

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33056 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/44**

(43) Date de publication :
01.02.2012

(21) N° Dépôt :
34109

(22) Date de Dépôt :
22.08.2011

(30) Données de Priorité :
23.01.2009 KR 10-2009-0005840

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2009/000704 13.02.2009

(71) Demandeur(s) :
HANMI HOLDING CO., LTD., 45 BANI DONG SONGPA-GU SEOUL SEOUL (KR)

(72) Inventeur(s) :
PARK, Jae Hyun ; KIM, Kyeong Soo ; YIM, Ho Taek

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMLODIPINE ET DU LOSARTAN ET SON PROCEDE DE FABRICATION**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur une composition pharmaceutique solide destinée à prévenir ou à traiter les troubles cardiovasculaires, comprenant de l'amlodipine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et du losartan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, présentant des taux de dissolution élevés d'amlodipine et de losartan même dans une condition de pH faible et une stabilité au stockage améliorée.

= أ =

(تركيبية صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديبين ولوزارتان وعملية إنتاجها)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية صيدلانية صلبة للحلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، تشتمل على أملوديبين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً، وتتسم هذه التركيبة بمعدلات ذوبان مرتفعة للأملوديبين واللوزارتان حتى في حالة انخفاض الرقم الهيدروجيني وتحسن ثباتها أثناء التخزين.

01 FEV 2012
(تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديبين ولوزارتان وعملية لإنتاجها)

لوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية صلبة للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، تشتمل على أملوديبين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً، وطريقة لتحضيرها.

الخلفية التقنية

في معالجة ارتفاع ضغط الدم، يعد الاحتفاظ دوماً بضغط الدم في معدله الطبيعي أكثر أهمية من خفض مستواه، لتقليل مخاطر مضاعفات مثل أمراض الشريان التاجي وأمراض الأوعية القلبية، على سبيل المثال، السكتة، فشل القلب واحتشاء عضلة القلب. وفقاً لذلك، يتعين أن تكون العوامل الخافضة لضغط الدم فعالة لمعالجة مرض ارتفاع ضغط الدم. علاوةً على ذلك، فقد أسهمت الأساليب العلاجية المتقدمة التي تستخدم توليفةً من عقارين أو أكثر مختلفي التأثيرات الدوائية في تحسين الآثار الوقائية أو العلاجية لعقار واحد على الأمد الطويل، مع تقليل آثاره الجانبية.

15 تتضمن العقاقير المعروفة الخافضة لضغط الدم مدرات البول، ومسببات الشلل السمبثاوي، وموسعات الأوعية، إذ تعد الأخيرة هي العقاقير الخافضة لضغط الدم الأكثر شيوعاً، وتنقسم إلى عدة مجموعات وفقاً لتأثيراتها الدوائية، بما في ذلك مثبطات ACE (إنزيم مُحَوِّلٌ للأَنْجِيُوتَنْسِينِ)، ومضادات مستقبلات الأَنْجِيُوتَنْسِينِ II، وعوائق قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ.

والأملوديين هو الاسم الشائع لـ 3-إيثيل-5-ميثيل-2-(2-أمينو إيثوكسي-ميثيل)-4-
(2-كلورو فينيل)-6-ميثيل-1،4-داي هيدرو-3، 5-بيريدين داي كربوكسيلات،
والأملوديين بيزيلات متوفر حالياً بالاسم Novasc (العلامة التجارية). ويعد الأملوديين عائقاً
طويل المفعول لقناة الكالسيوم، وهو مفيد في علاج الاضطرابات الوعائية القلبية، مثل الذبحة،
5 وارتفاع ضغط الدم، وقصور القلب الاحتقاني.

واللوزارتان هو الاسم الشائع لـ 2-بيوتيل-4-كلورو-1-[[2'-(1H)-تترازول-5-
يل]، 1، 1'-بي فينيل]-4-يل]ميثيل]-1H-إيميدازول-5-ميثانول، وقد كشفت عنه البراءات
الأمريكية أرقام 5608075 (5,608,075)؛ و5138069 (5,138,069)؛ و5153197
(5,153,197). ولوزارتان البوتاسيوم متوفر بالاسم Cozaar (العلامة التجارية). ويؤدي
10 اللوزارتان إلى إعاقة التفاعل بين الأنجيوتنسين II مع مستقبله، ويُستخدم بصفة أساسية
لعلاج ارتفاع ضغط الدم، وقصور القلب، واضطراب الدوران المحيطي الإقفاري، وإقفار
عضلة القلب (الذبحة الصدرية)، والاعتلال العصبي السكري، والمياه الزرقاء، وأيضاً للحيلولة
دون الإصابة بفشل عضلة القلب التالي للاحتشاء.

اكتشف المخترعون الحاليون أن الصيغة المركبة التي تشتمل على أملوديين ولوزارتان لهما
15 أنشطة دوائية مختلفة مفيدة للحيلولة دون الإصابة باضطرابات وعائية قلبية أو لعلاجها،
وطوروا تركيبة الأملوديين-اللوزارتان المدججة التي تتسم بخواص فيزيائية وكيميائية مثالية.

الكشف عن الاختراع

وفقاً لذلك، يتمثل الغرض من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على
أملوديين ولوزارتان، وتتسم بمعدلات ذوبان مرتفعة للأملوديين واللوزارتان حتى في حالة
20 انخفاض الرقم الهيدروجيني وتحسن ثباتها أثناء التخزين.

وفقاً لأحد جوانب الاختراع الحالي، تم توفير تركيبة صيدلانية صلبة للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، تشتمل على أملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً. تشتمل التركيبة المبتكرة على أملوديين ولوزارتان، ويفضل أن تكون في صور مفصولة عن بعضها البعض، والأفضل أن تكون في صورة حبيبات مفصولة عن بعضها البعض. علاوةً على ذلك، فإن التحكم في كمية اللوزارتان يؤدي إلى الحصول معدلات مثالية لذوبان الأملوديين واللوزارتان في التركيبة المبتكرة.

الوصف المختصر للأشكال

سيوضح ذلك الغرض وأغراض وميزات أخرى للاختراع الحالي من خلال الوصف التالي للاختراع، بالإشارة إلى الرسومات الملحقة:

الشكل 1: معدلات ذوبان الأملوديين في 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0) الملاحظة في الأقراص المحضرة في المثال 1 ومثال المقارنة 1، وقرص الأموديين (العلامة التجارية) (مثال الاختبار 1)؛

الشكل 2: معدلات ذوبان الأملوديين في 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0) الملاحظة في الأقراص المحضرة في الأمثلة من 1 إلى 4 (مثال الاختبار 2)؛

الشكل 3: معدلات ذوبان الأملوديين في عصارة معدية صناعية (برقم هيدروجيني 1.2)، وكذلك في 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0) الملاحظة في الأقراص المحضرة في الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1 و2 (مثال الاختبار 3)؛

الشكل 4: معدلات ذوبان الأملوديين في 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0) الملاحظة في الأقراص المحضرة في الأمثلة من 4 إلى 6 ومثال المقارنة 2 (مثال الاختبار 4)؛ و

الشكل 5: معدلات ذوبان اللوزارتان في عصارة معدية صناعية (برقم هيدروجيني 1.2)، وكذلك في 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0) الملاحظة في الأقراص المحضرة في الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1 و2، وقرص Cozaar (العلامة التجارية) (مثال الاختبار 5).

الوصف التفصيلي

5 تتسم التركيبة الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي والتي تشتمل على أملوديين ولوزارتان بمعدلات ذوبان مرتفعة لهما حتى عند رقم هيدروجيني منخفض، وبالتالي فإنها تحقق تأثيرات وقائية أو علاجية محسنة للاضطرابات الوعائية القلبية، مقارنةً بصيغ فردية تقليدية، مع تقليل التأثيرات الجانبية للعقارين.

10 قد يكون الأملوديين المستخدم في الاختراع الحالي إحدى صور الأملاح المتعددة المقبولة صيدلانياً. تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً للأملوديين أملاح هيدروكلوريد، وهيدروبروميد، وكبريتات، وفوسفات، وأسيات، وماليات، وفيومارات، ولاكتات، وطرطرات، وسترات، وجلوكونات، وبيزيلات، وكمسيلات، دون الاقتصار على ذلك. ومن بين هذه الأملاح، تفضل أملاح بيزيلات وكمسيلات الأملوديين، والأكثر تفضيلاً وكمسيلات الأملوديين. أيضاً، قد يكون الأملوديين المستخدم في الاختراع الحالي عبارةً عن 15 راسيمات الأملوديين وS-أملوديين.

قد يكون اللوزارتان المستخدم في الاختراع الحالي إحدى صور الأملاح المتعددة المقبولة صيدلانياً. ويعد بوتاسيوم اللوزارتان الملح المفضل المقبول صيدلانياً من اللوزارتان الذي يمكن استخدامه في الاختراع الحالي.

في التركيبة المتكررة، يمكن استخدام الأملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً بكميات مناظرة لنسبة الوزن تتراوح من 2.5:1 إلى 20:1، ويفضل أن تتراوح من 5:1 إلى 10:1.

5 يمكن أن توفر التركيبة المتكررة تأثيرات وقائية أو علاجية محسنة لعلاج الاضطرابات الوعائية القلبية، مثل الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، والتشنج الشرياني، وتضخم الأوعية العميقة، وتضخم القلب، والاحتشاء الدماغى، وقصور القلب الاحتقاني واحتشاء عضلة القلب.

10 عند تحضير صيغة الأملوديين واللوزارتان المركبة، وذلك ببساطة بخلط العقارين، يتحول اللوزارتان إلى هلام بدرجة غير مطلوبة. يذوب اللوزارتان بسهولة في ماء منقى وينطلق بسهولة عند رقم هيدروجيني مرتفع نسبياً (وليكن الرقم الهيدروجيني 6.8)، لكنه ينطلق ببطء شديد عند رقم هيدروجيني منخفض (وليكن الرقم الهيدروجيني 2.0 أو الرقم الهيدروجيني 1.2)، نظراً لتحويله إلى هلام. في حالة Cozaar (العلامة التجارية)، يُستخدم مستحضر لوزارتان متوفر تجارياً، ويقل معدل ذوبانه عن 30% في 30 دقيقة عند رقم هيدروجيني يتراوح من 1.2 إلى 2.0. في صيغة الأملوديين واللوزارتان المركبة، يمكن إعاقه 15 الأملوديين داخل الصيغة نظراً لتحويل اللوزارتان إلى هلام.

علاوةً على ذلك، تتسم الصيغة المركبة المحضرة، وذلك ببساطة بخلط الأملوديين واللوزارتان بثبات ضعيف جداً أثناء التخزين، نظراً بصفة أساسية للتفاعل الكيميائي غير المطلوب بين الأملوديين، واللوزارتان والسواغات.

وللتغلب على المشكلات سالفة الذكر، مثل تحول اللوزارتان إلى هلام وانخفاض الثبات، يجب تحضير صيغة الأملوديين واللوزارتان المركبة، وذلك بفصل الأملوديين فيزيائياً عن اللوزارتان.

وكنموذج لفصل الأملوديين فيزيائياً عن اللوزارتان لتحضير الصيغة المركبة، يمكن تحضير قرص مكون من طبقتين، وذلك بصياغة حبيبات مفصولة من الأملوديين في قرص، خلط القرص بخليط يشتمل على اللوزارتان، وصياغة باقي الخليط في قرص مكون من طبقتين. وعلى الرغم من ذلك، فإن هذه الطريقة تنطوي على عدة مشكلات، إذ إنها تتطلب ماكينة معينة لكبس القرص المكون من طبقتين، كما يحدث انحراف مزدوج للكتلة بصورة متكررة، وتقل إنتاجيتها نظراً لانخفاض سرعة القرص. وفقاً لذلك، فإن هناك حاجة لإجراء دراسة ما، لتطوير تركيبة صيدلانية يمكن صياغتها بماكينة عادية لكبس الأقراص وطريقة لتحضيرها.

كما يتضمن الاختراع الحالي في نطاقه صيغة مركبة من الأملوديين واللوزارتان التي يقل فيها التلامس بين العقارين إلى أدنى درجة، وذلك بفصل الأملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً فيزيائياً عن اللوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً، ووضعهما في حبيبات على حدة. وفقاً لذلك، يفضل أن يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على صور حبيبات من الأملوديين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض.

وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي، يمكن تحضير صيغة الأملوديين-اللوزارتان المركبة التي تكون فيها صور حبيبات الأملوديين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض بطريقة تشتمل على خطوة (1) تحبيب الأملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً، على الترتيب، للحصول على حبيبات مفصولة مناظرة؛ و(2) خلط الحبيبات. ولا تعاني الصيغة المركبة المبتكرة المحضرة بالطريقة السابقة من انخفاض الثبات، وذلك لأن خلط

حبيبات الأملوديبين واللوزارتان يؤدي إلى تقليل بُعد التلامس بين العقارين إلى أدنى درجة، نظراً لانخفاض مساحات السطح المحددة للحبيبات ولف العقاقير المناظرة بالسواغات المستخدمة. تتسم الصيغ المركبة الواردة بالأمثلة من 1 إلى 7 والمحضرة بهذه الطريقة بمعدل محسن لذوبان الأملوديبين (انظر الشكل 1)، وأيضاً بثبات مرتفع للأملوديبين (انظر الجدول 5 2)، مقارنةً بالصيغة المركبة الواردة بمثال المقارنة 1، والتي تكون عبارةً عن قرص يتم الحصول عليه، وذلك ببساطة بخلط الأملوديبين واللوزارتان معاً.

يمكن أن تشتمل التركيبة المبتكرة على مواد حاملة مقبولة صيدلانياً أو سواغات في كل من حبيبات الأملوديبين واللوزارتان. يمكن أن تشتمل المواد الحاملة أو السواغات المقبولة صيدلانياً على سيليلوز بلوري دقيق، لاكتوز، مانيتول، سترات صوديوم، فوسفات كلسيوم، جليسين، نشاء، مواد مفتتة (على سبيل المثال، جليكولات نشا صوديوم، كروس كرميلوز 10 صوديوم، سيليكات مركبة وكروس بوفيدون) وعوامل تحبيب رابطة (على سبيل المثال، بولي فينيل بيروليدون، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز (HPMC)، هيدروكسي بروبيل سيليلوز (HPC)، سكروز، جلاتين وصمغ كثيراء). أيضاً، يمكن أن تشتمل التركيبة المبتكرة على عوامل تزيق، مثل ستيرات مغنسيوم، حمض ستباريك، بيهينات جليسيريل وتالك.

15 ومع ذلك، فإن التركيبة الصيدلانية الصلبة التي تشتمل على صور حبيبات من الأملوديبين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض ما تزال تنطوي على مشكلة انبعاث اللوزارتان بصورة غير مرضية في رقم هيدروجيني منخفض نظراً لتحويله إلى هلام، ومن المتوقع أن يكون لهذه المشكلة تأثيرات كبيرة غير مرغوب فيها على إتاحة الصيغة، نظراً لتعرضها أولاً للعصارة المعدية الحمضية التي تكون قيمة رقمها الهيدروجيني منخفضةً عند إعطائها عبر الفم. وفقاً لذلك، فباعتبار أن الرقم الهيدروجيني في معدة شخص بالغ طبيعي تتراوح من 1.0 إلى 3.5 20 وأن C_{max} للوزارتان يقل بحوالي 10% بعد امتصاص الغذاء، فإن هناك حاجةً لتطوير صيغة

تتسم بمعدل ذوبان للوزارتان أعلى من نطاق الرقم الهيدروجيني العادي في المعدة، أي الرقم الهيدروجيني المتراوح من 1.0 إلى 3.5.

وقد وجد المخترعون الحاليون أن معدلات ذوبان الأملوديين واللوزارتان تعتمد اعتماداً كبيراً على الكمية المستخدمة من اللوزارتان، لاسيما عند رقم هيدروجيني منخفض. لذا، فإن 5 الاختراع الحالي يتضمن كذلك في نطاقه تركيبة صيدلانية صلبة مع كمية محددة من اللوزارتان، تتسم بمعدلات مثالية لذوبان الأملوديين واللوزارتان.

تحتوي التركيبة المبتكرة المشتملة على الأملوديين واللوزارتان والتي تتسم بمعدلات ذوبان مرتفعة للأملوديين واللوزارتان عند قيمة الرقم الهيدروجيني المتروحة من 1.0 إلى 2.0، والذي ينتمي للرقم الهيدروجيني لمعدة شخص بالغ طبيعي، على اللوزارتان بكمية يفضل أن 10 تتراوح من 3 إلى 25% بالوزن، والأفضل أن تتراوح من 5 إلى 22.3% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة. وحينما تبلغ كمية اللوزارتان 25% بالوزن أو أقل، فإن معدلات ذوبان كل من الأملوديين واللوزارتان عند رقم هيدروجيني منخفض تقل. وعلى نحو خاص، فإن الأملوديين في الصيغة المركبة التي تشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ 25% بالوزن أو أقل يتم إطلاقه بصورة جيدة جداً حتى في حالة انخفاض الرقم الهيدروجيني، وبصفة خاصة، 15 فإن هذه الصيغة يمكنها أن تفي بمعايير ذوبان الأملوديين، أي 80% أو أكثر في 30 دقيقة عند الرقم الهيدروجيني 1.0~2.0 (انظر الأشكال من 2 إلى 4). بالإضافة إلى ذلك، فإن الصيغة المركبة التي تشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ 25% بالوزن أو أقل تتسم بمعدل ذوبان عالٍ جداً للوزارتان في حالة رقم هيدروجيني منخفض مقارنةً بقرص Cozaar (العلامة التجارية)، أي الصيغة الفردية التقليدية التي تحتوي على لوزارتان (انظر الشكل 5). وفقاً 20 لذلك، فمن المتوقع أن تتسم الصيغة المركبة المبتكرة بإتاحة عالية بصورة بارزة للأملوديين

واللوزارتان. وفي الوقت ذاته، حينما تقل كمية اللوزارتان عن 3% بالوزن، فإن إجمالي حجم الصيغة يكون كبيراً للغاية، وهو ما يقلل من امتثال المريض للجرعة.

وفقاً لنموذج آخر من نماذج الاختراع الحالي، يتضمن الاختراع الحالي في نطاقه كذلك تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على صور حبيبات من الأملوديبين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض، وتحتوي على اللوزارتان بكمية تتراوح من 3 إلى 25% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة.

علاوةً على ذلك، يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على صورة حبيبات لوزارتان تقل فيها النسبة المئوية للحبيبات الدقيقة التي تمر عبر شبكة 75 ميكرومتر عن 50%، ويفضل أن تقل عن 25%، والأفضل أن تقل عن 10%.

وفي هذا الصدد، وجد المخترعون الحاليون أنه، بجانب إجمالي كمية اللوزارتان المستخدمة، فإن معدلات ذوبان الأملوديبين واللوزارتان تعتمد اعتماداً كبيراً على حجم جسيمات حبيبات اللوزارتان، لاسيما عند رقم هيدروجيني منخفض، وقد وجدوا، على نحو أكثر تحديداً، أن انخفاض النسبة الجزئية للحبيبات الدقيقة في حبيبات اللوزارتان يؤدي إلى تحسن معدلات ذوبان الأملوديبين واللوزارتان.

لذا، فإنه وفقاً لنموذج آخر كذلك من نماذج الاختراع الحالي، فإن الاختراع الحالي يتضمن في نطاقه كذلك تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على صور حبيبات من الأملوديبين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض، حيث، في جزء حبيبات اللوزارتان، تقل النسبة المئوية للحبيبات الدقيقة المارة من خلال شبكة تبلغ 75 ميكرومتر عن 50%.

يمكن أن تشتمل التركيبة المتكورة أيضاً على عامل تثبيت، مثل مضاد أكسدة يعمل على تحسن مقاومة الأملوديبين للتفاعل غير المطلوب مع سواغات أخرى مقبولة صيدلانياً أثناء

عملية المزج، ولتغير شكل الأملوديين بالضوء أو الرطوبة على مدار الوقت. تشتمل الأمثلة التوضيحية لمضاد الأكسدة المستخدم في الاختراع الحالي على هيدروكسي تولوين معالج بالبيوتيل (BHT)، وهيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل (BHA)، وحمض أسكوربيك، وحمض بالميتيك أسكوربيك، وحمض إيثيلين داي أمين تتراسيتيك (EDTA)، وبيروسلفيت صوديوم، وخليط مما سبق. ومن بين مضادة الأكسدة المذكورة أعلاه، يكون الهيدروكسي تولوين المعالج ببيوتيل الأكثر تفضيلاً في الاختراع الحالي.

وفقاً لنموذج آخر كذلك من نماذج الاختراع الحالي، فإن الاختراع الحالي يتضمن كذلك في نطاقه طريقةً لتحضير تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على صور حبيبات من الأملوديين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض، تشتمل على خطوة:

10 (أ) تحبيب وتخفيف خليط لوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً وسواغ مقبول صيدلانياً للحصول على حبيبات اللوزارتان؛

(ب) تحبيب وتخفيف خليط أملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً وسواغ مقبول صيدلانياً للحصول على حبيبات الأملوديين؛ و

15 (ج) خلط حبيبات اللوزارتان التي تم الحصول عليها في الخطوة (أ) بحبيبات الأملوديين التي تم الحصول عليها في الخطوة (ب).

وفي عملية تحبيب الخطوة (أ) أو (ب)، يمكن استخدام تقنيات تقليدية للتحبيب في الحالة الرطبة أو الجافة.

يمكن إعطاء تركيبة الاختراع الحالي في صورة قرص، أو كبسولة أو عدة جسيمات من خلال مختلف مسارات الإعطاء عبر الفم، بما في ذلك فتحة الفم، والفم والعصب تحت اللسان.

وعلى الرغم من ذلك، فمن المفهوم أن مسار إعطاء التركيبة المبتكرة يجب أن يحدده الطبيب المسئول بناءً على أعراض المريض ومتطلباته.

تفضل صياغة يمكن التركيبة المبتكرة في صورة قرص، ويفضل أن يكون لهذا القرص الذي تم الحصول عليه من التركيبة المبتكرة طبقة تغليف، ويمكن أن تشمل طبقة التغليف على أي من المركبات التقليدية عالية الجزيئات والتي يمكنها تكوين الغلاف الرقيق. وينبغي تقليل كمية الغلاف إلى الحد الأدنى لتسهيل الإعطاء والتصنيع بكفاءة، ويمكن أن تتراوح من حوالي 1 إلى 10% بالوزن، ويفضل من حوالي 3 إلى 5% بالوزن، حسب إجمالي وزن الصيغة. ويمكن التغليف وفقاً لأي من الطرق التقليدية لتغليف الأقراص. ويكون القرص الذي يتضمن التركيبة المذكورة أعلاه، والمحضرة بالطريقة المذكورة أعلاه ذا مقاومة عالية في ظروف التخزين التقليدية، وللضوء والرطوبة. 5 10

ولا تهدف الأمثلة التالية سوى إيضاح الاختراع الحالي دون قصر نطاقه عليها.

المثال 1: تحضير قرص مركب - (1)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

بوتاسيوم لوزارتان 50.0 مجم

سيليلوز بلوري دقيق 175.0 مجم 15

كروس بوفيدون 12.0 مجم

- جزء حبيبة الأملوديين -

كمسيلات أملوديين 7.84 مجم (أملوديين 5 مجم)

2

0.1 حجم	هيدروكسي تولوين معالج بيوتيل	
90.0 حجم	سيليلوز بلوري دقيق	
40.0 حجم	مانيتول	
17.0 حجم	جليكولات نشا صوديوم	
5.0 حجم	بولي فينيل بيروليدون	5
(65.0 حجم)	ماء منقى	
	- عوامل التزليق -	
3.0 حجم	ستيارات مغنسيوم	
	- جزء التغليف -	
8.0 حجم	هيروميلوز	10
2.0 حجم	هيدروكسي بروبيل سيليلوز	
2.0 حجم	ثاني أكسيد تيتانيوم	
0.1 حجم	تالك	
(200.0 حجم)	إيثانول	
(50.0 حجم)	ماء منقى	15

تم تحبيب مكوّنات جزء حبيبة اللوزارتان في الحالة الجافة باستخدام ضاغط اسطواني لتحضير جزء حبيبة اللوزارتان التي تتضمن حبيبات دقيقة ثمر من خلال شبكة 75 ميكرو متر بكمية تبلغ 20 % بالوزن أو أقل. وتم تحبيب مكوّنات جزء حبيبة الأملوديين في الحالة الرطبة 65.0 حجم/قرص من ماء منقى، وتمريرها من خلال شبكة، وتجفيفها لتحضير جزء حبيبة 5 الأملوديين التي بها الكميات المحددة من المكوّنات. وتم تخلط جزء حبيبة الأملوديين بجزء حبيبة اللوزارتان باستخدام خلاط لمدة 30 دقيقة. وبعد ذلك، تمت إليه إضافة عامل تزليق من ستيارات مغنسيوم حسب الكميات المناظرة، وخلطهما لمدة 5 دقائق. وتمت صياغة باقي الخليط في قرص وتغليف القرص الذي تمت صياغته باستخدام تركيبة تغليف بها الكميات المحددة من مكوّنات جزء التغليف للحصول على قرص مركب. واحتوى القرص المركب 10 على 5 حجم أملوديين و50 حجم لوزارتان، حيث بلغت كمية اللوزارتان حوالي 12.5% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف.

المثال 2: تحضير قرص مركب - (2)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

50.0 حجم بوتاسيوم لوزارتان

175.0 حجم 15 فوسفات داي هيدروجين كلسيوم

12.0 حجم 12 كروس بوفيدون

- جزء حبيبة الأملوديين -

7.84 حجم (أملوديين 5 حجم) 7.84 كميّلات أملوديين

2

0.1 مجم	هيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل
90.0 مجم	فوسفات داي هيدروجين كلسيوم
40.0 مجم	مانيتول
17.0 مجم	جليكولات نشا صوديوم
5.0 مجم	بولي فينيل بيروليدون 5
(65.0 مجم)	ماء منقى
	- عوامل التزليق -
3.0 مجم	ستيارات مغنسيوم

تم تحضير قرص مركب، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام فوسفات داي هيدروجين كلسيوم بدلاً من سيليلوز بلوري دقيق في كل من أجزاء حبيبات اللوزارتان والأملوديبين. احتوى القرص المركب على 5 مجم أملوديبين و50 مجم لوزارتان، حيث بلغت كمية اللوزارتان حوالي 12.5% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف.

المثال 3: تحضير قرص مركب - (3)

	- جزء حبيبة اللوزارتان -
50.0 مجم	بوتاسيوم لوزارتان 15
175.0 مجم	سيليلوز بلوري دقيق
12.0 مجم	كروس بوفيدون

- جزء حبيبة الأملوديبين -

كمسيلات أملوديبين 15.68 حجم (أملوديبين 10 حجم)

هيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل 0.2 حجم

سيليلوز بلوري دقيق 90.0 حجم

مانيتول 5 40.0 حجم

جليكولات نشا صوديوم 17.0 حجم

بولي فينيل بيروليدون 5.0 حجم

ماء منقى (65.0 حجم)

- عوامل التزليق -

ستيارات مغنسيوم 10 3.0 حجم

- جزء التغليف -

هيروميلوز 8.0 حجم

هيدروكسي بروبييل سيليلوز 2.0 حجم

ثاني أكسيد تيتانيوم 2.0 حجم

تالك 15 0.1 حجم

إيثانول (200.0 حجم)

ماء منقى (50.0 مجم)

تم تحضير قرص مركب، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام ضعفي كميات كل من الأملوديين وهيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل. احتوى القرص المركب على 10 مجم أملوديين و 50 مجم لوزارتان، حيث بلغت كمية اللوزارتان حوالي 12.3% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف. 5

المثال 4: تحضير قرص مركب - (4)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

بوتاسيوم لوزارتان 100.0 مجم

سيليلوز بلوري دقيق 350.0 مجم

كروس بوفيدون 24.0 مجم 10

- جزء حبيبة الأملوديين -

كمسيلات أملوديين 15.68 مجم (أملوديين 10 مجم)

هيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل 0.2 مجم

سيليلوز بلوري دقيق 90.0 مجم

مانيتول 40.0 مجم 15

جليكولات نشا صوديوم 17.0 مجم

بولي فينيل بيروليدون 5.0 مجم

✓

ماء منقى (65.0 حجم)

- عوامل التزليق -

5.0 حجم

ستيارات مغنسيوم

- جزء التغليف -

8.0 حجم

5 هيرومييلوز

2.0 حجم

هيدروكسي بروبييل سيليلوز

2.0 حجم

ثاني أكسيد تيتانيوم

0.1 حجم

تالك

(200.0 حجم)

إيثانول

(50.0 حجم)

10 ماء منقى

تم تحضير قرص مركب، وذلك بتكرار إجراء المثال 3 باستثناء استخدام ضعفي كميات كل من مكونات جزء حبيبة اللوزارتان و 5 حجم ستيارات مغنسيوم. احتوى القرص المركب على 10 حجم أملوديين و 100 حجم لوزارتان، حيث بلغت كمية اللوزارتان حوالي 15.5% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف.

15 المثال 5: تحضير قرص مركب - (5)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

50.0 حجم

بوتاسيوم لوزارتان

2

25.0	سلييلوز بلوري دقيق	مجم
12.0	كروس بوفيدون	مجم
	- جزء حبيبة الأملوديين -	
7.84	كمسيلات أملوديين	مجم (أملوديين 5 مجم)
0.1	هيدروكسي تولوين معالج بيوتيل	مجم 5
90.0	سلييلوز بلوري دقيق	مجم
40.0	مانيتول	مجم
17.0	جليكولات نشا صوديوم	مجم
5.0	بولي فينيل بيروليدون	مجم
65.0	ماء منقى	مجم (65.0) 10
	- عوامل التزليق -	
3.0	ستيارات مغنسيوم	مجم
	- جزء التغليف -	
8.0	هيروميلوز	مجم
2.0	هيدروكسي بروبييل سلييلوز	مجم 15
2.0	ثاني أكسيد تيتانيوم	مجم

تالك	0.1 مجم
إيثانول	(200.0 مجم)
ماء منقى	(50.0 مجم)

5 تم تحضير قرص مركب يشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ حوالي 20% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام المكونات بالكميات المحددة على النحو الموصوف أعلاه.

المثال 6: تحضير قرص مركب - (6)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

بوتاسيوم لوزارتان	50.0 مجم
سيليلوز بلوري دقيق	350.0 مجم
كروس بوفيدون	24.0 مجم

- جزء حبيبة الأملوديبين -

كمسيلات أملوديبين 7.84 مجم (أملوديبين 5 مجم)

هيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل	0.1 مجم
سيليلوز بلوري دقيق	90.0 مجم
مانيتول	40.0 مجم

17.0 حجم	جليكولات نشا صوديوم	
5.0 حجم	بولي فينيل بيروليدون	
(65.0 حجم)	ماء منقى	
	- عوامل التزليق -	
5.0 حجم	ستيارات مغنسيوم	5
	- جزء التغليف -	
8.0 حجم	هيروميلوز	
2.0 حجم	هيدروكسي بروبييل سيليلوز	
2.0 حجم	ثاني أكسيد تيتانيوم	
0.1 حجم	تالك	10
(200.0 حجم)	إيثانول	
(50.0 حجم)	ماء منقى	

تم تحضير قرص مركب يشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ حوالي 8.5% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام المكونات بالكميات المحددة على النحو الموصوف أعلاه. 15

المثال 7: تحضير قرص مركب - (7)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

بوتاسيوم لوزارتان 50.0 حجم

كروس بوفيدون 12.0 حجم

- جزء حبيبة الأملوديبين -

5 كمسيلات أملوديبين 7.84 حجم (أملوديبين 5 حجم)

هيدروكسي تولوين معالج ببيوتيل 0.1 حجم

سيليلوز بلوري دقيق 90.0 حجم

مانيتول 40.0 حجم

جليكولات نشا صوديوم 17.0 حجم

10 بولي فينيل بيروليدون 5.0 حجم

ماء منقى (65.0 حجم)

- عوامل التزليق -

ستيارات مغنسيوم 3.0 حجم

- جزء التغليف -

15 هيروميلوز 8.0 حجم

هيدروكسي بروبيل سيليلوز 2.0 حجم

2

ثاني أكسيد تيتانيوم	2.0 حجم
تالك	0.1 حجم
إيثانول	(200.0 حجم)
ماء منقى	(50.0 حجم)

5 تم تحضير قرص مركب يشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ حوالي 22.2% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام المكونات بالكميات المحددة على النحو الموصوف أعلاه.

مثال المقارنة 1: تحضير قرص ضغط مباشر يشتمل على خليط بسيط من الأملوديبين

واللوزارتان

10 - جزء الخلط -	
كمسيلات أملوديبين	7.84 حجم (أملوديبين 5 حجم)
بوتاسيوم لوزارتان	50.0 حجم
سيليلوز بلوري دقيق	150.0 حجم
فوسفات داي هيدروجين كلسيوم	60.0 حجم
15 جليكولات نشا صوديوم	24.0 حجم
بولي فينيل بيروليدون	3.0 حجم
- عوامل التزليق -	

ستيارات مغنسيوم 2.0 مجم

تم خلط جميع المكونات معاً وفقاً للكميات المناظرة، وصياغة باقي الخليط في قرص ضغط مباشر. احتوى قرص الضغط المباشر على 5 مجم أملوديين و50 مجم لوزارتان، حيث بلغت كمية اللوزارتان حوالي 16.8% من وزن القرص.

5 مثال المقارنة 2: تحضير قرص مركب - (8)

- جزء حبيبة اللوزارتان -

بوتاسيوم لوزارتان 100.0 مجم

سيليلوز بلوري دقيق 38.0 مجم

كروس بوفيدون 12.0 مجم

10 - جزء حبيبة الأملوديين -

كمسيلات أملوديين 7.84 مجم (أملوديين 5 مجم)

هيدروكسي تولوين معالج بيوتيل 0.1 مجم

سيليلوز بلوري دقيق 90.0 مجم

مانيتول 40.0 مجم

15 جليكولات نشا صوديوم 17.0 مجم

بولي فينيل بيروليدون 5.0 مجم

ماء منقى (65.0 حجم)

- عوامل التزليق -

3.0 حجم

ستيارات مغنسيوم

- جزء التغليف -

8.0 حجم

5 هيرومييلوز

2.0 حجم

هيدروكسي بروبييل سيليلوز

2.0 حجم

ثاني أكسيد تيتانيوم

0.1 حجم

تالك

(200.0 حجم)

إيثانول

(50.0 حجم)

10 ماء منقى

تم تحضير قرص مركب يشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ حوالي 32.0% من وزن القرص باستثناء جزء التغليف، وذلك بتكرار إجراء المثال 1 باستثناء استخدام المكونات بالكميات المحددة على النحو الموصوف أعلاه.

بعد ذلك، تم بيان خواص الصيغ وفقاً للأمثلة من 1 إلى 7 ومثالي المقارنة 1 و2 في الجدول

1. 15

الجدول 1

نوع الصيغة	النسبة المئوية	كمية	وزن الصيغة
------------	----------------	------	------------

f

	لوزن اللوزارتان (%)	اللوزارتان (مجم)	(مجم)	
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	12.5	50	400	المثال 1
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (غير المغلقة)	12.5	50	400	المثال 2
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	12.3	50	408	المثال 3
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	15.5	100	647	المثال 4
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	20.0	50	250	المثال 5
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين	8.5	50	589	المثال 6

(المغلقة)				
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	22.2	50	225	المثال 7
قرص يشتمل على خليط اللوزارتان والأملوديين (غير المغلفة)	16.8	50	297	مثال المقارنة 1
قرص يشتمل على الحبيبات المفصولة من اللوزارتان والأملوديين (المغلقة)	32.0	100	313	مثال المقارنة 2

مثال الاختبار 1: اختبار ذوبان الأملوديين

تم إخضاع كل من القرص المركب الذي يحتوي على 5 مجم أملوديين و50 مجم لوزارتان تم الحصول عليه في المثال 1، وقرص الضغط المباشر الذي يشتمل على خليط اللوزارتان والأملوديين الذي تم الحصول عليهما في مثال المقارنة 1، والأملوديين (العلامة التجارية) كصيغة كمسيلات أملوديين، لاختبار ذوبان العقاقير في الظروف التالية.

5

- ظروف الاختبار -

المادة الخارجة: 500 مل من 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0)

نظام اختبار الذوبان: طريقة تقلب ببدال وفقاً لـ USP، 75 لفة في الدقيقة

درجة الحرارة: 37 درجة مئوية

- الظروف التحليلية -

العمود: عمود فولاذي لا يصدأ (القطر الداخلي: 4.6 مم، الطول: 15 سم) معبأ بجل سيليكاً معالج بأوكتا ديسيل سيلان لإجراء تحليل كروماتوجرافي سائل يبلغ 5 ميكرو متر الطور المتحرك: خليط ميثانول و0.03 مولار بوتاسيوم داي هيدروجين فوسفات (400:600، حجم/حجم) 5

جهاز الكشف: مقياس طيف ضوئي يعمل بالأشعة فوق البنفسجية (350 نانو متر)

معدل التدفق: 1.5 مل/الدقيقة

حجم الحقن: 20 ميكرو لتر

- معايير معدل الذوبان -

أكبر من 80% عند 30 دقيقة 10

- النتائج -

وفقاً لما هو موضح في الشكل 1، اتسم القرص المركب المحضر باستخدام الحبيبات المفصولة من الأملوديبين واللوزارتان وفقاً للمثال 1 بمعدل ذوبان أعلى من معدل ذوبان قرص الضغط المباشر الذي تم الحصول عليه في مثال المقارنة 1 بمقدار الضعفين أو أكبر. علاوةً على ذلك، فإن معدل ذوبان القرص المحضر في مثال المقارنة 1 لم يفي بالمعايير المطلوبة، بينما أوفى بها قرص المثال 1. 15

مثال الاختبار 2: اختبار ذوبان الأملوديين لصيغ الأمثلة من 1 إلى 4

تم إخضاع الأقراص المركبة الواردة بالأمثلة من 1 إلى 4 لاختبار ذوبان العقاقير في نفس الاختبار والظروف التحليلية الواردة بمثال الاختبار 1.

- النتائج -

5 وفقاً لما هو ملاحظ في الشكل 3، اتسمت الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 2 إلى 4 بمعدلات عالية وثابتة لذوبان الأملوديين، على نحو يشبه معدل ذوبان قرص المثال 1 عند 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0). وفي ضوء هذه النتيجة، تأكد أن الأقراص المركبة قد اتسمت بمعدلات عالية وثابتة لذوبان الأملوديين بغض النظر عن نوع السواغ، وكمية الأملوديين أو جزء حبيبات اللوزارتان، فقط إذا تجاوزت نسبة الوزن المثوية 10 للوزارتان في القرص المركب مستوى معيناً.

مثال الاختبار 3: اختبار ذوبان الأملوديين لصيغ الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1

و2

تم إخضاع كل من الأقراص المحضرة في الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1 و2 لاختبار ذوبان العقاقير في نفس الاختبار وظروفه التحليلية الواردة بمثال الاختبار 1.

15 - ظروف الاختبار -

المادة الخارجة: 900 مل من عصارة معدية صناعية (برقم هيدروجيني 1.2) أو 0.01 ع HCl (برقم هيدروجيني 2.0)

نظام اختبار الذوبان: طريقة تقليب ببدال وفقاً لـ USP، 50 لفة في الدقيقة

X

درجة الحرارة: 37 درجة مئوية

- النتائج -

يعد نظام اختبار الذوبان المذكور أعلاه (طريقة تقليب ببدال وفقاً لـ USP، 50 لفة في الدقيقة) هو النظام الأكثر شيوعاً لتقييم معدل ذوبان العقاقير للصيغ التي تعطى عبر الفم، 5 حيث يكون للمادة الخارجة المستخدمة (العصارة المعدية الاصطناعية) بالرقم الهيدروجيني 1.2) أو 0.01 ع HCL (بالرقم الهيدروجيني 2.0) رقم هيدروجيني يشبه ذلك الخاص بالجهاز المعدني المعوي.

وفقاً لما هو موضح في الشكل 3، اتسمت الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة 1، و3 و7 بمعدلات ذوبان أعلى للأملوديين من تلك الخاصة بالأقراص التي تم الحصول عليها في 10 في مثالي المقارنة 1 و2. وتدل النتيجة على أنه في 30 دقيقة بلغ معدل ذوبان الصيغة التي تحتوي على حبيبات مفصولة من اللوزارتان والأملوديين وتشتمل على اللوزارتان بكمية تبلغ 25% بالوزن أو أقل، 80% أو أكثر عند رقم هيدروجيني منخفض (برقم هيدروجيني 1.2 و برقم هيدروجيني يبلغ 2)، وهو ما يفي بالمعايير.

مثال الاختبار 4: اختبار ذوبان الأملوديين لصيغ الأمثلة من 4 إلى 6 ومثال المقارنة 2

15 تم إخضاع الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 4 إلى 6 ومثال المقارنة 2 لاختبار ذوبان العقاقير في نفس الاختبار وظروفه التحليلية الواردة بمثال الاختبار 1.

- النتائج -

وفقاً لما هو موضح في الشكل 4، فإنه في 30 دقيقة بلغت معدلات ذوبان الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 4 إلى 6 80% أو أكثر، وهو ما يعد مماًثلاً لما ورد في نتيجة مثال الاختبار 3.

مثال الاختبار 5: اختبار ذوبان اللوزارتان لصيغ الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1

5 2

تم إخضاع جميع الأقراص التي تم الحصول عليها في الأمثلة 1، و3 و7، ومثالي المقارنة 1 و2، و Cozaar (العلامة التجارية) لاختبار ذوبان العقاقير في الظروف التالية.

- ظروف الاختبار -

المادة الخارجة: 900 مل من عصارة معدية صناعية (برقم هيدروجيني 1.2) أو 0.01 ع

10 HCl (برقم هيدروجيني 2.0)

نظام اختبار الذوبان: طريقة تقليب ببدال وفقاً لـ USP، 50 لفة في الدقيقة

درجة الحرارة: 37 درجة مئوية

- الظروف التحليلية -

العمود: عمود فولاذي لا يصدأ (القطر الداخلي: 4.6 مم، الطول: 15 سم) معبأ بجل

15 سيليكاً معالجاً بأوكتا ديسيل سيلان لإجراء تحليل كروماتوجرافي سائل يبلغ 5 ميكرو متر

الطور المتحرك:

الطور المتحرك أ - محلول فوسفاتي منظم: أسيتونيتريل (150:850، حجم/حجم)

8

الطور المتحرك ب - أسيتونيتريل

نظام تدرج التركيز

الطور المتحرك ب %	الطور المتحرك أ %	الزمن (بالدقائق)
20	80	0
60	40	10
20	80	11
20	80	15

جهاز الكشف: مقياس طيف ضوئي يعمل بالأشعة فوق البنفسجية (250 نانو متر)

معدل التدفق: 1.5 مل/الدقيقة

5 حجم الحقن: 10 ميكرو لتر

النتائج

يعد نظام اختبار الذوبان المذكور أعلاه (طريقة تقلب ببدال وفقاً لـ USP، 50 لفة في الدقيقة) هو النظام الأكثر شيوعاً لتقييم معدل ذوبان العقاقير للصيغ التي تعطى عبر الفم، حيث يكون للمادة الخارجة المستخدمة (العصارة المعدية الاصطناعية) (بالرقم الهيدروجيني 1.2) أو 0.01 ع HCL (بالرقم الهيدروجيني 2.0)) رقم هيدروجيني يشبه ذلك الخاص بالجهاز المعدي المعوي.

وفقاً لما هو موضح في الشكل 5، اتسمت الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة 1، و3 و7 بمعدلات ذوبان لوزارتان أعلى من تلك الخاصة بالأقراص التي تم الحصول عليها في مثالي المقارنة 1 و2، وقرص Cozaar (العلامة التجارية) الذي به صيغة لوزارتان واحدة.

15 مثال الاختبار 6: اختبار ثبات الأملوديين

تم إجراء اختبار ثبات القرص المركب الذي تم الحصول عليه في المثال 1، والذي تم تحضيره باستخدام الحبيبات المفصولة من الأملوديين واللوزارتان، وقرص الضغط المباشر الذي تم الحصول عليه في مثال المقارنة 1 في الظروف التالية.

ظروف الحضانة: زجاجة HDPE عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية

5 فترة الحضانة: 0، 1، 2، 4 و 6 أشهر

مادة الاختبار: الأملوديين

الظروف التحليلية: الظروف التحليلية للمثال 1

تم بيان النتائج في الجدول 2.

الجدول 2

6 أشهر	4 أشهر	شهران	1 شهر	0	الصيغة
%99.5	%99.8	%99.6	%99.9	%100.0	المثال 1
%85.7	%90.3	%94.9	%97.8	%100.2	مثال المقارنة 1

10 وفقاً لما هو موضح في الجدول 2، اتسم القرص المركب الذي تم الحصول عليه في المثال 1

بثبات أملوديين أعلى مقارنةً بقرص الضغط المباشر الذي تم الحصول عليه في مثال المقارنة

.1

X

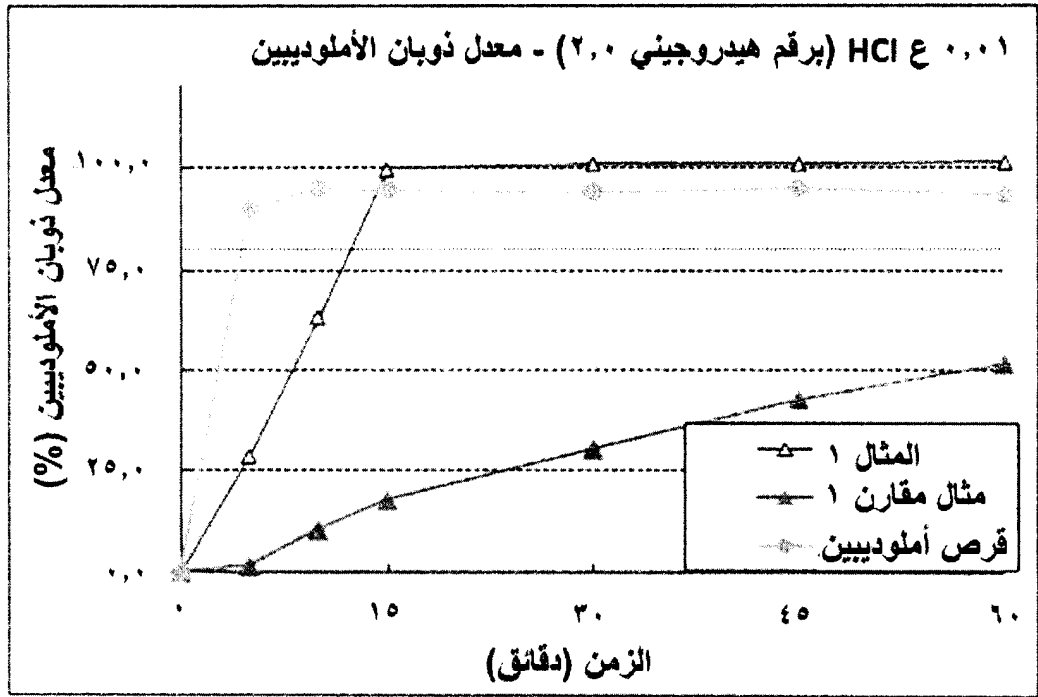
على الرغم من وصف الاختراع في ضوء النماذج المحددة سالفة الذكر، إلا ان أولئك
المتمرسين يدرك في المجال يدركون أنه يمكن إجراء عدة تعديلات وتغييرات على الاختراع،
ما دامت تقع أيضاً في نطاقه، وفقاً لما حددته عناصر الحماية الملحقة.

X

عناصر الحماية

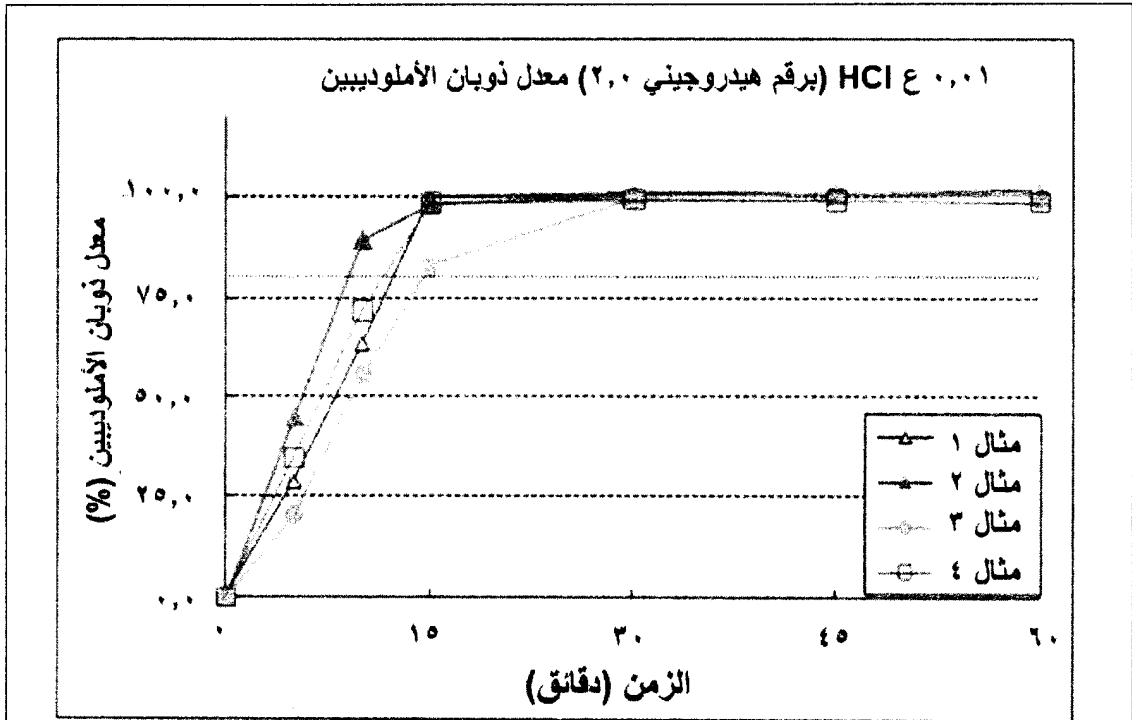
- | | |
|---|---|
| 1- تركيبة صيدلانية صلبة للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية | 1 |
| أو علاجها، تشتمل على أملوديين أو ملح منه مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو | 2 |
| ملح منه مقبول صيدلانياً. | 3 |
| 2- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الأملوديين أو ملح منه مقبول | 1 |
| صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً مفصولين عن بعضهما البعض. | 2 |
| 3- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون كل من الأملوديين أو ملح منه | 1 |
| مقبول صيدلانياً ولوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً في صور حبيبات | 2 |
| مفصولة عن بعضها البعض. | 3 |
| 4- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 2 أو 3، تشتمل على لوزارتان أو ملح منه | 1 |
| مقبول صيدلانياً بكمية تتراوح من 3 إلى 25% بالوزن حسب إجمالي وزن | 2 |
| التركيبة. | |
| 5- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، تشتمل على لوزارتان أو ملح منه مقبول | 1 |
| صيدلانياً بكمية تتراوح من 5 إلى 22.3% بالوزن حسب إجمالي وزن | 2 |
| التركيبة. | |
| 6- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث يبلغ معدل ذوبان الأملوديين 80% | 1 |
| أو أكثر في 30 دقيقة عند رقم هيدروجيني يتراوح من 1.0 إلى 2.0. | 2 |
| 7- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 3، تشتمل على صورة حبيبات لوزارتان تقل | 1 |
| فيها النسبة المئوية للحبيبات الدقيقة التي تمر عبر شبكة 75 ميكرو متر عن | 2 |
| 50%. | |
| 8- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 7، تشتمل على صورة حبيبات لوزارتان تقل | 1 |

- 2 فيها النسبة المئوية للحببيات الدقيقة التي تمر عبر شبكة 75 ميكرو متر عن 25%.
- 1 9- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 8، تشتمل على صورة حبيبات لوزارتان تقل
- 2 فيها النسبة المئوية للحببيات الدقيقة التي تمر عبر شبكة 75 ميكرو متر عن 10%.
- 1 10- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الملح المقبول صيدلانياً من
- 2 الأملوديبين عبارةً عن كمسيلات الأملوديبين.
- 1 11- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تُنتقى الاضطرابات الوعائية القلبية
- 2 من المجموعة المشتملة على الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، والتشنج
- 3 الشرياني، وتضخم الأوعية العميقة، وتضخم القلب، والاحتشاء الدماغي،
- 4 وقصور القلب الاحتقاني واحتشاء عضلة القلب.
- 1 12- طريقة لتحضير تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 3 تشتمل على صور حبيبات
- 2 من الأملوديبين واللوزارتان مفصولة عن بعضها البعض، تشتمل على خطوة:
- 3 أ) تحبيب وتجفيف خليط لوزارتان أو ملح منه مقبول صيدلانياً وسواغ مقبول
- 4 صيدلانياً للحصول على حبيبات اللوزارتان؛
- 5 ب) تحبيب وتجفيف خليط أملوديبين أو ملح منه مقبول صيدلانياً وسواغ مقبول
- 6 صيدلانياً للحصول على حبيبات الأملوديبين؛ و
- 7 ج) خلط حبيبات اللوزارتان التي تم الحصول عليها في الخطوة أ) بحبيبات
- 8 الأملوديبين التي تم الحصول عليها في الخطوة ب).



الشكل ١

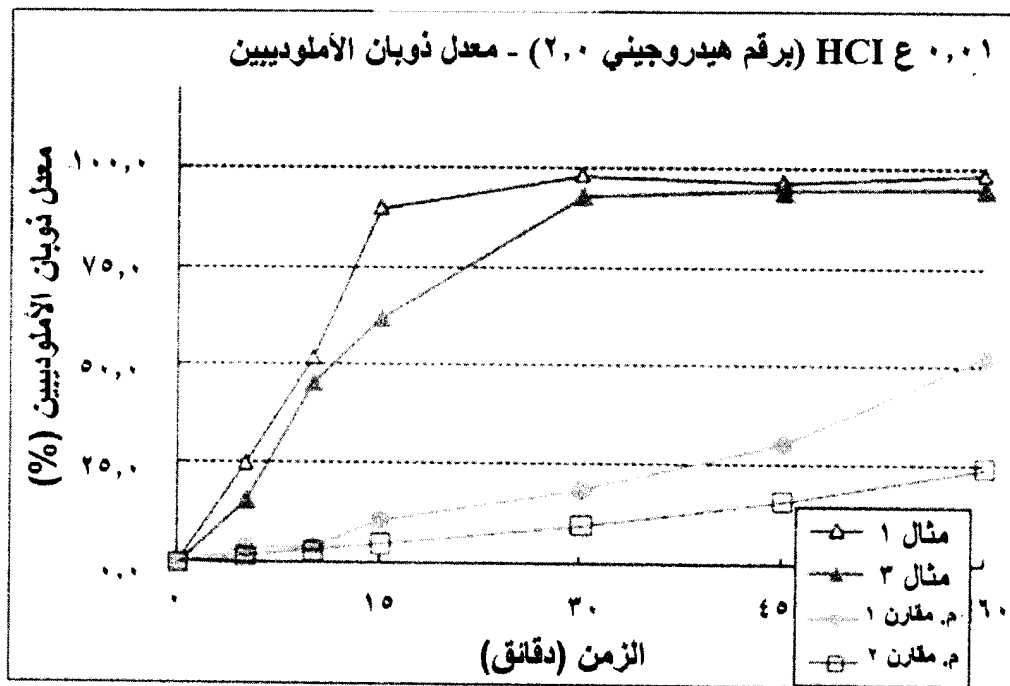
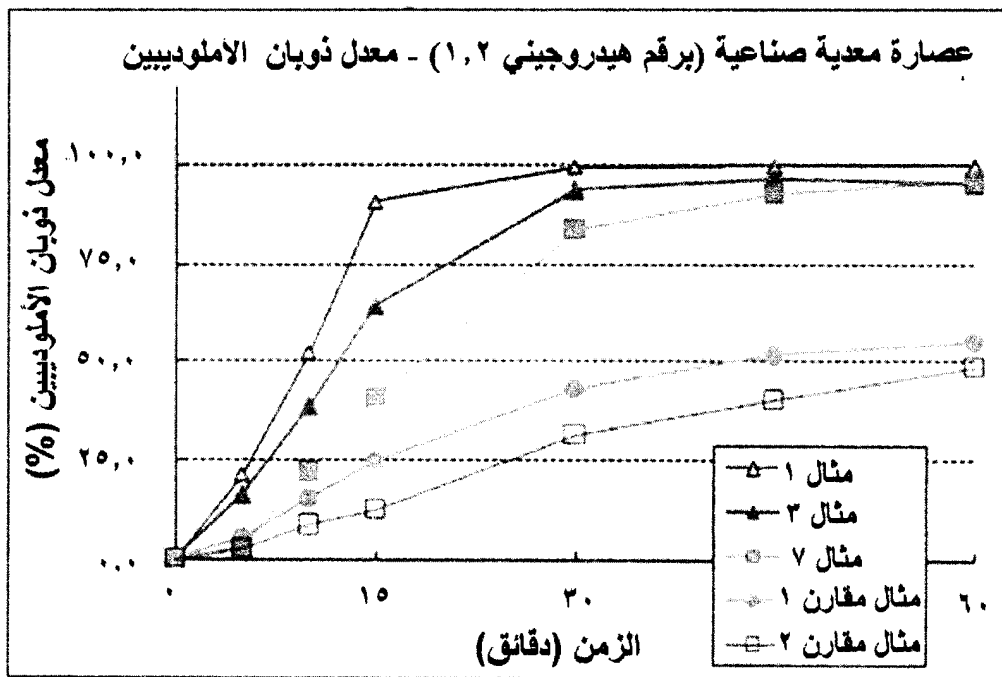
أصل		
		اسم الطالب
1	رقم اللوحة	5
		عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب



الشكل ٢

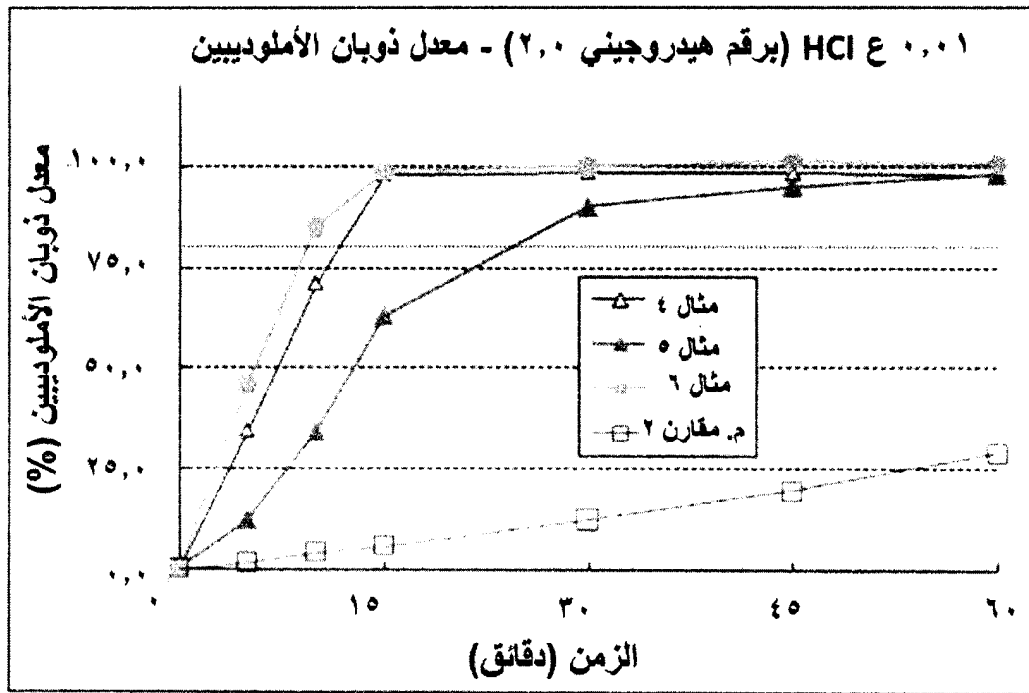
أصل		
		اسم الطالب
2	رقم اللوحة	5
		عدد اللوحات
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب

7



الشكل ٣

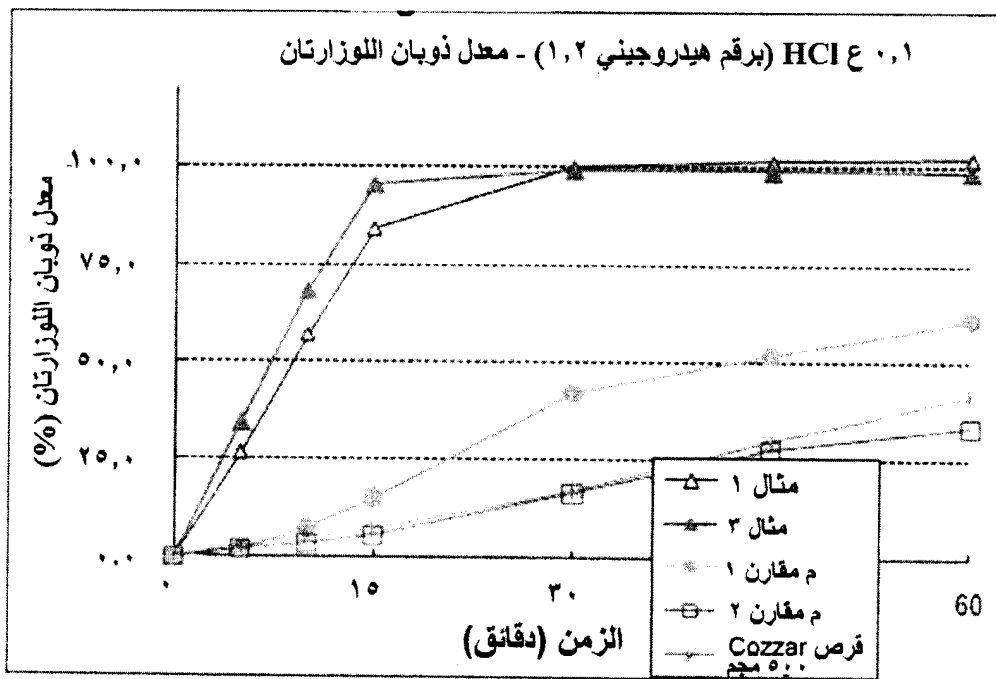
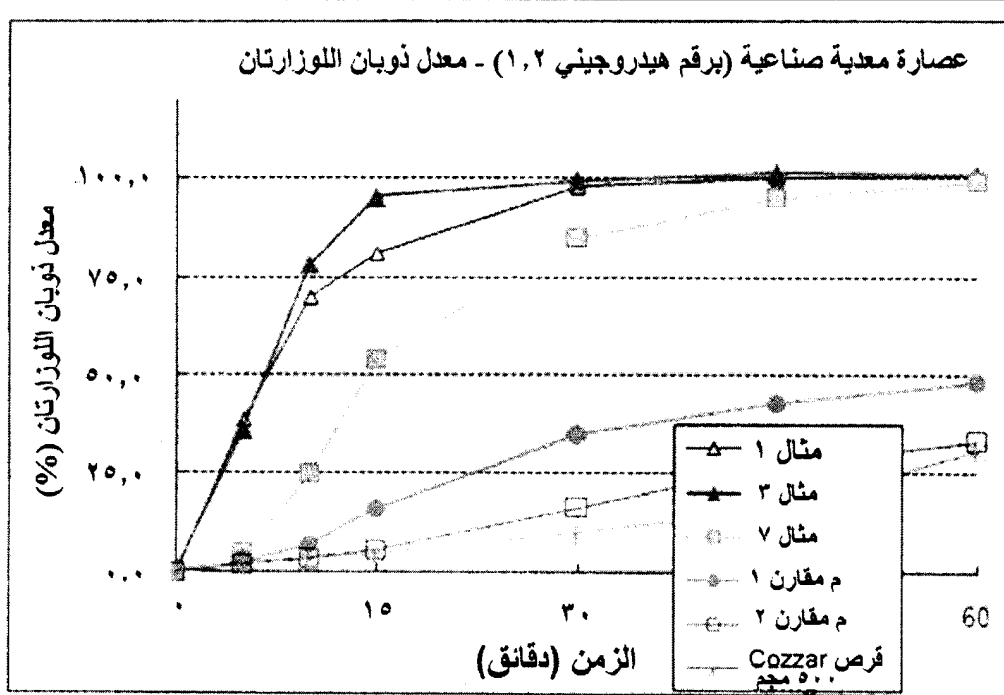
أصل		
اسم الطالب		
عدد اللوحات	5	رقم اللوحة 3
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		



الشكل ٤

أصل			اسم الطالب
4	رقم اللوحة	5	عدد اللوحات
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل / الطالب

Handwritten signature



الشكل ٥

اصل		
اسم الطالب		
عدد اللوحات	5	رقم اللوحة
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		

X