

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54028 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/136; A61K 31/192;
A61K 9/00; A61K 9/28;
A61K 31/136**
- (43) Date de publication : **30.06.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **54028**
- (22) Date de Dépôt : **27.02.2020**
- (30) Données de Priorité : **27.02.2019 US 16/287,836**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2020/020112 27.02.2020**
- (71) Demandeur(s) : **AFT PHARMACEUTICALS LIMITED, Level 1, 129 Hurstmere Road, PO Box 33-203 Takapuna, Auckland 0740 (NZ)**
- (72) Inventeur(s) : **CALLAHAN, Matt ; MURPHY, Maura**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DE L'ACÉTAMINOPHÈNE ET DE L'IBUPROFÈNE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des formes posologiques orales solides contenant 325 mg d'acétaminophène et 97,5 mg d'ibuprofène ou 500 mg d'acétaminophène et 150 mg d'ibuprofène, l'ibuprofène ayant un [D50] compris entre 1 et 9 µm.

المخلص

يتعلق الاختراع بوصف أشكال الجرعات الفموية الصلبة التي تحتوي على 325 مجم من الأسيتامينوفين و97.5 مجم من الإيبوبروفين أو 500 مجم من الأسيتامينوفين و150 مجم من الإيبوبروفين، حيث يحتوي الإيبوبروفين على [D50] بين 1 و9 ميكرومتر. 5

الوصف الكاملالخلفية التقنية

- 5 بالنسبة للعديد من العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات ((NSAIDs)، هناك دليل على أن تركيزات البلازما العالية والمبكرة تؤدي إلى تخفيف الآلام بشكل أفضل في وقت مبكر، وتخفيف الآلام بشكل عام بصورة أفضل، وتخفيف الآلام لفترة أطول ومعدلات أقل من العلاج. (Moore et al. (2015) *British Journal of Clinical Pharmacology* 80:381.)
- 10 بالنسبة للإيبوبروفين، يمكن أن يؤدي الامتصاص السريع إلى تركيزات مبكرة وأعلى في البلازما وهذا يؤدي إلى بداية مبكرة للتسكين وتسكين أفضل بشكل عام وطويل الأمد في نماذج ألم الأسنان. يمكن أن يكون تأثير التركيبات سريعة المفعول مهمًا. في إحدى الدراسات فإن جرعة من 200 مجم من تركيبة سريعة المفعول، وملح إيبوبروفين قد أعطيا نفس النتيجة أو مادة تسكين أفضل مثل 400 مجم حمض إيبوبروفين، مع متطلبات مخفضة لاستخدام مسكن إضافي (Moore et al. (2014) *Pain* 155:14). من الممكن تغيير الحرائك الدوائية للإيبوبروفين
- 15 عن طريق تقليل حجم الجسيمات إلى أقل من 1000 نانومتر (WO 2010/121328)

الكشف عن الاختراع

- 20 تم هنا وصف تركيبة صيدلانية صلبة لوحدة جرعة فموية تحتوي على أسيتامينوفين (325 مجم) وإيبوبروفين (97.5 مجم) لها تركيز بلازما أقصى أعلى للإيبوبروفين مقارنة بماكسيجيسيك (325). تم أيضًا وصف تركيبة صيدلانية لوحدة جرعة فموية صلبة تشتمل على أسيتامينوفين (500 مجم) وإيبوبروفين (150 مجم). يشار إلى أشكال الجرعات هذه باسم ماكسيجيسيك السريع 325 وماكسيجيسيك السريع 500، على التوالي. يوضح هذا الكشف هذه التركيبات الصيدلانية بالإضافة إلى طرق إنتاج واستخدام مثل هذه التركيبات.
- 25 تشتمل أشكال الجرعات الفموية الصلبة الموصوفة هنا على إيبوبروفين (حمض حر) الذي يذوب بسرعة في المختبر بشكل خاص. إن تأثير زيادة معدلات الذوبان في المختبر على متغيرات الحرائك الدوائية متغير بدرجة كبيرة. في حالة أشكال الجرعات الحالية، ينتج عن الإيبوبروفين سريع الذوبان منتج ذو درجة C_{max} أعلى بشكل هادف للإيبوبروفين. بشكل ملحوظ، يحتوي الإيبوبروفين في أشكال الجرعات الحالية على حجم جسيمي أكبر من 1000 نانومتر.
- 30 تم هنا وصف شكل جرعة فموية صلبة التي تحتوي على 325 مجم من الأسيتامينوفين و97.5 مجم من الإيبوبروفين أو 500 مجم من الأسيتامينوفين و150 مجم من الإيبوبروفين، حيث يحتوي الإيبوبروفين على [D50] بين 1 و9 ميكرومتر.
- 35 في العديد من النماذج: يشتمل الإيبوبروفين على [D10] بين 1 و3 ؛ ميكرومتر؛ يشتمل الإيبوبروفين على [D90] بين 3 و16 ؛ ميكرومتر؛ ويشتمل الإيبوبروفين على [D50] بين 2 و8 ميكرومتر، و [D10] بين 1 و3 ميكرومتر و [D90] بين 4 و16 ميكرومتر؛ ويكون معدل تحلل الإيبوبروفين في صورة الجرعة الصلبة الفموية في مدى بحيث، عندما يتم اختباره باستخدام جهاز USP II (بمجايف) تم ضبطه عند سرعة دوران من 50 لفة في الدقيقة في 900 مل من 50 مللي مولار من الرقم الهيدروجيني 5.8 للمحلول المنظم من الفوسفات عند 37 درجة مئوية، وحيث يتم تحلل 80% أو أكثر (، على سبيل المثال، على الأقل 85% إلى

- 95% أو 95% إلى 100% من الإيبوبروفين في 15 دقيقة؛ وتكون صورة الجرعة عبارة عن قرص (، على سبيل المثال، قرص مغلف)؛ وتكون نسبة [D90] إلى [D50] بين 1:4 و 1.5:1؛ وتكون نسبة [D90] إلى [D50] بين 1:3 و 1.5:1؛ وتكون نسبة [D50] إلى [D10] بين 1:4 و 1.5:1؛ وتكون نسبة [D50] إلى [D10] بين 1:3 و 1.5:1.
- 5 في بعض الحالات، يتم تحضير شكل الجرعة من خلال عملية تشتمل على الطحن النفاث لتركيبية تشتمل على 21-23٪ وزن / وزن من إيبوبروفين و 73-75٪ وزن / وزن من أسيتامينوفين. في بعض الحالات، تشتمل التركيبة المعرضة للطحن النفاث كذلك على عامل خافض للتوتر السطحي (على سبيل المثال، كبريتات لوريل الصوديوم).
- 10 تم هنا وصف طريقة لعلاج الألم (على سبيل المثال، الألم الحاد الخفيف إلى المتوسط) التي تشتمل على إعطاء جرعة من 1 أو 2 أو 3 وحدات من صورة جرعة فموية صلبة تشتمل على 325 مجم من الأسيتامينوفين و 97.5 مجم من الإيبوبروفين. في بعض الحالات، يكون الإعطاء مرة أو مرتين أو ثلاث أو أربع مرات يوميًا.
- 15 تم هنا وصف طريقة لعلاج الألم (على سبيل المثال، الألم الحاد الخفيف إلى المتوسط) التي تشتمل على إعطاء جرعة من 1 أو 2 من وحدات من صورة جرعة فموية صلبة تشتمل على 500 مجم من الأسيتامينوفين و 150 مجم من الإيبوبروفين. في بعض الحالات، يكون الإعطاء مرة أو مرتين أو ثلاث أو أربع مرات يوميًا.
- 20 تم أيضًا وصف طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية، تشتمل على تركيبة طحن نفاث تشتمل على أسيتامينوفين وإيبوبروفين وخافض للتوتر السطحي (مثل كبريتات لوريل الصوديوم)، حيث تكون نسبة الأسيتامينوفين إلى الإيبوبروفين 3:1 (وزن / وزن)، تحت ظروف ولفتره من الوقت لتقليل حجم جسيم الإيبوبروفين إلى حجم جسيم متوسط، على أساس متوسط الحجم بين 2 و 8 ميكرومتر.
- 25 تم أيضًا وصف طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية، تشتمل على تركيبة طحن نفاث تشتمل على أسيتامينوفين وإيبوبروفين وخافض للتوتر السطحي (مثل كبريتات لوريل الصوديوم)، حيث تكون نسبة الأسيتامينوفين إلى الإيبوبروفين 3:1 (وزن / وزن)، تحت ظروف ولفتره من الوقت لتحقيق تكتل متوسط بحجم جسيم بين 4 و 15 ميكرومتر.
- 30 في بعض الحالات: في بعض الحالات : تكون [D90] من الإيبوبروفين في ماكسيجيسيك السريع 325 وماكسيجيسيك السريع 500 أعلى من 2 ميكرومتر (على سبيل المثال، أعلى من 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11 أو 12 ميكرومتر) و أقل من واحد من: 18 ميكرومتر، 17 ميكرومتر 16 ؛ ميكرومتر؛ 14 ميكرومتر، و 13 ميكرومتر (وبفضل 3-17 ميكرومتر 3-16 ميكرومتر أو 4-15 ميكرومولار)؛ [D50] من الإيبوبروفين أعلى من 1 ميكرومتر، 1.5 ميكرومتر، 2 ميكرومتر، 2.5 ميكرومتر، 3 ميكرومتر، 3.5 ميكرومتر، 4 ميكرومتر، 4.5 ميكرومتر، 5 ميكرومتر، 5.5 ميكرومتر، 6 ميكرومولار)، ولكن أقل من 12 ميكرومتر، 10 ميكرومتر، 9 ميكرومتر، أو 8 ميكرومتر (وبفضل 1-11 ميكرومتر، 1-10 ميكرومتر، 2-10 ميكرومتر، 2-9 ميكرومولار)؛ [D10] من الإيبوبروفين والذي يكون أقل من 7 ميكرومتر (، على سبيل المثال، 6.5، 6، 5.5، 5، 4.5، 4، 3.5، 3، 2.5، 2، أو 1.5 ميكرومولار)، ولكن أعلى من 100 نانو متر؛ ونسبة من وتكون نسبة [D90] إلى [D50] بين 4:1 و 2:1؛ وتكون نسبة [D50] إلى [D10] بين 3:1 و 1.5:1 (وتكون كل القياسات على أساس متوسط الوزن).

- 5 تم هنا أيضًا وصف طريقة لعلاج الألم، على سبيل المثال، الألم الحاد الخفيف إلى المتوسط، والتي تشمل إعطاء المريض جرعة فعالة علاجياً (أسيتامينوفين 975 مجم + إيبوبروفين 292.5 مجم) من جرعة ماكسيجيسيك السريع بمقدار 325 وحدة (أسيتامينوفين 325 مجم + إيبوبروفين 97.5 مجم / وحدة جرعة) حتى 4 مرات في اليوم (اسيتامينوفين 3900 مجم + إيبوبروفين 1170 مجم / يوم).
- 10 تم هنا أيضًا وصف طريقة لعلاج الألم، على سبيل المثال، الألم الحاد الخفيف إلى المتوسط، والتي تشمل إعطاء المريض جرعة فعالة علاجياً (أسيتامينوفين 1000 مجم + إيبوبروفين 300 مجم) من جرعة ماكسيجيسيك السريع بمقدار 500 وحدة (أسيتامينوفين 500 مجم + إيبوبروفين 150 مجم / وحدة جرعة) حتى 4 مرات في اليوم (اسيتامينوفين 4000 مجم + إيبوبروفين 1200 مجم / يوم).
- 15 تتضمن أنظمة الجرعات الإضافية لماكسيجيسيك السريع 325 ما يلي: 1 وحدة جرعة تُعطى 1، 2، 3 أو 4 مرات يوميًا؛ 2 جرعة وحدة تُعطى مرة، 2، 3 أو 4 مرات يوميًا؛ و3 جرعات وحدة تُعطى مرة، 2، 3 أو 4 مرات يوميًا. تتضمن أنظمة الجرعات الإضافية لماكسيجيسيك السريع 500 ما يلي: 1 وحدة جرعة تعطى مرة، 2، 3 أو 4 مرات يوميًا و2 من وحدات الجرعة تُعطى 1، 2، 3 أو 4 مرات يوميًا.
- 20 يكون معدل انحلال الإيبوبروفين في قرص مغلف يحتوي على 97.5 مجم من الإيبوبروفين عبارة عن المعدل الذي عندما يتم اختباره في محلول منظم من الفوسفات بكمية 900 مل وبرقم هيدروجيني 5.8 (50 ملي مولار) باستخدام جهاز USP II عند 50 دورة في الدقيقة و37 درجة مئوية، فيكون معدل الذوبان على الأقل 75٪، 80٪ أو 85٪ من الإيبوبروفين في مدة 15 دقيقة أو أقل (على سبيل المثال، 14 دقيقة أو أقل، أو 13 دقيقة أو أقل، أو يمكن أن يذوب، على سبيل المثال، بنسبة 85٪ في 15 دقيقة). على سبيل المثال، يمكن أن يذوب بمقدار على الأقل 85٪ في 12-19 دقيقة.
- 25 يكون معدل انحلال الإيبوبروفين في قرص مغلف يحتوي على 150 مجم من الإيبوبروفين عبارة عن المعدل الذي عندما يتم اختباره في محلول منظم من الفوسفات بكمية 900 مل وبرقم هيدروجيني 5.8 (50 ملي مولار) باستخدام جهاز USP II عند 50 دورة في الدقيقة و37 درجة مئوية، فيكون معدل الذوبان على الأقل 75٪، 80٪ أو 85٪ من الإيبوبروفين في مدة 15 دقيقة أو أقل (على سبيل المثال، 14 دقيقة أو أقل، أو 13 دقيقة أو أقل، أو يمكن أن يذوب، على سبيل المثال، بنسبة 85٪ في 15 دقيقة). على سبيل المثال، يمكن أن يذوب بمقدار على الأقل 85٪ في 12-19 دقيقة.
- 30 قد تشتمل صورة الجرعة على العديد من السواغات. على سبيل المثال، قد تشتمل صورة الجرعة على واحدة أو أكثر من: مادة مخففة، مادة مزلفة أو مادة مشتتة، أو مادة رابطة أو عامل ترطيب. على سبيل المثال، يمكن أن يشتمل نموذج الجرعة على واحد أو أكثر من: ستيرات المغنيسيوم، البوفيدون، اللاكتوز، النشا الجريزوفولفين السليلوز، هيدروكسي بروبيل، نشا الصوديوم جليكولات، نشا الصوديوم فومارات، كبريتات لوريل الصوديوم، وكروسكارميلوز الصوديوم.
- 35 يمكن أن يكون القرص غير مغلف أو، يفضل أن يكون مغلفًا بعامل تغليف مناسب. يفضل أن يكون جهاز الطحن الجاف المستخدم عبارة عن طاحونة نفائثة (على سبيل المثال، طاحونة نفائثة حلزونية).
- في سمة أخرى، يشتمل الكشف على طريقة لتصنيع تركيبة صيدلانية كما هو موصوف هنا تشتمل على خطوة دمج تركيبة تشتمل على إيبوبروفين وأسيتامينوفين محضرة بطريقة موصوفة

- هنا أو تركيبي كما هو موصوف في هذه الوثيقة، جنبًا إلى جنب مع مادة مخففة، مادة تزيق، سواخ، مادة تشتيت، وعامل ترطيب، لإنتاج شكل جرعة صلبة مقبولة صيدلانيًا.
- قد يتضمن الكشف الموصوف هنا نطاقًا واحدًا أو أكثر من القيم (مثل الحجم والتركيز وما إلى ذلك). سيتم فهم نطاق القيم ليشمل جميع القيم داخل النطاق، بما في ذلك القيم التي تحدد النطاق، والقيم المجاورة للنطاق التي تؤدي إلى نفس النتيجة أو نفس النتيجة إلى حد كبير مثل القيم المجاورة مباشرة لتلك القيمة التي تحدد الحدود الخاصة بالنطاق.
- وخلال هذه المواصفة وما لم يتطلب السياق خلاف ذلك، فإن كلمة "يشتمل" أو أشكال مختلفة، مثل "يشتمل" أو "يشتمل على" ستفهم على أنها تعني تضمين عدد صحيح محدد أو مجموعة من الأعداد الصحيحة ولكن ليس استبعاد أي أعداد صحيحة أخرى أو مجموعة من الأعداد الصحيحة. وتجدر الإشارة أيضًا إلى أنه في هذا الكشف، وعلى نحو خاص في عناصر الحماية و / أو الفقرات، يمكن أن يكون لمصطلحات مثل "يشتمل على" و "يتضمن" و "مشملاً على" وما شابه ذلك المعنى المشار إليه في قانون البراءات الأمريكي؛ على سبيل المثال، يمكن أن تعني "يضم" و "أو تم تضمينه" و "بما في ذلك" وما شابه.
- "الكمية الفعالة علاجًا" كما هو مستخدم هنا فيما يتعلق بطرق العلاج وخاصة جرعة الدواء، يجب أن تعني الجرعة التي توفر الاستجابة الدوائية المحددة التي يتم إعطاء الدواء من أجلها في عدد كبير من الأشخاص الذين يحتاجون إلى مثل هذه المعالجة. يتم التأكيد على أن "الكمية الفعالة علاجياً" التي يتم إعطاؤها لخاضع معين في حالة معينة لن تكون دائمًا فعالة في علاج الأمراض الموصوفة هنا، على الرغم من أن هذه الجرعة تعتبر "كمية فعالة علاجياً" من قبل أولئك المهرة في المجال. يجب أيضًا أن يتم فهم أن جرعات العقار، تم قياسها بصفة خاصة، في شكل جرعات عن طريق الفم أو مع الإشارة إلى تركيزات العقار كما تم قياس ذلك في الدم.
- سوف يدرك الماهرون في المجال أن الكشف الحالي الذي تم وصفه هنا قابلاً لإدخال العديد من التعديلات أو التغييرات غير تلك المحددة والموصوفة هنا. يجب أن يتم فهم أن الكشف الحالي يشتمل على كل التغييرات والتعديلات. يشمل الكشف أيضًا جميع الخطوات والميزات والتركيبات والمواد المشار إليها أو المشار إليها في المواصفات، بشكل فردي أو جماعي وأي وجميع المجموعات أو أي خطوتين أو أكثر من الخطوات أو الميزات.
- لا يجب أن يكون الكشف الحالي مقيدًا في نطاقه من خلال النماذج المحددة الموضحة هنا، والتي تهدف لغرض التمثيل فقط. من الواضح أن المنتجات والتركيبات والطرق المكافئة وظيفيًا تقع ضمن نطاق الكشف كما هو موضح هنا.
- سوف تصبح الجوانب والمزايا الأخرى للكشف واضحة لأولئك المهرة في الفن من خلال مراجعة الوصف التالي.

الوصف التفصيلي للاختراع

- تم هنا وصف أشكال جرعات فموية صلبة متنوعة سريعة الإطلاق تحتوي على 325 مجم أسيتامينوفين و97.5 مجم إيبوبروفين مع تركيز بلازما أقصى أعلى من الإيبوبروفين مقارنة بصيغة جرعة مشار إليها باسم ماكسيجيسيك325. تم أيضًا فيما يلي وصف أشكال جرعات فموية صلبة متنوعة سريعة الإطلاق تحتوي على 500 مجم أسيتامينوفين و150 مجم إيبوبروفين مع تركيز بلازما أعلى من الإيبوبروفين مقارنة بصيغة جرعة مشار إليها باسم ماكسيجيسيك325.

تحتوي أقراص ماكسيجيسيك 325 قرصًا على أسيتامينوفين (325 مجم) وإيبوبروفين (97.5 مجم) وماكسيجيسيك 500 أقراص تحتوي على أسيتامينوفين (500 مجم) وإيبوبروفين (150 مجم). يتم إعطاء كلاهما بجرعة واحدة تصل إلى ثلاثة أقراص للقوة الأقل وما يصل إلى قرصين للقوة الأعلى. تتشابه كمية الأسيتامينوفين التي يتم تناولها في جرعة واحدة في كلتا الحالتين حيث تصل إلى ثلاثة أقراص من ماكسيجيسيك 325: أسيتامينوفين 975 مجم وإيبوبروفين 292.5 مجم أو قرصين ماكسيجيسيك 500: أسيتامينوفين 1000 مجم وإيبوبروفين 300 مجم.

حجم الجسيم

بالنسبة للقياسات التي يتم إجراؤها باستخدام حيود الليزر، يُعرّف المصطلح "حجم الجسيم المتوسط" على أنه متوسط قطر الجسيم كما هو محدد على أساس حجم جسيم كروي مكافئ. عند استخدام مصطلح المتوسط، من المفهوم أنه يصف حجم الجسيمات الذي يقسم المجموعة إلى النصف بحيث يكون 50٪ من المجموعة على أساس الحجم أكبر أو أقل من الحجم المذكور. تتم كتابة حجم الجسيم المتوسط كما يلي: [D50] أو [50]D أو [D50]، D50، D(0.5) أو [0.5]D أو ما شابه. وكما هو مستخدم هنا فإن [D50] أو [50] D أو [D50]، D50، D(0.5) أو [0.5] D أو ما شابه ذلك يجب أن تؤخذ على أنها تعني متوسط حجم الجسيمات. يشير المصطلح "Dx من توزيع حجم الجسيم إلى النسبة المئوية Dx من التوزيع على أساس حجم الجسيم الكروي لمكافئ: وبالتالي فإن D90 تشير إلى 90% من النسبة المئوية وD95 تشير إلى 95% من النسبة المئوية وهكذا. بأخذ D90 كمثال، فيمكن كتابتها هذا غالبًا كـ [D90] أو [90] D أو [D90] أو D (0.90) أو [0.9] D أو ما شابه ذلك. فيما يتعلق بمتوسط حجم الجسيمات وDx، فإن الحرف الكبير D أو الحرف الصغير d قابلين للتبديل ولهما نفس المعنى. يُشار إلى المصطلح "D (3,2)" بالحجم المتوسط المرجح للمساحة أو قطر Sauter؛ ويُشار إلى المصطلح "D (4,3)" على أنه الحجم المتوسط المرجح بالحجم. الأوصاف التفصيلية لكيفية حساب هذه القيم معروفة في الفن ويمكن العثور عليها، على سبيل المثال، في: ISO 9276-2: 2014 (E).

بالنسبة للعديد من المواد الخاضعة لطرق هذا الكشف، يمكن قياس حجم الجسيمات بسهولة. عندما تكون المادة الفعالة منخفضة الذوبان في الماء وتكون المصفوفة التي يتم طحنها فيها ذات قابلية جيدة للذوبان في الماء، يمكن ببساطة تشتيت المسحوق في مذيب مائي. في هذا السيناريو، تذوب المصفوفة تاركة المادة الفعالة مشتتة في المذيب. يمكن بعد ذلك قياس حجم الجسيمات في التعليق عن طريق حيود ضوء الليزر.

30 الأدوية

قد تشمل الأدوية الواردة في الكشف الحالي على مادة مقبولة صيدلانيًا، بشكل اختياري مع مصفوفة طحن أو على الأقل جزء من مصفوفة الطحن، جنبًا إلى جنب مع واحد أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلانيًا، بالإضافة إلى العوامل الأخرى الشائعة الاستخدام في تحضير التركيبات المقبولة صيدلانيًا.

35 ووفقًا للاستخدام الوارد في هذا الطلب، تشتمل "المادة الحاملة المقبولة صيدلانيًا" على أي من وجميع المذيبات، ووسائط التشتيت، والتكسيات، والعوامل المضادة للبكتريا والمضادة للفطريات، والعوامل متساوية التوتر والمؤخرة للامتصاص، وما شابه ذلك والتي تكون متوافقة فسيولوجيًا. قد تشمل المواد الحاملة المقبولة صيدلانيًا وفقًا للكشف الحالي على واحدًا أو أكثر من الأمثلة التالية:

- (1) المواد الخافضة للتوتر السطحي والبوليمرات بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، البولي إيثيلين جلايكول ((PEG)، بولي فينيل بيروليديون ((PVP)، كبريتات لوريل الصوديوم، كحول بولي فينيل، كروسبوفيدون، بوليمر مشترك من بولي فينيل بيروليديون - بولي فينيل أكريلات، مشتقات السليلوز مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز، هيدروكسي بروبيل سيليلوز، وكربوكسي ميثيل إيثيل سيليلوز وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز والفثالات، بولي أكريلات، بولي ميثاكريلات، اليوريا، السكريات، البوليولات، وبوليمراتها، والمستحلبات، وصمغ السكر، النشا، الأحماض العضوية وأملاحها، وفينيل بيروليديون وأسيئات الفينيل.
- (2) عوامل الربط مثل السليلوز المختلفة والبولي فينيل بيروليديون المرتبط تشابكياً، السليلوز الجريزوفولفين، البوفيدون؛ و/أو
- (3) عوامل الحشو مثل اللاكتوز أحادي الهيدرات واللاكتوز اللامائي والليلوز الجريزوفولفين والنشويات المختلفة؛ و/أو
- (4) عوامل التزليق مثل ثاني أكسيد السيليكون الغرواني، التلك، حامض دهني، ستيرات المغنيسيوم، ستيرات الكالسيوم، ستيريل فومارات الصوديوم؛ و/أو
- (5) المحليات مثل أي محلي طبيعي أو صناعي بما في ذلك السكروز، إكسيليتول، سكرين الصوديوم، سيكلامات، الأسبارتام، وأسيسولفام K؛ و/أو
- (6) عوامل النكهة؛ و/أو
- (7) المواد الحافظة مثل سوربات البوتاسيوم، ميثيل بارابين، بروبيل بارابين، حمض البنزويك وأملاحه، استرات أخرى من حمض بارا هيدروكسي بنزويك مثل بيوتيل بارابين، كحول مثل الإيثيل أو كحول بنزيل، الكيماويات الفينولية مثل الفينول، أو المركبات الرباعية مثل كلوريد البنز الكونيوم؛ و/أو
- (8) المحاليل المنظمة؛ و/أو
- (9) المخففات مثل الحشوات الخاملة المقبولة صيدلانياً، مثل السليلوز الجريزوفولفين واللاكتوز وفوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة والسكريات و/أو خلانط أي مما سبق؛ و/أو
- (10) عوامل ترطيب مثل دوكوسات الصوديوم، وكبريتات لوريل الصوديوم، والفوسفوليبيدات، وبولوكسامير، وبولي سوربات 80، وإسترات السوربيتان، وتراي كابريلين، وجليسريل مونوليت، وكحول ميريسيتيل وخلانط منها؛ و/أو
- (11) مواد التفكيك؛ مثل كروس كارميلوز الصوديوم، كروسبوفيدون، نشا الصوديوم جلايكولات، و/أو
- (12) عوامل فوارة مثل الأزواج الفوارة مثل الأحماض العضوية (على سبيل المثال، حامض الستريك، الطرطريك، الماليك، الفوماريك، الأحماض الدهنية، السكسينيك، والألجنيك والأملاح الحمضية)، أو كربونات (مثل كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات المغنيسيوم وكربونات جلايسين الصوديوم وكربونات L-ليسين وكربونات أرجينين) أو بيكربونات (مثل بيكربونات الصوديوم أو بيكربونات البوتاسيوم)؛ و/أو
- (13) السواغات المقبولة صيدلانياً.
- المثال رقم 1: يعمل الطحن النافذ والطحن النفاث على تحسين انحلال الإيبوبروفين غالباً ما يحدث طحن المنتج لمكون صيدلاني نشط ((API)، سواء كان جافاً أو رطباً، في وجود مصفوفة طحن، أي واحد أو أكثر من المكونات غير النشطة التي يمكن أن تساعد في تقليل حجم الجسيمات في API. على سبيل المثال، في عملية الطحن الجاف، يمكن طحن API في وجود اللاكتوز أو سواغ آخر مناسب. يمكن استخدام هذا الطحن لتقليل متوسط حجم الجسيمات إلى أقل

من 1000 نانومتر. نظرًا لارتفاع حمل الدواء المطلوب لشكل الجرعات الحالي، تم استخدام الأسيتامينوفين كمصفوفة طحن لدراسات الطحن الموصوفة أدناه. تم طحن الإيبوبروفين والأسيتامينوفين وكبريتات لوريل الصوديوم (SLS) في مطحنة أتريتور باستخدام الظروف الموضحة في الجدول 1. الجدول 1: ظروف طحن في مطحنة أتريتور

متغيرات المعالجة		الصيغة	
0.5 جالون، S1	مطحنة أتريتور	% وزن/وزن	المكونات
35:1	نسبة الأوساط: المسحوق	%22.5	ايبوبروفين
500 لفة في الدقيقة	سرعة الطحن	%75.5	أسيتامينوفين (APAP))
40 دقيقة	زمن الطحن	%2.0	كبريتات لوريل الصوديوم (SLS))
%51.8	الحصيلة	%100	الإجمالي

نجح طحن أتريتور (الجدول 1) لمزيج من الأسيتامينوفين والإيبوبروفين وكبريتات لوريل الصوديوم بمقياس 200 جم حيث تم تقليل حجم الجسيمات المتوسطة للإيبوبروفين إلى نطاق دون الميكرون (الجدول 2). علاوة على ذلك، فإن معدل انحلال الإيبوبروفين في المادة المطحونة، سواء كان مطحونًا أو مضغوطًا بالطحن النفث، كان أسرع من معدل ذوبان الأيبوبروفين في المادة المطحونة (الجدول 3). ومع ذلك، كانت حصيللة طحن أتريتور منخفضة نسبيًا بسبب تكتل المواد المطحونة.

تم التحقق من الطحن المشترك النفثي طريقة بديلة قد تزيد الحصيللة وتعمل على تحسين الحجم. تمت معالجة الصيغة في الجدول 1 في مطحنة نفثية 4 بوصة بضغط 100 رطل لكل بوصة مربعة. كما هو مبين في الجدول 2، كان حجم الإيبوبروفين داخل الصيغة المطحونة بالطحن المشترك (أسيتامينوفين / إيبوبروفين / SLS) أكبر في الحجم مقارنة بالإيبوبروفين المنتج بواسطة طحن أتريتور.

الجدول 2: حجم جسيم إيبوبروفين

(Dv90) ميكرومتر	(Dv50) ميكرومتر	(Dv10) ميكرومتر	
94.5	51.3	24.2	إيبوبروفين (مادة بدء)
2.05	0.617	0.282	المركب الوسيط المطحون بأتريتور
4.44	2.73	1.63	المركب الوسيط المطحون بشكل نفثي مشترك

كلتا الصيغتين المطحونتين كان لهما انحلال إيبوبروفين أسرع بكثير مقارنة بالتركيب غير المطحونة، مما يدل على أن تقليل حجم الجسيمات أدى إلى تحسين معدل انحلال الإيبوبروفين. ومع ذلك، في حين أن المادة المطحونة من مادة الأيبوبروفين كانت ذات حجم جزيئي أصغر بكثير من مادة الطحن المشترك، كانت معدلات انحلال الإيبوبروفين لكل من المواد المطحونة

(الجدول 3) متشابهة. يشير هذا إلى أن المادة المطحونة بالطائرة المشتركة يمكن أن تتغلب على معدل الذوبان المحدود لإيبوبروفين، على الرغم من حقيقة أن متوسط حجم الجسيمات كان أكبر من 1000 نانومتر.

الجدول 3: معدل ذوبان الإيبوبروفين في تركيبات مسحوق الأستامينوفاين / الإيبوبروفين

مطحون بمطحنة نفائثة مشتركة		مطحون بمطحنة أتريتور		قبل الطحن		الزمن (بالدقائق)
% من RSD % 3=n	% من الالايوبروفين المذاب	% من RSD % 3=n	% من الالايوبروفين المذاب	% من RSD % 3=n	% من الالايوبروفين تمت إذابته	
1.3	96.0	5.5	82.5	4.4	34.4	2
0.4	103.0	1.7	94.9	6.6	49.2	5
0.4	103.5	0.5	100.1	7.4	62.3	10
1.2	104.7	0.8	103.5	9.6	68.3	15
0.3	105.6	0.2	103.1	8.8	73.1	30
0.3	104.0	0.9	103.3	6.7	75.8	45
1.2	102.9	1.9	104.7	2.1	91.6	غير محدد

5 الطرق

حجم الجسيم

تم قياس حجم الجسيمات عن طريق تشتيت العينة أولاً في 0.1% HPC و 0.01 عياري HCl والمعالجة بالموجات الصوتية لمدة دقيقة واحدة باستخدام مسبار صوتي. تمت إضافة العينات المعالجة بالموجات الصوتية إلى وحدة العينة الرطبة لوسيلة تشتيت ضوء الليزر، المملوءة بـ 0.1% HPC في 0.01 عياري HCl، وتم التقليل لمدة 5 دقائق ثم تم قياس العينة.

10 معدل التحلل

تم اختبار انحلال تركيبات المسحوق الوسيطة المختارة باستخدام جهاز USP Apparatus II مع 900 مل من 50 ملي مولار من وسط له الرقم الهيدروجيني 5.8 عند 37 درجة مئوية وسرعة مجداف 50 دورة في الدقيقة. تمت إضافة المسحوق إلى الجزء العلوي من الأوعية المليئة بالوسائط، وتم فحص العينات بواسطة HPLC للحصول على النتائج.

15 المثال رقم 2:

يوفر الطحن بالنفث المشترك ذوباناً محسناً للإيبوبروفين أشارت نتائج الطحن النفث إلى أنه يمكن أن يوفر وسيلة لإعداد شكل جرعات تحتوي على حمولة دوائية عالية من كل من الإيبوبروفين والأستامينوفاين. تم فحص الطحن النفث أيضاً عن طريق تصنيع تركيبة مسحوق باستخدام طريقتين مختلفتين للطحن النفث، وكلاهما يستخدم الصيغة الموضحة في الجدول 4. في العملية الأولى، تم طحن الإيبوبروفين بالطحن النفث بمفرده ثم مزجه مع الأستامينوفاين، SLS وهيدروكسي بروبيل السليلوز. في العملية الثانية، تم خلط جميع المكونات الأربعة ثم طحنها بالطحن المشترك.

20

الجدول 4: الصيغة الخاصة بمقارنات الطحن النفث والطحن النفث المشترك

الصيغة	
المكون	% وزن/وزن
ايوبروفين	22%
أستامينوفاين (APAP)	74%

كبريتات لوريل الصوديوم (SLS)	%2
هيدروكسي بروبيل سيليلوز (HPC)	%2
الإجمالي	%100

كان حجم جزيئات الأيوبروفين المطحون بالطحن النفاث، سواء كان مطحونًا بالطحن النفاث بمفرده أو بالطحن المشترك مع الأسيتامينوفين وSLS وHPC متشابهًا، كما هو موضح في الجدول 5.

الجدول 5: حجم الجسيم من الطحن النفاث وإيوبروفين بالطحن النفاث المشترك

	ميكرومتر (Dv10)	ميكرومتر (Dv50)	ميكرومتر (Dv90)
إيوبروفين بالطحن النفاث	1.46	2.53	3.97
إيوبروفين بالحن النفاث المشترك APAP وSLS وHPC	1.31	2.51	4.32

تم الاكتشاف بشكل غير متوقع أنه عندما تم تقليل حجم إيوبروفين عن طريق الطحن المشترك مع أسيتامينوفين، SLS وهيدروكسي بروبيل السليلوز، تم تحسين معدل الذوبان بالنسبة لإيوبروفين الذي تم تقليل حجمه بواسطة الطحن النفاث في غياب الأسيتامينوفين، SLS وهيدروكسي بروبيل السليلوز على الرغم من حقيقة أن الطريقتين أسفرتا عن جسيمات إيوبروفين متشابهة الحجم. يقدم الجدول 6 بيانات عن معدل انحلال (1) إيوبروفين مضروب بالطحن النفاث والذي تم مزجه مع أسيتامينوفين، SLS وهيدروكسي بروبيل السليلوز بعد الطحن النفاث؛ (2) إيوبروفين الذي تم طحنه بالطحن النفاث المشترك مع أسيتامينوفين، SLS وهيدروكسي بروبيل السليلوز.

يمكن أن نرى من بيانات الذوبان الواردة في الجدول 6 أن المطحنة النفاثة المشتركة إيوبروفين المطحون باستخدام أسيتامينوفين وSLS وHPC تم إذابتها بالكامل في غضون دقيقتين بينما الأيوبروفين المطحون في غياب الأسيتامينوفين وSLS وHPC استغرق 10 دقائق لتتجاوز 85% من المادة المذابة. وبالتالي، فإن وجود أسيتامينوفين وSLS وHPC في الطحن يحسن معدل انحلال إيوبروفين ذي الحجم المماثل.

الجدول 6: بيانات التحلل الخاصة بالطحن النفاث والطحن المشترك لإيوبروفين

الزمن (بالدقائق)	المتوسط % من إيوبروفين	RSD % (3=n)	المتوسط % من إيوبروفين	RSD % (3=n)
2	80.0	13.9	100.0	0.6
5	83.1	14.3	104.5	0.4
10	86.8	11.4	104.6	0.6

0.7	104.8	9.6	89.6	15
0.7	104.8	6.5	94.2	30
0.6	104.6	3.8	98.4	45

كانت طرق حجم الجسيمات ومعدل الذوبان هي نفسها التي تم وصفها في المثال 1.
المثال رقم 3: تحضير أمثلة من أقراص ماكسيجيسيك السريع 325 وأقراص ماكسيجيسيك السريع 500

تم مزج الأسيتامينوفين (75.41٪ وزن / وزن)، إيبوبروفين (22.62٪ وزن / وزن) وكبريتات لوريل الصوديوم (1.97٪ وزن / وزن) معاً، وتم طحن الخليط باستخدام مطحنة نفائفة لولبية لتحقيق حجم جسيم سائب مستهدف يبلغ DV50 > 4.5 ميكرون و DV90 < 14 ميكرون. تم بعد ذلك مزج الخليط المطحون ("منتج دوائي وسيط" أو DPI) مع سواغات وحببيات رطبة باستخدام خلاط عالي القص ومجفف بطبقة سائلة. تمت غربلة / طحن مادة التحبيب، وخلطها مع مادة تزيق وتم ضغطها في أقراص. تم بعد ذلك تغليف الأقراص بصورة غشائية. يوضح الجدول 7 صياغة المادة الوسيطة المطحونة، ويوضح الجدولان 8 و9 تركيبات الأقراص.

الجدول 7: مثال على منتج عقار وسيط لماكسيجيسيك السريع 325 و500

المكون	% وزن/وزن
أسيتامينوفين، USP	75.41
إيبوبروفين، USP	22.62
كبريتات لوريل الصوديوم، SLS	1.97
	100.00

الجدول 8: مثال صيغة القرص لماكسيجيسيك السريع (325)

قرص ماكسيجيسيك السريع 325 (325 مجم من أسيتامينوفين، 97.5 مجم من إيبوبروفين)		
داخل الحبيبات	% وزن/وزن	مجم/القرص
المركب الوسيط لمنتج العقار • APAP % 75.41 • 22.62 % إيبوبروفين • 1.97 % SLS	74.75	431.0
السييليلوز دقق التبلر) (Avicel PH101)	9.00	51.9
لاكتوز مونوهيدرات (لاكتوز) (310)	11.74	67.7
كروس كارميلوز صوديوم (محلول -Ac ثنائي)	2.00	11.5
بوفيدون (K30)	2.00	11.5
ماء مُنقى	qs	-
خارج جزء الحبيبات		
سيتيبرات الماغنسيوم	0.50	2.9
لُب القرص الإجمالي	100.00	576.6

		التغليف الغشائي
		جهاز من نوع Opadry II 57U18539، أبيض (هيدروكسي بروبيل، ثاني أكسيد التيتانيوم، بولي ديكستروز، التلك، مالتوديكسترين، الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة)
13.0	2.25	
مجم 593.8		الإجمالي

الجدول 9: مثال صيغة القرص لماكسيجيسيك السريع (500)

قرص ماكسيجيسيك السريع 500 (500 مجم من أسيتامينوفين، 150 مجم من إيبوبروفين)		
مجم/القرص	% وزن/وزن	داخل الحبيبات
663.0	74.75	المركب الوسيط لمنتج العقار • APAP % 75.41 • 22.62 % إيبوبروفين • SLS % 1.97
79.8	9.00	السيليلوز دقق التبلر) (Avicel PH101)
103.8	11.74	لاكتوز مونوهيدرات (لاكتوز (310)
17.7	2.00	كروس كارميلوز صوديوم) (محلول Ac-ثنائي)
17.7	2.00	بوفيدون (K30)
	qs	ماء مُنقى
		خارج جزء الحبيبات
4.4	0.50	سيتيرات الماغنسيوم
887.0	100.00	لب القرص الإجمالي
التغليف الغشائي		
17.7	2.00	جهاز من نوع Opadry II 57U18539، أبيض (هيدروكسي بروبيل، ثاني أكسيد التيتانيوم، بولي ديكستروز، التلك، مالتوديكسترين، الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة)
904.7		الإجمالي

حجم الجسيم

تم تحليل العديد من كتل DPI لتحديد حجم جسيم الإيوبروفين داخل المركب المتوسط المطحون بشكل مشترك ونفثي تم إجراء جميع الاختبارات باستخدام حيود ضوء الليزر. لقياس حجم جزيء الإيوبروفين، تم تشتيت DPI في وسط مائي يكون فيه الأسيتامينوفين و SLS قابلين للذوبان (0.1 % HPC في 0.01 N HCl)، تاركًا فقط الإيوبروفين ضعيف الذوبان معلق لاختبار حجم الجسيمات. على وجه التحديد، يضاف المسحوق مباشرة إلى حجرة العينة ويقلب لمدة 5 دقائق، ثم يتم أخذ عينة القياس. تم توضيح نتائج هذه الدراسة في الجدول رقم 10.

الجدول 10: بيانات حجم الجسيم الخاصة بماكسيجيسيك السريع

الدفعة	ايوبروفين		
	10D (ميكرو مولار)	50D (ميكرو مولار)	90D (ميكرو مولار)
1-10	2.15	4.19	8.22
2-10	1.67	3.03	5.48
3-10	1.72	3.45	6.95
4-10	2.55	5.26	10.6
5-10	2.35	4.84	9.97
6-10	2.97	6.89	14.3
7-10	3.15	7.30	14.7

معدل التحلل

تم اختبار انحلال صيغ القرص المختارة باستخدام جهاز USP II، مع 900 مل من 50 ملي مولار من وسط له الرقم الهيدروجيني 5.8 عند 37 درجة مئوية وسرعة مجداف 50 دورة في الدقيقة. تمت إضافة قرص واحد لكل وعاء مملوء بالأوساط وتم تحلل العينات بواسطة HPLC للحصول على النتائج

تم إجراء التغليف العشوائي للمساعدة في البلع، وإخفاء الطعم، والشكل الصيدلاني الجيد. عادةً ما تستغرق الطلاءات الغشائية بضع دقائق حتى تذوب، مما يؤدي إلى حدوث تأخير بسيط في عملية الذوبان. لتسهيل المقارنة، تمت دراسة كل من الأقراص الأساسية المطلية وغير المطلية. تم تحضير الأقراص في هذه المجموعات باستخدام DPIs في الجدول 11. تم توضيح نتائج هذه الدراسة في الجدول رقم 11.

الجدول رقم 11 تحلل ماكسيجيسيك 325 السريع

تحلل إيوبروفين في محلول منظم له رقم هيدروجيني 5.8										
الزمن	الدفعة 12 -د (غير مغلفة)		الدفعة 12 -ج (غير مغلفة)		الدفعة 12-ب (مغلفة)		الدفعة 12-أ (مغلفة)		المتوسط %	
	% من RSD = N	% المتوسط ط 6	% من RSD = N	% المتوسط ط 6	% من RSD = N	% المتوسط ط 6	% من RSD = N	% المتوسط ط 6=n		
7.6	63	9.4	50	10.2	47	28.2	28	18.1	54	5
2.3	95	2.2	87	4.6	80	7.8	78	5.4	94	10
0.9	101	0.9	96	0.3	94	2.5	93	2.4	98	15

0.7	102	1.6	98	1	95	1.4	96	1.6	100	20
0.8	102	1.6	97	0.3	96	0.8	97	1.6	100	30
0.6	102	1.9	97	0.6	96	0.5	98	0.8	101	45

في دراسة منفصلة، تمت مقارنة معدل انحلال الإيوبروفين في دفعتين مختلفتين من أقراص ماكسيجيسيك سريع 325 (المحضرة كما هو موصوف أعلاه) مع معدل نوبان أقراص ماكسيجيسيك 325 (تم قياسه في محلول منظم من الفوسفات برقم هيدروجيني 5.8، كما هو موضح أعلاه). تم عرض النتائج في الجدول رقم 12. تم إجراء مقارنة مماثلة لأقراص ماكسيجيسيك السريع 500 وماكسيجيسيك السريع 500. تم توضيح النتائج في الجدول رقم 13. الجدول رقم 12 تحلل ماكسيجيسيك 325 السريع وأقراص ماكسيجيسيك 325 السريع في محلول منظم من الفوسفات برقم هيدروجيني 5.8

5

ماكسيجيسيك 325		ماكسيجيسيك السريع 325 (الدفعة Y)		ماكسيجيسيك السريع 325 (الدفعة X)		الزمن (بالدقائق)
% من RSD n	% من الايوبروفين المذاب	% من RSD n	% من الايوبروفين المذاب	% من RSD n	% من الايوبروفين المذاب	
12.2	42	8.1	81	13.7	57	5
5.6	59	1.6	95	3.0	91	10
5.5	69	1.7	98	2.9	95	15
4.3	77	1.3	99	1.3	97	20
4.5	84	1.0	100	1.2	98	30
3.1	89	1.0	100	1.0	99	45
			المرجع	28	34	F2

الجدول 13: تحلل ماكسيجيسيك 500 وأقراص ماكسيجيسيك 500 في محلول منظم من الفوسفات برقم هيدروجيني 5.8

10

ماكسيجيسيك 500		ماكسيجيسيك السريع 500 (الدفعة Z)		الزمن (بالدقائق)
% من RSD n	% من الايوبروفين المذاب	% من RSD n	% من الايوبروفين المذاب	
14.5	42.6	8.9	80.8	5
11.3	65.2	3.1	95.6	10
6.9	72.2	2.2	98.1	15
3.3	77.1	1.5	99.7	20
2.7	83.1	1.3	100.8	30
2.2	88.1	1.5	100.8	45
			المرجع	34
				F2

من النتائج الموضحة أعلاه، يمكن ملاحظة أنه من الممكن تحضير أشكال جرعات فموية صلبة مع تحسن كبير في إذابة الإيبوبروفين، على الرغم من أن الإيبوبروفين له حجم جسيم متوسط (على أساس متوسط الحجم) أكبر من 1 ميكرون.

المثال رقم 4: تحليل حركية الدواء لماكسيجيسيك سريع 325 بالمقارنة مع ماكسيجيسيك 325 أجريت دراسة سريرية تم فيها تقييم C_{max} للإيبوبروفين و C_{max} للأسيتامينوفين في كل من حالة الصيام والتغذية.

تم اختبار هذه البيانات باستخدام اختبارات t فردية بنسبة 90٪، ثنائية الذيل، وغير مقترنة. تم إجراء مقارنات بين ماكسيجيسيك سريع 325 وماكسيجيسيك 325 في ظروف التغذية أو الصيام. يسمح هذا باكتشاف فرق كبير عند 10٪ أو $P \geq 0.1$. تم استخدام بروتوكول الدراسة بالفعل 90 ٪ عند CI لحساب الفروق المتوسطة في البيانات المحولة في السجل المتوسط للأسيتامينوفين والإيبوبروفين.

بالنسبة للأسيتامينوفين في حالة الصيام، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية في C_{max} بين الصيغ في الجدول 13.

الجدول 13: C_{max} لـ ماكسيجيسيك 325 وماكسيجيسيك 325 السريع أثناء الصيام عن الأسيتامينوفين

الفرق بين المتوسطات	-1665 ± 459.1
فاصل الثقة 90%	-3243 إلى 2325
النسبة المئوية للفرق بين المتوسطات	-2.99%

بالنسبة للإيبوبروفين في حالة الصيام، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية في C_{max} بين الصيغ في (الجدول 14)

الجدول 14: C_{max} لـ ماكسيجيسيك 325 وماكسيجيسيك 325 السريع أثناء الصيام عن الإيبوبروفين

الفرق بين المتوسطات	-1443 ± 2727
فاصل الثقة 90%	-5138 إلى 315.6
النسبة المئوية للفرق بين المتوسطات	11.93%

هذه ميزة مهمة لأشكال الجرعات الحالية حيث يُنصح بالجرعات على معدة فارغة من أجل تحقيق بداية سريعة لتسكين الآلام.

بالنسبة للأسيتامينوفين في حالة التغذية، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية في C_{max} بين الصيغ في (الجدول 15).

الجدول 15: C_{max} لـ ماكسيجيسيك 325 وماكسيجيسيك 325 السريع أثناء التغذية بالأسيتامينوفين

الفرق بين المتوسطات	-996 ± 813.1
فاصل الثقة 90%	-2478 إلى 851.7
النسبة المئوية للفرق بين المتوسطات	7.82%

بالنسبة للإيبوبروفين في حالة التغذية، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية في C_{max} بين الصيغ، على الرغم من وجود زيادة كبيرة في مقابل تلك التي تمت ملاحظتها (الجدول 16)

الجدول 16: C_{max} لماكسيجيسيك 325 وماكسيجيسيك 325 السريع أثناء التغذية بالإيبوبروفين

1362 ± 2344	الفرق بين المتوسطات
4622 إلى 67.02	فاصل الثقة 90%
%12.68	النسبة المئوية للفرق بين المتوسطات

5 وتلخيص ذلك، وفي كلتا الدراستين أثناء التغذية والصيام، كان C_{max} للإيبوبروفين في ماكسيجيسيك السريع (325) أعلى بكثير من ماكسيجيسيك (325). لم تتداخل فترات الثقة البالغة 90% مع 0 مما يدل على وجود فرق كبير بين المتوسطات. كان هناك فرق $< 11\%$ بين وسائل الإيبوبروفين، بما يتفق مع تركيبة ماكسيجيسيك السريع التي تقدم تركيزات أعلى من عقار C_{max} من الإيبوبروفين.

المثال رقم 5: تحليل حركية الدواء لماكسيجيسيك 325. تم إجراء تحليل الحرائك الدوائية لتركيبية ماكسيجيسيك 325 الموصوفة أعلاه في ظل ظروف التغذية والصيام. تم توضيح نتائج هذه الدراسة في الجداول من 17-20. الجدول 17: قيم إيبوبروفين PK لماكسيجيسيك السريع 325 في حالة الصيام 10

(30=n)	متغير الحركة الصيدلانية
5996.24 ± 25579.823	C_{max} (نانو جرام/مل)
24015.73 ± 91888.7	$AUC_{0 \rightarrow t}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
28252.68 ± 95621.9	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
(3.00-0.25) 1.25	t_{max} (ساعة)*
0.06 ± 0.3076	K_{el} (1/الساعة)
0.57 ± 2.35	$t_{1/2el}$ (ساعة)
3.22 ± 96.82	$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 0/0

الجدول 18: قيم إيبوبروفين PK لماكسيجيسيك السريع 325 في حالة التغذية

(30=n)	متغير الحركة الصيدلانية

5506.39 ± 20834.673	C_{max} (نانو جرام/مل)
16546.13 ± 71286.1	$AUC_{0 \rightarrow t}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
17660.44 ± 73449.6	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
(6.00- 0.75) 1.25	t_{max} (ساعة)*
0.05 ± 0.3222	K_{el} (1/الساعة)
0.31 ± 2.19	$t_{1/2el}$ (ساعة)
1.42 ± 97.25	$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 0/0

الجدول 19: قيم أسيتامينوفين PK لماكسيجيسيك السريع 325 في حالة الصيام

متغير الحركة الصيدلانية	$(29=N)^{\circledR}$
C_{max} (نانو جرام/مل)	5969.64 ± 14877.280
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (نانو جرام. ساعة/مل)	11784.46 ± 44637.6
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (نانو جرام. ساعة/مل)	13053.06 ± 47437.2
t_{max} (ساعة)*	(2.00-0.25) 0.75
K_{el} (1/الساعة)	0.05 ± 0.2233
$t_{1/2el}$ (ساعة)	0.75 ± 3.25
$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 0/0	2.54 ± 94.43

الجدول 20: قيم أسيتامينوفين PK لماكسيجيسيك السريع 325 في حالة التغذية

متغير الحركة الصيدلانية	(30=n)
-------------------------	--------

4084.46 ± 11214.182	C_{max} (نانو جرام/مل)
11211.91 ± 39826.6	$AUC_{0 \rightarrow t}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
12086.45 ± 42381.0	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (نانو جرام. ساعة/مل)
(6.00-0.50) 1.25	t_{max} (ساعة)*
0.03 ± 0.2303	K_{el} (1/الساعة)
0.37 ± 3.05	$t_{1/2el}$ (ساعة)
2.30 ± 94.16	$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow \infty}$

نماذج أخرى

تم هنا تضمين كل النشرات ونشرات براءات الاختراع المذكورة في الموصفة كمرجع بنفس المدى كما لو أن كل نشرة فردية أو براءة فردية أو طلب براءة قد تمت الإشارة إليه بصورة خاصة وبصورة فردية على أساس أن يتم تضمينه هنا كمرجع.

5 في حين تم وصف الكشف الحالي فيما يتعلق بنماذج محددة منه، سيكون من المفهوم أنه يمكن إجراء المزيد من التعديلات عليه وأن هذا الطلب يهدف إلى تغطية أي اختلافات أو استخدامات أو تعديلات على الكشف الحالي، وبشكل عام، ونتيجة لذلك فإن مبادئ الكشف الحالي بما في ذلك حالات الخروج عن الكشف التي تأتي ضمن الممارسة المعروفة أو العرفية داخل المجال الذي يتعلق به الكشف الحالي ويمكن تطبيقها على الميزات الأساسية المنصوص عليها هنا مسبقاً، والتي تقع في نطاق عناصر الحماية التالية.

10 وتكون النماذج الأخرى في نطاق عناصر الحماية التالية.

عناصر الحماية

1. صورة جرعة فموية صلبة تحتوي على 325 مجم من الأسيتامينوفين و97.5 مجم من الإيبوبروفين أو 500 مجم من الأسيتامينوفين و150 مجم من الإيبوبروفين، حيث يحتوي الإيبوبروفين على [D50] بين 2 و8 ميكرومتر. 5
2. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم تحضير الإيبوبروفين بطريقة تشتمل على طحن الإيبوبروفين مع الأسيتامينوفين. 5
3. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم تحضير الإيبوبروفين بطريقة تشتمل على طحن الإيبوبروفين مع الأسيتامينوفين ومادة خافضة للتوتر السطحي. 10
4. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-3، حيث يشتمل الإيبوبروفين على [D10] بين 1 و3 ميكرومتر. 15
5. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث يشتمل الإيبوبروفين على [D90] بين 1 و16 ميكرومتر. 15
6. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث يشتمل الإيبوبروفين على [D50] بين 8 ميكرومول، و[D10] بين 1 و3 ميكرومتر و[D90] بين 4 و16 ميكرومتر. 20
7. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث إن معدل التحلل للإيبوبروفين في صورة الجرعة الفموية الصلبة عندما يتم اختباره باستخدام جهاز USP II (بمجاديف) تم ضبط سرعة دورانه عند 50 لفة في الدقيقة في محلول منظم من الفوسفات بكمية 900 مل وبتركيز 50 مل وعند رقم هيدروجيني 5.8 وعند درجة حرارة 37 درجة مئوية، فيكون هناك 80% أو أكثر من إيبوبروفين يتم تحلله في 15 دقيقة أو أقل. 25
8. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 3، حيث يكون الطحن عبارة عن الطحن الجاف أو الطحن النفثي. 30
9. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث يكون القرص عبارة عن قرص مغلف. 30
10. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث يشتمل الإيبوبروفين على نسبة [D90] من [D50] بين 1:4 و1:1.5. 35
11. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون نسبة [D90] إلى [D50] بين 1:3 و1:1.5. 35
12. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون نسبة [D50] إلى [D10] بين 1:4 و1:1.5. 40

13. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون نسبة [D50] إلى [D10] بين 1:3 و 1.5:1.

14. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 3، حيث تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي عبارة عن كبريتات لوريل صوديوم. كبريتات.

15. صورة الجرعة الفموية الصلبة طبقاً لعنصر الحماية 3، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن قرص.

16. تركيبة لمعالجة ألم تشتمل على إعطاء جرعة من 1 أو 2 أو 3 وحدات من قرص طبقاً لعنصر الحماية 1، يشتمل على 325 مجم من الأسيتامينوفين و 97.5 مجم من الإيبوبروفين.

17. عملية طبقاً لعنصر الحماية 16، حيث يكون الإعطاء عند 1، 2، 3 أو 4 مرات في اليوم.

18. تركيبة لمعالجة ألم تشتمل على إعطاء جرعة من 1 أو 2 من الوحدات من قرص طبقاً لعنصر الحماية 1 الذي يشتمل على 500 مجم من الأسيتامينوفين و 150 مجم من الإيبوبروفين.

19. عملية طبقاً لعنصر الحماية 18، حيث يكون الإعطاء عند 1، 2، 3 أو 4 مرات في اليوم.

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 54028	Date de dépôt: 27/02/2020
Déposant : AFT PHARMACEUTICALS LIMITED	Date d'entrée en phase nationale: 26/08/2021
Date de priorité: 27/02/2019	
Intitulé de l'invention : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DE L'ACÉTAMINOPHÈNE ET DE L'IBUPROFÈNE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté	
<input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: Redouane TELLAA	Date d'établissement du rapport : 14/06/2022
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
17 Pages
- Revendications
19

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/136, A 61K 9/28, A 61K 9/00, A 61K 31/192

CPC : A61K31/136; A61K31/192; A61K9/0053; A61K9/145; A61K9/146; A61K9/2018; A61K9/2866; A61K9/2893; A61P29/00

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, SCIENCEDIRECT, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2010132095; BAYER HEALTHCARE LLC [US]; 18/11/2010	1 - 19
X	WO2010121321; ICEUTICAPTY LTD [AU]; 28/10/2010	1 - 19

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1 - 19	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1 - 19	Non
Application Industrielle	Revendications 1 - 19	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2010132095

D2 : WO2010121321

1. Nouveauté

Aucun document de l'état de la technique ne décrit une formulation pharmaceutique à base d'ibuprofène et d'acétaminophen avec la granulométrie décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-19 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet la préparation de comprimés avec un profil de dissolution amélioré comprenant un mélange de cristaux de l'ingrédient actif et un adjuvant de dissolution qui enrobe les cristaux lors du co-broyage. D1 divulgue que la réduction de la taille des particules du principe actif améliore les profils de dissolution en raison des effets de surface [00012]. Diverses techniques de micronisation ou de sous-micronisation sont connues, dans lesquelles les ingrédients actifs sont broyés dans une plage de taille d'environ 1 à 10 µm, y compris le broyage à l'air, par friction, à billes et à broches [00013], [00048]. En particulier, des compositions broyées d'AINS, tels que l'acétaminophène, l'ibuprofène, le naproxène ou le kétoprofène, en combinaison avec un adjuvant de dissolution sont décrites [00021], [00040] et [00042]. L'adjuvant de dissolution, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de calcium, est combiné avec l'ingrédient actif pour former un pré-mélange avant le broyage [00043], [00046].

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par la granulométrie de la formulation.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une formulation orale à base d'ibuprofène et d'acétaminophen avec une biodisponibilité améliorée.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande n'implique pas une activité inventive pour les raisons suivantes :

L'amélioration du profil de dissolution des principes actifs, y compris ceux ayant une faible solubilité, par co-broyage avec un autre agent qui peut agir comme milieu de dispersion pour l'agent actif était déjà connue dans l'art antérieur (D1, D2). Il est aussi connu dans le domaine de la galénique que le co-broyage offre des avantages par rapport à la simple réduction de la taille des particules du principe actif. L'homme de métier, peut arriver à la solution proposée dans la présente demande d'une manière évidente en partant des divulgations de l'art antérieur ainsi de ses connaissances générales dans le domaine de la galénique.

Au moins qu'il y'a un effet surprenant, un besoin de longue date ou un énorme effet avantageux par rapport à l'état de la technique, la solution proposée dans la présente demande est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-19 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.