

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 33058 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 9/16; A61P 9/12;
A61P 25/28; A61K 31/44;
A61K 31/4178**

(43) Date de publication :
01.02.2012

(21) N° Dépôt :
34111

(22) Date de Dépôt :
22.08.2011

(30) Données de Priorité :
23.01.2009 KR 10-2009-0005840 ; 24.04.2009 KR 10-2009-0036011

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2009/003028 05.06.2009

(71) Demandeur(s) :
HANMI HOLDINGS CO., LTD., #45, Bangi-dong, Songpa-gu Seoul 138-828 (KR)

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

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

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE COMPRENANT DE L'AMLODIPINE ET DU LOSARTAN AVEC STABILITE AMELIOREE**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur une composition pharmaceutique solide destinée à prévenir ou traiter des troubles cardiovasculaires, comprenant des formes granulaires d'amlodipine et de losartan séparées l'une de l'autre, et sur un agent stabilisant possédant une stabilité au stockage améliorée en raison d'une interaction minimisée entre l'amlodipine et le losartan.

- أ -

(تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديين ولوسارتان ذات ثبات محسن)

المُلخَص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية صلبة لمنع أو علاج الاضطرابات القلبية الوعائية المشتمة على صور حبيبية من أملوديين ولوسارتان والذي يتم فصلهما عن بعضهما البعض، وعامل تثبيت، والذي له ثبات محسن عند التخزين نتيجة للتفاعل القليل بين أملوديين ولوسارتان.

(تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديين ولوسارتان ذات ثبات محسن)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صلبة لمنع أو علاج الاضطرابات وتشتمل على أملوديين ولوسارتان، والذي له ثبات محسن عند التخزين. 5

الخلفية التقنية:

عند معالجة ارتفاع ضغط الدم لتقليل مخاطر الأعراض مثل أمراض القلب التاجية والأمراض القلبية الوعائية، مثلاً السكتة، وفشل القلب واحتشاء عضلة القلب، ومن المهم المحافظة على ضغط الدم ليكون في المدى الطبيعي على أساس متسق بدلاً من القيام ببساطة بخفض مستوى ضغط الدم نفسه. بالتالي، يلزم استخدام عوامل مضادة لارتفاع ضغط الدم لتكون فعالة في علاج ارتفاع ضغط الدم لفترة طويلة. علاوة على ذلك، يمكن العلاج المتقدم باستخدام توليفة من عقارين أو أكثر لهما تأثيرات صيدلانية مختلفة من تحسين التأثيرات الوقائية أو العلاجية مع تقليل التأثيرات الجانبية التي تنشأ عن إعطاء عقار واحد لفترة طويلة. 10

تشتمل العقاقير المعروفة المضادة لارتفاع الضغط، العوامل المدرة للبول والعوامل الحالة للوُدِّي وموسعات الأوعية. يتم على نطاق كبير وصف العقاقير المضادة لارتفاع الضغط، ويتم تقسيمها إلى عدة مجموعات وفقاً لتأثيراتها الصيدلانية والتي تشتمل على ACE مثبطات (الإنزيم المحول للموتر الوعائي)، ومضادات مستقبل الموتر الوعائي II، وعوامل سد قناة الكالسيوم. 15

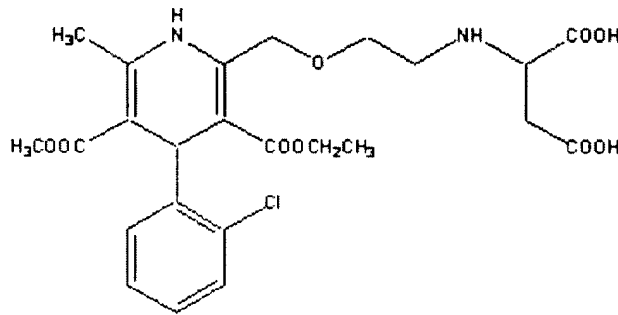
يمثل أملوديين الاسم العام لـ 3- إيثيل - 5- ميثيل - 2- (2- أمينو إيثوكسي - ميثيل) - 4- (2- كلوروفينيل) - 6- ميثيل - 1، 4- داي هيدرو - 3، 5- بيريدين داي كربوكسيلات. يتم حالياً تسويق بيسيلات أملوديين على هيئة Novasc (علامة مسجلة). يمثل أملوديين عامل سد قناة الكالسيوم والذي يُفيد في علاج الاضطرابات القلبية والوعائية مثل الذبحة، ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب الاحتقاني. 5

يمثل لوسارتان التسمية العامة لـ 2- بيوتيل - 4- كلورو - 1- [2] - (H1) - ترازول - 5- (يل) - [1، 1] - '1 - باي فينيل] - 4- يل [ميثيل] - H1 - إמידازول - 5- ميثانول، والتي تم الكشف عنها في براءة الاختراع الأمريكية 5,608,075؛ و5,138,069؛ و5,153,197. يُتاح لوسارتان البوتاسيوم تجارياً على هيئة Cozaar (علامة مسجلة). يوقف لوسارتان التفاعل بين الموتر الوعائي II ومستقبله، ويُستخدم بصفة عامة في علاج ارتفاع ضغط الدم، وفشل القلب، واضطراب الدورة المحيطية الإقفارية، وإقفار عضلة القلب (الذبحة الصدرية)، والاعتلال العصبي السكري والجلوكوما، وللقيام أيضاً بمنع تفاقم الفشل القلبي بعد احتشاء عضلة القلب. 10

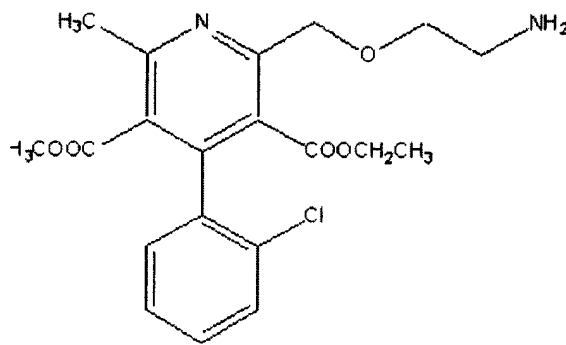
اكتشف المخترعون الحاليون أن الصيغة المجمعة والتي تشتمل على أملوديين ولوسارتان والتي لها أنشطة دوائية مختلفة تفيد في علاج أو منع الاضطرابات القلبية الوعائية، ولقد قاموا بدراسات مكثفة على تلك الصيغة المجمعة. على الرغم من ذلك كانت هناك صعوبة لتحقيق تطوير الصيغة المجمعة الثابتة من أملوديين ولوسارتان على نحو قابل للإنتاج ويمكن تحضيرها بسهولة وذلك بسبب الصعوبات في التعامل مع العقارين. 15

يُستخدم أملوديبين بصفة عامة في صيغة في صورة ملح إضافة حمض مع حمض مقبول صيدلانياً والذي يكون أكثر ثباتاً ويظهر قابلية أعلى للإذابة في الماء من صورة القاعدة الحرة للأملوديبين.

5 اتضح أن مالات أملوديبين، وهو عبارة عن أحد أملاح إضافة الحمض أملوديبين يميل إلى التفكك تدريجياً بمرور الوقت بعد الصياغة على هيئة أسبارتات الأملوديبين له الصيغة (I) أو أملو - بيريدين له الصيغة (II)، وهو يقلل من كفاءة التركيبة الصيدلانية المشتملة على نفس المواد (براءة الاختراع الأمريكية 6,919,087). تم مؤخراً وضع بيسيلات الأملوديبين المتاح تجارياً والذي تم الكشف عنه في EP 244944 (تناظر براءة الاختراع الأمريكية 4,879,303) للاستخدام بصفة عامة، ولكنه يتعرض أيضاً للمشكلات سابقة الذكر مثل التفكك والثبات للضعيف عند التخزين. 10



(I)



(II)

طور المخترعون الحاليون ملح كامسيلات من أملوديين الذي يظهر خواص محسنة من حيث القابلية للذوبان والثبات مقارنة ببيسييلات الأملوديين، ويتم حالياً تسويق ملح كامسيلات على هيئة أموديين (علامة مسجلة). اتضح أيضاً أنه على الرغم من ذلك، عند صياغته بواسطة التقليب البسيط من لوسارتان، و كامسيلات أملوديين فإنه يظهر ثبات تخزين ضعيف جداً ويُفترض أنه يرجع إلى التفاعلات الكيميائية غير المطلوبة بين أملوديين، ولوسارتان، والسواغات.

5

من المعروف جيداً أنه عند تسخين لوسارتان البوتاسيوم في ظروف حمضية، فإنه يتفكك أيضاً لتشكيل منتجات تتم الإشارة إليها بناتج التفكك E أو F (أنظر [Z. Zhao et al., J. Pharm. (Biomed. Anal, 20 : 129-136, 1999)]. علاوة على ذلك في حالة صياغة لوسارتان في صورة الصيغة المجمعة من خلال الخلط البسيط مع ملح الإضافة الحمضي من أملوديين، فإن المكون الحمضي من ملح أملوديين يقوم بعدم تثبيت لوسارتان.

10

الكشف عن الاختراع

بالتالي يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية صلبة تشتمل على أملوديين ولوسارتان، والذي له ثبات محسن عند التخزين نتيجة لأدنى تفاعل بين مكوني العقار أملوديين ولوسارتان.

15

وفقاً لأحد جوانب الاختراع الحالي يتم توفير تركيبة صيدلانية صلبة لمعالجة الاضطرابات القلبية الوعائية المشتملة على الصور الحبيبية من أملوديين ولوسارتان، ويتم فصلهما عن بعضهما البعض، وعامل التثبيت.

ويُفضل أن يكون عامل التثبيت عبارة عن مضاد الأكسدة.

الوصف التفصيلي للاختراع:

تشتمل التركيبة الصيدلانية الصلبة وفقاً للاختراع الحالي على صور حبيبية منفصلة من أملوديبين وكذلك عامل تثبيت له سمة تقليل التفاعل بين عقارين، ويؤدي إلى ثبات محسن للتخزين ملحوظ بدرجة كبيرة.

5 يمكن أن يكون أملوديبين في الاختراع الحالي عبارة عن إحدى صور الأملاح المقبولة صيدلانياً. تشتمل الأملاح المقبولة صيدلانياً من الأملوديبين على الهيدروكلوريد، وهيدروبروميد، وكبريتات، وفوسفات، وأسيات، وماليات، وفيومارات، ولاكتات، وطرترات، وسترات، وجلوكونات، وبيسيلات، وأملاح كامسيلات، ولكن لا تقتيد بها. من بين تلك الأملاح، تُفضل بيسيلات الأملوديبين وكامسيلات، ومن الأفضل أن يكون
10 عبارة عن كامسيلات أملوديبين. ويمكن أن يكون أيضاً أملوديبين المستخدم في الاختراع الحالي عبارة عن أملوديبين راسمي أو أملوديبين - S.

يمكن أن يكون لوسارتان المستخدم في الاختراع الحالي عبارة عن إحدى صور الأملاح المقبولة صيدلانياً. ويتمثل الملح المفضل المقبول صيدلانياً لسورتان في لوسارتان البوتاسيوم.

في التركيبة المبتكرة، يمكن استخدام أملوديبين ولوسارتان بمقادير تناظر نسبة الوزن في المدى
15 من 1:1 إلى 1:40، ومن المفضل من 1:2 إلى 1:20.

عند تحضير الصيغة المجمعة من أملوديبين ولوسارتان من خلال خلط عقارين معاً، فإنه يحدث تكوين جل غير مرغوب فيه من لوسارتان، ويمكن أن يتم احتجاز أملوديبين داخل الجل، ويجعل إطلاق أملوديبين صعباً.

للتغلب على مشكلة تكوين جل من لوسارتان، يتم الكشف عن طريقة تستخدم طبقة فاصلة بين أملوديين ولوسارتان في نشرة طلب البراءة الكورية رقم 2008-0052852. على الرغم من ذلك، لا تقوم الطبقة الفاصلة المتشكلة بهذه الطريقة بصورة مميزة بتحسين الثبات عند التخزين بسبب التفكك السريع نسبياً لأملوديين نتيجة للمنع غير المكتمل للتفاعل الكيميائي بين الأملوديين أو ملح إضافة الحمض منه ولوسارتان. في الواقع، تقوم الصيغ المجمعة من مثالي المقارنة 3 و4، والمحضرة مادياً من خلال فصل أملوديين عن لوسارتان وتحبيهما بصورة منفصلة، بتوليد شوائب ترتبط بتفكك الأملوديين بمقادير تصل إلى أكبر من 10 أضعاف من تلك التي تمت ملاحظتها بالنسبة لصيغ أملوديين المنفردة في مثالي المقارنة 1 و2.

10 لتحقيق غرض تعزيز ثبات صيغة أملوديين - لوسارتان المجمعة، فإن هناك طريقة يتم اقتراحها للوصول إلى المستوى المثالي للرقم الهيدروجيني للتركيب باستخدام عامل تحميض أو الكلة. على الرغم من ذلك، تتعرض هذه الطريقة لمشكلة تتمثل في أن الرقم الهيدروجيني العالي يؤدي إلى التحلل المائي لشق الإستر في الأملوديين في حين أنه يؤدي الرقم الهيدروجيني المنخفض إلى التفكك السريع للوسارتان. على سبيل المثال، تكشف براءة الاختراع الأمريكية 6,919,087 عن أن صيغة أملوديين - لوسارتان المجمعة التي لها رقم هيدروجيني تم ضبطه من 5.5 إلى 7.0 لا تظهر ثباتاً كافياً.

تتمثل إحدى طرق تعزيز ثبات صيغة أملوديين - لوسارتان مجمعة في تغليف المكون الفعال بمادة تغليف، ولكن هذه الطريقة تتطلب عملية تغليف إضافية واستخدام آلة تحبيب طبقة مميعة. بالإضافة إلى ذلك، ووفقاً للطريقة، من الصعب أن يتم على نحو قابل للإنتاج تحضير صيغة مجمعة متماسكة.

وفقاً لأحد النماذج المفضلة، يتم احتجاز عامل التثبيت للتركيبة المبتكرة داخل حبيبات أملوديبين. يعمل عامل التثبيت المستخدم في الاختراع الحالي على تعزيز تثبيت أملوديبين مقابل التفاعل غير المطلوب مع لوسارتان أو السواغات المقبولة صيدلانياً أثناء عملية الخلط، وحمايته من تغير شكل أملوديبين بالضوء، أو الحرارة أو الرطوبة بمرور الوقت. من المتوقع أيضاً استخدام عامل التثبيت الذي يؤدي إلى تعزيز ثبات لوسارتان.

5

يُفضل أن يكون عامل التثبيت المستخدم في الاختراع الحالي عبارة عن مضاد الأكسدة. وتتم الإشارة إليه بـ "مضاد الأكسدة" وهي عبارة عن مواد تعمل على تثبيط تفاعل السلسلة للأكسدة التلقائية، وتفكك فوق الأكسيد أو تثبط تأثير إسراع الأكسدة بواسطة المعادن. من المذهل أنه تم تأكيد أن استخدام مضاد الأكسدة يؤدي إلى زيادة في الثبات عند التخزين للصيغة المجمعة من أملوديبين لوسارتان (أنظر الجدول رقم 2) وذلك لأن مضاد الأكسدة يؤدي إلى تأثيرات على تثبيط تعزيز تفكك أملوديبين بلوسارتان وتقليل توليد الشوائب غير المعروفة المرتبطة بأملوديبين.

10

تشتمل الأمثلة التوضيحية لمضاد الأكسدة في الاختراع الحالي على هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل (BHT)، وهيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل (BHA)، وتوكوفيرول، وحمض أسكروبيك، وحمض أريثروبيك، وحمض سيتريك، وحمض أسكوربيك بالميتيك، وحمض إيثيلين داي أمين تتراسيتيك (EDTA)، وبيروسولفيت الصوديوم وخليط منها. من بين ما سبق تُفضل في الاختراع الحالي مضادات الأكسدة، ومضادات الأكسدة المتعادلة مثل هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل، وهيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل وتوكوفيرول. يمكن أن تكون مضادات الأكسدة الحمضية والقاعدية أقل حلاً ضرراً على حالة ثبات لوسارتان وأملوديبين أو أكثرها ضرراً على التوالي.

20

X

يمكن استخدام عامل التثبيت بمقدار يتراوح بصورة مفضلة من حوالي 0.005 إلى 5% بالوزن، ومن المفضل من 0.01 إلى 1% بالوزن، ومن الأكثر تفضيلاً من 0.02 إلى 0.5% بالوزن، بناء على الوزن الكلي للتركيبة.

5 يمكن أن تشمل التركيبة المبتكرة على المواد الحاملة أو السواغات المقبولة صيدلانياً في كل من حبيبات أملوديين ولوسارتان. ويمكن أن تشمل المواد الحاملة أو السواغات المقبولة صيدلانياً على السيلولوز دقيق التبلر، واللاكتوز، و المانيتول، وسيترات الصوديوم، وفوسفات الكالسيوم، والجليسين، والنشا، والمواد المفككة (مثلاً: جليكولات نشا الصوديوم، وكروسكاميلوز الصوديوم، والسيليكات المركبة وكروسبوفيدون)، والمواد الرابطة المحبة (مثلاً: بولي فينيل بيروليدون، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز (HPMC)، وهيدروكسي بروبيل سيلولوز (HPC)، والسكروز والجلاتين، و صمغ السنط). يمكن أن تشمل أيضاً التركيبة المبتكرة على مواد مزلفة مثل ستيرات المغنسيوم، وحمض الاستياريك، وجليسريل البهنيت والتلك.

15 يمكن أن توفر التركيبة المبتكرة المحتوية على أملوديين ولوسارتان تأثيرات وقائية أو علاجية محسنة للاضطرابات القلبية الوعائية مثل الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، وتشنج الشرايين، والوريد العميق، والضمور الفائق للقلب، وفشل القلب الاحتقاني واحتشاء عضلة القلب.

وفقاً لأحد النماذج المفضلة، لجعل عامل التثبيت محتجراً في حبيبات أملوديين، عند تصنيع حبيبات أملوديين بطريقة التحبيب وتخفيف خليط من أملوديين وسواغ مقبول صيدلانياً، فإن عامل التثبيت يمكن إضافته للخليط في صورة مسحوق أو محلول مذاب في مذيب. بديلاً

لذلك، قبل عملية التحبيب، يمكن تحضير مسحوق مختلط من أملوديين وعامل التثبيت من خلال إذابتها معاً في مذيب وبعد ذلك تجفيف المحلول الناتج بالرش.

في عملية التحبيب لكل من حبيبات أملوديين و لوسارتان، يمكن استخدام طريقة التحبيب بالبتق التقليدي، والتحبيب بالسحق، والتحبيب في الحالة الجافة، وتحبيب الطبقة المائية، والتحبيب بحركة الإلكترونات، وتقنيات التحبيب بالطبقة المائية التي تتحرك بالإلكترونات، أو تقنيات التحبيب بالتقليب عند سرعة عالية. ومن بينها يُفضل التحبيب في الحالة الجافة، والتحبيب بالطبقة المائية، وتقنيات التحبيب عند التقليب بسرعة عالية.

يمكن إعطاء تركيبة الاختراع الحالي في صورة قرص، أو كبسول، أو جسيمات متعددة من خلال العديد من الطرق بواسطة الإعطاء عن طريق الفم بما في ذلك التجويف الفموي، والفم، والأعصاب تحت اللسان. على الرغم من ذلك، يتم إدراك أن طريقة إعطاء التركيبة الابتكارية ينبغي أن يتحدد بواسطة الطبيب المسئول بناء على أعراض المريض والمتطلبات.

يمكن أن تتم صياغة التركيبة المبتكرة بصورة مفضلة على هيئة صورة قرص. ومن المفضل أن يشتمل القرص الذي يتم الحصول عليه من التركيبة المبتكرة على طبقة غلاف خارجية، ويمكن أن تتكون طبقة الغلاف من أي من المركبات ذات الوزن الجزيئي العالي والتي تكون مقبولة لتشكيل غلاف غشائي. ويمكن أن يتم تقليل وزن الغلاف حتى أدنى مقدار لسهولة الإعطاء وتحقيق كفاءة التصنيع، يمكن أن يتراوح من حوالي 1 إلى 10% بالوزن، ويُفضل من حوالي 3 إلى 5% بالوزن بناء على الوزن الكلي للصيغة. يمكن أن يتم تصنيع الغلاف وفقاً لأي من الطرق التقليدية لتغليف القرص. يكون القرص الذي له التركيبة السابقة والذي تم تحضيره بواسطة الطريقة السابقة ثابتاً جداً عند ظروف التخزين ومقابل الضوء والرطوبة.

إن الأمثلة التالية هي لتوضيح الاختراع الحالي بصورة إضافية دون تقييد مجاله.

5

10

15

20

المثال رقم (1): مستحضر القرص المجمع - (I)

	- حبيبات أملوديين -
7.84 مجم (أملوديين 5 مجم)	كامسيلات أملوديين
0.2 مجم	هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل
90.0 مجم	السيلولوز دقيق التبلر
40.0 مجم	المانيتول
17.0 مجم	جليكولات نشا الصوديوم
5.0 مجم	بولي فينيل بيروليدون
	- حبيبات لوسارتان -
100.0 مجم	لوسارتان البوتاسيوم
150.0 مجم	السيلولوز دقيق التبلر
12.0 مجم	كروسبوفيدون
	- مادة مزلفة -
4.0 مجم	ستيارات المغنسيوم

تم تمرير كل من كامسيلات أملوديين، والسيلولوز دقيق التبلر، و المانيتول، و جليكولات نشا الصوديوم، عبر مصفاة 16 مش وتم خلطهم في وسيلة تقليب ذات سرعة عالية لثلاث دقائق، وتمت إضافة محلول يحتوي على هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل و بولي فينيل

بيروليدون في خليط من الماء المنقى والإيثانول، وتم تقليبه لـ 5 دقائق. تم كشط المادة المترسبة على الجدار الداخلي لوسيلة التقليب ذات السرعة العالية وتم أيضاً تقليب الخليط الناتج لمدة دقيقتين، وتم تخفيفه عند 60° م، وتم تحبيبه لتحضير حبيبات أملوديين لها مقادير محددة من المكونات.

5 من جهة أخرى، تم خلط لوسارتان البوتاسيوم، و السيلولوز دقيق التبلر، و كروسوبفيدون وتم عمل حبيبات منها في الحالة الجافة باستخدام وسيلة ضغط دوارة لتحضير حبيبات لوسارتان ولها مقادير محددة من المكونات.

تم خلط حبيبات أملوديين مع حبيبات لوسارتان باستخدام خلاط لـ 30 دقيقة. بالتالي، تمت إضافة مقدار مناسب من ستيرات المغنسيوم (مادة مزلقة) إليه، وتم خلطها لـ 5 دقائق، وتمت صياغة الخليط الناتج على هيئة صورة قرص مجمع.

المثال 2 : تحضير القرص المجمع (II)-

تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا استخدام هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل بمقدار 0.1 مجم.

المثال 3 : تحضير القرص المجمع (III)-

15 تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا استخدام 94.6 مجم من أملوديين بيسيلات (أملوديين 5 مجم) بدلاً من 84.7 مجم من كامسيلات أملوديين

المثال 4 : تحضير القرص المجمع (IV)-

2

تم تحضير قرص مجمع من خلال تكرار إجراء المثال 3 فيما عدا استخدام هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل بمقدار 0.1 مجم.

المثال 5 : تحضير القرص المجمع (V)-

تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا استخدام 5.0 مجم من هيدروكسي أنيسول المعالج بالبيوتيل بدلاً من 2.0 مجم من هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل.

المثال 6 : تحضير القرص المجمع (VI)-

تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا استخدام 0.2 مجم من توكوفيرول بدلاً من 2.0 مجم من هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل.

المثال 7 : تحضير القرص المجمع (VII)- 10

تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا استخدام 0.2 مجم من حمض إريثروبك بدلاً من 2.0 مجم من هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل.

المثال 8 : تحضير القرص المجمع (VIII)-

تم تحضير قرص مجمع مغلف بواسطة تغليف محلول قرص مجمع يتم الحصول عليه في المثال 1 بمحلول 7000-1 Opadry Y (علامة مسجلة). 15

تحضير المثال المقارن 1 : أملوديين قرص واحد (I)-

-حبيبات أملوديين-

84.7 مجم (أملوديين 5 مجم)

كامسيلات أملوديين

2

السيلولوز دقيق التبهر 0.90 مجم

المانيتول 0.40 مجم

جليكولات نشا الصوديوم 0.17 مجم

بولى فينيل بيروليدون 0.5 مجم

-مادة مزلفة-

5

ستيارات المغنسيوم 0.3 مجم

تم تمرير كل من كامسيالات أملوديين، والسيلولوز دقيق التبهر، و المانيتول، و جليكولات نشا الصوديوم، عبر مصفاة 16 مش وتم خلطهم في وسيلة تقليب ذات سرعة عالية لثلاث دقائق، وتمت إضافة محلول يحتوي على بولى فينيل بيروليدون في خليط من الماء المنقى والإيثانول، وتم تقلبيه لـ 5 دقائق. تم كشط المادة المترسبة على الجدار الداخلى لوسيلة التقليل ذات السرعة العالية وتم أيضاً تقليل الخليط الناتج لمدة دقيقتين، وتم تخفيفه عند 60 م°، وتم تحببه لتحضير حبيبات أملوديين لها مقادير محددة من المكونات. وبعد ذلك تم خلط مقدار مناسب من ستيارات المغنسيوم (المادة المزلفة) مع حبيبات أملوديين لخمس دقائق، وتمت صياغة الخليط الناتج في صورة قرص.

10

المثال المقارن 2: تحضير قرص واحد من الأملوديين

15

تم تحضير قرص من خلال تكرار إجراء المثال المقارن 1 فيما عدا استخدام 94.6 مجم من بسيالات أملوديين (5 مجم من أملوديين) بدلاً من 84.7 مجم من كامسيالات أملوديين.

المثال المقارن 3 : تحضير القرص المجمع (IX)-

-حبيبات أملوديين-

84.7 مجم (أملوديين 5 مجم)

كامسيالات أملوديين

20

2

0.90	السيلولوز دقيق التبلر	مجم
0.40	المانيتول	مجم
0.17	جليكولات نشا الصوديوم	مجم
0.5	بولي فينيل بيروليدون	مجم
	-حبيبات لوسارتان-	5
0.100	لوسارتان البوتاسيوم	مجم
0.150	السيلولوز دقيق التبلر	مجم
0.12	كروسبوفيدون	مجم
	-مادة مزلفة-	
0.4	ستيارات المغنسيوم	10

تم تحضير قرص مجمع من خلال استخدام إجراء المثال رقم (1) فيما عدا عدم استخدام هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل .

المثال المقارن 4: تحضير القرص المجمع (X)-

15 تم تحضير قرص مجمع من خلال تكرار إجراء المثال المقارن 3 فيما عدا استخدام 94.6 مجم من أملوديبين بيسيلات (أملوديبين 5 مجم) بدلاً من 84.7 مجم من كامسيلات أملوديبين.

المثال المقارن 5 : تحضير القرص المجمع (XI)-

-حبيبات-

84.7 حجم (أملوديين 5 حجم)

كامسيلات أملوديين

0.100 حجم

لوسارتان البوتاسيوم

5

2.0 حجم

هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل

0.90 حجم

السيلولوز دقيق التبلر

0.40 حجم

المانيتول

0.17 حجم

جليكولات نشا الصوديوم

0.5 حجم

بولي فينيل بيروليدون

10

-مادة مزلقة-

0.4 حجم

ستيارات المغنسيوم

تم تمرير كل من كامسيلات أملوديين، و لوسارتان البوتاسيوم، و هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل، والسيلولوز دقيق التبلر، و المانيتول، و جليكولات نشا الصوديوم، عبر مصفاة 16 مش وتم خلطهم في وسيلة تقليب ذات سرعة عالية لثلاث دقائق، وتمت إضافة محلول يحتوي على بولي فينيل بيروليدون في خليط من الماء المنقى والإيثانول، وتم تقلبيه لـ 5 دقائق. تم كشط المادة المترسبة على الجدار الداخلي لوسيلة التقليب ذات السرعة العالية وتم أيضاً

15

2

تقليب الخليط الناتج لمدة دقيقتين، وتم تخفيفه عند 60 °م، وتم تحبيبه لتحضير حبيبات أملودييين لها مقادير محددة من المكونات. وبعد ذلك تم خلط مقدار مناسب من ستيرات المغنسيوم (المادة المزلقة) مع حبيبات أملودييين لخمس دقائق، وتمت صياغة الخليط الناتج في صورة قرص.

5 يتم في الطلب الحالي فيما يلي، توضيح تركيبات الصيغ التي يتم الحصول عليها في الأمثلة من 1 إلى 8 والمثال المقارن من 1 إلى 5 في الجدول رقم (1).

الجدول رقم (1)

مثال مقارن 5	مثال مقارن 4	مثال مقارن 3	مثال مقارن 2	مثال مقارن 1	مثال 8	مثال 7	مثال 6	مثال 5	مثال 4	مثال 3	مثال 2	مثال 1	
لا توجد حبيبات مجمعة منفصلة	حبيبات مجمعة منفصلة		صيغة مفردة		حبيبات مجمعة منفصلة								النوع
7.84	-	7.84	-	7.84	7.8 4	7.8 4	7.8 4	7.8 4	-	-	7.8 4	7.84	(أ)
-	6.94	-	6.94	-	-	-	-	-	6.9 4	6.9 4	-	-	(ب)
90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	(ج)
0.2	-	-	-	-	0.2	-	-	-	1.0	0.2	1.0	0.2	(د)
-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	(هـ)
-	-	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	(و)
-	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	(ز)
40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	(ح)
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	(ط)
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	(ي)
100	100	100	-	-	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	100	100	(ك)
-	150	150	-	-	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	150	150	(ل)
-	15	15	-	-	15	15	15	15	15	15	15	15	(م)
4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	(ن)

7

-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	(س)
---	---	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	---	-----

(أ) كامسيلات أملوديبين	(ب) أملوديبين بيسييلات	
(ج) السيلولوز دقيق التبلر	(د) هيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل	
(هـ) هيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل	(و) توكوفيرول	
(ز) حمض إريثوربيك	(ح) المانيتول	5
(ط) جليكولات نشا الصوديوم	(ي) بولي فينيل بيروليدون	
(ك) لوسارتان البوتاسيوم	(ل) السيلولوز دقيق التبلر	
(م) كروسبوفيدون	(ن) ستيرات المغنسيوم	
(س) Opadry Y-1-7000		

10 مثال الاختبار 1: اختبار الثبات عند التعرض للضوء

تم إجراء اختبار الثبات للضوء للأقراص التي تم الحصول عليها في المثال من 1 إلى 8 والأمثلة المقارنة من 1 إلى 5 من خلال قياس مقادير الشوائب التي يتم الحصول عليها في الظروف التالية.

يتم توضيح النتائج في الجدول رقم (2)

15 - ظروف الحجرية

جهاز: Xe-3-HC متاحة من Q-Lab Company

درجة الحرارة والرطوبة: 25 ± م° م / 2 ± م° م / 60% ± عند رطوبة الغرفة

التألق: 0.80 وزن / م² / 2 نانو متر (lux 1200000 - إرشادات ICH)، 18.44

ساعة

20 تخزين العينة: في طبق بتري

Handwritten signature or mark.

-نقطة الاختبار -

قبل الاختبار وبعد التعرض لشدة ضوء 1200000 شمعة

- الظروف التحليلية (الشوائب المرتبطة بأملوديين) -

العمود: عمود فولاذ لا يصدأ (القطر الداخلي: 4.6 مم، بطول 15 سم) مملوء بجل

5 السيليكا المعالج بالأوكتا ديسيل سيلانزويد لعمود كروماتوجراف سائل 5 ميكرو متر

الطور المتحرك: المحلول المنظم بالفوسفات: أسيتونيتريل (58:42، حجم/ حجم)

الكاشف: مقياس طيفي بالأشعة فوق البنفسجية (237 نانو متر)

معدل التدفق: 1.2 مل/ دقيقة

درجة الحرارة: 40° م

10 حجم الحقن: 10 ميكرو لتر

محلول الاستخلاص: الطور المتحرك

- الظروف التحليلية (الشوائب المرتبطة بلوسارتان) -

العمود: عمود من فولاذ لا يصدأ (القطر الداخلي: 4.6 مم، الطول: 15 سم) مملوء بجل

السيليكا المعالج بالأوكتا ديسيل سيلانزويد لعمود كروماتوجراف سائل 5 ميكرو متر

15 الطور المتحرك A: المحلول المنظم بالفوسفات: أسيتونيتريل (850:150، حجم/ حجم)

الطور المتحرك B: أسيتونيتريل

X

تركيز نظام التدرج

الوقت (بالدقائق)	% الطور المتحرك A	% الطور المتحرك B
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

الكاشف: مقياس طيفي بالأشعة فوق البنفسجية (250 نانومتر)

معدل التدفق: 1.5 مل/ دقيقة

درجة الحرارة: 40° م

5 حجم الحقن: 10 ميكرو لتر

محلول الاستخلاص: الطور المتحرك

مثال الاختبار 2: اختبار الثبات المُسرَّع

تم اختبار الثبات المُسرَّع للأقراص التي تم الحصول عليها في الأمثلة من 1 إلى 8 والأمثلة المقارنة من 1 إلى 5 من خلال قياس مقادير من الشوائب المتولدة عند الظروف التالية. يتم توضيح النتائج في الجدول رقم (2).

10

- ظروف الحجيرة -

درجة الحرارة: 50° م ± 2° م

تخزين العينة: زجاجة HDPE

- نقطة الاختبار -

2

قبل الاختبار وبعد التخزين لـ 28 يوم

- الظروف التحليلية -

تشابه مع تلك التي في مثال الاختبار رقم (1)

الجدول رقم (2)

بعد التعرض للاختبار بالضوء لـ 28 يوم مثال 2 (النسبة المئوية بالوزن)			بعد التعرض للاختبار بالضوء مثال 1 (النسبة المئوية بالوزن)			قبل الاختبار (النسبة المئوية بالوزن)			
(ج)	(ب)	(أ)	(ج)	(ب)	(أ)	(ج)	(ب)	(أ)	
0.10	0.12	0.03	0.08	0.20	0.11	0.04	0.02	غير محدد	مثال 1
0.09	0.08	0.02	0.06	0.15	0.07	0.05	0.01	غير محدد	مثال 2
0.12	0.14	0.10	0.07	0.40	0.33	0.04	0.03	0.01	مثال 3
0.15	0.10	0.08	0.07	0.30	0.28	0.05	0.04	غير محدد	مثال 4
0.09	0.07	0.04	0.08	0.15	0.10	0.06	0.03	غير محدد	مثال 5
0.11	0.11	0.07	0.05	0.23	0.17	0.05	0.03	غير محدد	مثال 6
0.52	0.08	0.04	0.19	0.19	0.14	0.05	0.02	غير محدد	مثال 7
0.18	0.10	0.03	0.08	0.09	0.02	0.07	0.04	غير محدد	مثال 8
-	0.03	غير محدد	-	0.38	0.21	-	0.02	غير محدد	مثال مقارن 1
-	0.09	غير محدد	-	1.45	1.28	-	0.02	غير محدد	مثال مقارن 2
0.22	0.68	0.15	0.16	1.01	0.86	0.06	0.04	غير محدد	مثال مقارن

									3
0.39	0.65	0.57	0.17	4.13	3.89	0.05	0.03	غير محدد	مثال مقارن 4
0.82	1.27	0.59	0.31	1.17	1.09	0.20	0.18	0.04	مثال مقارن 5

(أ) أملو - بيريدين

(ب) الشوائب المرتبطة بأملوديبين

(ج) الشوائب المرتبطة بلوسارتان

5 على النحو الموضح من الجدول رقم (2)، أدت الأقراص المجمعّة التي تم تحضيرها باستخدام عامل تثبيت وكذلك حبيبات منفصلة من أملوديبين ولوسارتان وفقاً للأمثلة من 1 إلى 8 إلى مقادير أصغر من أملو - بيريدين، والشوائب المرتبطة بأملوديبين ولوسارتان عند التعرض للضوء أو ظروف التخزين الشديدة، وبالتالي تظهر ثبات أعلى للتخزين، مقارنة بالأقراص المجمعّة التي يتم الحصول عليها في الأمثلة من 3 إلى 5. بالإضافة إلى ذلك، أدت بعض الأقراص المحضرة في الأمثلة إلى مقادير أصغر من الشوائب، وبالتالي تظهر ثبات أعلى للتخزين، حتى مقارنة بصيغ أملوديبين منفردة يتم الحصول عليها في الأمثلة المقارنة 1 و2. 10

بصفة خاصة، يتم التأكد من أن الأقراص التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة من 3 إلى 5 لا تحقق معيار الثبات المطلوب في معايير ICH، أي توليد 0.5% بالوزن أو أقل من الشوائب المرتبطة بأملوديبين عند ظروف التخزين حتى لو كانت بنيات الشوائب معروفة جيداً.

في حين أنه تم وصف الاختراع من خلال النماذج المحددة، فإنه ينبغي التأكد من أنه يمكن لأصحاب المهارة في المجال إدخال تلك التعديلات العديدة والتغيرات على الاختراع وهي تدخل ضمن الاختراع المحدد على النحو المبين في عناصر الحماية اللاحقة.

عناصر الحماية

- 1 -1 تركيبة صيدلانية لمنع أو علاج الاضطرابات القلبية الوعائية وتشتمل على
2 الصور الحبيبية لأملوديين ولوسارتان والتي يتم فصلها عن بعضها البعض،
3 وعامل التثبيت.
- 1 -2 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث يكون عامل التثبيت عبارة عن
2 عامل مضاد للأكسدة.
- 1 -3 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم (2)، حيث يتم اختيار مضاد الأكسدة من
2 المجموعة المتكونة من هيدروكسي تولوين مدخل عليه البيوتيل،
3 وهيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل، وتوكوفيرول، وحمض الأسكروبيك،
4 وحمض إريثوربيك، وحمض السيتريك، وحمض أسكوربيل بالميتيك، وحمض
5 إيثيلين داى أمين تتراسيتيك، وبيروكبريتيت الصوديوم، وخلاتظ منها.
- 1 -4 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية (2 أو 3)، حيث يكون مضاد الأكسدة عبارة
2 عن مضاد أكسدة متعادل.
- 1 -5 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم (4)، حيث يكون مضاد الأكسدة المتعادل
2 عبارة عن هيدروكسي تولوين معالج بالبيوتيل، أو هيدروكسي أنيسول
3 معالج بالبيوتيل، أو توكوفيرول.
- 1 -6 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث يوجد عامل التثبيت داخل
2 حبيبات أملوديين.

- 7- التركيب وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث يُستخدم عامل التثبيت بمقدار يتراوح من 0.005 إلى 5% بالوزن بناء على الوزن الكلي للتركيب. 1 2
- 8- التركيب وفقاً لعنصر الحماية رقم (7)، حيث يُستخدم عامل التثبيت بمقدار يتراوح من 0.01 إلى 1% بالوزن بناء على الوزن الكلي للتركيب. 1 2
- 9- التركيب وفقاً لعنصر الحماية رقم (8)، حيث يُستخدم عامل التثبيت بمقدار يتراوح من 0.02 إلى 0.5% بالوزن بناء على الوزن الكلي للتركيب. 1 2
- 10- التركيب وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث يتم اختيار الاضطرابات القلبية الوعائية من المجموعة المتكونة من الذبحة الصدرية، وارتفاع ضغط الدم، والتشنج الوعائي الشرياني، والوريد العميق، والضمور الفائق للقلب، والاحتشاء الدماغي، وفشل القلب الاحتقاني، واحتشاء عضلة القلب. 1 2 3 4
- 11- التركيب وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث يُستخدم أملوديين ولوسارتان بنسبة وزنية من 1:1 إلى 1:40. 1 2