

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33022 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/48**

(43) Date de publication :
01.02.2012

(21) N° Dépôt :
33942

(22) Date de Dépôt :
14.06.2011

(30) Données de Priorité :
17.12.2008 KR 10-2008-0128499

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2009/007382 10.12.2009

(71) Demandeur(s) :
DONG-APHARM.CO., LTD, 252 YONGDU-DONG, DONGDAEMUN-KU SEOUL 130-070 (KR)

(72) Inventeur(s) :
YOO, Moo-Hi ; CHA, Bong-Jin ; KIM, Jeong-Hoon ; JANG, Sun-Woo ; HAN, Sang-Dug

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **COMPOSITION À LIBÉRATION CONTRÔLÉE POUR PRODUIRE UNE PRÉPARATION À LIBÉRATION PROLONGÉE CONTENANT DE L'UDÉNAFIL**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION À LIBÉRATION CONTRÔLÉE POUR PRODUIRE UNE PRÉPARATION À LIBÉRATION PROLONGÉE CONTENANT DE L'UDÉNAFIL. PLUS PARTICULIÈREMENT, LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION À LIBÉRATION CONTRÔLÉE POUR PRODUIRE UNE PRÉPARATION À LIBÉRATION PROLONGÉE CONTENANT DE L'UDÉNAFIL, LADITE COMPOSITION CONTENANT (A) DE L'UDÉNAFIL ET UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE, (B) UN MODULATEUR DE SOLUBILITÉ, (C) UN ADSORBANT, ET (D) UN POLYMÈRE HYDROPHILE. LA COMPOSITION À LIBÉRATION CONTRÔLÉE POUR PRODUIRE UNE PRÉPARATION À LIBÉRATION PROLONGÉE CONTENANT DE L'UDÉNAFIL SELON LA PRÉSENTE INVENTION LIBÈRE DES MÉDICAMENTS CONSTAMMENT QUEL QUE SOIT LE NIVEAU DE PH DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL, ET AINSI RÉGULE LIBREMENT LA DURÉE DE LIBÉRATION DE MÉDICAMENT DANS LA PLAGE DE 3 À 24 HEURES, ET RÉDUIT LA VARIABILITÉ DE L'EFFET DE MÉDICAMENTS ENTRE

INDIVIDUS. DE PLUS, LA COMPOSITION DE LA PRÉSENTE INVENTION PEUT ÊTRE PRODUITE DANS UNE PRÉPARATION À LIBÉRATION PROLONGÉE QUI A UNE CONDITION OPTIMALE POUR EXPRIMER L'EFFET DE MÉDICAMENTS DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES TELLES QUE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE, L'HYPERTENSION PORTALE HÉPATIQUE, UNE HYPERPLASIE PROSTATIQUE BÉNIGNE, ET SIMILAIRE, QUI PEUVENT ÊTRE TRAITÉES PAR L'UDÉNAFIL ET QUI REQUIÈRENT L'ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS SUR UNE LONGUE DURÉE. LA COMPOSITION DE LA PRÉSENTE INVENTION PEUT RÉGULER LA LIBÉRATION DE MÉDICAMENTS EN FONCTION DU TEMPS NÉCESSAIRE POUR L'ABSORPTION DE CEUX-CI LORSQUE LESDITS MÉDICAMENTS SONT ADMINISTRÉS À UN CORPS VIVANT, ET AINSI PEUVENT ÊTRE UTILISÉS DE MANIÈRE BÉNÉFIQUE DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT D'UN TROUBLE DE L'ÉRECTION.

الملخص

إن هذا الاختراع يتعلق بتوليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز يحتوي على اليودنافيل، بما في ذلك (أ) اليودنافيل والأملاح المقبولة صيدلانيا، و(ب) مغير الذوبان، و(ج) الممترات، و(د) بوليمر أليف الماء. تفرز هذه التركيبة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز التي تحتوي على اليودنافيل العقاقير بشكل مستمر بغض النظر عن مستوى درجة الحموضة في الجهاز الهضمي، وبالتالي فإنها تتحكم بحرية في زمن إفراز العقار خلال المدة ما بين 3 إلى 24 ساعة، كما تقلل من التباين في تأثير العقاقير في ما بين الأفراد. وأيضاً، يمكن أن تتحول هذه التركيبة إلى مستحضر قوي الإفراز لديه شرط أفضل لتحديد تأثير العقاقير في علاج الأمراض بما في ذلك ارتفاع ضغط دم الشرياني الرئوي وارتفاع ضغط دم الوريد البابي الكبدي، وتضخم البروستاتا الحميد، وما شابه ذلك، والتي يمكن أن تعالج بواسطة اليودنافيل والذي يتطلب إدارة العقاقير على المدى الطويل. بالإضافة، يمكن أن تتحكم هذه التركيبة في إفراز العقاقير وفقاً للوقت الذي تم استغراقه في عملية الامتصاص تلك عندما يتم تطبيق العقاقير على جسم كائن حي، وبالتالي يمكن أن تستخدم بشكل قيم في منع وعلاج ضعف الانتصاب.



20

25

30

وصف الوظائف

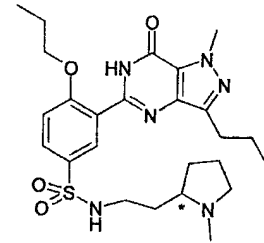
01 FEB 2012

تركيبة ذات إفراز محكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد يحتوي على اليودنافيل**مجال تقني**

5 إن هذه المبادرة تتعلق بإفراز تركيبة ذات إفراز محكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد يحتوي على اليودنافيل

الوصف الداخلي

10 كما هو مبين في الشكل 1 أسفله، المركب بيرازولوبيريميدينون (3-1)-ميثيل-7-أكسو-بروبيل-4،7-ديهيدرو-1-ايتش-بيرازولو[3،4-دي] بيريميدين-5-واي ال) -إن- [2-1-ميثيلبيروليدين-2-واي ال) إيثيل] -4- برووكسينزينيسولفوناميد، المشار إليه ب: 'يودنافيل' وهو نوع من الفوسفوديستراس من النوع 5 المثبط (المشار إليه أدناه ب' بيدي إي-5 المثبط ') والذي يسوق كعامل معالج لضعف الانتصاب.

الرسم رقم 1

15 يحتوي اليودنافيل على انتقائية عالية لبيدي إي-5 مع بروز نشاط مثبط قوي، ولذلك فعملية امتصاصه تتم بسرعة ، كما أنه يتميز بتوافر بيولوجي مرتفع ونشاط كبير لعملية التوزيع في الجسم الحي، ولذلك فإن نصف الحياة الخاص به أطول ثلاث مرات من نصف حياة سيلدينافيل أو فاردنافيل وهي أدوية تعمل بنفس الآلية.

20 وتتسبب مثبطات بيدي إي-5 في أعراض جانبية كاحمرار الوجه وآلام الرأس واحمرار العينين أو تغير لونهما، إلخ، وذلك فيما يخص آلياتهم الدوائية. لكن اليودنافيل لم تنتج عنه أية ردود فعل خطيرة في الطور الأول من التجارب السريرية للدواء (الكورية والقوقازية) وإنما لوحظ أحيانا بعض العياء الخفيف فقط. كما أن مقدار الأعراض الجانبية المرصودة وترددتها في الطورين الثاني والثالث من التجارب السريرية كانت أقل من تلك المرصودة عند استعمال عوامل معالجة عادية عن طريق الفم لعلاج ضعف الانتصاب، كما أن توقف تأثير الدواء كان الأقل خلال التجارب السريرية. ولذلك يعتبر اليودنافيل دواء آمنا.

25 وتبين براءة الاختراع الكوري رقم 792126 و 496372 استعمالات طبية مستحدثة للأدوية القائمة على بيدي إي-5 المثبط في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي، أوارتفاع ضغط دم الوريد البابي الكبدي، أو تضخم البروستاتا الحميد.

لكن، وبما أن أغلب هذه الأمراض مزمنة فإن العوامل المعالجة لها يجب أن يتم وصف استعمالها لمدة طويلة بالنسبة لآلياتها الدوائية.

- ولا يحتاج يوديناويل، والذي يعتبر أكثر أمانا من الأدوية الأخرى القائمة على مثبطات بيدي إي-5، إلى جرعات محددة لاستعماله كعامل معالج لضعف الانتصاب، بل يؤخذ حسب الحاجة. لكن عندما يتم وصف الدواء لمدة طويلة لمعالجة الأمراض المذكورة أعلاه، فإنه يستوجب محكمة يومية لإمكانية حدوث أعراض جانبية. وحسب ذلك فإنه عندما يطور على شكل مستحضر لمعالجة الأعراض المذكورة أعلاه، فإنه من الضروري أن يتم تركيب اليوديناويل على شكل 5 مستحضر يتم إفرازه بشكل محدد من الدواء وذلك للتقليل من الهبة الابتدائية كما يتم إفرازه باستمرار لمدة من الزمن يتم خلالها امتصاصه في الجسم الحي، وبذلك يظهر تأثير الدواء بشكل كاف حين يتم تناوله مرة في اليوم ويقلل من التأثيرات الجانبية.
- وبالإضافة إلى هذا فإن الأشخاص المصابين بتلك الأمراض غالبا ما يكونون كبارا في السن، أو يتناولون مضادات الحموضة أو لديهم درجة حموضة عالية في المعدة أو يعانون من قرحة في 10 المعدة أو أعراض مرض زولنجر إيلسن مما يؤدي لانخفاض درجة الحموضة في المعدة. وفي حالة إصابة بعض الأشخاص بارتفاع الضغط الشرياني الرئوي، أو ارتفاع توتر الوريد البابي الكبدي، أو تضخم البروستات الحميد، فإن الإفراز المحدد للمستحضر الذي يحتوي على اليوديناويل مهم لإفراز الدواء كيفما كان مستوى درجة الحموضة في مسالك الجهاز الهضمي 15 بحيث يتم تعديل زمن إفراز الدواء بحرية في مدة تتراوح من 3 إلى 24 ساعة.
- وعادة فإن مستحضرات اليوديناويل ذات الإفراز المحدد غير منتشرة، إلا في حالة السيديناويل، وهو دواء له نفس الآلية، فهنا يتم طرح بعض المستحضرات ذات الإفراز المحكم.
- كما قد كشفت براءة الاختراع الكورية المنشورة رقم 83492-2004 عن نظام تسليم تناضحي، وطرحت براءة الاختراع الكورية المنشورة رقم 70330-2002 جرعة دواء قائم على الهيدروجيل. 20 كما يكشف المنشور الدولي رقم 2007/057762 عن جرعة ذات إفراز محكم يتم خلالها تشكيل المستحضر الذي يخضع لعملية إنتاج معقدة تضم عدة عمليات ضغط للأقراص وطلاء غير قابل للذوبان ثم أخيرا عملية الثقب بالليزر. وبالإضافة إلى ذلك فإن براءاتي الاختراع الكوريتين المنشورتين رقم 2001-36527 و2007-100023 تكشفان فقط عن جرعة سريعة الذوبان يتم فيها إفراز السيديناويل في غضون عدة دقائق.
- بالتالي، فقد قام المخترعون الحاليون بدراسة إنتاج المستحضرات ذات الإفراز المحدد والمحتوية 25 على اليوديناويل ووجدوا أن التركيب الذي يحتوي على اليوديناويل حسب الاختراع الحالي يمكن أن تنتج عنها آثار للإفراز المحكم، كما يمكنها أن تتحكم بحرية في إفراز الدواء دون أن تتأثر بدرجة الحموضة في الجسم الحي، كما أن المركب الذي يحتوي على اليوديناويل يمكن أن يركب بسهولة على شكل مستحضر يوديناويل محدد الإفراز والذي بإمكانه التقليل من احتمال 30 أحداث الأعراض الجانبية حتي خلال وصف الدواء للاستعمال على المدى الطويل لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي، أو ارتفاع ضغط دم الوريد البابي الكبدي، أو تضخم البروستات الحميد أو ل ومنع وعلاج ضعف الانتصاب، وبالتالي إكمال المركب الذي يحتوي على اليوديناويل.

توضيح

مشاكل تقنية

- 35 وفقا لذلك فإن من أهداف هذا الاختراع توفير مركب ذو إفراز محكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد يحتوي على اليوديناويل والذي يتحكم في إفراز اليوديناويل في الجسم الحي كيفما كان مستوى الحموضة في الجهاز الهضمي، وبالتالي الحفاظ على تأثيرها لعلاج ارتفاع ضغط الدم

الشرياني الرئوي وارتفاع ضغط دم الوريد البابي الكبدي و تضخم البروستاتا الحميد ثم الوقاية والعلاج من مشاكل الانتصاب.

الحل التقني

وينطبق هذا الاختراع على المركب ذو الإفراز المحكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد يحتوي على اليودنافيل.

5

ويمكن لليودنافيل أن يكون فعالا لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي وارتفاع ضغط دم الوريد البابي الكبدي، وتضخم البروستاتا الحميد والوقاية والعلاج من مشاكل في الانتصاب.

ومع ذلك، فإن المستحضرات المستعملة في علاج الأعراض المذكورة أعلاه يمكن أن ينتج عنها تأثيرات جانبية راجعة للاستعمال على المدى الطويل، و ينبغي أن يتم تمديد إفراز اليودنافيل في الجسم الحي كما يجب تعديل التمديد من أجل تطوير اليودنافيل في مستحضر ملائم للأمراض المذكورة أعلاه. بالإضافة إلى ذلك فإن الأشخاص المرتبطين بالأمراض المذكورة أعلاه وهم أساسا كبار السن والمرضى الذين يأخذون مضادات للحموضة أو ما شابه ذلك والمصابون بالحموضة العالية في المعدة، والمرضى الذين يعانون من قرح المعدة وأعراض زولينجر إيسون، أو من لديهم حموضة منخفضة في المعدة. وخلال علاج هؤلاء المرضى يجب أن يكون قادرا على إفراز الدواء باستمرار وذلك كيفما كان مستوى الحموضة في الجهاز الهضمي، و ينبغي أيضا عند استخدام أساليب الإنتاج التقليدية كذات الإفراز المحكم، أن يتم إفراز المستحضر ذو الإفراز المحدد.

10

15

ولذلك فإن المركب ذو الإفراز المحكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد ويحتوي على اليودنافيل، وفقا لهذا الاختراع، يجب أن يكون قادرا على (1) إفراز دواء موحد بغض النظر عن مستوى الحموضة في الجهاز الهضمي، (2) تصميم إنتاج مستحضر ذو إفراز محدد من نوع الإفراز المحكم، وذلك باستعمال أسلوب إنتاج نموذجي.

20

ومن أجل تحقيق الأهداف المذكورة أعلاه، يقدم هذا الاختراع مركبا ذو إفراز محكم الخاص بإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد و يحتوي على اليودنافيل، والذي يضم (أ) اليودنافيل وملحه المعترف به صيدلانيا (ب) معدل الذوبان (ج) ممز (د) بوليمير مسترطب.

25

وفيما يلي وصف تفصيلي لهذا لاختراع

خلال تشكيل المركب ذو الإفراز المحكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد ويحتوي على اليودنافيل حسب هذا الاختراع، ويضم المركب ذو الإفراز المحكم لإنتاج مستحضر ذو إفراز محدد معدل للذوبان. وحسب هذا الاختراع فإن معدل الذوبان هذا يمكن أن يضم حمضا عضويا مثل حامض السيتريك أو حمض الماليك أو حمض الأديبيك، أو حمض المالكينك، أو حمض الأسكوربيك، أو حمض السكسينيك، أو حمض الطرطريك، ويعتبر حمض الستريك الأكثر فائدة.

30

ومعظم مثبطات بيدي اي-5 هي أدوية ضعيفة التركيز وتتميز بقابلية عالية للذوبان في مستوى حمضي، ولذلك فإن قابلية الذوبان تنخفض بالنسبة لارتفاع درجة الحموضة. كما أن اليودنافيل، وهو دواء ضعيف التركيز ويتميز بقابلية كبيرة للذوبان بحيث يذوب كليا تقريبا في الظروف الحمضية، كما يمكن أن تصاغ على شكل مستحضر دون قيود في عملية إنتاج المستحضر الفوري. ومع ذلك فإنه في حالة ما إذا كانت المثبطات بيدي اي-5 منتوجة على شكل

35

مستحضر محدد الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، فإن معدل الذوبان في غشاء محكمة الإفراز يمكن أن يتغير حسب تغيرات في مستوى قابلية الذوبان وذلك مع اختلاف في قيم مستوى الحموضة.

- 5 وهكذا فإن معدل قابلية الذوبان في هذا الاختراع يضاف إلى مصفوفة هلام رطب بحيث يتم تحرير الدواء باستمرار في القناة الهضمية কিفما كان مستوى ودرجة الحموضة، وبالتالي فإن زيادة قابلية الذوبان في مصفوفة الهلام الرطب تؤدي إلى نسبة تركيز عالية لليودينافيل.
- 10 واستخدام حمض عضوي كمحفز لزيادة قابلية الذوبان لدواء ضعيف التركيز كاليودينافيل والذي يمثل عنصرا نشيطا لهذا الاختراع مشار إليه في المنشور الدولي رقم 2001/47500 و97/18814. ومع ذلك فعندما تتكون الحبيبات بواسطة مزج اليودينافيل الضعيف التركيز مع حامض عضوي، وفقا للأساليب المشار إليها أعلاه، تكون لزجة جدا وبالتالي يتعذر تشكيل حبيبات وأقراص منه.
- 15 وبالتالي، فبهدف حل المشكل السابق ذكره في هذا الاختراع، فقد تمت إضافة ممتز بدل الممسك في المستحضر المحدد الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، والذي يحتوي على اليودينافيل.
- و لحل مشكلة الالتصاق إلى حد ما، باستعمال سواغ نموذجي، ينبغي زيادة كمية السواغ. و في هذه الحالة فإن مقياس الجرعات يرتفع ارتفاعا ملحوظا لدرجة أن المرضى يجدون صعوبة في تناولها.
- 20 وهكذا، ففي هذا الاختراع، ومن اجل الحفاظ على الحجم الصغير للحبة ولحل مشاكل التصاق الحبيبات، يتم استعمال الممتمزات مثل ثاني أكسيد السيليكون، سيليكات الكالسيوم، التلق، والألمنيوم وميتاسيليكات المغنيسيوم، ثم التصاق الحبيبات نفسها الذي يعمل كسواغ، وبالتالي تتم المحافظة على الحبيبات في حالة جيدة بعد أن تجف، وحتى دون استعمال السواغ.
- 25 ومن أجل التحكم في إفراز اليودينافيل، حسب هذا الاختراع، تمت إضافة بوليمر عالي اللزوجة إلى المستحضر المحدد الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، والذي يحتوي على اليودينافيل. ووفقا لهذا الاختراع فإن البوليمر عالي اللزوجة يحتوي على هيدروكسيثيل السيليلوز و هيدروكسيبروبيل سيليلوز، وهيدروكسيبروبيل ميثيل سيليلوز وبوليثيلينوكسيد، و صمغ زنتان، و صمغ الغوار، و صمغ الفول والسنط، والجينات الصوديوم، الخ. وأكثرها فائدة هو
- 30 هيدروكسيبروبيل ميثيل سيليلوز و بوليثيلينوكسيد.
- وفي هذا الاختراع، يشكل البوليمر عالي اللزوجة هلاما يحول دون التصاق اليودينافيل الذي يعتبر عنصرا نشطا ومائيا، وبالتالي فإنه يعمل كحاجز لمنع صرف العنصر النشط من الجرعة. وحسب هذا الاختراع فإن وقت ذوبان المركب الصيدلي يمكن تعديله بحرية خلال مدة تتراوح بين 3 و24 ساعة حسب نوع البوليمير ونسبة الوزن واللزوجة.
- 35 ووفقا لهذا الاختراع، فإن المستحضر المحدد الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، الذي يحتوي على اليودينافيل، يذوب بانتظام في القناة الهضمية কিفما كان مستوى الحموضة، بحيث يتم

امتصاصها بشكل موحد في منطقة القناة الهضمية برمتها، وحتى في حالة المرضى الذين يعانون من مشاكل في درجة الحموضة، وخاصة كبار السن أو المرضى الذين يتناولون مضاد للحموضة أو ما شابه ذلك أو ممن يعانون من قرحة في المعدة أو أعراض زولينجر إيسون،

ووفقا لهذا الاختراع فإن التركيبة تذوب بانتظام في القناة الهضمية كيفما كان مستوى الحموضة، وبالتالي يتم تقليل التفاوت بين الأفراد ومنع الاندفاع الأولي بعد إفراز الدواء. وبذلك يكون قد انخفض معدل أقصى تركيز (سي ماكس) في الدم، وبالتالي تقليل الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء.

ووفقا لهذا الاختراع فإن التركيبة تشمل كذلك عامل تشكيل المسام. وهذا العامل المستعمل في هذا الاختراع يتضمن ساتشاريديس اللاكتوز، السكروز، مانيتول، اريثريتول، وما إلى ذلك، و أملاح قابلة للذوبان في الماء مثل كلوريد الصوديوم، وكلوريد البوتاسيوم وغيرها، أو بوليمرات مثل بوليثلينوكسيد، الخ. وأكثرها فائدة هو البوليثلينوكسيد. ويمكن عامل تشكيل المسام من تشكيل مسام لحركة الماء وذلك حين يكون البوليمر عالي اللزوجة هلاما للتحكم في إفراز الدواء.

كما يمكن للتركيبة، وفقا لهذا الاختراع، أن تشمل كذلك مورم مستعمل في هذا الاختراع يتضمن كروسكارميلوز الصوديوم، الصوديوم النشا غليكولات، الخ. ويمكن استخدام الصوديوم غليكولات النشا بشكل خاص. وعندما يلامس العامل المورم الماء، فإنه يمتص الماء بسرعة بحيث يتم تبلور البوليمر بسرعة في الداخل للذوبان في الماء وبذلك يتم توسيع الأقراص في نفس الوقت، مما يساعد في إفراز الدواء بجرعات منتظمة.

وحسب هذا الاختراع فإن التركيبة ذات الإفراز المحدد يمكن أن تشمل مخففا أو مزلقا. ويمكن أن يتكون المخفف من اللاكتوز، والمانيتول، والسليولوز البلوري المكروي أو أخلاط منها، والسليلاكتوز منتج متوفر في الأسواق. ويمكن المخفف من تشكيل تركيبة ذات حجم محدد سلفا كما يضيف عليها تماسكية كافية خلال تغليف الأقراص. وقد يشمل المزلق ستيرات المغنيسيوم والكالسيوم الإستارات، وحامض دهني والتلك، والهباء الجوي، وزيت الخروج، والصوديوم فومارات ستياريلي، كما يضيف سيولة كافية خلال تغليف الأقراص ويمنع الترابط بين جهاز الثقب و القالب.

وبالإضافة إلى ذلك فإن هذا الاختراع يقدم طريقة لتكوين التركيبة المحددة الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، والذي يحتوي على اليودنافيل.

و طريقة إنتاج التركيبة المحددة الإفراز من النوع ذو الإفراز المحكم، والذي يحتوي على اليودنافيل، وحسب هذا الاختراع، تشمل مز خليط محلول يحتوي على اليودنافيل أو ملحه ومعدّل قابلية الذوبان على سطح الماص، وبالتالي تشكيل حبيبات مازة و خلطها مع البوليمر القابل للذوبان في الماء وبذلك يتم إنتاج التركيبة ذات الإفراز المحكم.

و في طريقة إنتاج التركيبة الدوائية ذات الإفراز المحكم لمستحضر ذو إفراز محدد وسحتوس على اليودنافيل حسب هذا الاختراع، عندما تمتزج الحبيبات المازة مع البوليمر القابل للذوبان في الماء لإنتاج المستحضر ذو الإفراز المحدد وعامل تشكيل المسام وعامل التورم، يمكن إضافة المخفف أو المزلق بعدئذ.



تأثيرات مفيدة

وفقا لهذا الاختراع فإن التركيبة المحددة الإفراز لإنتاج مستحضر ذو إفراز محكم، والذي يحتوي على اليودنافيل، تمكن الدواء من الإفراز المستمر কিفما كانت درجة الحموضة، كما يمكن امتصاصها بطريقة منتظمة في منطقة الجهاز الهضمي كلها، كما يمكن ضبط وقت الإفراز بين 3 و 24 ساعة. ويمكن أن يتم تقليل التباين بين الأفراد، و منع الاندفاع الأولي مع إفراز الدواء وهكذا يمكن التخفيف من سيماكس الدم وتقليل الآثار الجانبية للدواء.

كما يمكن للتركيبة المحددة الإفراز لإنتاج المستحضر ذو الإفراز المحكم، والذي يحتوي على اليودنافيل، حل مشكل التصاق الحبيبات الذي يسببه عنصر رئيسي و حمض عضوي وذلك خلال عملية الإنتاج، وهكذا يمكن تقليل جرعة الأقراص كما يمكن إنتاجها بسهولة.

10

وصف للرسومات

الرسم البياني رقم 1، يبين نتائج اختبار انحلال مستحضرات محكمة الإفراز للأمثلة ما بين رقم 1 و4؛

الرسم البياني رقم 2، يبين نتائج اختبار انحلال مستحضرات محكمة الإفراز للمثال رقم 4 وأمثلة المقارنة من 3 إلى 6؛

الرسم البياني رقم 3، يبين نتائج اختبار انحلال مستحضر محكم الإفراز للمثال رقم 4 على مختلف قيم الأس الهيدروجيني.

الصيغة الأفضل

فيما يلي، يتم وصف هذا الاختراع بالتفصيل عن طريق الأمثلة.

إن الأمثلة التالية تم جردها فقط لتوضيح هذا الاختراع ولكنها لم يتم تحليلها للحد من هذا الاختراع.

20

(الأمثلة من 1 إلى 4) إنتاج توليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوى الإفراز يحتوي على اليودنافيل (udenafil) وإنتاج المستحضر وذلك وفقا لهذا الاختراع.

(1) إنتاج الحبيبات المكثفة للتوليفة محكمة الإفراز

تم إعداد الحبيبات المكثفة لإنتاج توليفة اليودنافيل محكمة الإفراز من خلال الأمثلة 1 إلى 4 المبينة في الجدول رقم 1 أدناه.

25

على وجه التحديد، لقد تم حل اليودنافيل وحامض الستريك في قدر مناسب من الماء، ثم أضيف بعد ذلك ثاني أكسيد السيليكون في الخلاط ذو نسبة مرتفعة وبعده تمت إضافة محلول اليودنافيل وحامض الستريك المشار إليهما أعلاه بكميات قليلة على شكل قطرات، بحيث تكاثفت المكونات أعلاه بشكل موحد على سطح ثاني أكسيد السيليكون. ومنه، وضعت الحبيبات المكثفة في مجفف ذو نسبة مرتفعة وتم تجفيفها على 60 درجة حرارة مئوية لمدة 30 دقيقة ومن ثم طحنها.

30

الجدول رقم 1

المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	الوحدة: الغرام (غ)
------------	------------	------------	------------	--------------------

4	3	2	1	
75.0				اليودنافيل
75.0	22.5	11.3	9.4	حمض الستريك اللامائي
112.5				ثاني أكسيد السيليكون

(2) إنتاج توليفة محكمة الإفراز باستخدام الحبيبات المكثفة

إن الحبيبات المكثفة التي تم الحصول عليها في العملية رقم (1) تم مزجها بمكونات الأمثلة من 1 إلى 4 المبينة في الجدول 2 أدناه بما في ذلك هيدروكسي ميثيل بروبييل السليلوز باعتباره بوليمر قابل للذوبان في الماء والسييلوز واللاكروز 80 باعتباره سائل مخفف بواسطة خلاط، والذي أضيف إليه بعد ذلك فومارات ستيريل الصوديوم حيث تباشر عملية الخلط لمدة 5 دقائق، وللحصول بالتالي على توليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز يحتوي على اليودنافيل.

الجدول رقم 2

المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	الوحدة: الغرام (غ)
4	3	2	1	الحبيبات المكثفة
262.5	210.0	198.8	196.9	هيدروكسي ميثيل بروبييل السليلوز 4000
55.5	44.4	42.0	41.6	إس آر (15%)
112.5	30.0	28.4	28.1	السييلوز واللاكروز 80
3.6	2.9	2.7	2.7	فومارات ستيريل الصوديوم

(3) إنتاج مستحضر قوي الإفراز باستخدام توليفة محكمة الإفراز

10

إن توليفة محكمة الإفراز المحصل عليها في العملية رقم (2) لإنتاج مستحضر قوي الإفراز قد تمت صياغتها في شكل 10 كي بي (10KP) باستخدام قرص ضاغط بحيث أصبحت كمية المكونات الرئيسية هي 75 ملغ للقرص الواحد، وبالتالي إنتاج مستحضر قوي الإفراز.

(الأمثلة من 5 إلى 12) إنتاج توليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز يحتوي على اليودنافيل (udenafil) باستخدام مختلف البوليمرات وإنتاج المستحضر وذلك وفقا لهذا الاختراع.

15

يتم تشكيل الحبيبات المكثفة بنفس الطريقة التي تم التطرق لها في العملية رقم (1) المتضمنة للأمثلة من 1 إلى 4، والتي بعدها تم إنتاج مستحضرات اليودنافيل قوية الإفراز على نفس طريقة العملية رقم (2) و(3) والمتضمنة للأمثلة من 1 إلى 4 باستخدام المكونات المبينة في الجدول رقم 3 أدناه وتم تعريفها بأمثلة من 5 إلى 12.

20

الجدول رقم 3

المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	الوحدة: الغرام (غ)
رقم 12	رقم 11	رقم 10	رقم 9	رقم 8	رقم 7	رقم 6	رقم 5	الحبيبات المكثفة
100								حمض
100								

								الستريك اللامائي
150		112.5						ثاني أكسيد السيليكون
%10 PEO WSR301 44.0	%10 PEO WSR301 41.3	%10 PEO WSR301 205	%10 PEO WSR303 31	%15 PEO WSR303 48	%30 PEO WSR303 154	%40 PEO WSR303 205	%7.5 HPMC 4000S R 27	البوليمر
-	-	6.2	6.2	9	30	41	-	البولي إيثيلين غليكول 6000
44.0	-	-	-	-	-	-	-	غليكولات النشاء الصودي
-	-	-	-	-	-	-	66	السليولوز واللاكتوز 80
-	-	3	3	3	4.5	5	3.6	فومارات ستيريل الصوديوم
4.2	4.1	-	-	-	-	-	-	شمعات المغنيزيوم

(أمثلة المقارنة من 1 إلى 2) إنتاج حبات اليودنافيل باستخدام أداة تحسب نموذجية

وبغية المقارنة بين الحبيبات وفقا لهذا الاختراع ومنه السيولة، تم إنتاج الحبيبات بالطريقة نفسها كما في الأمثلة من 1 إلى 4 باستخدام المكونات المبينة في الجدول 4 أدناه، وتم تعريفها بأمثلة المقارنة 1 و2.

5

الجدول رقم 4

الوحدة: الغرام (غ)	مثال المقارنة رقم 1	مثال المقارنة رقم 2
اليودنافيل	75	75
حمض الستريك اللامائي	9.4	9.4
اللاكتوز	225	-
السليولوز دقيق التبلور	-	225

(أمثلة المقارنة من 1 إلى 2) إنتاج مستحضر اليودنافيل محكم الإفراز غير مكثف

بحمض عضوي

10 إن المكونات المبينة في الجدول 5 أدناه، بما في ذلك اليودنافيل، واللاكتوز، والسليولوز دقيق التبلور، كان قد تم مزجها باستخدام خلاط ذو نسبة مرتفعة، والتي أضيف عليها بعد ذلك محلول هيدروكسي بروبيل السليولوز بالايتانول على شكل قطرات إلى المسحوق من المزيج أعلاه، وبالتالي إنتاج الحبيبات التي تم تجفيفها باستخدام مجفف مرتفع النسبة تحت 60 درجة حرارة متوبة ومنه تم نخلها. وبالنسبة إلى الحبيبات المحصل عليها، تمت إضافة هيدروكسي ميثيل بروبيل السليولوز 4000SR وهي مادة محكمة الإفراز قابلة للذوبان في الماء بحيث أصبحت 15 بموجبه الكمية على شكل 7.5 و 10 و 15 و 20% للقرص الواحد، ثم أضيف إليها والسليولوز

واللاكتوز 80 وخلطت مع بعضها البعض؛ والتي أضيف إليها بعد ذلك قطعا من 1.9 في الوزن من فومارات ستيريل الصوديوم ثم تم المزج بينها. هذا، وقد تم صياغة المزيج المحصل عليه في شكل 10 كي بي (10KP) باستخدام قرص صاغط بحيث أصبحت كمية المكونات الرئيسية هي 75 ملغ للقرص الواحد، وبالتالي تشكيل الأقراص، وتم تعريفها بأمثلة المقارنة من 3 إلى 6.

5

الجدول رقم 5

المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	الوحدة: الغرام (غ)
6	5	4	3	
				اليودنافيل
				75
				اللاكتوز
				37.5
				السللوز دقيق التبلور
				28.1
				هيدروكسي بروبيلا سيللوز بالايتانول
				2.8
37.5	28.1	18.8	13.8	هيدروكسي ميثيل بروبيلا السليلوز 4000SR
-	9.4	18.8	26.3	السليلوز واللاكتوز 80
1.9	1.9	1.9	1.9	فومارات ستيريل الصوديوم

(المثال التحريسي رقم 1) مراقبة سهولة الحساب

من أجل تقييم ما إذا كانت الحبيبات التي تم تكييفها لإنتاج مستحضر محكم الإفراز قد شكلت، كان من الضروري تقييم درجة تحبيب الحبيبات المحصل عليها في العملية رقم 1) المضمنة للأمثلة من 1 إلى 4 والحبيبات المحصل عليها في أمثلة المقارنة 1 و2 بالعين المجردة، في ما تم تحديد سهولة الحبيبات بعد عملية التجفيف من خلال قياس الفترة الزمنية المطلوبة لسكب 100 مل من الحبيبات من خلال ثقب له حجم محدد سلفا باستخدام محلل المسحوق الألي (PTG-S3) المتوفر لدى شركة فارما تيس (Pharmatest).

وكما هو مبين على الجدول رقم 6 أدناه، في الأمثلة من 1 إلى 4 والتي من خلالها تم الحصول على الحبيبات بواسطة تكثيف وتحبيب محلول حامض الستريك واليودنافيل، وفقا لهذا الاختراع وباستخدام ثاني أكسيد السيليكون، ومنه فإن شكل الحبيبات كان جيدا بالإضافة جودة السيولة بعد عملية التجفيف. وفي المقابل، في أمثلة المقارنة 1 و2 والتي من خلالها شكلت الحبيبات باستخدام سواغ نموذجي وفريد للتحبيب، فإنه كان من الصعب تحقيق التحبيب المناسب إلى الالتصاق، وكانت السيولة أيضا ضعيفة الجودة بعد عملية التجفيف.

20

الجدول رقم 6

الوحدة	المثال	المثال	المثال	المثال	مثال المقارنة 1	مثال المقارنة 2
	1	2	3	4		
السيولة	24.3 ث	23.5 ث	23.2 ث	23.1 ث	دقيقتين أو أكثر	دقيقتين أو أكثر
التحبيب	جيد	جيد	جيد	جيد	مستحيل	مستحيل

(المثال التحريسي رقم 2) تقسيم عملية الانحلال

وباستخدام الطريقة أ المتعلقة بشكل الجرعات ذات الإفراز المتأخر عن طريق الجهاز الثاني لاختبار الانحلال (USP2007)، تم تقييم تفكك الألواح المنتجة في الأمثلة من 1 إلى 4 وأمثلة

المقارنة من 3 إلى 6 على 1.2 درجة الحموضة (أس هيدروجيني) لمدة ساعتين من الزمن، وعلى 6.8 درجات أس هيدروجيني لمدة 22 ساعة. وتظهر النتائج في الرسوم البيانية 1 و2.

وكما هو مبين في الرسم رقم 1، وفي الأمثلة من 1 إلى 4 باستخدام الحمض العضوي والحبيبات المكثفة وفقا لهذا الاختراع، لم يكن هناك أي تأخير في عملية الانحلال حسب التغييرات في الأس الهيدروجيني بغض النظر عن كمية مغير الذوبان، ومنه فإنه يمكن التحكم في الاندفاع الأولي.

في حين، وكما هو مبين في الرسم رقم 2، وعند مقارنة نمط الانحلال في أمثلة المقارنة من 3 إلى 6 التي لا تحتوي على الحمض العضوي بالمثل 4، في أمثلة المقارنة 5 و6 والتي تم فيها زيادة كمية البوليمر قابل للذوبان في الماء بغية التحكم في اندفاعه الأولي، فإنه لوحظ تأخر في عملية الانحلال بسبب تغيير نسبة الأس الهيدروجيني من 1.2 إلى 6.8. وفي أمثلة المقارنة 3 و4 التي تم فيها تخفيض كمية البوليمر قابل للذوبان في الماء لحل المشاكل المذكورة أعلاه، فإنه لوحظ حدوث إصدار سريع جدا في المرحلة الأولى من عملية الانحلال، وبالتالي اعتبرت هذه المستحضرات غير صالحة للاستخدام كمستحضرات ذات إصدار محكم.

(المثال التجريبي رقم 3) تقسيم عملية الانحلال من خلال مختلف قيم الحموضة (حسب الأس الهيدروجيني)

تم وضع المستحضر محكم الإفراز المضمن في المثال رقم 4 لموضوع تقييم الانحلال على درجة حموضة 1.2 و4.0 ثم 6.8 (أس هيدروجيني)، وبعده في الماء المرشح باستخدام أسلوب مجداف (50 دورة في الدقيقة) وفقا لأسلوب الأدوية الكورية. وتظهر النتائج في الرسم رقم 3. وكما هو مبين في الرسم 3، يمكن للمستحضر محكم الإفراز المضمن في المثال رقم 4 من إفراز اليودنافيل بنسبة محددة سلفا بغض النظر عن مستوى الحموضة في نطاق درجة الحموضة (الأس الهيدروجيني) الواسعة.

(المثال التجريبي رقم 4) قياس 80% من المؤشر الزمني لعملية انحلال العقاقير

بغية تقييم انحلال التركيبة وفقا لهذا الاختراع بالاعتماد على نوع البوليمر، ونسبة الوزن واللزوجة، تم إجراء اختبار الانحلال، بنفس الطريقة كما في مثال الاختبار رقم 2، حيث تم قياس المؤشر الزمني الذي وقفت عنده نسبة 80% من إجمالي الدواء. وكما هو مبين في الجدول رقم 7 أدناه، يمكن أن يتم التحكم بحرية في زمن عملية إفراز معدل 80% في حدود 3 إلى 24 ساعة في جرعات مختلفة اعتمادا على لزوجة البوليمر ونسبة الوزن.

الجدول رقم 7

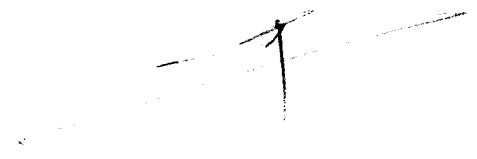
رقم المثال	وزن العقار	البوليمر قابل للذوبان في الماء، ونسبة الوزن	المؤشر الزمني لانحلال نسبة 80% (بالساعة)
4	75	HPMC4000، 15%	8 إلى 12
5	75	HPMC4000، 7.5%	4
6	75	PEO WSR 303، 40%	20 إلى 24
7	75	PEO WSR 303، 30%	14 إلى 16
8	75	PEO WSR 303، 15%	12
9	75	PEO WSR 303، 10%	6
10	75	PEO WSR 301، 10%	3

6	%10 ،PEO WSR 301	100	11
3	%10 ،PEO WSR 301 غليكولات النشاء الصودي، %10	100	12



ادعاءات

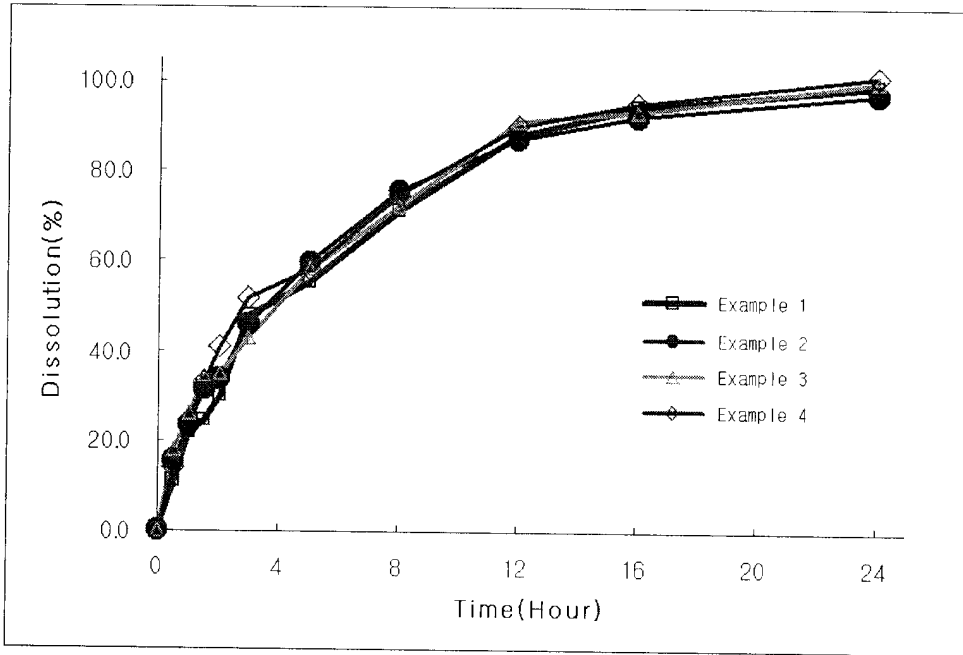
1. تتكون توليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز يحتوي على اليودنافيل من:
اليودنافيل وأملاحه المقبولة صيدلانياً؛
مغير الذوبان تم اختياره من بين الأحماض العضوية بما فيها حامض الستريك وحمض
الماليك وحمض الأديبيك، وحمض المالتيك، وحمض الأسكوربيك، وحمض السكسينيك،
وحمض الطرطريك؛
ممتازات تم انتقائه من بين ثاني أكسيد السيليكون، وسيليكات الكالسيوم، والتالك،
وميتا سيلكات المغنيزيوم و الألمينيوم؛
وبوليمر أليف الماء تم اختياره من بين هيدروكسي إيثيل السيلوز، وهيدروكسي بروبيل
السيلوز، وهيدروكسي بروبيل مثيل السيلوز، والبولي إيثيلين أكسيد، وشمع الكزانثان، وشمع
الغوار، وشمع الخروب، وألجينات الصوديوم.
2. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، حيث يعتبر مغير الذوبان هو حمض الستريك.
3. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، حيث يعتبر الممتازات هو ثاني أكسيد
السيليكون.
4. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، حيث اختير بوليمر أليف الماء من بين
هيدروكسي بروبيل مثيل السيلوز والبولي إيثيلين أكسيد.
5. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، تضم كذلك أداة تشكيل المسام.
6. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، تضم كذلك أداة التورم.
7. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، تضم مخفف للزوجة.
8. توليفة محكمة الإفراز وفقاً للادعاء رقم 1، تضم كذلك مواد التشحيم.
9. تتكون توليفة محكمة الإفراز لإنتاج مستحضر قوي الإفراز يحتوي على اليودنافيل من:
كثف محلول مختلط يضم اليودنافيل والأملاح المقبولة صيدلانياً، ومغير الذوبان تم
اختيارهم من بين الأحماض العضوية بما فيها حامض الستريك وحمض الماليك وحمض
الأديبيك، وحمض المالتيك، وحمض الأسكوربيك، وحمض السكسينيك، وحمض
الطرطريك على واجهة الممتازات منتقاة من بين ثاني أكسيد السيليكون، وسيليكات
الكالسيوم، والتالك، وميتا سيلكات المغنيزيوم و الألمينيوم، وبالتالي تحضير الحبيبات
المكثفة؛
وخلط الحبيبات المكثفة بالبوليمر أليف الماء تم اختياره من بين هيدروكسي إيثيل
السيلوز، وهيدروكسي بروبيل مثيل السيلوز، وهيدروكسي بروبيل السيلوز، والبولي
إيثيلين أكسيد، وشمع الكزانثان، وشمع الغوار، وشمع الخروب، وألجينات الصوديوم.



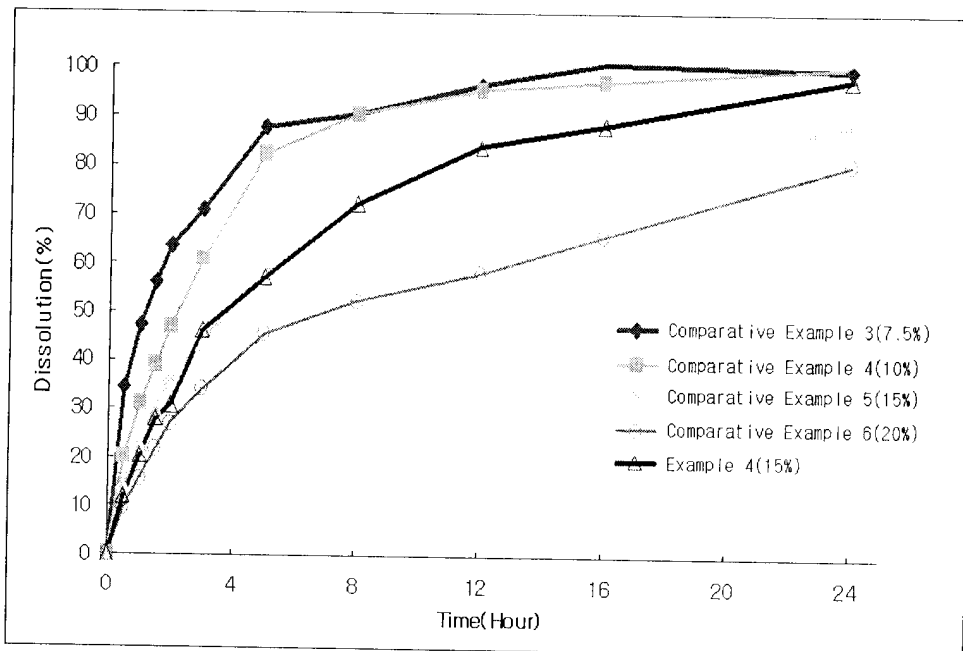
الرسوم المبيانية

الرسم رقم 1

5

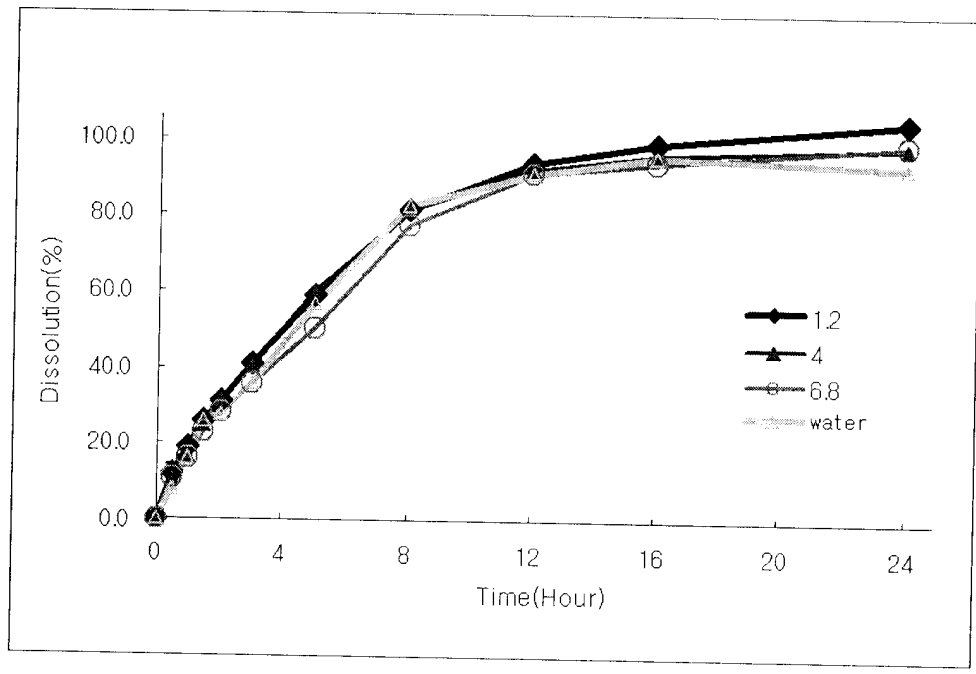


الرسم رقم 2



10

الرسم رقم 3



5