

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33057 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/44; A61P 9/10; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **01.02.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34110**
- (22) Date de Dépôt : **22.08.2011**
- (30) Données de Priorité : **23.01.2009 KR 10-2009-0005840 ; 24.09.2009 KR 10-2009-0090540**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2009/007829 28.12.2009**
- (71) Demandeur(s) : **HANMI HOLDINGS CO., LTD., #45, BANGI-DONG Songpa-gu seoul 138-828 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **IM, Ji Hyun ; WOO, Jong Soo ; PARK, Jae Hyun ; KIM, Yong Il ; 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**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide destinée au traitement prophylactique ou thérapeutique de maladies cardio-vasculaires et comprenant de l'amlodipine et du losartan au titre de principes actifs, ainsi qu'un agent délitant qui est un mélange d'au moins deux composants choisis dans le groupe constitué par le glycolate d'amidon sodium, le croscarmellose sodium et la crospovidone, ladite composition présentant des vitesses de dissolution de l'amlodipine et du losartan élevées et stables.

- 21 -

بسم الله الرحمن الرحيم

تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديبين ولوزارتان

**Solid Pharmaceutical Composition Comprising Amlodipine And
Losartan**

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية صلبة، للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، تشتمل على أملوديبين ولوزارتان كمكونات فعالة، ومادة مفتتة تكون عبارة عن خليط من مكونين على الأقل منتقين من المجموعة التي تتألف من جلوكولات نشا صوديومي، وكارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً، وبوفيدون مرتبط تشابكياً، حيث تكون معدلات ذوبان الأملوديبين واللوزارتان مرتفعة وثابتة.

شكل 1 .

01 FEB 2012

- 1 -

تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديبين ولوزارتان

33057

Solid Pharmaceutical Composition Comprising Amlodipine And**Losartan****الوصف الكامل****خلفية الاختراع**

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديبين ولوزارتان يتسمان بمعدلات ذوبان مرتفعة وثابتة حتى عند رقم هيدروجيني منخفض، لاستخدامها في الحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها.

5 في معالجة ارتفاع ضغط الدم لتقليل مخاطر مضاعفات أمراض الشريان التاجي والأوعية القلبية هذه، كالسكتة، وقصور القلب، واحتشاء عضلة القلب، يعد الاحتفاظ دوماً بضغط الدم في معدله الطبيعي أكثر أهمية من خفض مستواه. وفقاً لذلك، يتعين أن تكون العوامل الخافضة لضغط الدم فعالة لمعالجة مرض ارتفاع ضغط الدم على الأمد الطويل. 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.

10

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 مُحَوَّلٌ لِلأنجيوتنسين)، ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II، وعوائق قنوات الكالسيوم.

15 والأملوديبين 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، والأملوديبين

- 2 -

بيزيلات متوفر حالياً لدى Novasc (العلامة التجارية). ويعد الأملوديبين عائناً طويلاً المفعول لقناة الكالسيوم ، وهو مفيد في علاج الاضطرابات الوعائية القلبية، مثل الذبحة، وارتفاع ضغط الدم، وقصور القلب الاحتقاني.

واللوزارتان هو الاسم الشائع لـ 2-بيوتيل-4-كلورو-1-[[2]-1H-تترازول-5-يل]]، 1، 1- 5 بيفينيل-4-يل-[[ميثيل]-1H-إيميدازول-5-ميثانول، وقد كشفت عنه البراءات الأمريكية أرقام 5,608,075؛ و5,138,069؛ و5,153,197. ولوزارتان البوتاسيوم متوفر بالاسم التجاري Cozaar (الاسم التجاري). ويؤدي 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. 10

اكتشف المخترعون الحاليون أن الصيغة المركبة التي تشتمل على أملوديبين ولوزارتان لهما أنشطة دوائية مختلفة مفيدة في علاج ارتفاع ضغط الدم، وأجروا دراسات مكثفة على هذه الصيغة المركبة.

على الرغم من ذلك، عند تحضير صيغة الأملوديبين واللوزارتان المركبة، وذلك ببساطة بخلط العقارين، يتحول اللوزارتان إلى هلام بدرجة غير مطلوبة: يذوب اللوزارتان بسهولة في مياه منقاة 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 للتحويل إلى جل. في حالة Cozaar (الاسم التجاري)، يُستخدم مستحضر لوزارتان متوفر تجارياً، تقل كمية اللوزارتان المنطلق في أول 30 دقيقة عن 30% 15

- 3 -

عند رقم هيدروجيني يتراوح من 1.2 إلى 2.0. في صيغة الأملوديبين واللوزارتان المركبة، يمكن أيضاً إعاقة الأملوديبين في جل اللوزارتان.

تذوب المستحضرات التي تُعطى عبر الفم في المعدة التي لها رقم هيدروجيني منخفض، لذا فإن انخفاض معدل الذوبان مع انخفاض الرقم الهيدروجيني لمكوناتها الفعالة قد يقلل من إتاحتها البيولوجية بدرجة كبيرة. 5

بالإضافة إلى ذلك، مع مراعاة أن الرقم الهيدروجيني الذي يتباين تبانياً كبيراً في معدة شخص كبير عادي بما يتراوح من 1.0 إلى 3.5 وأن C_{max} باللوزارتان بعد ابتلاع الطعام يقل بمقدار حوالي 10٪، فإن هناك حاجةً لتحضير صيغة أملوديبين -لوزارتان مركبة يمكنها الاحتفاظ بمعدل ذوبان ثابت نسبياً في ظل هذا التباين للرقم الهيدروجيني في المعدة.

10 الوصف العام للاختراع

وفقاً لذلك، يتمثل الغرض من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية صلبة تحتوي على أملوديبين ولوزارتان يتسما بأدنى تفاوت معدلات ذوبان المكونات الفعالة وبتباين الرقم الهيدروجيني، أي أن الأملوديبين واللوزارتان يذوبان بمعدلات مرتفعة وثابتة حتى عند رقم هيدروجيني منخفض.

15 وفقاً لأحد جوانب الاختراع الحالي، تم توفير تركيبة صيدلانية صلبة، للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، وتشتمل هذه التركيبة على أملوديبين ولوزارتان كمكونات فعالة، ومادة مفتتة تكون عبارة عن خليط من مكونين على الأقل منتقين من المجموعة التي تتألف من جلوكولات نشا صوديومي، وكارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً، وبوفيدون مرتبط تشابكياً.

X

شرح مختصر للرسومات

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

الشكلان 1 و2: معدلات ذوبان اللوزارتان في عصارة معدية اصطناعية (بالرقم الهيدروجيني 5 1.2) وفي 0.01 ع HCL (بالرقم الهيدروجيني 2.0) الملاحظة لأقراص المركبة المحضرة في المثالين 3 و4، ومثالي المقارنة 1 و5، وقرص Cozaar (الاسم التجاري) (مثال الاختبار 2)، على الترتيب.

الوصف التفصيلي

10 تتسم التركيبة الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي والتي تشمل على مكونات الأملوديبين واللوزارتان الفعالة وكذلك مفتتتين محددتين على الأقل منتقين من جلوكولات نشا صوديومي، وكارميلوز صوديو مرتبط تشابكياً، وبوفيدون مرتبط تشابكياً بمعدلات ذوبان مرتفعة للأملوديبين واللوزارتان في عدة نطاقات للرقم الهيدروجيني مع اتسامها بقوة بنائية كافية عند صياغتها.

15 قد يكون اللوزارتان المستخدم في الاختراع الحالي إحدى صور الأملاح المتعددة المقبولة صيدلانياً. في أحد النماذج، يكون ملح اللوزارتان المقبول صيدلانياً عبارة عن لوزارتان بوتاسيوم.

في أحد النماذج، حسب صيغة الوحدة (صورة الإعطاء الصلبة)، يُستخدم لوزارتان البوتاسيوم استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 10 إلى حوالي 500 مجم. في نموذج آخر، يُستخدم لوزارتان البوتاسيوم استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 25 إلى حوالي 250 مجم. في

نموذج آخر، يُستخدم لوزارتان البوتاسيوم استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 50 إلى حوالي 200 مجم. في نموذج آخر، يُستخدم لوزارتان البوتاسيوم استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 50 إلى حوالي 100 مجم.

5 قد يكون الأملوديبين المستخدم في الاختراع الحالي إحدى صور الأملاح المتعددة المقبولة صيدلانياً. تتضمن أملاح الأملوديبين المقبولة صيدلانياً أملاح هيدروكلوريد، وهيدروبروميد، وكبريتات، وفوسفات، وأسيات، وماليات، وفيومارات، ولاكتات، وطرطرات، وسترات، وجلوكونات، وبيزيلات، وكمسيلات، دون الاقتصار على ذلك. في أحد النماذج، يكون ملح الأملوديبين المقبول صيدلانياً عبارةً عن أملوديبين بيزيلات أو أملوديبين كمسيلات. كذلك، قد يكون الأملوديبين المستخدم في الاختراع الحالي عبارةً عن أملوديبين أو S-أملوديبين راسيمي.

10 في أحد النماذج، حسب صيغة وحدة (صورة إعطاء صلبة)، يُستخدم الأملوديبين استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 1.25 إلى حوالي 20 مجم. في نموذج آخر، يُستخدم الأملوديبين استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 1.875 إلى حوالي 15 مجم. في نموذج آخر، يُستخدم الأملوديبين استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 2.5 إلى حوالي 10 مجم. في نموذج آخر، يُستخدم الأملوديبين استخداماً تقليدياً بكمية تتراوح من حوالي 5 إلى حوالي 10 مجم. وتعني 15 كمية أملوديبين محددة وجود كمية أملوديبين حر في صورة إعطاء صلبة مناظرة.

تشتمل التركيبة المبتكرة على مواد إضافية مقبولة صيدلانياً مناسبة لصيغة إعطاء مطلوبة بها مركب صلب من الأملوديبين واللوزارتان، خاصةً تلك الصيغة التي تشتمل إلى حد كبير على مادة مفتّحة معينة، من بين مواد الإضافة هذه. في هذا الصدد، اكتشف المخترعون الحاليون أن معدلات ذوبان الأملوديبين واللوزارتان تعتمد اعتماداً كبيراً على نوع المواد المفتّحة المستخدمة

وعدها، خاصةً، عند رقم هيدروجيني منخفض. وفقاً لذلك، يقدم الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية صلبة تتضمن مفتتات من نوع وبعدهم محددتين تتسم بأمتل معدلات للذوبان.

يعني المصطلح "مفتت" مواداً تعمل على تسريع تفكك أي تركيبة صلبة في العصارة الهضمية، وبالتالي تحسين معدل ذوبان المكون الفعال الذي تتضمنه. وفي الوقت ذاته، لا يتيح استخدام المادة المفتتة استخداماً مفرطاً قوة كبيرة للمستحضر الصلب الذي يحتفظ بشكله أثناء عملية تصنيعه، أو تعبئته، أو نقله أو تخزينه، مما يعني أن هناك أهمية بالغة لاستخدام نوع مناسب من المواد المفتتة بكمية مناسبة، بغرض تحسين قدرة المستحضر الصلب على الذوبان، خاصةً إذا كان في صورة قرص، دون إحداث تشوه بنائي غير مطلوب.

في أحد النماذج، تكون المادة المفتتة المستخدم في الاختراع الحالي خليطاً من مكونين على الأقل منتقين من المجموعة التي تتألف من جلوكولات نشا صوديومي، وكارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً، وبوفيدون مرتبط تشابكياً. في نموذج آخر، تكون المادة المفتتة خليطاً من جلوكولات نشا صوديومي وبوفيدون مرتبط تشابكياً. في نموذج آخر، تكون المادة المفتتة خليطاً من جلوكولات نشا صوديومي وكارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً. في أحد النماذج، يمكن استخدام المادة المفتتة بكمية تتراوح من حوالي 2.5 إلى حوالي 30 % بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة. في نموذج آخر، يمكن استخدام المادة المفتتة بكمية تتراوح من حوالي 5 إلى حوالي 15 % بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة.

اكتشف المخترعون الحاليون أن الجمع بين مكونين أو أكثر من المكونات الثلاثة سالفة الذكر يؤدي إلى الحصول على سمة مطلوبة من حيث القوة البنائية لصيغة الأملوديبين-اللوزارتان المركبة وذوبانها. علاوةً على ذلك، في ضوء هذه التقنية سالفة الذكر، يسفر الاختراع الحالي عن

- 7 -

تقليل إجمالي كمية المادة المفتتة المستخدمة، الأمر الذي يؤدي إلى تحسن إمكانية تحضيره في أقراص. عند استخدام جلوكولات نشا الصوديومي، أو كارميلوز الصوديوم المرتبط تشابكياً أو البوفيدون المرتبط تشابكياً بمفرده، على الرغم من فرط كميته، لا يحال بصورة فعالة دون تأخر ذوبانه بسبب تحول اللوزارتان إلى جل، وتتعذر، على نحو متكرر، صياغته في صورة صيدلانية تعطى عبر الفم لاتسامه بقوة انضغاط غير مرضية ودرجة تآكل كبيرة. 5

قد تتضمن مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً مخففات، مثل السيليلوز دقيق التبلر، واللاكتوز، والمانيتول، وسترات الصوديوم، وفوسفات الكالسيوم، والجليسين، والنشا، وخليط مما سبق. في أحد النماذج، يمكن استخدام المادة المخففة بكمية تتراوح من حوالي 15 إلى حوالي 90% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة. في نموذج آخر، يمكن استخدام المادة المخففة بكمية تتراوح من حوالي 30 إلى حوالي 70% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة. 10

فضلاً عن المواد المخففة، قد تتضمن مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً مثبتات، وروابط، ومزلاقات.

في أحد النماذج، قد يكون المثبت المستخدم في الاختراع الحالي مضاداً للأكسدة يؤدي استخدامه إلى تحسين ثبات المكونات الفعالة أمام التفاعلات غير المطلوبة مع مواد إضافة أخرى مقبولة صيدلانياً أثناء عملية المزج وأمام تلك التفاعلات التي تؤدي إلى تغير شكل هذه المكونات بالتسخين أو التبريد على مدار الزمن، الأمر الذي يحسن من ثبات صيغة الأملوديبين-اللوزارتان المركبة. 15

تتضمن الأمثلة التوضيحية لمضاد الأكسدة المستخدم في الاختراع الحالي هيدروكسي تولوين معالج بالبيوتيل (BHT)، وهيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل (BHA)، وحمض أسكوربيك،

X

وحمض بالميتيك أسكوربيل، وحمض إيثيلين داي أمين تتراسيتيك (EDTA)، وبيروسلفيت صوديوم، وخليط مما سبق. في أحد النماذج، يكون مضاد الأكسدة عبارة عن هيدروكسي تولوين معالج بالبيوتيل.

5 تتضمن الأمثلة التوضيحية للرابط المستخدم في الاختراع الحالي هيدروكسي بروبيل سيليلوز (HPC)، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز (HPMC)، وبولي فينيل بيروليدون، وماكروجول، ومشتقات سيليكات، مثل السيليكا الصلبة، وسيليكات الألومنيوم الصناعية، وسيليكات الكالسيوم، ومغنسيوم ميتا سيليكات ألومينات، والفوسفات، مثل كلسيوم مونو هيدروجين فوسفات، والكربونات، مثل كربونات الكالسيوم، وخليط مما سبق.

10 تتضمن الأمثلة التوضيحية للمزلق المستخدم في الاختراع الحالي حمض ستياريك، وستيرات معدنية، مثل ستيرات الكالسيوم وستيرات المغنسيوم، والتالك، والسيليكا الغروانية، وإسترات السكروروز الحمضية الدهنية، والزيوت النباتية المضاف إليها هيدروجين، والشموع التي لها نقطة ذوبان مرتفعة، وإسترات الجليسيريل الحمضية الدهنية، والداي بيهينات جليسيرول، وخليط مما سبق.

15 يمكن أن تكون للتركيبية المبتكرة التي تشمل على الأملوديبين واللوزارتان آثار وقائية أو علاجية محسنة لعلاج الاضطرابات الوعائية القلبية، مثل الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، والتشنج الشرياني، وتضخم الأوعية العميقة، وتضخم القلب، والاحتشاء الدماغي، وقصور القلب الاحتقاني واحتشاء عضلة القلب.

يمكن إعطاء التركيبية المبتكرة في صورة قرص، أو كبسولة أو جسيمات متعددة عبر عدة مسارات للإعطاء عبر الفم، بما في ذلك جوف الفم، والفم وأسفل اللسان. في أحد النماذج، يمكن

صياغة التركيبة المبتكرة في صورة قرص وإعطاؤها عبر الفم، وتتسنى بسهولة صياغة التركيبة المبتكرة في صورة قرص، وذلك بخلط مكوناتها ووضعها معاً في قرص.

في أحد النماذج، قد يتضمن هذا القرص الذي تم الحصول عليه من التركيبة المبتكرة طبقة تغليف خارجية. يجب أن يتمتع القرص بصلابته مناسبة، كأن يتراوح متوسط صلابته من 5 كيلو رطل إلى 30 كيلو رطل عند قياسه قبل تكوين طبقة تغليف خارجية اختيارية.

يمكن أن تشمل طبقة التغليف على أي مركب تقليدي عالي الجزيئات يمكنه تكوين غلاف الغشاء. يمكن تقليل كمية التغليف إلى أدنى حد لسهولة الإعطاء وكفاءة التصنيع، وقد تتراوح من حوالي 1 إلى حوالي 10% بالوزن حسب إجمالي وزن الصيغة. في نموذج آخر، قد تتراوح من حوالي 3 إلى حوالي 5% بالوزن حسب إجمالي وزن الصيغة.

10 فيما يلي أمثلة موضحة للاختراع الحالي بمزيد من التفصيل، دون الحد من نطاقه.

المثال رقم 1: تحضير قرص مركب (1)

جزء الخلط:

لوزارتان بوتاسيوم	100.0 مجم
أملوديبين كمسيلات	7.84 مجم (أملوديبين 5 مجم)
سيليلوز دقيق التبلر	250.0 مجم
مانيتول	63.16 مجم
جلوكولات نشا صوديومي	15.0 مجم

- 10 -

بوفيدون مرتبط تشابكياً 15.0 مجم

بولي فينيل بيروليديون 5.0 مجم

المزلق:

ستيارات مغنسيوم 4.0 مجم

5 تم تمرير كل من لوزارتان البوتاسيوم، والأملوديبين كمسيلات، والسيليلوز دقيق التبر، والمانيتول، وجلوكولات النشا الصوديومي، والبوفيدون المرتبط تشابكياً، والبولي فينيل بيروليديون من خلال منخل 20 مم وخلطها في خلاط على شكل حرف V لمدة 30 دقيقة. بعد ذلك، تمت إليها إضافة كمية مناسبة من ستيارات المغنسيوم (المزلق)، وخلطها لمدة 5 دقائق، ووضع الخليط الناتج في أقراص بقوة ضغط تبلغ حوالي 20 كيلو نيوتن باستخدام جهاز وضع 10 في أقراص (Sejong Pharmatek, MRC-45) لتحضير قرص مركب به 100 مجم من اللوزارتان و5 مجم من الأملوديبين.

بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 19.7 كيلو رطل و0.1%، على الترتيب، عند قياسها باستخدام أجهزة Erweka لقياس الصلابة والتآكل (25 لفة في الدقيقة، سقوط حر بمقدار 100 مرة)، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

15 المثال رقم 2: تحضير قرص مركب (2)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام 15 مجم كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً بدلا من 15 مجم بوفيدون مرتبط تشابكياً. بلغ متوسط صلابة القرص

- 11 -

الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 18.5 كيلو رطل و0.0%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

المثال رقم 3: تحضير قرص مركب (3)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام كل من جلوكونات نشا الصوديومي والبوفيدون المرتبط تشابكياً بكمية تبلغ 25 مجم. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 15.3 كيلو رطل و0.2%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

المثال رقم 4: تحضير قرص مركب (4)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام جلوكونات نشا صوديومي بكمية تبلغ 25 مجم مع استخدام 25 مجم كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً بدلا من 15 مجم بوفيدون مرتبط تشابكياً. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 14.5 كيلو رطل و0.1%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

المثال رقم 5: تحضير قرص مركب (5)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام بوفيدون مرتبط تشابكياً بكمية تبلغ 25 مجم مع استخدام 25 مجم كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً بدلا من 15 مجم جلوكونات نشا صوديومي. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 17.1 كيلو رطل و0.1%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

X

- 12 -

المثال رقم 6: تحضير قرص مركب (6)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام كل من جلوكولات نشا الصوديومي والبوفيدون المرتبط تشابكياً بكمية تبلغ 25 مجم بالإضافة إلى استخدام كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً بكمية تبلغ 25 مجم. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 11.7 كيلو رطل و0.3%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

المثال رقم 7: تحضير قرص مركب (7)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام كل من جلوكولات نشا الصوديومي والبوفيدون المرتبط تشابكياً بكمية تبلغ 40 مجم. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 11.2 كيلو رطل و0.2%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

المثال رقم 8: تحضير قرص مركب (8)

تم تحضير قرص مركب به 50 مجم من اللوزارتان و5 مجم من أملوديبين بتكرار إجراء المثال رقم 1، باستثناء استخدام لوزارتان بوتاسيوم بكمية تبلغ 50 مجم. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 16.9 كيلو رطل و0.3%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

- 13 -

مثال المقارنة رقم 1: تحضير قرص مركب (9)

جزء الخلط:

لوزارتان بوتاسيوم	100.0 مجم
أملوديبين كمسيلات	7.84 مجم (أملوديبين 5 مجم)
5 سيليلوز دقيق التبلر	250.0 مجم
مانيتول	63.16 مجم
جلوكولات نشا صوديومي	40.0 مجم
بولي فينيل بيروليدون	5.0 مجم

المزلق:

10 ستيارات مغنسيوم	4.0 مجم
--------------------	---------

تم تحضير قرص مركب به 100 مجم من اللوزارتان و 5 مجم من الأملوديبين بتكرار إجراء المثال رقم 1 باستخدام المكونات المحددة الموضحة أعلاه. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 14.3 كيلو رطل و 0.3%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

15 مثال المقارنة رقم 2: تحضير قرص مركب (10)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء مثال المقارنة رقم 1، باستثناء استخدام جلوكولات نشا صوديومي بكمية تبلغ 80 مجم. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 4.7 كيلو رطل و 1.2%، على الترتيب، مما يعني عدم كفاءة قوة القرص وضعفه.

- 14 -

مثال المقارنة رقم 3: تحضير قرص مركب (11)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء مثال المقارنة رقم 1، باستثناء استخدام 40 مجم كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً بدلا من 40 مجم جلوكولات نشا صوديومي. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 12.5 كيلو رطل و0.2%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

5

مثال المقارنة رقم 4: تحضير قرص مركب (12)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء مثال المقارنة رقم 1، باستثناء استخدام 40 مجم كلسيوم كربوكسي ميثيل سيليلوز بدلا من 40 مجم جلوكولات نشا صوديومي. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 14.9 كيلو رطل و0.2%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

10

مثال المقارنة رقم 5: تحضير قرص مركب (13)

تم تحضير قرص مركب بتكرار إجراء مثال المقارنة رقم 1، باستثناء استخدام خليط من 25 مجم كلسيوم كربوكسي ميثيل سيليلوز و25 مجم نشا ذرة بدلا من 40 مجم جلوكولات نشا صوديومي. بلغ متوسط صلابة القرص الذي تم تحضيره بهذه الصورة ودرجة تآكله 15.3 كيلو رطل و0.1%، على الترتيب، الأمر الذي يدل على شدة قوة القرص.

15

بعد ذلك، تم بيان تركيبات وخواص (صلابة ودرجة تآكل) الصيغ التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 1 إلى 8 وأمثلة المقارنة من 1 إلى 5 في الجدول 1.

- 15 -

الجدول 1

مثال المقارنة رقم	مثال المقارنة رقم	مثال المقارنة رقم	مثال المقارنة رقم	مثال المقارنة رقم	المثال رقم 8	المثال رقم 7	المثال رقم 6	المثال رقم 5	المثال رقم 4	المثال رقم 3	المثال رقم 2	المثال رقم 1	
10.4	8.5	8.5	15.7	8.5	7.3	15.7	14.9	10.4	10.4	10.4	6.5	6.5	نسبة المادة المفتتة (%)
100	100	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	(أ)
7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	(ب)
-	-	-	80	40	15	40	25	-	25	25	15	15	(ج)
-	-	-	-	-	15	40	25	25	-	25	-	15	(د)
-	-	40	-	-	-	-	25	25	25	-	15	-	(هـ)
25	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(و)
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(ز)
250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	(حـ)
63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	63.16	(ط)
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	(ي)
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	(ك)
480	470	470	510	470	410	510	505	480	480	480	460	460	الوزن الإجمالي (مجم/ قرص)
15.3	14.9	12.5	4.7	14.3	16.9	11.2	11.7	17.1	14.5	15.3	18.5	19.7	الصلابة (كيلو رطل)
0.1	0.2	0.2	1.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	التآكل (%)

(أ) لوزارتان بوتاسيوم

(ب) أملوديبين كمسيلات

(ج) جلوكلات نشا صوديومي

(د) بوفيدون مرتبط تشابكياً 5

(هـ) كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً

(و) كلسيوم كربوكسي ميثيل سيليلوز

X

- 16 -

(ز) نشا ذرة

(ح) سيليلوز دقيق التبلر

(ط) مانيتول

(ي) بولي فينيل بيروليديون

(ك) ستيرات مغنسيوم 5

مثال الاختبار 1: اختبار ذوبان الأملوديين

تم إخضاع كل من أقراص اللوزارتان - الأملوديين المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 1 إلى 8 وأمثلة المقارنة من 1 إلى 5 لاختبار ذوبان العقاقير في الظروف التالية. تم إيضاح النتائج في الجدول 2.

10 ظروف الاختبار:

المادة الخارجة: 900 مل من العصارة المعدية الاصطناعية (بالرقم الهيدروجيني 1.2)

نظام اختبار الذوبان: طريقة تقليب ببدال وفقاً لـ USP، 50 لفة في الدقيقة درجة الحرارة: 37°

الظروف التحليلية:

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

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

- 17 -

الطور المتحرك: خليط ميثانول و 0.03 مولار بوتاسيوم داي هيدروجين فوسفات (400:600)،
حجم/حجم)

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

معدل التدفق: 1.5 مل/الدقيقة

5 حجم الحقن: 20 ميكرو لتر

الجدول 2

مثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم	المثال رقم
5	4	3	2	1	8	7	6	5	4	3	2	1
25.3	26.3	45.5	56.2	38.3	92.5	93.5	92.1	88.8	92.8	90.5	77.2	75.3
41.5	40.2	68.4	75.4	52.1	99.0	98.1	95.9	96.2	99.4	95.1	90.2	90.9

① معدل ذوبان أملوديبين عند 30 دقيقة (%)

② معدل ذوبان أملوديبين عند 60 دقيقة (%)

أوضح الجدول 2 أن النسب المئوية لمعدلات ذوبان الأملوديبين في 30 و 60 دقيقة من الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 1 إلى 8 بلغت 75% أو أكثر و 90% أو أكثر، على الترتيب، بينما كانت النسب المئوية لمعدلات ذوبان الأملوديبين التي تم الحصول عليها في أمثلة المقارنة من 1 إلى 5 أقل. بصفة خاصة، على الرغم من أن القرص الذي تم الحصول عليه في مثال المقارنة رقم 2 يتسم بصلاية منخفضة تبلغ 4.7 كيلو رطل، إلا أن معدل ذوبان الأملوديبين به خلال 30 دقيقة لم يتجاوز 60%.

- 18 -

مثال الاختبار 2: اختبار ذوبان اللوزارتان

تم إخضاع كل من الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في المثالين 3 و4، ومثالي المقارنة 1 و5، و100 مجم قرص Cozaar (الاسم التجاري) لاختبار ذوبان العقاقير في الظروف التالية. تم إيضاح النتائج في الشكلين 1 و2.

5 ظروف الاختبار:

المادة الخارجة: 900 مل من العصارة المعدية الاصطناعية (بالرقم الهيدروجيني 1.2) أو 0.01 ع HCL (بالرقم الهيدروجيني 2.0)

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

درجة الحرارة: 37°

10 الظروف التحليلية:

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

معالج بأوكتا ديسيل سيلان لإجراء تحليل كروماتوجرافي سائل يبلغ 5 ميكرو متر

الطور المتحرك:

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

15 الطور المتحرك ب - أسيتونيتريل

نظام تدرج التركيز

الطور المتحرك ب.٪	الطور المتحرك ب.٪	الزمن (بالدقيقة)
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 تقليب 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

10 HCL (بالرقم الهيدروجيني 2.0)) رقم هيدروجيني يشبه ذلك الخاص بالجهاز المعدي المعوي.

وفقاً لما هو موضح في الشكلين 1 و 2، اتسمت الأقراص المركبة التي تم الحصول عليها في

المثالين 3 و 4، بمعدلات ذوبان لوزارتان أعلى من تلك الخاصة بالأقراص التي تم الحصول

عليها في مثالي المقارنة 1 و 5، وقرص Cozaar (الاسم التجاري) الذي يتضمن صيغة لوزارتان

واحدة.

15 على الرغم من وصف الاختراع في ضوء النماذج المحددة سالفة الذكر، يدرك أولئك المتمرسون

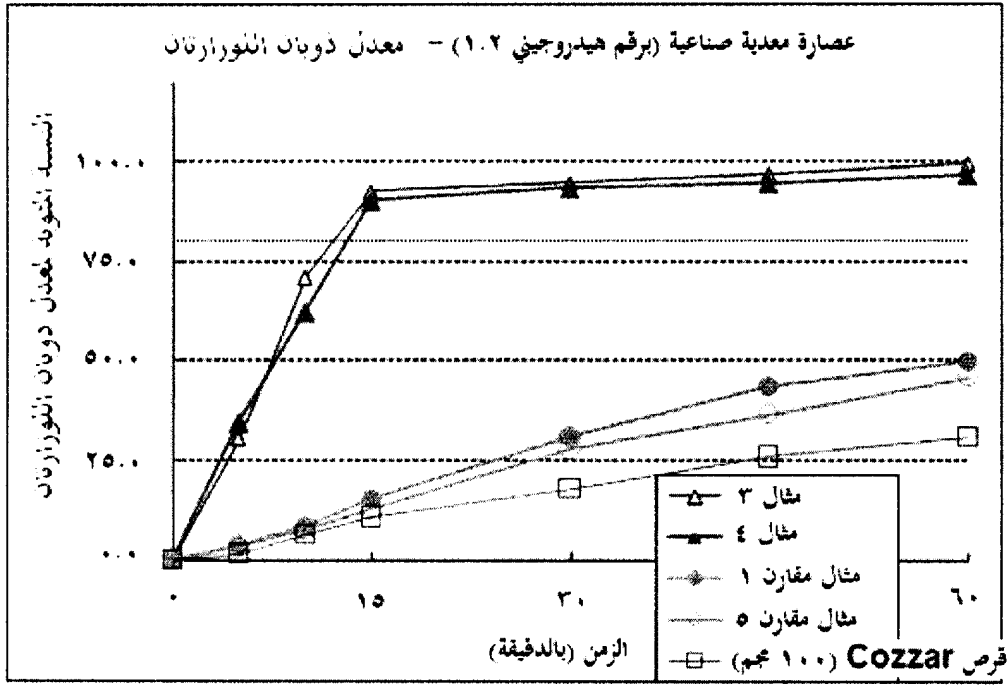
في المجال أنه يمكن إجراء عدة تعديلات وتغييرات على الاختراع، ما دامت تقع كذلك ضمن

نطاقه، وفقاً لما حددته عناصر الحماية الملحقة.

عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة صيدلانية صلبة، للحيلولة دون الإصابة بالاضطرابات الوعائية القلبية أو علاجها، تشتمل على أملوديبين ولوزارتان كمكونات فعالة، ومادة مفتتة تكون عبارة عن خليط من مكونين على الأقل منتقين من المجموعة التي تتألف من جلوكولات نشا صوديومي، كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً، وبويدون مرتبط تشابكياً.
- 1-2 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون المادة المفتتة خليطاً من جلوكولات نشا صوديومي وبويدون مرتبط تشابكياً.
- 1-3 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون المادة المفتتة خليطاً من جلوكولات نشا صوديومي و كارميلوز صوديوم مرتبط تشابكياً.
- 1-4 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتراوح كمية المادة المفتتة المستخدمة من حوالي 2.5 إلى حوالي 30% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة.
- 1-5 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث تتراوح كمية المادة المفتتة المستخدمة من حوالي 5 إلى حوالي 15% بالوزن حسب إجمالي وزن التركيبة.
- 1-6 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تُنتقى الاضطرابات الوعائية القلبية من المجموعة التي تتألف من الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، والتشنج الشرياني، وتضخم الأوعية العميقة، وتضخم القلب، والاحتشاء الدماغي، وقصور القلب الاحتقاني، واحتشاء عضلة القلب.

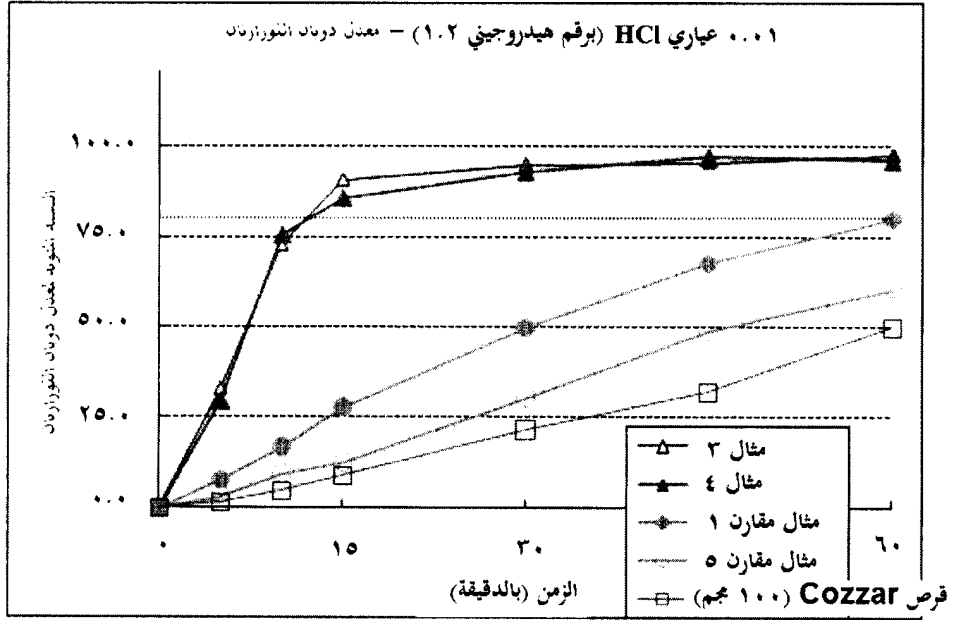
الشكل رقم ١



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

Handwritten signature or mark.

الشكل رقم ٢



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