ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34460 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/426; A61K 47/10

(43) Date de publication :
01.08.2013

(21) N° Dépôt :
35652

(22) Date de Dépôt :
08.02.2013

(30) Données de Priorité :
09.07.2010 JP 2010-156874

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/JP2011/065721 08.07.2011

(71) Demandeur(s) :
TEIJIN PHARMA LIMITED, 2-1, KASUMIGASEKI 3-CHOME, CHIYODA-KU TOKYO (JP)

(72) Inventeur(s) :
NAKAMURA, Kazuhiro ; OGAWA, Teppei ; TAGAWA, Tomoya

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

(54) Titre : **PRÉPARATION D'UN REVÊTEMENT DE PARTICULES**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE PRÉPARATION QUI, DANS UN COMPRIMÉ SE DÉSINTÉGRANT RAPIDEMENT APRÈS ADMINISTRATION ORALE ET AYANT POUR PRINCIPE ACTIF L'ACIDE 2-(3-CYANO-4-ISOBUTYLOXYPHÉNYL)-4-MÉTHYL-5-THIAZOLE CARBOXYLIQUE, N'ENTRAÎNE FONDAMENTALEMENT PAS D'IRRITATION DE LA BOUCHE OU DE LA GORGE, CONSERVE UNE BONNE APTITUDE À LA DISSOLUTION ET UNE BONNE DÉSINTÉGRATION ORALE MÊME LORSQU'ELLE EST CONSERVÉE DANS DES CONDITIONS DE TEMPÉRATURE ÉLEVÉE OU D'HUMIDITÉ ÉLEVÉE. LE COMPRIMÉ DE L'INVENTION SE DÉSINTÉGRANT RAPIDEMENT APRÈS UNE ADMINISTRATION ORALE EST FORMÉ POUR CONTENIR DES PARTICULES COMPRENANT DES PARTICULES NUCLÉAIRES QUI CONTIENNENT DE L'ACIDE 2-(3-CYANO-4-ISOBUTYLOXYPHÉNYL)-4-MÉTHYL-5-THIAZOLE CARBOXYLIQUE, QUI SONT COUVERTES PAR UNE COUCHE CONTENANT UN COPOLYMÈRE D'ACIDE MÉTHACRYLIQUE, ET QUI SONT EN OUTRE ENROBÉES D'UNE COUCHE EXTÉRIEURE CONTENANT DES SUCRES SOLUBLES DANS L'EAU, DE TELLE MANIÈRE QU'APRÈS DEUX SEMAINES DE STOCKAGE DANS DES CONDITIONS

IMPLIQUANT LE CAPUCHON OUVERT À 40°C/75 % D'HR, UN TEST DE DISSOLUTION RÉALISÉ SELON LA MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE JAPONAISE UTILISANT UN APPAREIL À PALETTE À 50 TOURS PAR MINUTE (SOLUTION DE TEST : TAMPON MCILVAINE, PH 6,0) ÉVALUE LE TAUX DE DISSOLUTION DE L'ACIDE 2-(3-CYANO-4-ISOBUTYLOXYPHÉNYL)-4-MÉTHYL-5-THIAZOLE CARBOXYLIQUE À 70 % OU PLUS APRÈS 10 MINUTES.

صيغ مشتملة على جسيمات دقيقة مغلفة

الملخـــــــص

[الهدف من الاختراع]

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم مشتمل على حمض 2-(3-سيانو-4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-4-ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي باعتباره مكون فعال، يمثل صيغة لا تتسبب فعلياً في الشعور بالتهيج في تجويف الفم أو البلعوم، وتحتفظ بخواص جيدة فيما يتعلق بالإذابة والتفتت في الفم حتى عند تخزينها عند درجة حرارة مرتفعة/رطوبة عالية.

[وسائل تحقيق الهدف من الاختراع]

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم يحتوي على حمض 2-(3-سيانو-4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-4-ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي مشتمل على جسيم أساسي مغلف بطبقة تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك ومغلف كذلك فوق هذه الطبقة بطبقة تحتوي على سكاريد قابل للذوبان في الماء.

[الرسومات المختارة]

لا يوجد

MA 34460B1

01 AOUT 2013

صيغ مشتملة على جسيمات دقيقة مغلفة

الوصف الكامل

[المجال التقني]

[0001] يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم مشتمل على حمض 2-(3-سيانو-4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-4-ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي (يشار إليه في بعض الأحيان فيما بعد "بالمركب 1") باعتباره مكون فعال، تمثل صيغة لا تتسبب فعلياً في الشعور بالتهيج في تجويف الفم أو البلعوم، وتحتفظ بخواص جيدة فيما يتعلق بالإذابة حتى عند تخزينها عند درجة حرارة مرتفعة/رطوبة عالية. على وجه الخصوص، يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم مشتمل على جسيم من المركب 1 مغلف بطبقة تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك ومغلف كذلك فوق هذه الطبقة بطبقة تحتوي على سكاريد قابل للذوبان في الماء.

[الخلفية التقنية]

[0002] تتفكك الأقراص سريعة التفتت التي يتم إعطاؤها داخل الفم بشكل سريع في تجويف الفم، وبالتالي يشار إليها على صورة جرعة لتعزيز التزام المريض بتحسين سهولة أخذ العقاقير، وتعد مختلف الأقراص سريعة التفتت التي يتم إعطاؤها داخل الفم. على الرغم من ذلك، يعمل التفتت السريع في تجويف الفم بشكل عكسي من حيث الاحساس بالمذاق، على سبيل المثال المرارة وما شابه ذلك المشتق من العقاقير، وبالتالي غالباً ما يشكل إخفاء المرارة وما شابه ذلك مشكلة. تعد التقنيات المختلفة لإخفاء المرارة وما شابه ذلك في تجويف الفم معروفة في مساحة الأقراص سريعة التفتت التي يتم إعطاؤها داخل الفم، بما في ذلك، على

سبيل المثال، طرق بواسطة خلط توليفة من المنتول ومادة تحلية (وثيقة براءة الاختراع رقم 1)، بواسطة خلط توليفة من زيت أساسي ومادة تحلية عالية الكثافة (وثيقة براءة الاختراع رقم 2)، بواسطة خلط لاكتات الكالسيوم على صورة عامل إخفاء (وثيقة براءة الاختراع رقم 3)، أو ما شابه ذلك. بالإضافة إلى ذلك، هناك أيضاً طرق عن طريق تغليف العقار نفسه، أو حبيبات تحتوي على عقار، ذات بوليمر مستمر الإطلاق، أو بوليمر قابل للذوبان في المعدة، أو بوليمر معوي، أو ما شابه ذلك (وثيقة براءة الاختراع رقم 4).

[0003] على الجانب الآخر، هناك مخاوف بأن المركب 1، عند صياغته إلى قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم بشكل سريع، قد يترك داخل تجويف الفم أو البلعوم احساساً مختلفاً بالتهيج نتيجة لاستخدام المركب 1. على الرغم من ذلك، عند استخدام التقنيات السابقة لإخفاء المرارة وما شابه ذلك على المركب 1، فإن الإخفاء لن يكون كافياً باستخدام خلط مادة التحلية أو عامل الإخفاء على سبيل المثال لاكتات الكالسيوم كما هو الحال في وثائق البراءات 1 إلى 3. بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أن زيادة مقدار التغليف قد يجعل من الممكن بصورة كافية إخفاء تهيج العقار باستخدام غلاف من البوليمر مستمر الإطلاق أو بوليمر قابل للذوبان في المعدة كما هو الحال في وثيقة البراءة رقم 4، قد يتم منع إذابة المركب 1 من الصيغ إلى أبعد حد، الأمر الذي بدوره يثر المخاوف حول تأثير ذلك التأثيرات الطبية.

[0004] علاوة على ذلك، على الرغم من أن الطريقة باستخدام التغليف ببوليمر معوي (وثيقة البراءة 5) ينتج عنها خواص إخفاء جيدة وتظهر تأثيراً بشأن إذابة المركب 1 من الصيغ، فقد ظهرت مشاكل الإذابة الرديئة للمركب 1 من الصيغ أو التفكك الرديء من الصيغ في تجويف الفم بعد التخزين، على وجه الخصوص بعد التخزين تحت درجات حرارة مرتفعة/ ورطوبة عالية.

[0005] بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أن وثيقة البراءة 6 تكشف عن تقنية حيث يتم كذلك تغليف جسيم مغلف ببوليمر معوي، بما في ذلك بوليمرات مشتركة لحمض ميث أكريليك، بكحول السكر القابل للذوبان في الماء، وتكون المكونات الفعالة مقصورة على مركبات بتريميدازول متغيرة الحمض أو أملاح منها، ويحتوي تأثير كحول السكر القابل للذوبان في الماء على زيادة صلابة الأقراص سريعة التفتت التي يتم إعطاؤها داخل الفم.

[وثائق الفن ذو الصلة]

[وثائق براءات الاختراع]

[0006] [وثيقة براءة الاختراع رقم 1] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 2000-159691 **2000-159691**.

[وثيقة براءة الاختراع رقم 2] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 2001-072578 **2001-072578**.

[وثيقة براءة الاختراع رقم 3] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 2008-094837 **2008-094837**.

[وثيقة براءة الاختراع رقم 4] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 2005-060309 **2005-060309**.

[وثيقة براءة الاختراع رقم 5] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 2005-023058 **2005-023058**.

[وثيقة براءة الاختراع رقم 6] النشر الذي تم الكشف عن محتواه الفني للبراءة اليابانية رقم 281564-2000 2000-281564.

[الكشف عن الاختراع]

[المشاكل التي يتعين حلها في الاختراع الحالي]

[0007] يتمثل الغرض من الاختراع الحالي في توفير قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفم مشتمل على مركب 1 على صورة مكون فعال، يمثل مستحضرا لا يتسبب فعلياً في حدوث إحساس بالتهيج في تجويف الفم أو البلعوم، ويحتفظ بخواص الإذابة الجيدة وخواص سرعة التفتت عند إعطائه عن طريق الفم حتى عند تخزينه تحت درجات حرارة مرتفعة، ورطوبة عالية.

[وسائل حل المشاكل]

[0008] بالنظر إلى الغرض السابق، قام المخترعون الحاليون بإجراء دراسات متقنة، ونتيجة لذلك، توصلوا إلى قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفم مشتمل على مركب 1 على صورة مكون فعال، وعندما يستخدم القرص كمستحضر يحتوي على جسيم من المركب 1 مغلف بمكون يحتوي على بوليمر من حمض ميث أكريليك وكذلك تغليفه بغلاف آخر من السكاريد القابل للذوبان في الماء، الأمر الذي لا يتسبب فعلياً في حدوث إحساس بالتهيج في تجويف الفم أو البلعوم، ويحتفظ بخواص الإذابة الجيدة وخواص سرعة التفتت عند إعطاؤه عن طريق الفم حتى عند تخزينه تحت درجات حرارة مرتفعة، ورطوبة عالية.

[0009] يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفم مشتمل على جسيم يحتوي على حمض 2-(3-سيانو-4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-4-

ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي يحتوي على جسم أساسي مغلف بطبقة من مـــن بـــوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وكذلك يتم تغليفه بطبقة تحتوي على سكاريد قابل لذوبان في الماء.

[تأثيرات الاختراع]

[0010] وفقاً للاختراع الحالي، يتم توفير قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفـــم مشتمل على مركب 1 على صورة مكون فعال وقادراً على يتم أخذه بسهولة. لا يتـــسبب هذا القرص بشكل فعلي في إحداث احساساً بالتهيج في تجويف الفم أو البلعـــوم، ويحـــتفظ بخواص الإذابة الجيدة وخواص سرعة التفتت عند إعطاؤه عن طريق الفم حتى عنـــد تخزينـــه تحت درجات حرارة مرتفعة، ورطوبة عالية.

[الوصف المختصر للأشكال]

[0011] [شكل 1] شكل 1 عبارة عن تمثيل بياني يوضح الخواص الأولية للإذابة وخواص الإذابة بعد التخزين المفتوح للقرص وفقاً للمثال المقارن 1 عند 40°م/75% رطوبة نسبية.

[شكل 2] شكل 2 عبارة عن تمثيل بياني يوضح الخواص الأولية للإذابة وخواص الإذابة بعد التخزين المفتوح للقرص وفقاً للمثال 1 عند 40°م/75% رطوبة نسبية.

[شكل3] شكل 3 عبارة عن تمثيل بياني يوضح الخواص الأولية للإذابة وخواص الإذابة بعد التخزين المفتوح للقرص وفقاً للمثال 2 عند 40°م/75% رطوبة نسبية.

[شكل4] شكل 4 عبارة عن تمثيل بياني يوضح الخواص الأولية للإذابة وخواص الإذابة بعد التخزين المفتوح للقرص وفقاً للمثال المرجعي عند 40°م/75% رطوبة نسبية.

[الوصف التفصيلي للاختراع]

[0012] يتعلق الاختراع الحالي بتوفير قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفم مشتمل على جسيم أساسي يحتوي على مركب 1 مغلف بطبقة مشتملة على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك ومغلف كذلك بطبقة تحتوي على سكاريد قابل للذوبان في الماء.

[0013] في الاختراع الحالي، يشير التعبير " قرص سريع التفتت يتم اعطاؤه عن طريق الفم" إلى قرص قابل أن يتم أخذه من قبل المريض، حيث يتفتت في تجويف الفم، خلال 60 ثانية، وبشكل مفضل، 30 ثانية، باستخدام اللعاب فقط في تجويف الفم أو باستخدام مقدار صغير من الماء. على الرغم من ذلك، من الضروري فقط لخواص سرعة التفتت عن طريق الفم أن تكون كافية في ضوء الغرض، ولي من الضروري التمسك بهذه القيم.

[0014] وبشكل مفضل، يكون للقرص سريع التفتت الذي يتم اعطاؤه عن طريق الفم صلابة فعلية بمقدار 29 نيوتين أو أكثر، وبشكل أكثر تفضيلاً بمقدار 49 نيوتين أو أكثر.

يتم التعبير عن خواص الإذابة المفضلة للقرص وفقاً للاختراع الحالي بمعدل الإذابة خلال 60 دقيقة بنسبة 80% أو أكثر، كما تم قياسه طبقاً لطريقة Japanese Pharmacopoeia Paddle عند 50 دورة في الدقيقة، باستخدام محلول منظم McIlvaine عند الرقم الهيدروجيني 6.0. إذا كان المعدل أقل من هذا، فلن يكون هناك قابلية للمقارنة في خواص الإذابة لصيغ المركب 1 التي تضمن التأثيرات الطيبة، وتتزايد المخاوف حول أثر التأثيرات الطبية.

[0015] يشتمل القرص سريع التفتت الذي يتم اعطاؤه عن طريق الفم وفقاً للاختراع الحالي على جسيم يحتوي على جسيم أساسي يحتوي على المركب 1 مغلف بطبقة تغليف مشتملة على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وكذلك مغلف بسكاريد قابل للذوبان في الماء (يشار إلى الجسيم فيما بعد في بعض الأحيان "بجسيم يحتوي على المركب 1").

ويتمثل المحتوى المفضل للمركب 1 في 5 إلى 25% بالوزن من القرص بأكمله. على وجه الخصوص، يمكن تمثيل ذلك، على سبيل المثال، بمقدار 125 مجم من القرص الذي يحتوي على 10 مجم أو 20 مجم من المركب 1 أو 250 مجم من القرص الذي يحتوي على 40 مجم من المركب 1. إذا كان المحتوى أكبر من هذا، قد يحدث خواص سرعة تفتت عن طريق الفم وخواص إخفاء إخفاء رديئة، وقد تتدهور كذلك القدرة على التصنيع والثبات.

[0016] إلى جانب المركب 1، قد يحتوي الجسيم الأساسي في الاختراع الحالي على مادة مميعة، على سبيل المثال حمض السليسيك اللامائي الخفيف، التلك، حمض الستياريك أو ملح معدني منه، أو ما شابه ذلك.

وعادةً ما يكون قطر الجسيم للجسيم الرئيسي في الاختراع الحالي، الذي يتأثر بقطر الجسيم للمركب 1، ووجود المادة المميعة أو نوعها وما شابه ذلك من 1 إلى 50 ميكرو متر، ويفضل أن يكون من 3 إلى 30 ميكرو متر، باعتباره قطر متوسط كما تم قياسه باستخدام تقنية حيود أشعة الليزر.

[0017] يتم تغليف الجسيم الأساسي في الاختراع الحالي باستخدام طبقة تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك باعتباره المكون الرئيسي. وتتضمن أمثلة البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك، ولكن ليس على سبيل الحصر، بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك **LD** (على سبيل المثال، الاسم التجاري: EUDRAGIT L30D55, Evonik)، بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك **L** (على سبيل المثال، الاسم التجاري: EUDRAGIT L100, Evonik)، بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك **S** (على سبيل المثال، الاسم التجاري: EUDRAGIT S100, Evonik)، وما شابه ذلك. وتعد البوليمرات المشتركة من أمينو ألكيل ميث أكريلات والبوليمرات المشتركة من استر حمض ميث أكريليك، التي تعد

بوليمرات معوية كما هو الحال مع البوليمرات المشتركة لحمض ميث أكريليك، غير مفضلة، لأنها عند الاستخدام مع المركب 1، يتبعها خواص سرعة التفتت داخل الفم وخواص إذابة رديئة، وكذلك تكون هناك ضرورة لكميات أكبر للوصول لنفس مستوى خواص الإخفاء. بالإضافة إلى ذلك، لا يعد إيثيل السلليلوز، الذي يستخدم بصورة تقليدية لإخفاء المرارة وما شابه ذلك، مفضلاً، لأنه عند استخدامه مع المركب 1، يتبعه خواص سرعة التفتت داخل الفم وخواص إذابة رديئة.

وبشكل مفضل يكون محتوى البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك من 50 إلى 99% بالوزن، ومن المفضل على وجه التحديد من 80 حتى 95% بالوزن من طبقة التغليف.

[0018] وقد تحتوي طبقة التغليف التي تشتمل على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك على مواد إضافة التي تستخدم بصورة شائعة في عوامل التغليف للصيغ المعوية أو لإخفاء المرارة. وقد تتضمن أمثلة محددة لهذه المواد الملدنات مثل بولي إيثيلين الجلايكول، بروبيلين الجلايكول، تراي أسيتين، سيترات تراي إيثيل، وما شابه ذلك، مضادات المواد اللاصقة على سبيل المثال التلك، حمض الستياريك أو ملح معدني منها، وما شابه ذلك، وعوامل التحكم في النفاذية على سبيل المثال بولي سوربات 80، هيدروكسي بروبيل السلليلوز ، هيدروكسي بروبيل ميثيل السلليلوز، كربوكسي ميثيل السلليلوز، بولي فينيل الكحول، وما شابه ذلك. وعادةً ما تتراوح كمية الملدنات التي تتم إضافتها من 1 حتى 30% بالوزن، ويفضل من 1 حتى 20% بالوزن، من طبقة التغليف بأكملها، وذلك بالاعتماد على نوع الملدنات. إذا تجاوزت الكمية 20% بالوزن، قد تحدث خواص إذابة رديئة بعد التخزين، وعلى وجه الخصوص بعد التخزين تحت درجات الحرارة المرتفعة/الرطوبة العالية. إذا كانت الكمية أقل من 1% بالوزن، سوف يكون التأثير مثل تأثير الملدنات غير كافياً.

[0019] عادةً ما يتراوح محتوى (معدل التغليف) لطبقة التغليف التي تحتوي على بوليمر مشترك لحمض ميث أكريليك، الذي يتأثر بمحتوى أو بقطر الجسيم للمركب 1، وما شابه ذلك، بين صفر و60% بالوزن، وبشكل مفضل من 30 إلى 60% بالوزن، بالنسبة للجسيم الأساسي. وإذا كان المحتوى يبلغ 20% بالوزن أو أقل، قد تحدث خواص إخفاء غير كافية، وإذا كان المحتوى يبلغ 70% بالوزن أو أكثر، قد تحدث خواص إذابة رديئة.

[0020] في الجسيم الذي يحتوي على المركب 1 ذو طبقة تغليف تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وتتم تغطيته كذلك ببولي سكاريد قابل للذوبان في الماء، ولا يعد السكاريد القابل للذوبان في الماء محدوداً طالما إنه سكاريد قابل للذوبان في الماء يتم استخدامه في الصيغ الصيدلانية. على الرغم من ذلك، يعد السكاريد القابل للذوبان في الماء مفضلاً بخلاف اريثريتول أو سوربيتول. على سبيل المثال، يمكن استخدام واحد أو أكثر من السكاريدات القابلة للذوبان في الماء تم اختيارها من المجموعة التي تتكون من المانيتول، زيليتول، لاكتيتول، بالاتينيت، بالاتينوز، مالتيتول، مالتوز، تريهالوز، لاكتوز، سكروز، جلوكوز، أوليجوسكاريد، فركتوز، والمالتوز. على وجه التحديد، يعد المانيتول مفضلاً.

[0021] عادةً ما يتراوح محتوى السكاريد القابل للذوبان في الماء المغلف بطبقة أخرى، والذي يتأثر بنوع السكاريد القابل للذوبان في الماء المستخدم، ومحتوى المركب 1، وما شابه ذلك، من 1 حتى 30% بالوزن، ومن المفضل من 5 حتى 20% بالوزن، فيما يتعلق بالجسيم الذي يحتوي على المركب 1 والمغلف بطبقة تحتوي على بوليمر مشترك لحمض ميث أكريليك. إذا كان المحتوى أقل من 1%، فسوف يتسبب ذلك في حدوث إذابة رديئة للمركب 1 من الصيغ أو تفتت ردئ للصيغ في تجويف الفم بعد التخزين، على وجه الخصوص، بعد التخزين عند درجات حرارة مرتفعة/ورطوبة عالية (على سبيل المثال، 40°م،

75% رطوبة نسبية). إذا تجاوز المحتوى 30% بالوزن، يزداد حجم الصيغ، الأمر الذي يعد غير مفضل.

[0022] قد تحتوي طبقة التغليف الأخرى على مواد إضافة التي تستخدم بصورة شائعة في طبقة التغليف، في نطاق دون التأثير على خواص الإذابة والتفتيت. وقد تتضمن أمثلة محددة لهذه المواد ملدنات مثل بولي إيثيلين الجلايكول، بروبيلين الجلايكول، تراي اسيتين، سترات تراي إيثيل، وما شابه ذلك، مضادات المواد اللاصقة على سبيل المثال التلك، حمض الستياريك أو ملح معدني منها، وما شابه ذلك، وعوامل التحكم في النفاذية على سبيل المثال بولي سوربات 80، هيدروكسي بروبيل السلليلوز ، هيدروكسي بروبيل ميثيل السلليلوز، كربوكسي ميثيل السلليلوز، بولي فينيل الكحول، وما شابه ذلك. وعادةً ما يكون محتوى مواد الإضافة 30% بالوزن أو أقل لكل منها، و50% بالوزن أو أقل في المجمل، بالنسبة للسكاريد القابل للذوبان.

[0023] يمكن إنتاج الجسيم الذي يحتوى على المركب 1 بدون صعوبة من استخدام جهاز تغليف الجسيم الدقيق العادي أو جهاز تغليف الجسيم الدقيق مع بعض التعديلات. على سبيل المثال، يمكن تحضيره عن طريق شحن جهاز تغليف الجسيمات الدقيقة بالمركب 1 مع المادة المميعة، ورش مشتت يحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك، وبالتالي محلول سكاريد قابل للذوبان في الماء.

[0024] باستخدام جسيم يحتوي على المركب 1 بدلاً من جسيمات المكون الفعال وفقاً لتقنيات القرص سريع التفتت الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم بصورة طبيعية، يمكن إنتاج القرص سريع التفتت الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم وفقاً للاختراع الحالي دون صعوبة باستخدام معدة إنتاج طبيعية أو معدة إنتاج مع بعض التعديلات.

[0025] يتمثل أحد نماذج التقنية المفضلة لتوفير القرص سريع التفتت الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم المستخدمة مع القرص سريع التفتت الذي يتم إعطاؤه عن طريق الفم وفقاً للاختراع الحالي في التقنية التي تم الكشف عنها في نشر طلب البراءة اليابانية رقم 2009-515871 **2009-515871**. على وجه الخصوص، يمثل قرص تم تشكيله بواسطة قالب ضغط مكون من: حبيبة تشتمل على جسيم يحتوي على سواغ على سبيل المثال المانيتول وما شابه ذلك، مادة مميعة على سبيل المثال حمض السليسيك اللامائي الخفيف وما شابه ذلك، وعوامل تفتيت على سبيل المثال، كروس بوفيدون وما شابه ذلك، وتغليفها بعامل التفتيت مثل كروس بوفيدون وما شابه ذلك، وجسيم يحتوي على المركب 1؛ ومزلق بشكل اختياري على سبيل المثال ستيارات الكالسيوم وما شابه ذلك.

[الأمثلة]

[0026] **[مثال مقارن 1] (الإخفاء باستخدام بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وعدم وجود تغليف آخر)**

تم تحضير مشتت التغليف بإضافة 12.6 جم من MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION، الاسم التجاري:MACROGOL 6000P) إلى 650.2 جم من الماء المنقى لتتم إذابته، يلي ذلك إضافة 420.0 جم من بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك **LD** (Evonik، الاسم التجاري:EUDRAGIT L30D55) مع التقليب الكافي.

تم الحصول على الجسيمات التي تحتوي على المركب 1 عن طريق شحن جهاز تحبب/تغليف الجسيمات الدقيقة (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) بمقدار 300 جم من المركب 1 و15 جم من حمض السيليسيك اللامائي الخفيف (Freund Corporation)، ويتم رش الخليط الناتج باستخدام مشتت التغليف أعلاه.

يتم الحصول على الحبيبات عن طريق شحن جهاز تكوين الحبيبات ذو الطبقة المميعة (POWREX CORPORATION, MP-01) بمقدار 870 جم من D-مانيتول (TOWAKASEI KOGYO)، 40 جم من حمض السليسيك اللامائي الخفيف (Freund Corporation)، و45 جم من كروس بوفيدون (ISP)، ويتم رش الخليط الناتج مع الماء المنقى. يتم تحضير الحبيبات المغلفة لعامل التفتيت عن طريق شحن 45 جم من كروس بوفيدون لسحق تغليف الحبيبات أعلاه.

بعد إضافة 35.28 جم من الجسيمات التي تحتوي على المركب 1 و2.25 جم من ستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION) إلى 112.47 جم من الحبيبات المغلفة لعامل التفتيت وخلطها معاً، يتم تعريض الخليط إلى قالب الضغط باستخدام ماكينة تصنيع الأقراص الدوارة (HATA IRON WORKS Co., Ltd., HT-AP6SS-U) لتشكيل الأقراص. ويبلغ وزن القرص في حالة القولبة 250 مجم، ويتم إجراء تشكيل الأقراص باستخدام قالب ذكر مسطح سعة 8ϕ مم مزود بخط انقسام للحصول على صلابة تبلغ حوالي 78.5 نيوتن.

[0027] [مثال مقارن 2] (الإخفاء باستخدام تغليف هايبروميلوز وعدم وجود تغليف آخر)

تم تحضير مشتت التغليف بإضافة 100 جم من هايبروميلوز (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.، الاسم التجاري: Tc-5R) إلى 1900 جم من الماء المنقى لتتم إذابته، يلي ذلك إضافة 15 جم من حمض السليسيك اللامائي الخفيف (Nippon Aerosil Co., Ltd.، الاسم التجاري:200 AEROSIL) مع التقليب الكافي. وبالتالي، وبنفس الطريقة كما في المثال المقارن 1، يتم تحضير الجسيمات التي تحتوي على المركب 1، ثم خلطها بحبيبات مغلفة لعامل التفتيت وستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION)، وتصنيعها لتشكيل الأقراص.

[0028] **[مثال مقارن 3] (الإخفاء باستخدام تغليف من البوليمر المشترك من أمينو ألكيل ميث أكريلات وعدم وجود تغليف آخر)**

تم تحضير مشتت التغليف بإضافة 40 جم من بولي سوربات 80 (Wako Pure Chemical Industries)، 20 جم من كربوكسي ميثيل سلليلوز الصوديوم (Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.، الاسم التجاري: CELLOGEN PR-S)، و60 جم من البوليمر المشترك من أمينو ألكيل ميث أكريلات (Evonik، الاسم التجاري: EUDRAGIT RL30D) إلى 900 جم من الماء المنقى، يلي ذلك التقليب الكافي. وبالتالي، وبنفس الطريقة كما في المثال المقارن 1، يتم تحضير الجسيمات التي تحتوي على المركب 1، ثم خلطها بحبيبات مغلفة لعامل التفتيت وستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION)، وتصنيعها لتشكيل الأقراص.

[0029] **[مثال مقارن 4] (الإخفاء باستخدام عوامل مكسبة للنكهة)**

بعد إضافة 24 جم من المركب 1، و0.75 جم من اسبارتام (Ajinomoto Co., Inc.)، و0.15 جم من I–مينتول (The Suzuki Menthol Co., Ltd.)، و2.25 جم من ستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION) إلى 122.85 جم من الحبيبات المغلفة لعامل التفتيت من المثال المقارن 1 وخلطها معاً، يتم تصنيع الخليط على شكل أقراص بنفس الطريقة المستخدمة في المثال المقارن 1 وذلك لتشكيل الأقراص.

[0030]

[مثال الاختبار 1]

بالنسبة لأقراص الأمثلة المقارنة من 1 إلى 4، يتم تقدير زمن التفتت عن طريق الفم وخواص الإخفاء باعتبارها قيم أولية بعد التحضير مباشرةً. فيما يتعلق بطريقة التقدير، يتم إجراء

التقدير باستخدام اثنين من الذكور البالغين الأصحاء؛ بعد وضع الأقراص على ألسنتهم والسماح لها بالتفتت، يتم تقييم خواص إخفاء تهيج الجسيم الأساسي بالاعتماد على المعايير التالية. يتم توضيح النتائج في الجدول 1.

صفر: لها تأثير إخفاء واضح ولا تسبب تهيجاً.

1: لها تأثير إخفاء وتسبب القليل من التهيج.

2: لها تأثير إخفاء واضح ولكنها تسبب تهيجاً.

3: لها تأثير إخفاء ضعيف وتسبب تهيجاً شديداً (محتمل)

4: ليس لها تأثير إخفاء وتسبب تهيجاً شديداً (غير محتمل)

[0031] **[جدول 1]**

	زمن التفتت عن طريق الفم (بالثانية)	خواص الإخفاء
مثال مقارن 1	18	1
مثال مقارن 2	48	2
مثال مقارن 3	42	3
مثال مقارن 4	22	4

[0032] وفقاً لهذه النتائج، فيما يتعلق بالقيم الأولية بعد التحضير مباشرةً، فقط في حالة استخدام البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك من المثال المقارن 1، تعد كل من خواص التفتت والإخفاء جيدة. في حالة استخدام هايبروميلوز من المثال المقارن 2، وأيضاً في حالة استخدام البوليمر المشترك من أمينو ألكيل ميث أكريلات من المثال المقارن 3، والذي يمثل بوليمر أكريليك كما هو الحال في البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك، تعد كل من

خواص التفتت والإخفاء غير كافية. بالإضافة إلى ذلك، لا ينتج عن إضافة اسبارتام ومينتول في المثال المقارن 4 إخفاء كافٍ للمركب 1.

[0033] **[مثال 1] (الإخفاء باستخدام تغليف من البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك + تغليف بالمانيتول)**

تم تحضير مشتت التغليف بإضافة 12.6 جم من MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION، الاسم التجاري: MACROGOL 6000P) إلى 650.2 جم من الماء المنقى لتتم إذابته، يلي ذلك إضافة 420.0 جم من البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك **LD** (Evonik، الاسم التجاري: EUDRAGIT L30D55) مغ التقليب الكافي. وبعد ذلك، يتم تحضير الغلاف الزائد بإضافة 70 جم من **D**-مانيتول (TOWA-KASEI Co., Ltd.) إلى 630 جم من الماء المنقى لتتم إذابته. تم الحصول على الجسيمات التي تحتوي على المركب 1 عن طريق شحن جهاز تكوين الحبيبات/تغليف الجسيمات الدقيقة (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) بمقدار 300 جم من المركب 1 و15 جم من حمض السيليسيك اللامائي الخفيف (Freund Corporation)، ويتم رش الخليط الناتج باستخدام 984.0 جم مشتت التغليف أعلاه، وبالتالي باستخدام 441.0 جم من محلول التغليف الزائد. وبالتالي، بنفس الطريقة المستخدمة في المثال المقارن 1، يتم خلط الجسيمات التي تحتوي على المركب 1، والحبيبات المغلفة لعامل التفتيت ، وستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION) معاً وتصنيعها لتشكيل أقراص.

[0034]

[مثال 2] (باستخدام نصف مقدار MACROGOL 6000 مقارنة بالمثال 1)

تم تحضير مشتت التغليف بإضافة 6.3 جم من MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION، الاسم التجاري: MACROGOL 6000P) إلى 607.3 جم من الماء المنقى لتتم إذابته، يلي ذلك إضافة 420.0 جم من البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك **LD** (Evonik، الاسم التجاري: EUDRAGIT L30D55) مغ التقليب الكافي. وبعد ذلك، يتم تحضير الغلاف الزائد بإضافة 70 جم من **D**-مانيتول (TOWA-KASEI Co., Ltd.) إلى 630 جم من الماء المنقى لتتم إذابته. تم الحصول على الجسيمات التي تحتوي على المركب 1 عن طريق شحن جهاز تكوين الحبيبات/تغليف الجسيمات الدقيقة (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) بمقدار 300 جم من المركب 1 و15 جم من حمض السيليسيك اللامائي الخفيف (Freund Corporation)، ويتم رش الخليط الناتج باستخدام 984.0 جم مشتت التغليف أعلاه، وبالتالي باستخدام 441.0 جم من محلول التغليف الزائد. وبالتالي، بنفس الطريقة المستخدمة في المثال المقارن 1، يتم خلط الجسيمات التي تحتوي على المركب 1، والحبيبات المغلفة لعامل التفتيت ، وستيارات الكالسيوم (NOF CORPORATION) معاً وتصنيعها لتشكيل أقراص.

[0035]

[مثال الاختبار 2]

بالنسبة لأقراص المثال المقارن 1 والأمثلة 1 و2، يتم تقدير زمن التفتيت عن طريق الفم وخواص الإذابة بعد التخزين المفتوح عند 40°م/75% رطوبة نسبية. في اختبار الإذابة، تم إجراء التقدير وفقاً لطريقة the Japanese Pharmacopoeia Paddle عند 50 دورة في الدقيقة، باستخدام محلول منظم McIlvaine عند الرقم الهيدروجيني 6.0 كوسيط اختبار. يتم

توضيح النتائج في الجدول 2. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقدير خواص الإخفاء لهذه الصيغ على الترتيب وفقاً لمثال الاختبار 1 أعلاه.

[0036]

[جدول 2]

		القيمة الأولية	بعد أسبوعين	بعد شهر
مثال مقارن 1	زمن التفتت عن طريق الفم (بالثانية)	19	26	40
	الصلابة (بالنيوتن)	78.5	67.7	71.6
مثال 1	زمن التفتت عن طريق الفم (بالثانية)	16	22	23
	الصلابة (بالنيوتن)	75.5	64.7	61.8
مثال 2	زمن التفتت عن طريق الفم (بالثانية)	18	18	19
	الصلابة (بالنيوتن)	78.5	66.7	58.8

[0037] توضح النتائج أعلاه أنه، بالنسبة للقرص الذي يحتوي على الجسيمات المغلفة فقط بالبوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك (مثال مقارن 1)، يتم تأخير التفتيت والإذابة بعد التخزين عند درجات حرارة مرتفعة/ورطوبة عالية، على الرغم من أن القيم الأولية لهم مباشرةً بعد التحضير كانت جيدة. على الرغم من ذلك، عند تغليف الجسيمات في القرص كذلك بالمانيتول (مثال 1)، يتم تحسين كل من خواص التفتيت والإذابة بعد التخزين عند درجات حرارة مرتفعة/ورطوبة نسبية لتصبح جيدة.

[0038] بالنسبة للتغليف باستخدام البوليمر المشترك من حمض ميث أكريليك، يكون لمحتوى الملدن (بولي إيثيلين الجلايكول) في طبقة التغليف تأثيراً على خواص التفتيت بعد

التخزين، وتكون خواص التفتيت أفضل عندما يبلغ المحتوى نسبة 4.7% بالوزن (مثال 2) الذي يعد أقل من 9.3% بالوزن (مثال 1).

[0039] **[مثال مرجعي]** (المانيتول ← اريثريتول أو سوربيتول، مقارنة بالمثال 1)

تتشكل الأقراص بنفس الطريقة المستخدمة في المثال 1، باستثناء أنه يتم استخدام اريثريتول (CHEMICAL AND SYNTHETIC INDUSTRY Co., Ltd. NIKKEN) أو سوربيتول (Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., Sorbit DP-50M) بدلاً من المانيتول، ويتم تقدير خواص الإذابة لهما بنفس الطريقة المستخدمة في مثال الاختبار 2. يتم توضيح النتائج في الشكل 4. كما هو موضح في الشكل 4، لم تتم ملاحظة أثر تحسين تأخير الإذابة بعد التخزين عند درجة حرارة مرتفعة/ورطوبة عالية، كما تمت ملاحظتها في حالة استخدام المانيتول، في حالة استخدام اريثريتول أو سوربيتول.

[0040] نتيجة لذلك، يتضح أن القرص سريع التفتت الذي يتم اعطاؤه عن طريق الفم المشتمل على المركب 1 باعتباره مكون فعال، عند استخدام القرص لعمل مستحضر يحتوي على جسيم من المركب 1 مغلف بطبقة تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وكذلك تغليفه بسكاريد قابل للذوبان في الماء، لا يتسبب فعلياً في الاحساس بالتهيج في تجويف الفم أو البلعوم، ويحتفظ بخواص جيدة فيما يتعلق بالإذابة حتى عند تخزينه عند درجة حرارة مرتفعة/رطوبة عالية.

[القابلية للتطبيق الصناعي]

[0041] يستخدم الاختراع الحالي لتحضير أقراص سريعة التفتت يتم اعطاؤها عن طريق الفم تحتوي على المركب 1.

MA 34460B1

عناصر الحماية

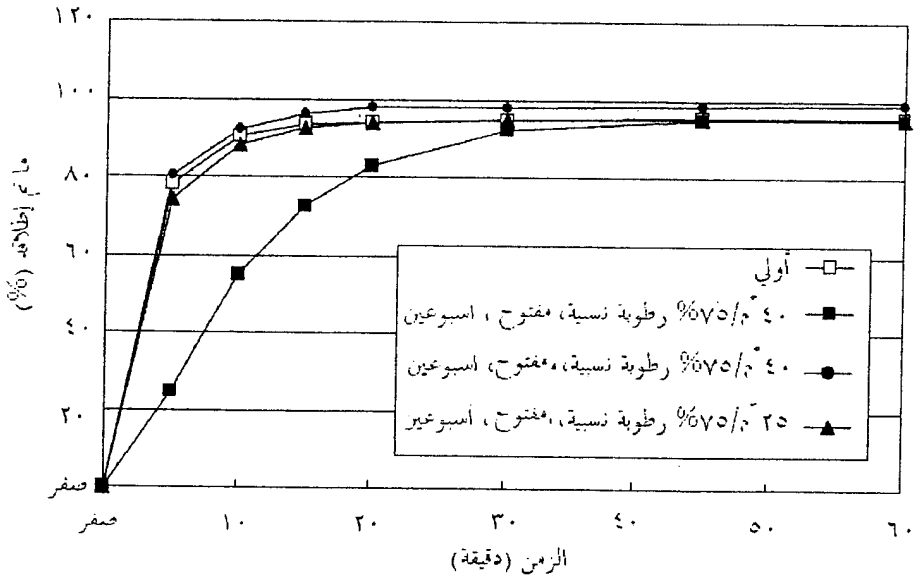
1 1- قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم مشتمل على حمض 2-(3-سيانو-
2 4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-4-ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي يحتوي على
3 جسيم أساسي مغلف بطبقة تحتوي على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وتتم
4 تغطيته كذلك بطبقة تحتوي على سكاريد قابل للذوبان في الماء.

1 2- القرص وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتمثل السكاريد القابل للذوبان في الماء في
2 المانيتول.

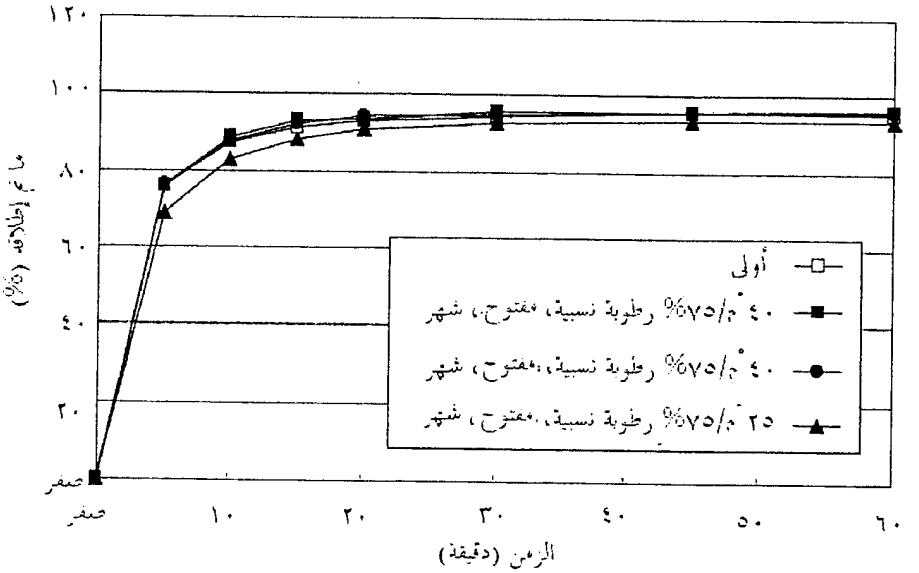
1 3- قرص سريع التفتت يتم إعطاؤه داخل الفم يتم الحصول عليه عن طريق القولبة
2 بالكبس لجسيم يشتمل على حمض 2-(3-سيانو-4-أيزو بيوتيل أوكسي فينيل)-
3 4-ميثيل-5-ثيازول الكربوكسيلي يحتوي على جسيم أساسي مغلف بطبقة تحتوي
4 على بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وتتم تغطيته كذلك بطبقة تحتوي على
5 سكاريد قابل للذوبان في الماء وحبيبة تحتوي على جسيم يحتوي على عامل تفتيت
6 مغلف لعامل التفتيت.

1 4- القرص وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث يتمثل عامل التفتيت في كروس بوفيدون.

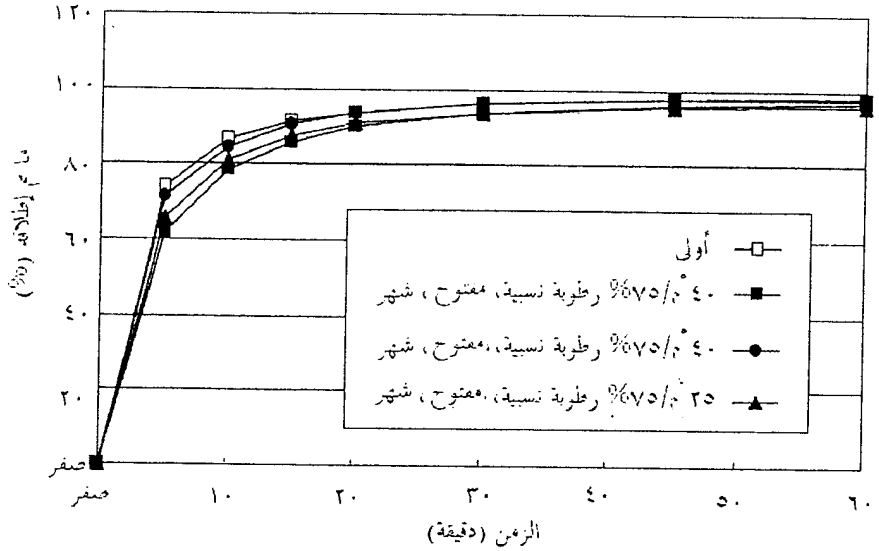
شكل ١


١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
ما ع إطلاقه (%)
صفر
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
الزمن (دقيقة)
أولي
٤٠ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح ، اسبوعين
٤٠ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، اسبوعين
٢٥ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح ، اسبوعين

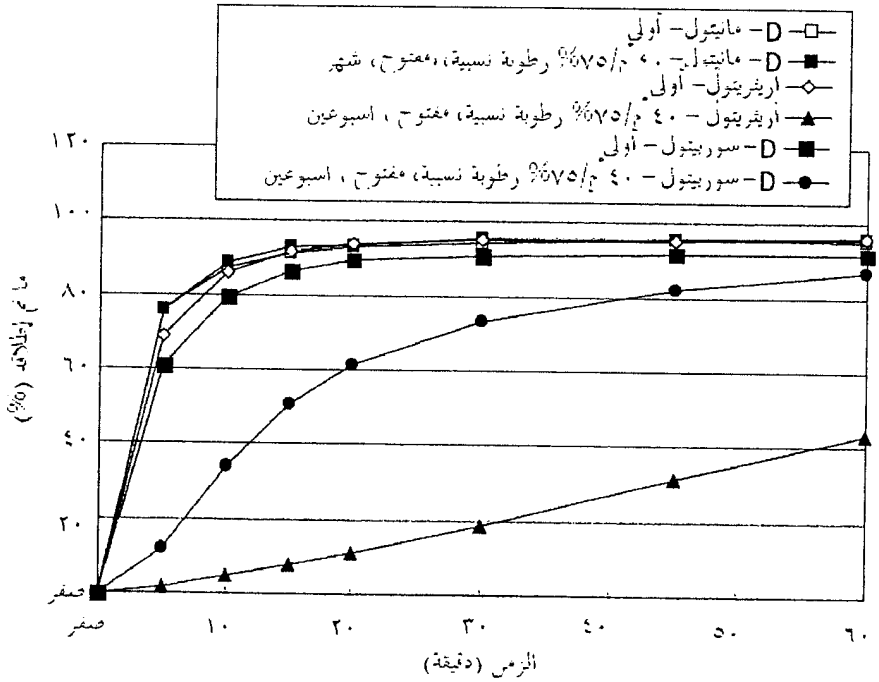
شكل ٢


١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
ما ع إطلاقه (%)
صفر
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
الزمن (دقيقة)
أولي
٤٠ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر
٤٠ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر
٢٥ م°/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر

شكل ٣


١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
صفر
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
الزمن (دقيقة)
أولى
٤٠°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر
٤٠°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر
٢٥°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر

شكل ٤


D- مانيتول- أولى
D- مانيتول- ٤٠°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، شهر
اريثريتول- أولى
اريثريتول- ٤٠°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، اسبوعين
D- سوربيتول- أولى
D- سوربيتول- ٤٠°م/٧٥% رطوبة نسبية، مفتوح، اسبوعين
١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
صفر
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
الزمن (دقيقة)