

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491620** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.09.30

(22) Дата подачи заявки
2020.02.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АЦЕТАМИНОФЕН И ИБУПРОФЕН**

(31) **16/287,836**

(32) **2019.02.27**

(33) **US**

(62) **202192118; 2020.02.27**

(71) Заявитель:
**АФТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (NZ)**

(72) Изобретатель:
Мёрфи Маура, Каллахан Мэтт (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение представляет собой твердую пероральную дозированную форму, например таблетку, содержащую 325 мг ацетаминофена и 97,5 мг ибупрофена или 500 мг ацетаминофена и 150 мг ибупрофена, где ибупрофен характеризуется D50 от 2 до 8 мкм, D10 от 1 до 3 мкм и D90 от 4 до 16 мкм.

A2

202491620

202491620

A2

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АЦЕТАМИНОФЕН И ИБУПРОФЕН

Настоящая заявка выделена из заявки № 202192118 на выдачу евразийского патента на изобретение, поданной 27.02.2020 г., с испрашиванием приоритета по дате подачи заявки № 16/287,836, поданной 27.02.2019 г. в патентное ведомство США.

Предшествующий уровень техники изобретения

Для различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) имеется подтверждение того, что высокие ранние концентрации в плазме приводят к лучшему раннему обезболиванию, лучшему общему обезболиванию, более длительному обезболиванию и более низким темпам лечения (Moore et al. (2015) *British Journal of Clinical Pharmacology* 80:381). Для ибупрофена более быстрая абсорбция может приводить к более ранним и более высоким максимальным концентрациям в плазме, что приводит к более раннему началу анальгезии и лучшей общей и более длительной анальгезии на моделях зубной боли. Эффект от быстродействующих составов может быть значительным. В одном исследовании с 200 мг быстродействующего состава соль ибупрофена обеспечивала такую же или более эффективную анальгезию, как 400 мг ибупрофеновой кислоты, при меньшей потребности в применении дополнительных анальгетиков (Moore et al. (2014) *Pain* 155:14). Можно изменить фармакокинетические показатели ибупрофена путем уменьшения размера частиц до менее 1000 нм (WO 2010/121328).

Краткое раскрытие изобретения

В настоящем документе раскрывается твердая пероральная фармацевтическая композиция в однократной дозировке, содержащая ацетаминофен (325 мг) и ибупрофен (97,5 мг), характеризующаяся более высокой максимальной концентрацией в плазме ибупрофена по сравнению с Maxigesic (325). Также раскрывается твердая пероральная фармацевтическая композиция в однократной дозировке, содержащая ацетаминофен (500 мг) и ибупрофен (150 мг). Такие дозированные формы называются Rapid Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 500, соответственно. В настоящем изобретении раскрываются такие фармацевтические композиции, способы получения, а также применение таких композиций.

Твердые пероральные дозированные формы, раскрываемые в настоящем документе, включают в себя ибупрофен (свободную кислоту), который особенно быстро растворяется *in vitro*. Влияние повышенных скоростей растворения *in vitro* на фармакокинетические параметры является в высокой степени переменным. В случае заявляемых дозированных форм быстро растворяющийся ибупрофен дает продукт с значительно более высокой $C_{\text{макс}}$ для ибупрофена. Важно отметить, что ибупрофен в заявляемых дозированных формах характеризуется размером частиц, составляющим более чем 1000 нм.

В настоящем документе раскрывается твердая пероральная дозированная форма, содержащая 325 мг ацетаминофена и 97,5 мг ибупрофена или 500 мг ацетаминофена и 150 мг ибупрофена, при этом ибупрофен характеризуется D50 от 1 до 9 мкм.

Согласно различным вариантам осуществления ибупрофен характеризуется D10 от 1 до 3 мкм; ибупрофен характеризуется D90 от 3 до 16 мкм; ибупрофен характеризуется D50 от 2 до 8 мкм, D10 от 1 до 3 мкм и D90 от 4 до 16 мкм; при этом скорость растворения ибупрофена в твердой пероральной дозированной форме является такой, что при тестировании с использованием аппарата II (с лопастями) согласно Фармакопеи Соединенных Штатов Америки (ФСША), установленного на скорости вращения 50 оборотов в минуту, в 900 мл 50 мМ фосфатного буфера с pH 5,8 при 37°C, 80% или больше (например, по меньшей мере от 85% до 95% или от 95% до 100%) ибупрофена растворяется за 15 минут или меньше; при этом дозированная форма представляет собой таблетку (например, таблетку с покрытием); отношение D90 к D50 составляет от 4:1 до 1,5:1; отношение D90 к D50 составляет от 3:1 до 1,5:1; отношение D50 к D10 составляет от 4:1 до 1,5:1, и отношение D50 к D10 составляет от 3:1 до 1,5:1.

В некоторых случаях дозированную форму получают с помощью процесса, включающего размол на струйной мельнице композиции, содержащей 21-23 масс./масс. % ибупрофена и 73-75 масс./масс. % ацетаминофена. В некоторых случаях композиция, подвергающаяся размолу на струйной мельнице, дополнительно содержит поверхностно-активное вещество (например, лаурилсульфат натрия).

Также раскрывается способ лечения боли (например, острой боли от легкой до умеренной степени), включающий введение дозы 1, 2 или 3 единиц твердой

пероральной дозированной формы, содержащей 325 мг ацетаминофена и 97,5 мг ибупрофена. В некоторых случаях введение осуществляют 1, 2, 3 или 4 раза в сутки.

Также раскрывается способ лечения боли (например, острая боль от легкой до умеренной степени), включающий введение дозы 1 или 2 единиц твердой пероральной дозированной формы, содержащей 500 мг ацетаминофена и 150 мг ибупрофена. В некоторых случаях введение осуществляют 1, 2, 3 или 4 раза в сутки.

Также раскрывается способ получения фармацевтической композиции, включающий размол на струйной мельнице композиции, содержащей ацетаминофен, ибупрофен и поверхностно-активное вещество (например лаурилсульфат натрия), в которой отношение ацетаминофена к ибупрофену составляет 3:1 (масс./масс.), при условиях и в течение времени, достаточных для уменьшения размера частиц ибупрофена до медианного размера частиц на основании среднего значения объема от 2 до 8 мкм.

Также раскрывается способ получения фармацевтической композиции, включающий размол на струйной мельнице композиции, содержащей ацетаминофен, ибупрофен и поверхностно-активное вещество (например, лаурилсульфат натрия), в которой отношение ацетаминофена к ибупрофену составляет 3:1 (масс./масс.), при условиях и в течение времени, достаточных для достижения медианного объемного размера частиц от 4 до 15 мкм.

В некоторых случаях D90 ибупрофена в Rapid Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 500 составляет более чем 2 мкм (например, более чем 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 мкм) и менее чем одно из 18 мкм, 17 мкм, 16 мкм; 14 мкм и 13 мкм (предпочтительно 3-17 мкм, 3-16 мкм или 4-15 мкм); D50 ибупрофена составляет более чем 1 мкм, 1,5 мкм, 2 мкм, 2,5 мкм, 3 мкм, 3,5 мкм, 4 мкм, 4,5 мкм, 5 мкм, 5,5 мкм, 6 мкм, но менее чем 12 мкм, 10 мкм, 9 мкм или 8 мкм (предпочтительно 1-11 мкм, 1-10 мкм, 2-10 мкм, 2-9 мкм); D10 ибупрофена составляет менее чем 7 мкм (например, 6,5, 6, 5,5, 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2 или 1,5 мкм), но более чем 100 нм; отношение D90 к D50 составляет от 4:1 до 2:1; и отношение D50 к D10 составляет от 3:1 до 1,5:1 (все измерения основаны на среднем значении объема).

Также в настоящем документе раскрывается способ лечения боли, например, острой боли от легкой до умеренной степени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы (975 мг ацетаминофена плюс 292,5 мг ибупрофена) однократной дозированной формы Rapid Maxigesic 325

(325 мг ацетаминофена плюс 97,5 мг ибупрофена/единичная доза) до 4 раз в сутки (3900 мг ацетаминофена плюс 1170 мг ибупрофена/сутки).

Также в настоящем документе раскрывается способ лечения боли, например, острой боли от легкой до умеренной степени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы (1000 мг ацетаминофена плюс 300 мг ибупрофена) однократной дозированной формы Rapid Maxigesic 500 (500 мг ацетаминофена плюс 150 мг ибупрофена/единичная доза) до 4 раз в сутки (4000 мг ацетаминофена плюс 1200 мг ибупрофена/сутки).

Дополнительные режимы введения дозы для Rapid Maxigesic 325 включают в себя 1 единичную дозу, вводимую 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, 2 единичные дозы, вводимые 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, и 3 единичные дозы, вводимые 1, 2, 3 или 4 раза в сутки. Дополнительные режимы введения дозы для Rapid Maxigesic 500 включают в себя 1 единичную дозу, вводимую 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, и 2 единичные дозы, вводимые 1, 2, 3 или 4 раза в сутки.

Скорость растворения ибупрофена в покрытой таблетке, содержащей 97,5 мг ибупрофена, является такой, что при тестировании в 900 мл фосфатного буфера с pH 5,8 (50 мМ) с использованием аппарата II согласно ФСША при 50 оборотах в минуту и 37°C по меньшей мере 75%, 80% или 85% ибупрофена растворяется за 15 минут или меньше (например, за 14 минут или меньше, 13 минут или меньше, например, 85% может раствориться за 15 минут). Например, по меньшей мере 85% может раствориться за 12-19 минут.

Скорость растворения ибупрофен в покрытой таблетке, содержащей 150 мг ибупрофена, является такой, что при тестировании в 900 мл фосфатного буфера с pH 5,8 (50 мМ) с использованием аппарата II согласно ФСША при 50 оборотах в минуту и 37°C по меньшей мере 75%, 80% или 85% ибупрофена растворяется за 15 минут или меньше (например, за 14 минут или меньше, 13 минут или меньше, например, 85% может раствориться за 15 минут). Например, по меньшей мере 85% может раствориться за 12-19 минут.

Дозированная форма может включать в себя различные вспомогательные средства. Например, дозированная форма может включать в себя одно или несколько из разбавителя, смазывающего средства, разрыхлителя, связующего средства и увлажняющего средства. Например, дозированная форма может включать в себя одно или несколько из стеарата магния, повидона, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала,

гипромеллозы, натрия крахмалгликолята, натрия крахмалфумарата, лаурилсульфата натрия и кроскармеллозы натрия. Таблетка может быть непокрытой или предпочтительно покрытой подходящим покрывающим средством.

Используемый аппарат сухого размола предпочтительно представляет собой струйную мельницу (например, спиральную струйную мельницу).

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении раскрывается способ изготовления фармацевтической композиции, раскрываемой в настоящем документе, включающий стадию объединения композиции, содержащей ибупрофен и ацетаминофен, полученной способом, раскрываемым в настоящем документе, или композиции, раскрываемой в настоящем документе, вместе с одним из разбавителя, смазывающего средства, вспомогательного средства, разрыхлителя и увлажняющего средства, с получением фармацевтически приемлемой твердой дозированной формы.

Настоящее изобретение, раскрываемое в настоящем документе, может включать в себя один или несколько диапазонов значений (например, размера, концентрации и т. д.). Под диапазоном значений следует понимать все значения в пределах диапазона, включая значения, определяющие диапазон, и значения, примыкающие к диапазону, которые приводят к такому же или по сути к такому же результату, что и значения, непосредственно примыкающие к тому значению, которое определяет границу диапазона.

В настоящем описании, если контекст не требует иного, слово «содержать» или вариации, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение каких-либо других целых чисел или группы целых чисел. Также следует отметить, что в настоящем изобретении и, в частности, в формуле изобретения и/или в параграфах такие термины, как «содержит», «содержащийся», «содержащий» и т. п., могут иметь значение, приписываемое им согласно Патентному законодательству США, например, они могут означать «включает в себя», «включенный», «включающий в себя» и т. п.

Используемое в настоящем документе выражение «терапевтически эффективное количество» в отношении способов лечения и особенно дозировки лекарственного средства должно означать такую дозировку, которая обеспечивает специфический фармакологический ответ, для которого лекарственное средство вводят значительному числу субъектов, нуждающихся в таком лечении. Следует

подчеркнуть, что «терапевтически эффективное количество», вводимое конкретному субъекту в конкретном случае не всегда будет эффективным в лечении заболевания, раскрываемого в настоящем документе, даже если такая дозировка специалистами в данной области считается «терапевтически эффективным количеством». Кроме того, следует понимать, что дозировки лекарственного средства в конкретных случаях измеряют как пероральные дозировки или относительно концентраций лекарственного средства, измеряемых в крови.

Специалистам в данной области будет понятно, что раскрываемое в настоящем документе настоящее изобретение допускает вариации и модификации, отличные от конкретно описанных. Следует учитывать, что настоящее изобретение включает в себя все такие вариации и модификации. Настоящее изобретение также включает в себя все стадии, признаки, композиции и материалы, упомянутые или указанные в настоящем описании, по отдельности или вместе, а также любые и все комбинации или любые две или более стадии, или два или более признака.

Настоящее изобретение не должно быть ограничено объемом раскрываемых в настоящем документе конкретных вариантов осуществления, которые предназначены исключительно для иллюстративных целей. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явно включены в объем раскрываемого в настоящем документе настоящего изобретения.

Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области из обзора последующего описания.

Подробное раскрытие изобретения

В настоящем документе раскрываются различные быстро высвобождающиеся, твердые пероральные дозированные формы, содержащие 325 мг ацетаминофена и 97,5 мг ибупрофена, с более высокой максимальной концентрацией в плазме ибупрофена по сравнению с дозированной формой, называемой Maxigesic 325. Также ниже раскрываются различные быстро высвобождающиеся, твердые пероральные дозированные формы, содержащие 500 мг ацетаминофена и 150 мг ибупрофена с более высокой максимальной концентрацией в плазме ибупрофена по сравнению с дозированной формой, называемой Maxigesic 500.

Таблетки Maxigesic 325 содержат ацетаминофен (325 мг) и ибупрофен (97,5 мг), и таблетки Maxigesic 500 содержат ацетаминофен (500 мг) и ибупрофен (150 мг).

И те, и другие вводят однократными дозами до трех таблеток для более низкой интенсивности и до двух таблеток для более высокой интенсивности. Количество ацетаминофена, доставляемое однократной дозой подобно в обоих случаях и составляет либо до трех таблеток Maxigesic 325: 975 мг ацетаминофена и 292,5 мг ибупрофена, либо две таблетки Maxigesic 500: 1000 мг ацетаминофена и 300 мг ибупрофена.

Размер частиц

Для измерений, выполняемых с использованием лазерной дифракции, термин «медианный размер частиц» определяют как медианный диаметр частиц, определяемый на основе эквивалентного сферического объема частиц. Термин «медиана» используют для описания размера частиц, который делит совокупность пополам, так что 50% совокупности на основании объема больше или меньше этого размера. Медианный размер частиц записывают как $[D_{50}]$, или $D_{[50]}$, или $[D50]$, $D50$, $D(0,50)$, или $D[0,5]$, или подобным образом. Как используется в настоящем документе, $[D_{50}]$, или $D_{[50]}$, или $[D50]$, $D50$, $D(0,50)$ или $D[0,5]$, или подобное следует понимать как обозначение медианного размера частиц.

Термин « D_x распределения частиц по размерам» относится к x перцентилю распределения на основании эквивалентного сферического объема частиц; таким образом, $D90$ относится к 90-му перцентилю, $D95$ относится к 95-му перцентилю и т. д. В качестве примера, $D90$ часто можно записывать, как $[D_{90}]$, или $D_{[90]}$, или $D90$, $D(0,90)$, или $D[0,9]$, или подобным образом. Что касается медианного размера частиц и D_x , заглавная буква D или строчная буква d являются взаимозаменяемыми и имеют одинаковое значение.

Термин « $D(3,2)$ » относится к средневзвешенному по площади размеру или диаметру Заутера; термин « $D(4,3)$ » относится к средневзвешенным по объему размеру. Подробные описания того, как вычисляются эти значения, известны в данной области техники и могут быть найдены, например, в ISO 9276-2:2014 (E).

Для многих материалов согласно способам в соответствии с настоящим изобретением размер частиц может быть легко измерен. Если активный материал плохо растворим в воде, а матрица, в которой он размалывается, характеризуется хорошей растворимостью в воде, то порошок можно просто диспергировать в водном растворителе. В этом случае матрица растворяется, оставляя активный материал, диспергированный в растворителе. Затем этот размер частиц в суспензии можно измерять с помощью дифракции лазерного излучения.

Медицинские препараты

Медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя фармацевтически приемлемый материал, необязательно вместе с измельчающей матрицей или по меньшей мере частью измельчающей матрицы, объединенный с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, а также другими средствами, традиционно используемыми в получении фармацевтически приемлемых композиций.

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтически приемлемый носитель» включает в себя любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, противобактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т. п., которые являются физиологически совместимыми.

Фармацевтические приемлемые носители в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя одно или несколько из следующих примеров:

(1) поверхностно-активные вещества и полимеры, в том числе без ограничения полиэтиленгликоль (PEG (от англ. - polyethylene glycol)), поливинилпирролидон (PVP (от англ. - polyvinylpyrrolidone)), лаурилсульфат натрия, поливиниловый спирт, кросповидон, сополимер поливинилпирролидона и поливинилакрилата, производные целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилэтилцеллюлоза,

гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, полиакрилаты и полиметакрилаты, мочевины, сахара, многоатомные спирты и их полимеры, эмульгаторы, сахарная камедь, крахмал, органические кислоты и их соли, винилпирролидон и винилацетат;

(2) связующие средства, такие как различные целлюлозы и сшитый поливинилпирролидон, микрокристаллическая целлюлоза, повидон; и/или

(3) наполнители, такие как лактозы моногидрат, безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза и различные крахмалы; и/или

(4) смазывающие средства, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия; и/или

(5) подсластители, такие как любой натуральный или искусственный подсластитель, в том числе сахароза, ксилит, сахарин натрия, цикламат, аспартам и ацесульфам К; и/или

(6) вкусоароматические средства; и/или

(7) консерванты, такие как сорбат калия, метилпарабен, пропилпарабен, бензойная кислота и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как этиловый или бензиловый спирт, фенольные химические соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как бензалкония хлорид; и/или

(8) буферы; и/или

(9) разбавители, такие как фармацевтически приемлемые инертные наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, дигидрофосфат кальция, сахараиды и/или смеси любых из вышеупомянутых; и/или

(10) увлажняющие средства, такие как докузат натрия, лаурилсульфат натрия, фосфолипиды, полоксамер, полисорбат 80, сложные эфиры сорбитана, трикаприлин, глицерилмоноолеат, миристиловый спирт и их смеси; и/или

(11) разрыхлители; такие как кроскармеллоза натрия, кросповидон, натрия крахмалгликолят, и/или

(12) шипучие средства, такие как шипучие пары, такие как органическая кислота (например, лимонная, винная, яблочная, фумаровая, адипиновая, янтарная и альгиновая кислоты, а также ангидриды и кислые соли), или карбонат (например, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат магния, глицин карбонат натрия, L-лизина карбонат и аргинина карбонат), или бикарбонат (например, бикарбонат натрия или бикарбонат калия); и/или

(13) другие фармацевтически приемлемые вспомогательные средства.

Пример 1. Размол на аттриторной мельнице и размол на струйной мельнице улучшает растворимость ибупрофена

Размол на аттриторной мельнице активного фармацевтического ингредиента (АФИ), будь то сухой или влажный, чаще всего осуществляется в присутствии измельчающей матрицы, т. е. одно или нескольких неактивных ингредиентов, которые могут способствовать уменьшению размера частиц АФИ. Например, в процессе сухого размола АФИ может быть размолот в присутствии лактозы или другого подходящего вспомогательного средства. Такой размол может быть использован для снижения медианного размера частиц до менее чем 1000 нм. Из-за высокой загрузки лекарственным средством, желательной для заявляемой дозированной формы, использовали ацетаминофен в качестве измельчающей матрицы для раскрываемых ниже исследований размола на аттриторной мельнице.

Ибупрофен, ацетаминофен и лаурилсульфат натрия (SLS (от англ. - Sodium Lauryl Sulfate)) размалывали на аттриторной мельнице с использованием условий, раскрываемых в таблице 1.

Таблица 1. Условия размола для аттриторной мельницы

Состав		Параметры обработки	
Ингредиент	масс./масс. %	Аттриторная мельница	0,5 галлона, 1S
Ибупрофен	22,5%	Отношение среда:порошок	35:1
Ацетаминофен (АРАР (от англ. - N-acetyl-p-aminophenol - N-ацетил-п-аминофенол))	75,5%	Скорость размола	500 оборотов в минуту
Лаурилсульфат натрия (SLS)	2,0%	Время размола	40 минут
Всего	100%	Выход	51,8%

Размол на аттриторной мельнице (таблица 1) смеси ацетаминофена, ибупрофена и лаурилсульфата натрия в масштабе 200 г был успешным, поскольку медианный размер частиц ибупрофена был уменьшен до субмикронного диапазона (таблица 2). Более того, скорость растворения ибупрофена в измельченном материале, либо на аттриторной мельнице, либо на струйной мельнице, была выше, чем у неразмолотого АФИ (таблица 3). Однако выход при размоле на аттриторной мельнице был относительно низким из-за слеживания измельченного материала.

Совместный размол на струйной мельнице исследовали как альтернативный подход, который может повысить выход и улучшить масштаб. Состав из таблицы 1 обрабатывали в 4-дюймовой струйной мельнице с давлением 100 фунтов на квадратный дюйм. Как показано в таблице 2, размер ибупрофена в совместно размалываемом на струйной мельнице составе (ацетаминофен/ибупрофен/SLS) был крупнее по сравнению с ибупрофеном, полученным с помощью размола на аттриторной мельнице.

Таблица 2. Размер частиц ибупрофена

	Dv10 (мкм)	Dv50 (мкм)	Dv90 (мкм)
Ибупрофен (исходный материал)	24,2	51,3	94,5
Размолотый на аттриторной мельнице промежуточный продукт	0,282	0,617	2,05

Совместно размолотый на струйной мельнице промежуточный продукт	1,63	2,73	4,44
---	------	------	------

Оба размолотых состава характеризовались значительно более быстрым растворением ибупрофена по сравнению с неразмолотым составом, демонстрируя, что уменьшение размера частиц улучшает скорость растворения ибупрофена. Однако, хотя размолотый на атриторной мельнице материал характеризовался гораздо меньшим размером частиц ибупрофена, чем совместно размолотый на струйной мельнице материал, скорости растворения ибупрофена в обоих размолотых материалах (таблица 3) были подобными. Это дает основание полагать, что совместно размолотый на струйной мельнице материал может преодолевать ограниченную скоростью растворения растворимость ибупрофена, несмотря на тот факт, что медианный размер частиц составлял более чем 1000 нм.

Таблица 3. Скорость растворения ибупрофена в порошковых составах ацетаминофена с ибупрофеном

Время (минуты)	До размола		Размолотый на атриторной мельнице		Совместно размолотый на струйной мельнице	
	% растворенного ибупрофена	% относительно стандартного отклонения ОСО n = 3	% растворенного ибупрофена	% ОСО n = 3	% растворенного ибупрофена	% ОСО n = 3
2	34,4	4,4	82,5	5,5	96,0	1,3
5	49,2	6,6	94,9	1,7	103,0	0,4
10	62,3	7,4	100,1	0,5	103,5	0,4
15	68,3	9,6	103,5	0,8	104,7	1,2
30	73,1	8,8	103,1	0,2	105,6	0,3
45	75,8	6,7	103,3	0,9	104,0	0,3
Бесконечность	91,6	2,1	104,7	1,9	102,9	1,2

Способы

Размер частиц

Размер частиц измеряли, сначала диспергируя образец в 0,1% гидроксипропилцеллюлозе (НРС, от англ. - hydroxypropyl cellulose), 0,01 н. HCl и обрабатывая ультразвуком в течение 1 минуты с помощью ультразвукового зонда. Обработанные ультразвуком образцы добавляли в блок влажных образцов диффрактора лазерного излучения, заполняли 0,1% НРС в 0,01 н. HCl, перемешивали в течение 5 минут, а затем измеряли образец.

Скорость растворения

Растворение выбранных порошковых промежуточных составов тестировали с использованием аппарата II согласно ФСША с 900 мл 50 мМ среды с pH 5,8 при 37°C и скорости лопастей 50 оборотов в минуту. Порошок добавляли в верхнюю часть заполненных средой сосудов и образцы анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для получения результатов.

Пример 2. Совместный размол на струйной мельнице обеспечивает улучшенную растворимость ибупрофена

Результаты размолы на струйной мельнице показали, что это может обеспечить средства для дозированной формы, содержащей высокую лекарственную нагрузку как ибупрофена, так и ацетаминофена. Размол на струйной мельнице дополнительно исследовали путем изготовления порошкового состава с использованием двух разных способов размолы на струйной мельнице, в обоих из которых использовали состав, приведенный в таблице 4. В первом процессе ибупрофен размалывали на струйной мельнице отдельно, а затем смешивали с ацетаминофеном, SLS и гидроксипропилцеллюлозой. Во втором процессе все четыре ингредиента смешивали, а затем размалывали на струйной мельнице.

Таблица 4. Состав для сравнений размолы на струйной мельнице и совместного размолы на струйной мельнице

Состав	
Ингредиент	масс./масс. %
Ибупрофен	22%
Ацетаминофен (APAP)	74%
Лаурилсульфат натрия (SLS)	2%
Гидроксипропилцеллюлоза (НРС)	2%
Всего	100%

Размер частиц размолотого на струйной мельнице ибупрофена, будь то размолотого на струйной мельнице отдельно или совместно размолотого на струйной мельнице с ацетаминофеном, SLS и НРС, был подобным, как показано в таблице 5.

Таблица 5. Размер частиц размолотого на струйной мельнице и совместно размолотого на струйной мельнице ибупрофена

	Dv10 (мкм)	Dv50 (мкм)	Dv90 (мкм)
Размолотый на струйной мельнице ибупрофен	1,46	2,53	3,97
Совместно размолотые на струйной мельнице ибупрофен, АРАР, SLS, НРС	1,31	2,51	4,32

Неожиданно обнаружили, что при уменьшении размера частиц ибупрофена с помощью совместного размола на струйной мельнице с ацетаминофеном, SLS и гидроксипропилцеллюлозой скорость растворения улучшалась по сравнению с ибупрофеном, размер частиц которого уменьшали путем размола на струйной мельнице в отсутствие ацетаминофена, SLS и гидроксипропилцеллюлозы, несмотря на тот факт, что оба способа давали частицы ибупрофена подобного размера. В таблице 6 представлены данные о скорости растворения 1) ибупрофена, размолотого на струйной мельнице, который был смешан с ацетаминофеном, SLS и гидроксипропилцеллюлозой после размола на струйной мельнице; и 2) ибупрофена, который совместно размалывали на струйной мельнице с ацетаминофеном, SLS и гидроксипропилцеллюлозой.

Из данных о растворении в таблице 6 можно видеть, что ибупрофен, совместно размолотый на струйной мельнице с ацетаминофеном, SLS и НРС, полностью растворялся за 2 минуты, тогда как для ибупрофена, размолотого в отсутствие ацетаминофена, SLS и НРС, потребовалось 10 минут, чтобы его растворение превысило 85%. Следовательно, присутствие ацетаминофена, SLS и НРС при размалывании улучшает скорость растворения ибупрофена с подобным размером частиц.

Таблица 6. Данные о растворении для размолотого на струйной мельнице и совместно размолотого на струйной мельнице ибупрофена

	Размолотый на струйной мельнице ибупрофен, а после	Ибупрофен, совместно размолотый на струйной
--	--	---

Время (минуты)	этого смешанный с ацетаминофеном, SLS, гидроксипропилцеллюлозой		мельнице с ацетаминофеном, SLS и гидроксипропилцеллюлозой	
	Средний % растворенного ибупрофена	% ОСО n = 3	Средний % растворенного ибупрофена	% ОСО n = 3
2	80,0	13,9	100,0	0,6
5	83,1	14,3	104,5	0,4
10	86,8	11,4	104,6	0,6
15	89,6	9,6	104,8	0,7
30	94,2	6,5	104,8	0,7
45	98,4	3,8	104,6	0,6

Способы определения размера частиц и скорости растворения были такими же, как и раскрываемые в примере 1.

Пример 3. Получение примеров таблеток Rapid Maxigesic 325 и таблеток Rapid Maxigesic 500

Ацетаминофен (75,41 масс./масс. %), ибупрофен (22,62 масс./масс. %) и лаурилсульфат натрия (1,97 масс./масс. %) смешивали вместе и смесь размалывали с использованием спиральной струйной мельницы для достижения целевого объемного размера частиц Dv_{50} менее 4,5 микрона и Dv_{90} менее 14 микрон. Затем размолотую смесь («промежуточный лекарственный продукт» или DPI (от англ. - Drug Product Intermediate)) смешивали со вспомогательными средствами и подвергали влажной грануляции с использованием смесителя с большими сдвиговыми усилиями и сушилки с псевдооживленным слоем. Гранулят просеивали/размалывали, смешивали со смазывающим средством и прессовали в таблетки. Затем на таблетки наносили пленочное покрытие. В таблице 7 показан состав размолотого промежуточного продукта, а в таблицах 8 и 9 показаны составы таблеток.

Таблица 7. Пример промежуточного лекарственного продукта для Rapid Maxigesic 325 и 500

Ингредиент	масс./масс. %
Ацетаминофен, согласно ФСША	75,41
Ибупрофен, согласно ФСША	22,62

Лаурилсульфат натрия, согласно ФСША	1,97
	100,00

Таблица 8. Пример состава таблетки для Rapid Maxigesic (325)

Таблетка Rapid Maxigesic 325 (325 мг ацетаминофена, 97,5 мг ибупрофена)		
внутригранулярные	масс./масс. %	мг/таблетка
Промежуточный лекарственный продукт • 75,41% АРАР • 22,62% ибупрофена • 1,97% SLS	74,75	431,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	9,00	51,9
Лактозы моногидрат (Lactose 310)	11,74	67,7
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-Sol)	2,00	11,5
Повидон (К30)	2,00	11,5
Очищенная вода	сколько потребуется	-
внегранулярные		
Стеарат магния	0,50	2,9
Общее ядро таблетки	100,00	576,6
Пленочное покрытие		
Орадры II 57U18539 белый (гипромеллоза, диоксид титана, полидекстроза, тальк, мальтодекстрин, триглицериды средней цепи)	2,25	13,0
Всего		593,8 мг

Таблица 9. Пример состава таблетки для Rapid Maxigesic (500)

Таблетка Rapid Maxigesic 500 (500 мг ацетаминофена, 150 мг ибупрофена)		
внутригранулярные	масс./масс. %	мг/таблетка
Промежуточный лекарственный продукт • 75,41% АРАР • 22,62% ибупрофена • 1,97% SLS	74,75	663,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	9,00	79,8
Лактозы моногидрат (Lactose 310)	11,74	103,8
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-Sol)	2,00	17,7
Повидон (К30)	2,00	17,7
Очищенная вода	сколько	

	потребуется	
внегранулярные		
Стеарат магния	0,50	4,4
Общее ядро таблетки	100,00	887,0
Пленочное покрытие		
Opady II 57U18539 белый (гипромеллоза, диоксид титана, полидекстроза, тальк, мальтодекстрин, триглицериды средней цепи)	2,00	17,7
Всего		904,7

Размер частиц

Анализировали несколько партий DPI для определения размера частиц ибупрофена в совместно размолотом на струйной мельнице промежуточном продукте. Все тестирование проводили с использованием дифракции лазерного излучения. Для измерения размера частиц ибупрофена DPI диспергировали в водной среде, в которой растворяются ацетаминофен и SLS (0,1% НРС в 0,01 н. HCl), оставляя только плохо растворимый суспендированный ибупрофен для тестирования размера частиц. В частности, порошок добавляли непосредственно в камеру для образца и перемешивали в течение 5 минут, затем проводили измерение образца. Результаты этого анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10. Данные о размере частиц для DPI Rapid Maxigesic

Партия	Ибупрофен		
	D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)
10-1	2,15	4,19	8,22
10-2	1,67	3,03	5,48
10-3	1,72	3,45	6,95
10-4	2,55	5,26	10,6
10-5	2,35	4,84	9,97
10-6	2,97	6,89	14,3
10-7	3,15	7,30	14,7

Скорость растворения

Растворение выбранных составов таблеток тестировали с использованием аппарата II согласно ФСША с 900 мл 50 мМ среды с pH 5,8 при 37°C и скорости лопастей 50 оборотов в минуту. По одной таблетке добавляли в каждый сосуд,

заполненной средой, и образцы анализировали с помощью ВЭЖХ для получения результатов.

Пленочное покрытие помогает при глотании, маскирует вкус и придает фармацевтическую элегантность. Пленочные покрытия обычно растворяются в течение нескольких минут, что создает небольшую задержку в растворении. Для облегчения сравнения исследовали ядра таблеток как с пленочным покрытием, так и без него. Таблетки этих партий получали с использованием DPI, представленных в таблице 11. Результаты данного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11. Растворение Rapid Maxigesic 325

Растворение ибупрофена в буфере с pH 5,8										
	LOT 12-A (покрытые)		LOT 12-B (покрытые)		LOT 12-C (непокрытые)		LOT 12-D (непокрытые)		LOT 12-E (непокрытые)	
Время	Сред. %	% ОСО n = 6	Сред. %	% ОСО n = 6	Сред. %	% ОСО n = 6	Сред. %	% ОСО n = 6	Сред. %	% ОСО n = 6
5	54	18,1	28	28,2	47	10,2	50	9,4	63	7,6
10	94	5,4	78	7,8	80	4,6	87	2,2	95	2,3
15	98	2,4	93	2,5	94	0,3	96	0,9	101	0,9
20	100	1,6	96	1,4	95	1	98	1,6	102	0,7
30	100	1,6	97	0,8	96	0,3	97	1,6	102	0,8
45	101	0,8	98	0,5	96	0,6	97	1,9	102	0,6

В отдельном исследовании сравнивали скорость растворения ибупрофена в двух разных партиях таблеток Rapid Maxigesic 325 (полученных, как раскрывается выше) со скоростью растворения таблеток Maxigesic 325 (измеренной в фосфатном буфере с pH 5,8, как раскрывается выше). Результаты представлены в таблице 12. Аналогичное сравнение проводили для таблеток Rapid Maxigesic 500 и Maxigesic 500. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 12. Растворения таблеток Rapid Maxigesic 325 и Maxigesic 325 в фосфатном буфере с pH 5,8

	Rapid Maxigesic 325 (партия X)		Rapid Maxigesic 325 (партия Y)		Maxigesic 325	
Время	% растворенного	% ОСО	% растворенного	% ОСО	% растворенного	% ОСО

(минуты)	ибупрофена	n = 12	ибупрофена	n = 12	ибупрофена	n = 12
5	57	13,7	81	8,1	42	12,2
10	91	3,0	95	1,6	59	5,6
15	95	2,9	98	1,7	69	5,5
20	97	1,3	99	1,3	77	4,3
30	98	1,2	100	1,0	84	4,5
45	99	1,0	100	1,0	89	3,1
F2	34		28		Эталон	

Таблица 13. Растворения таблеток Maxigesic 500 и Rapid Maxigesic 500 в фосфатном буфере с pH 5,8

Время (минуты)	Rapid Maxigesic 500 (партия Z)		Maxigesic 500	
	% растворенного ибупрофена	% ОСО (n = 6)	% растворенного ибупрофена	% ОСО (n = 6)
5	80,8	8,9	42,6	14,5
10	95,6	3,1	65,2	11,3
15	98,1	2,2	72,2	6,9
20	99,7	1,5	77,1	3,3
30	100,8	1,3	83,1	2,7
45	100,8	1,5	88,1	2,2
F2	34		Эталон	

Из результатов, раскрываемых выше, можно видеть, что можно получить твердые пероральные дозированные формы со значительно улучшенным растворением ибупрофена несмотря на то, что ибупрофен характеризуется медианным размером частиц (на основании среднего значения объема), превышающим 1 микрон.

Пример 4. Фармакокинетический анализ Rapid Maxigesic 325 по сравнению с Maxigesic 325

Выполняли клиническое исследование, в котором $C_{\text{макс}}$ для ибупрофена и $C_{\text{макс}}$ для ацетаминофена оценивали как натощак, так и после еды.

Эти данные тестировали с использованием индивидуальных двухсторонних непарных t-критериев при 90% CI (от англ. - Confidence Interval – доверительный

интервал). Осуществляли сравнения между Maxigesic Rapid 325 и Maxigesic 325 после еды или натощак. Это позволило выявить значительную разность при 10% или P менее 0,1. В протоколе исследования уже использовали 90% CI для расчета средней разности в средних логарифмически преобразованных данных для ацетаминофена и ибупрофена.

Для ацетаминофена в состоянии натощак не наблюдали статистически значимую разность в $C_{\text{макс}}$ между составами из таблицы 13.

Таблица 13. $C_{\text{макс}}$ натощак для ацетаминофена в Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 325

Разность между средними значениями	-459,1 ± 1665
90% доверительный интервал	От -3243 до 2325
Разность между средними значениями в процентах	-2,99%

Для ибупрофена натощак наблюдали статистически значимую разность в $C_{\text{макс}}$ между составами (таблица 14)

Таблица 14. $C_{\text{макс}}$ натощак для ибупрофена в Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 325

Разность между средними значениями	-2727 ± 1443
90% доверительный интервал	От -5138 до -315,6
Разность между средними значениями в процентах	11,93%

Это является важным преимуществом заявляемых дозированных форм, поскольку рекомендуется введение дозы натощак для достижения быстрого начала облегчения боли.

Для ацетаминофена после еды не наблюдали статистически значимую разность в $C_{\text{макс}}$ между составами (таблица 15).

Таблица 15. $C_{\text{макс}}$ после еды для ацетаминофена в Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 325

Разность между средними значениями	-813,1 ± 996
90% доверительный интервал	От -2478 до 851,7

Разность между средними значениями в процентах	7,82%
--	-------

Для ибупрофена после еды не наблюдали статистически значимую разность в $C_{\text{макс.}}$ между составами, хотя снова наблюдали значительное повышение (таблица 16).

Таблица 16. $C_{\text{макс.}}$ после еды для ибупрофена в Maxigesic 325 и Rapid Maxigesic 325

Разность между средними значениями	2344 ± 1362
90% доверительный интервал	От 67,02 до 4622
Разность между средними значениями в процентах	12,68%

В заключении, можно сказать, что в обоих исследованиях после еды и натощак $C_{\text{макс.}}$ ибупрофена в Maxigesic Rapid (325) была значительно выше, чем в Maxigesic (325). 90% доверительные интервалы не перекрывались с 0, что демонстрирует значительную разность между средними значениями. Разность между средними значениями ибупрофена составляла более 11%, что соответствовало составу Maxigesic Rapid, доставляющему более высокие концентрации лекарственного средства $C_{\text{макс.}}$ ибупрофена.

Пример 5. Фармакокинетический анализ Maxigesic 325

Фармакокинетический анализ состава Maxigesic 325, раскрываемого выше, проводили после еды и натощак. Результаты данного исследования представлены в таблицах 17-20.

Таблица 17. PK значения ибупрофена для Maxigesic Rapid 325 натощак

Фармакокинетический параметр	(N = 30)
$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)	25579,823 ± 5996,24
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг.час/мл)	91888,7 ± 24015,73
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг.час/мл)	95621,9 ± 28252,68
$t_{\text{макс.}}$ (час)*	1,25 (0,25 - 3,00)
K_{el} (л/час)	0,3076 ± 0,06
$t_{1/2el}$ (час)	2,35 ± 0,57
% $AUC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$	96,82 ± 3,22

Таблица 18. PK значения ибупрофена для Maxigesic Rapid 325 после еды

Фармакокинетический параметр	(N = 30)
$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)	20834,673 ± 5506,39
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг.час/мл)	71286,1 ± 16546,13
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг.час/мл)	73449,6 ± 17660,44
$t_{\text{макс.}}$ (час)*	1,25 (0,75 – 6,00)
K_{el} (л/час)	0,3222 ± 0,05
$t_{1/2\text{el}}$ (час)	2,19 ± 0,31
% $AUC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$	97,25 ± 1,42

Таблица 19. PK значения ацетаминофена для Maxigesic Rapid 325 натощак

Фармакокинетический параметр	(N = 29)
$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)	14877,280 ± 5969,64
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг.час/мл)	44637,6 1 ± 1784,46
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг.час/мл)	47437,2 ± 13053,06
$t_{\text{макс.}}$ (час)*	0,75 (0,25 - 2,00)
K_{el} (л/час)	0,2233 ± 0,05
$t_{1/2\text{el}}$ (час)	3,25 ± 0,75
% $AUC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$	94,43 ± 2,54

Таблица 20. PK значения ацетаминофена для Maxigesic Rapid 325 после еды

Фармакокинетический параметр	(N = 30)
$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)	11214,182 ± 4084,46
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (нг.час/мл)	39826,6 1 ± 1211,91
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (нг.час/мл)	42381,0 ± 12086,45
$t_{\text{макс.}}$ (час)*	1,25 (0,50 - 6,00)
K_{el} (л/час)	0,2303 ± 0,03
$t_{1/2\text{el}}$ (час)	3,05 ± 0,37
% $AUC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow \infty}$	94,16 ± 2,30

Другие варианты осуществления

Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же

степени, как если бы было указано, что каждая независимая публикация или заявка на выдачу патента специально и индивидуально включена посредством ссылки.

Хотя настоящее изобретение было раскрыто вместе с его конкретными вариантами осуществления, следует учитывать, что оно допускает дальнейшие модификации, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций настоящего изобретения в соответствии, в целом, с принципами настоящего изобретения, и включения таких отклонений от настоящего изобретения, которые являются частью известной или обычной практики в области, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным выше, и попадают в объем формулы изобретения.

Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная дозированная форма, содержащая 325 мг ацетаминофена и 97,5 мг ибупрофена или 500 мг ацетаминофена и 150 мг ибупрофена, где ибупрофен характеризуется D50 от 2 до 8 мкм, D10 от 1 до 3 мкм и D90 от 4 до 16 мкм.
2. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где дозированная форма представляет собой таблетку.
3. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где отношение D90 к D50 составляет от 4:1 до 1,5:1.
4. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где отношение D90 к D50 составляет от 3:1 до 1,5:1.
5. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где отношение D50 к D10 составляет от 4:1 до 1,5:1.
6. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где отношение D50 к D10 составляет от 3:1 до 1,5:1.
7. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 4 мкм, D10, составляющим 2 мкм и D90, составляющим 8 мкм.
8. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 3 мкм, D10, составляющим 2 мкм и D90, составляющим 5 мкм.

9. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 3 мкм, D10, составляющим 2 мкм и D90, составляющим 7 мкм.

10. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 5 мкм, D10, составляющим 3 мкм и D90, составляющим 11 мкм.

11. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 5 мкм, D10, составляющим 2 мкм и D90, составляющим 10 мкм.

12. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 7 мкм, D10, составляющим 3 мкм и D90, составляющим 14 мкм.

13. Твердая пероральная дозированная форма по п. 1, где ибупрофен характеризуется D50, составляющим 7 мкм, D10, составляющим 3 мкм и D90, составляющим 15 мкм.