo quan trọng về mức độ tin cậy về mặt lâm sàng ở các lợi ích điều trị quan sát được từ góc độ của đối tượng. Nhiều đối tượng hơn ở cả hai nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam (50,0%) và nhóm điều trị bằng 10mg (52,8%) đánh giá tình trạng toàn diện của họ là “cải thiện rất

nhiều” hoặc “cải thiện nhiều” sau khi điều trị bệnh bằng thuốc thử nghiệm. Kết quả này trái ngược với tỷ lệ chỉ 40,0% đối tượng ở nhóm dùng thuốc vờ.

Bác sỹ đánh giá tình trạng toàn diện của đối tượng là “cải thiện rất nhiều” hoặc “cải thiện nhiều” đối với đại đa số đối tượng nhận các viên nang meloxicam: 51,1% đối tượng ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam và 52,8% đối tượng ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam. Kết quả này trái với nhóm dùng thuốc vờ, khi chỉ 38,5% được bác sỹ đánh giá tình trạng toàn diện của đối tượng là “cải thiện rất nhiều” hoặc “cải thiện nhiều”. Đánh giá “cải thiện rất nhiều” và “cải thiện nhiều” biểu thị lợi ích điều trị đáng kể về mặt lâm sàng và cải thiện về các triệu chứng toàn diện liên quan đến bệnh OA.

Theo các phân tích phụ về hiệu quả, ấn tượng bao trùm về thay đổi ở bệnh nhân (patient global impression of change - PGIC) và ấn tượng bao trùm về thay đổi về mặt lâm sàng (CGIC) từ thời điểm gốc đến tuần 12 thường là tích cực theo cả hai thước đo trên. Cả các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam đều thể hiện các khác biệt đáng kể so với thuốc vờ về mô hình đáp ứng toàn diện đối với PGIC (lần lượt $P=0,0049$ và $P=0,0012$) và CGIC (lần lượt $P=0,0070$ và $P=0,0013$). Các kết quả này cho thấy rằng đối tượng theo cả hai phác đồ liều dùng đều thu được lợi ích điều trị toàn diện so với thuốc vờ như được thấy rõ theo ấn tượng toàn diện có lợi về thay đổi tình trạng của họ ở tuần 12 so với thời điểm gốc.

Trung bình LS theo liệu trình hằng ngày sử dụng thuốc cứu chữa thấp nhất ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam (313,6mg, $P=0,0024$ so với thuốc vờ). Các đối tượng ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam (trung bình LS 25,3 ngày, $P=0,0007$ so với thuốc vờ) và nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam (trung bình LS 23,5 ngày, $P<0,0001$ so với thuốc vờ) thể hiện số ngày trung bình của liệu trình sử dụng thuốc cứu chữa ít hơn so với nhóm thuốc vờ (trung bình LS 33,9 ngày).

Các phân tích hậu định xem xét việc sử dụng thuốc cứu chữa về mặt thời gian trong ngày (trong bốn khoảng thời gian mỗi khoảng 6 giờ) và khoảng thời gian trị liệu đã trôi qua (số ngày theo thử nghiệm). Các phân tích này thường thể hiện hiện tượng giảm dần về lượng sử dụng thuốc cứu chữa khi số ngày theo thuốc thử nghiệm tăng, ở tất cả

các nhóm điều trị. Ngoài ra, các phân tích hậu định cho thấy rằng việc sử dụng thuốc cứu chữa là thấp hơn ở các đối tượng dùng viên nang meloxicam so với các đối tượng dùng thuốc vờ trong hầu hết các khoảng thời gian trong suốt quá trình điều trị. Việc sử dụng thuốc cứu chữa vào các giờ buổi tối là thấp hơn đối với đối tượng dùng viên nang meloxicam so với thuốc vờ, trong đó các khác biệt rõ rệt nhất được lưu ý ở các đối tượng thuộc nhóm điều trị bằng 10mg.

Phân tích thăm dò đánh giá liệu các tính chất PK của các viên nang meloxicam có thể liên quan đến tác động đo được đối với hiện tượng giảm đau sau khi dùng liều buổi sáng tại thời điểm tương ứng với nồng độ trong huyết tương quan sát được là tối đa (2 giờ). Đối tượng thuộc các nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam và nhóm thuốc vờ đánh giá mức độ đau do bệnh OA của họ bằng cách áp dụng NPRS 11 điểm vào một ngày trong vòng 1 tuần sau khi hoàn thành lần thăm khám tuần 2 trước khi dùng liều, và thời điểm 2 giờ sau khi dùng liều. Các đối tượng thuộc các nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam thể hiện mức giảm theo phần trăm cao hơn về điểm theo NPRS so với thuốc vờ. Khác biệt đáng kể so với thuốc vờ về mức thay đổi thô trung bình và mức thay đổi trung bình LS theo điểm NPRS từ đánh giá trước khi dùng liều đến đánh giá sau khi dùng liều được lưu ý thấy ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam; tuy nhiên, các thay đổi này chỉ là đáng kể đối với phân tích trung bình LS về mức thay đổi theo phần trăm ($P=0,0294$). Các kết quả cho phân tích độ nhạy của phân tích hiệu quả thăm dò bằng cách áp dụng quy BOCF là tương tự phân tích hiệu quả thăm dò đầu tiên.

Nói chung, các viên nang chứa 5mg và 10mg Meloxicam dùng mỗi ngày một lần thường được dung nạp tốt. Số lượng và loại TEAE mà được thông báo trong quá trình thực hiện thử nghiệm này được mong đợi và là điển hình cho nhóm thử nghiệm. Tổng cộng 113 đối tượng trải qua ít nhất 1 TEAE trong quá trình thử nghiệm. Tỷ phần số đối tượng thuộc nhóm điều trị bằng thuốc vờ (32,3%) trải qua ít nhất 1 TEAE cao hơn so với các nhóm 5mg (25,4%) và 10mg (26,7%). Không có đối tượng ở nhóm điều trị bất kỳ trải qua SAE, và không có ca tử vong nào trong quá trình thực hiện thử nghiệm này. Tổng cộng 3 đối tượng nói chung trải qua TEAE ở mức độ nặng; tỷ phần số đối tượng ở nhóm điều trị bằng thuốc vờ (1,5%) trải qua TEAE ở mức độ nặng cao hơn so với nhóm điều trị bằng các viên nang meloxicam 5mg (0,0%) và 10mg (0,8%).

Nói chung, đau đầu là TEAE được thông báo nhiều nhất ở tất cả các đối tượng (2,7%). Đau đầu và bệnh tiêu chảy là các TEAE chung ở nhóm các viên nang meloxicam kết hợp (2,6%), tiếp theo là chứng buồn nôn (2,2%). Tỷ phần đối tượng ở nhóm các viên nang meloxicam kết hợp thông báo chứng buồn nôn (2,2%) và bệnh tiêu chảy (2,6%) cao hơn nếu so với đối tượng ở nhóm thuốc vờ (lần lượt là 0,0% và 0,8%). Đau đầu (3,8%) và hiện tượng khó chịu ở bụng (2,3%) xuất hiện với tần suất cao hơn ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 10mg meloxicam, trong khi OA trầm trọng (2,9%) được quan sát thấy thường xuyên hơn ở nhóm điều trị bằng các viên nang chứa 5mg meloxicam. Tất cả các TEAE khác được thông báo với tỷ phần đối tượng ở mức độ tương tự ở tất cả các nhóm điều trị.

Mười hai đối tượng dừng thuốc thử nghiệm do TEAE. Tổng cộng 6 đối tượng ở 2 nhóm điều trị tích cực và 6 đối tượng ở nhóm thuốc vờ trải qua các hiện tượng dẫn đến việc dừng thuốc thử nghiệm.

Trị số của dấu hiệu sinh tồn, trị số xét nghiệm huyết học, trị số xét nghiệm nước tiểu, phát hiện khi khám thân thể, và phát hiện ECG thường là bình thường, ổn định, và tương tự ở tất cả các nhóm điều trị. Các thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về một số trị số xét nghiệm hóa học (phosphatase kiềm, ALT, AST, bilirubin, BUN, creatinin, glucoza, và kali) được quan sát, một vài trong số đó có liên quan đến TEAE, nhưng không có thay đổi nào trong số này được xem là nghiêm trọng.

Nói chung, phân tích sơ bộ, phân tích phụ, và phân tích hậu định cung cấp bằng chứng đáng kể về hiệu quả của các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam được dùng mỗi ngày một lần để điều trị chứng đau liên quan đến bệnh OA. Mặc dù các kết quả biểu thị đáp ứng với liều lượng meloxicam được lưu ý đối với một vài chứ không phải tất cả các đánh giá về hiệu quả, bằng chứng về hiệu quả của liều lượng được thể hiện ở nhiều phân tích phụ và phân tích hậu định, kể cả việc sử dụng thuốc cứu chữa, rút bỏ do không hiệu quả, phân tích bệnh nhân đáp ứng OMERACT-OARSI đã được cải biến, và kết quả được báo cáo trên lâm sàng và do đối tượng thông báo.

Các kết quả về tính an toàn cho thấy rằng các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam nói chung được dung nạp tốt với biên dạng an toàn phù hợp với biên dạng đã

biết của meloxicam. Quan trọng là, không có TEAE đáng kể ở tim mạch, GI, hoặc thận thuộc loại mà có liên quan đến việc sử dụng NSAID ở bất kỳ nhóm điều trị nào.

Tóm lại, kết quả của thử nghiệm này làm rõ lợi ích về mặt điều trị của các viên nang chứa 5mg và 10mg meloxicam dùng mỗi ngày một lần để điều trị chứng đau kết hợp với các triệu chứng của bệnh OA. Ngoài ra, việc điều trị bệnh bằng các viên nang meloxicam còn đem lại cải thiện có ý nghĩa về các triệu chứng khác của bệnh OA, cụ thể là cải thiện về chức năng, độ cứng, và tình trạng toàn diện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng viên nang chứa 5mg meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, trong khoảng từ 100nm đến 1000nm, trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương (0- ∞) trong khoảng từ 7500h*ng/ml đến 20000h*ng/ml và Cmax trung bình trong huyết tương và 350 đến 950ng/ml, trong đó D(0,9) của hạt meloxicam nhỏ hơn 4000nm và lớn hơn 1200nm, và trong đó, tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 500ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong thời gian 10 phút hoặc ít hơn.
2. Dược phẩm dạng viên nang theo điểm 1, trong đó D(0,9) của các hạt meloxicam là nhỏ hơn 3000nm.
3. Dược phẩm dạng viên nang theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình theo trọng số bề mặt (D[3,2]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm.
4. Dược phẩm dạng viên nang theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình theo trọng số thể tích (D[4,3]) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm.
5. Viên nang chứa 10mg meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, trong khoảng từ 100nm đến 1000nm, trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra AUC trung bình trong huyết tương (0- ∞) trong khoảng từ 16000 đến 44000h*ng/ml và Cmax trung bình trong huyết tương là 700 đến 1900ng/ml, trong đó D(0,9) của hạt meloxicam nhỏ hơn 4000nm và lớn hơn 1200nm, và trong đó, tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở 37°C $\pm$ 0,5°C, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong thời gian 15 phút hoặc ít hơn.
6. Viên nang theo điểm 5, trong đó D(0,9) của các hạt meloxicam là nhỏ hơn 3000nm.

7. Viên nang theo điểm 5, trong đó đường kính trung bình theo trọng số bề mặt ($D[3,2]$) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 100nm đến 800nm.
8. Viên nang theo điểm 5, trong đó đường kính trung bình theo trọng số thể tích ($D[4,3]$) của các hạt meloxicam nằm trong khoảng từ 400nm đến 1300nm.
9. Dược phẩm dạng viên nang chứa 10mg meloxicam có cỡ hạt trung bình, tính theo trung bình thể tích, trong khoảng từ 100nm đến 1000nm, trong đó một liều, sau khi dùng qua đường miệng cho nhóm người lớn khỏe mạnh ở trạng thái bị đói, tạo ra C_{max} trung bình trong huyết tương là 252 đến 1500ng/ml và AUC trung bình trong huyết tương (0- ∞) trong khoảng từ 15000 đến 42000h*ng/ml và, trong đó $D(0,9)$ của hạt meloxicam nhỏ hơn 4000nm và lớn hơn 1200nm, và trong đó, tốc độ hòa tan là tốc độ mà sao cho khi được thử bằng cách sử dụng thiết bị USP (dạng giỏ) đặt ở tốc độ quay 100 vòng/phút trong 1000ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,1 với 0,1% natri lauryl sulfat (SLS) ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, thì ít nhất 80% meloxicam hòa tan trong thời gian 15 phút hoặc ít hơn.