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 34960 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/70; A61K 31/519

(43) Date de publication :
01.03.2014

(21) N° Dépôt :
36227

(22) Date de Dépôt :
05.09.2013

(30) Données de Priorité :
11.02.2011 KR 10-2011-0012516

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2012/001049 13.02.2012

(71) Demandeur(s) :
CTC BIO,INC., 13 JUNGDARE -RO 40 GILL , SONGPA -GU SEOUL 138-858 (KR)

(72) Inventeur(s) :
JEON, Hong-Ryeol ; LEE, Bong-Sang ; PARK, Su-Jun ; CHA, Bong-Geun ; KIM, Jun-Ki

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

(54) Titre : **PREPARATION DE FILM CONTENANT UNE BASE SANS SIDENAFIL ET SON PROCEDE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UN PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UN FILM DANS LEQUEL UNE BASE SANS SILDÉNAFIL EST UNIFORMÉMENT DISPERSÉE, LE FILM COMPRENANT UNE TENEUR ÉLEVÉE EN BASE SANS SILDÉNAFIL, AYANT UNE DIMENSION ET UNE ÉPAISSEUR APPROPRIÉES, ET ÉTANT ÉGALEMENT INCASSABLE EN RAISON DE SA SOUPLESSE, LE RENDANT FACILE À MANIPULER. LA PRÉSENTE INVENTION PORTE ÉGALEMENT SUR UN FILM CONTENANT UNE BASE SANS SILDÉNAFIL FABRIQUÉ AU MOYEN DE CE PROCÉDÉ.

PCT/KR2012/001049
WO 2012/108738

الملخص

يقدم الإختراع الحالي طريقة لإعداد غشاء يحتوي على كمية عالية من سيلدينافيل بقاعدة حرة تتشتت فيه بإنتظام وذات كثافة وحجم مناسب وكذلك مرونة تعطي إستقرار معالجة جيدة وغير عرضة للكسر.

ويقدم الإختراع الحالي غشاء يحتوي على سيلدينافيل بقاعدة حرة يتم إعداده من هذه الطريقة.

MA 34960B1

01 MARS 2014

PCT/KR2012/001049
WO 2012/108738

من خالية قاعدة على تحتوي رقاقة مستحضر تحضيره وطريقة الفياغرا

المجال التقني:

يتعلق الإختراع الحالي بتركيبة غشاء يحتوي على غشاء السيلدينافيل بقاعدة حرة لإعطاءه بالفم وطريقة إعداده

الخلفية التقنية

إن السيلدينافيل عبارة عن عامل علاجي ممثل بين مختلف العوامل المتاحة تجارياً لعلاج عدم القدرة على الإنتصاب، وأنها متاحة تجارياً في شكل تركيبة أقراص تحتوي على سيترات سيلدينافيل.

وعند الإضطرار إلى إستخدام عوامل علاجية لعدم القدرة على الإنتصاب، فيما يتعلق بإمكانية النقل، ويفضل إستخدام أشكال غشاء، التي عادة ما يطلق عليها أشرطة.

مع أن سيترات السيلدينافيل متوفراً تجارياً في أقراص من 25 ملغم أو 50 ملغم أو 100 ملغم تحتوي سيترات السيلدينافيل، إلا أنه نظراً لإرتفاع الجرعة الواحدة، فإنه من غير الممكن تشكيله في شكل غشاء. على وجه التحديد يترواح الوزن الكلي لتركيبات الغشاء المتوفرة تجارياً تقريباً بين 30 إلى 100 ملغ، حيث من الصعب إعداد عنصر فعّال يحتوي على جرعة عالية على شكل غشاء نتيجةً للأسباب التالية:

أولا، لإعداد تركيبة غشاء، ينبغي أن تستخدم كمية ثابتة من البوليمر أو أكثر أساسا للحفاظ

على شكل الشريط. ومن أجل إنتاج كمية عالية من المُكَوِّن الفعّال بحجم الغشاء، يمكن تخفيض فقط كمية البوليمر. وإن كانت كمية البوليمر غير الكافية، فقد لا يكون للغشاء المتشكل الخصائص المطلوبة (على سبيل المثال، المرونة والتوتر) لإنتاجه.

ثانياً، يجب أن ترجح الخصائص الملازمة للعنصر الفعال من أجل أن تشتمل على كمية عالية من العنصر الفعال في الغشاء. إلا أنه من الصعب تعويض الخصائص الملازمة، إذا كانت كمية المضافات مقيدة. من ناحية أخرى، إذا لم يتم إذابة العنصر الفعال، حيث أنه فقط يشتت أو يعلق في محلول صنع الغشاء، من الممكن تظهر طبقة الفاصلة لمحلول صنع الغشاء أو عدم التجانس للعنصر الفعال من الممكن أيضاً أن يظهر مثل هذه الطبقة الفاصلة أو عدم التجانس خلال الإعداد لمحلول صنع الغشاء، ونقل المحلول من أجل التغليف، وعمليات التجفيف و التغليف.

ثالثاً، بشكل عام يتم زيادة اللزوجة في المحلول أو التعليق من أجل تشكيل مستحضرغشاء لمحتوى الغشاء وتشتت أو تعليق العنصر الفعال بكمية عالية. إلا أنه من الممكن أن تؤثر اللزوجة الزائدة سلبياً على خصائص و جودة الغشاء المجفف. فعليه تكون اللزوجة العالية عائق بما يتعلق بالإنتاج الجيد.

الإفصاح

مشاكل تقنية

حيثث تم تصميم الإختراع الحالي من أجل حل المشاكل للتقنية السابقة، بناءً عليه يوجد غاية من الإختراع الحالي لتوفير غشاء أو شريط سيلدينافيل شامل أو ملح مقبولاً صيدلانياً منه في كمية

عالية و ذات سماكة وحجم مناسبين للإدارة إضافة إلى ذلك المعالجة الجيدة و خصائص عالية وطريقة لتحضير الغشاء أو الشريط.

الحلول التقنية

لتحقيق هدف الإختراع الحالي، ووفقاً لأحد جوانب الإختراع الحالي، يتم تقديم طريقة لإعداد شريط السيلدينافيل بقاعدة حرة، تشتمل على خطوة تجفيف محلول البوليمر التي فيه يتم تشتيت السيلدينافيل بقاعدة حرة على أنه مُكَوِّن فعّال (لا يتم حله بشكل كبير).

إن خَلاَّت السيلدينافيل المتاحة تجارياً غير مناسبة لإعداد تركيبة غشاء عن طريق تشتيت أو تّعلِيق لأنه يمكن أن تذوب في الماء وينتج عنها طعم مرارة في الفم. وبناء عليه، يسعى مخترعي الإختراع إلى تطوير شكل جديد لمركب السيلدينافيل مناسب في تركيبة غشاء وأكتشفوا أن السيلدينافيل بقاعدة حرة غير قابل للذوبان من الناحية العملية في الماء، وبالتالي عملوا على تحقيق الغاية المنشودة من هذا الاختراع، وعدم إظهار طعم في الفم، وجعل سيلدينافيل بقاعدة حرة مناسبة لاستخدامها في تركيبة شريط.

حيث توصل المخترعين الحاليين أيضاً على أنه عندما يتم تعليق (تشتييت) القاعدة الحرة للسيلدينافيل من دون انحلال أساسي منه في محلول بوليمر لنموذج الغشاء ، من الممكن أن يكون الغشاء المكون إلى الآن ذات خصائص مرغوبة على الرغم من أنه قد تم استخدام القاعدة الحرة للسيلدينافيل بكمية عالية.

في الإختراع الحالي، الفقرة "التعليق من دون الإنحلال الأساسي" تعني أنه يتم إذابة القاعدة

الحرة للسيلدينافيل في كمية 15% من الوزن أو أقل، يفضل أن تكون 10% من الوزن، ويفضل أكثر 7% من الوزن ، لا يزال يفضل 4% من الوزن، والأكثر تفضيلاً 2% من الوزن، بالإستناد على الوزن الكلي منه.

في تركيبة الغشاء بالنسبة للإختراع الحالي، لا يتم إذابة القاعدة الحرة للسيلدينافيل بشكل أساسي مما يحد من التفاعل مع البوليمر المستخدم لتشكيل الغشاء. من هذا فإنه يتوقع بأن يظهر الغشاء المكون الخصائص المرغوبة على الرغم من أن الغشاء يشمل كمية من القاعدة الحرة للسيلدينافيل إلا أن الإختراع الحالي غير مقيد بها.

وفي الإختراع الحالي، من المحتمل أن يدعى الغشاء بالشريط، غشاء يذوب عن طريق الفم أو غشاء يتحلل عن طريق الفم ويعود ذلك إلى اعطاء الجرعات عن طريق الفم بإلحاق و إذابة الغشاء في أعلى و أسفل اللسان ومخاطية الفم و في الفم. حيث أن تركيبة الغشاء في ما يتعلق بالإختراع الحالي ذات ميزة بأنه من الممكن تناولها من دون شرب ماء.

يفضل أن يكون لدى القاعدة الحرة للسيلدينافيل المستخدمة في الطريقة للإختراع الحالي توزيع حجم الجزيئات حيث أن قطر الجزيئات يبلغ 10 ميكرو ملي أو أكثر وحيث أن قطر الجزيئات قطر 90 المقابلة 90%من التوزيع يكون 150 ميكرو ملي أو أقل. ويفضل أكثر أن يكون لدى القاعدة الحرة للسيلدينافيل توزيع حجم الجزيئات حيث أن قطر 10 تكون 8 ميكرو ملي أو أكثر وحيث أن قطر 90 تكون 100 ميكرو ملي أو أقل ولا يزال يفضل أكثر توزيع حجم الجزيئات حيث أن قطر 10 يكون 5 ميكرو ملي أو أكثر و حيث أن قطر 90 يكون 80 ميكرو ملي أو أقل

وفي الطريقة المتبعة في الإختراع الحالي ، القاعدة الحرة للسيلدينافيل ذات توزيع موحد الحجم

للجزئيات تُستخدم فقط لتكون مشتتة ومعلقة بشكل ثابت في مستحضر الغشاء والتي منها يتم تحقيق الاستقرار الجسدي في مستحضر الغشاء باستخدام بوليمر ذات لزوجة أقل وبذلك يتم تحسين امكانية المعالجة للغشاء. من الممكن أيضاً لإستخدام القاعدة الحرة للسيلدينافيل التي لديها مثل توزيع حجم الجزيئات في مستحضر الغشاء من أن يوفر خصائص ومزايا جيدة للغشاء المُحضر.

على سبيل المثال، إذا كانت القاعدة الحرة للسيلدينافيل المستخدمة ذات توزيع حجم الجزيئات التي تتجاوز المدى المذكور أعلاه، قد تم ملاحظة بأن الجزيئات للقاعدة الحرة للسيلدينافيل في الغشاء المُحضر و الغشاء يكون لديها سطح خشن. كما أنه أيضاً من الممكن لمثل هذه القاعدة الحرة للسيلدينافيل أن يتسرب بسهولة خلال عملية الإعداد والتي بدورها تزيد من امكانية التوزيع الموحد.

أكثر تحديداً عندما يكون لدى القاعدة الحرة للسيلدينافيل توزيع حجم للجزيئات حيث أن قطر 90 تكون أكثر 150 ميكرو ملي المستخدمة في مستحضر الغشاء يكون لديها لزوجة أقل حيث أنه قد لوحظ بصرياً بأن الجزيئات في الغشاء المُحضر، حيث أنه تم تسرب القاعدة الحرة للسيلدينافيل في مستحضر الغشاء و التي لديها لزوجة من 4,000 إلى 8,000 سَنْتِي بواز في غضون يوم واحد وبالتالي ظهور الإستقرار الجسدي ضعيف.

من أجل التغلب على هذه المشكلة، على سبيل المثال للحصول على تعليق مستقر للقاعدة الحرة للسيلدينافيل خلال العملية التحضيرية فإنه من الضروري زيادة اللزوجة لمستحضر الغشاء إلا أنه من الممكن ظهور مشكلات التالية. أولاً، من الممكن لإستخدام مستحضر الغشاء ذات لزوجة عالية أن يسبب كثافة تغليف موحد في التغليف منه، مما بالتالي يؤدي إلى كثافة (الوزن) ومحتوى موحد لكل من وحدة الغشاء. ثانياً، يكون من الصعب تنفيذ عملية إزالة الغازات والتي تعتبر شيء أساسي في

تحضير الغشاء. ثالثاً، استخدام لمذيب اضافي لا بد أي يتطلب التغلب على المشكلة نتيجة للزوجة العالية في مستحضر الغشاء إلا أنه من الممكن أن يقلل من استقرار التشتت للقاعدة الحرة للسيلدينافيل كما أنه من الممكن أن يزيد من كثافة التغليف نتيجة لزيادة كمية المذيبات وبالتالي تدهور الإستقرار الجسدي لمستحضر الغشاء خلال عملية التجفيف بعد عملية التغليف. من الممكن أيضاً لزيادة كثافة التغليف أن يسبب نتائج سوء التجفيف والذي يحول دون توليد تشققات أو تجاعيد في الغشاء المستحضر.

على العكس، إذا كانت القاعدة الحرة للسيلدينافيل ذات توزيع حجم للجزيئات حيث أن قطر 10 تكون 5 ميكرو ملي أو أقل، حيث أنه الممكن لقابلية الذوبان القاعدة الحرة للسلينافيل أن تزداد بسرعة والتي من الممكن أن تجعلها من الصعب تحقيق الغاية من الإختراع الحالي و ذلك عن طريق التشتت أو التعليق وو من الممكن لقاعدة الحرة للسيلدينافيل أن تتكتل. أيضا، يمكن أن تصبح أنماط الإمتصاص (على سبيل المثال، أقصى تركيز، زمن قمة التركيز) من السيلدينافيل بقاعدة حرة أصبح لا يمكن التنبؤ بها.

ويُفضل في طريقة هذا الإختراع أن يستخدم مذيب في محلول البوليمر الذي يتكون من الماء بنسبة 90% من الوزن أو أكثر ومن الأفضل أن تصل النسبة إلى 95% من الوزن أو أكثر، والأفضل من ذلك أن تكون 98% أو أكثر مما يمنع السيلدينافل بقاعدة حرة من الذوبان.

ويُقدّم هذا الإختراع طريقة تحضير غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة وتتضمن تشتيت السيلدينافل بقاعدة حرة في محلول ينتج عن إذابة بوليمر ومادة ملدنة في مذيب تصل فيه نسبة الماء إلى 90% من الوزن أو أكثر، ومن ثمّ تجفيف المحلول لتشكيل غشاء، وسيلدينافيل بقاعدة حرة ذات حجم توزيع

جُسَيمات التي تقابل فيها قطر الجسيمات 10 قياس 5 ميكرو ملي أو أكثر وقطر الجسيمات 90 قياس 80 ميكرو ملي أو أقل، حيث يستخدم البوليمر بكمية تصل من 20 إلى 45% من الوزن، وتستخدم المادة الملينة بكمية تتراوح من 4-20% من الوزن، وكمية السيلدينافل المستخدم تتراوح من 40-60% من الوزن بناءً على الوزن الإجمالي للغشاء المجفف.

ويفضل في هذا الإختراع أن تصل لزوجة البوليمر المستخدم في اعداد الغشاء إلى 15 سَنْتِي بواز أو أقل (يفضّل من 1 إلى 15 سَنْتِي بواز) عند قياسه داخل محلول مائي يحتوي على 2% من وزن البوليمر. وعندما تصل لزوجة البوليمر لهذا الحد يصبح من السهل اعداد الغشاء بالخصائص المرغوب فيها ويصبح أيضاً من السهل ذوبانه في الفم. ومن الأمثلة على البوليمر بلزوجة 15 سَنْتِي بواز أو أقل : بلولان، وهيدروكسي بروبيل السيليلوز بلزوجة منخفضة وهيدروكسي بروبيل ميثيل السيليلوز، الخ.

ولأجل زيادة قوة الغشاء لهذا الإختراع، يمكن استخدام كمية صغيرة من البوليمر بلزوجة 50 سَنْتِي بواز أو أكثر (يُفضّل من 50-100 سَنْتِي بواز) عند قياسه في محلول مائي يحتوي على بوليمار بنسبة 2% من وزن البوليمر مجتمعا مع البوليمر المذكور أعلاه والذي تصل لزوجته إلى 15 سَنْتِي بواز أو أقل. وفي هذه الحالة تصل لزوجة البوليمر إلى 50 سَنْتِي بواز أو أكثر وتستخدم بكمية بنسبة 20% من الوزن أو أقل، ويُفضّل 10% من الوزن أو أقل، والأفضل من ذلك ما نسبته 5% من الوزن أو أقل، أما أفضلهم ما نسبته 3% من الوزن أو أقل اعتماداً على الوزن الإجمال للغشاء بعد التجفيف. ومن الأمثلى على بوليمر بلزوجة تصل إلى 50 سَنْتِي بواز أو أكثر: صمغ زانثان، وألجينات بروبلين غليكول، وألجينات الصوديوم، وحمض الألجينك، وهيدروكسي بروبيل ميثل

السيلولوز، وهيدروكسي بروبيل السيلولوز، وصمغ غوار، وكاربوكسي ميثل السيليلوز، الخ.

ويحتوي البوليمر المستخدم في إعداد الغشاء لهذا الإختراع على بولولان، وهيدروكسي بروبيل سليلوز، وهيدروكسي بروبيل السليلوز الميثيل، وصمغ زانثان، وألجينات الصوديوم، وألجينات البروبيلين غليكول، وبوفيدون، و بولوكسامير، كحول البولي فينل، وحامض الألجنيك، كاراجاينان ، أكسيد البولي إيثين، وكربومر، وكاربوكسي ميثل سيليلوز الكالسيوم ، وكاربوكسي ميثل سيليلوز الصوديوم، وجيلاتين، وهيدروكسي ايثيل السيليلوز وخليط منها. ومن ضمنهم، يفضل البولولان وخليط البولولان، أما أفضلهم ألجينات بروبيلين غليكول وصمغ زانثان بما يتناسب مع استخدام سيلدينافيل بقاعدة حرة مكونا فعالاً.

ونظراً للزوجة ومحتوى البوليمر المستخدم ونظراً لغرض هذا الإختراع يفضل أن تصل لزوجة إعداد الفيلم من 4.000 إلى 8.000 سَنْتِي بواز ومن المفضا أكثر أن تصل من 5.000 إلى 8000 سَنْتِي بواز، أما أفضلهم أن تصل من 5.000 إلى 6000 سَنْتِي بواز.

قد يتكون الملدن في إعداد الغشاء لهذا الإختراع من الغليسرين، والسوربيتول، وبولي إيثين غليكول، وبروبيلين غليكول، وسترات ثلاثي إيثيل، أو خليط مما سبق.

ومن المفضل أن يحتوي إعداد الغشاء لهذا الإختراع أيضاً على مخفضات للتوتر السطحي و/أو عامل تشتيت. وفي الطريقة الواردة في هذا الإختراع، قد يضاف كلاً من مخفضات التوتر السطحي و/أو عامل التشتيت بفعالية وبالتالي يتم تشتيت سيلدينافيل بقاعدة حرة بين سلسلة البوليمر بانتظام مقارنة بمحلول التشتيت المعلق بسهولة وبما يضمن الاستقرار الفيزيائي للمكون الفعال في إعداد الغشاء. وهكذا، فإنه يمكن إستخدام مخفضات للتوتر السطحي و/أو عامل تشتيت لخفض

فصل وتكتل الطبقة بين جزيئات المُكَوِّنات الفعّالة والتي هي كاره للماء. ويفضل استخدام كلاً من مخفضات التوتر و/أو عامل التشتيت بكمية من 0.1 إلى 2% من الوزن بناء على الوزن الإجمالي لاعداد الشريط.

وتشمل أمثلة مخفضات التوتر السطحي أو/ و عامل التشتيت مما قد يُستخدم في هذا الإختراع على بولي سوربيت، وبولي أكسي إثيلين، وإيثرات الألكيل، وزيت الخروع البولي أوكسي إثيليني، واستيارات البولي أكسي إثيلين، ودوكسات الصوديوم، وسلفات لوريث الصوديوم، و استر سوربيتان، وخليط مما ذكر. ومن بينها بولي سوربيت ويعتبر أفضلهم لهدف هذا الإختراع وخاصةً لتفاعله مع العناصر الأخرى المستخدمة.

أثناء إعداد الغشاء يستخدم المذيب بكمية 0.7 إلى 4 أجزاء من الوزن ومن المفضل أن يكون 1.3 إلى 3.3 أجزاء من الوزن بناء على جزء واحد من وزن مكونات الغشاء المتبقية بعد التجفيف، آخذين بعين الإعتبار الجوانب المتعلقة بكثافة الغشاء بناءً على غلاف إعداد الغشاء، وسرعة التجفيف، ولزوجة إعداد الشريط.

وينتج عن هذا الإختراع أيضا غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة يحتوي على سيلدينافيل بقاعد حرة مشتت بانتظام في غشاء يحتوي على بولولان مثل بوليمر، ولسيلدينافيل بقاعدة حرة حجم توزيع جسيمات حيث يقابل فيه قطر الجسيم 10ملي أي ما نسبته 10% من التوزيع 8 ميكرو أو أكثر ويقابل قطر الجسيم 90 أي ما نسبته 90% من التوزيع 100 ميكرو ملي او أقل.

ومن المفضّل أن يحتوي غشاء سيلدينافيل على جليسيرين مادةً ملدنة. ومن المفضّل أن يحتوي الغشاء على مخفض للتوتر السطحي (من الأفضل أن يكون بولي سوربيت 80) و/أو عامل

تشتيت (من الأفضل دوكوسات الصوديوم).

تصل كثافة غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة وفقا للإختراع الحالي إلى 10 وحتى 200 ميكرو ومن ويفضل من 60 إلى 150 ميكرو ملي، ويفضل أن يتراوح بين 80 إلى 120 ميكرو ملي.

التأثيرات الإيجابية

وفقا لهذا الإختراع الذي يتعلق بطريقة تحضير غشاء يحتوي على كمية كبيرة من سيلدينافيل بقاعدة حرة مشتتة بانتظام فيه وبكثافة وحجم مناسبين وبمرونة تسهل التعامل مع استقلاليته وقابلية كسره. ويقدم الإختراع الحالي أيضاً غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة من خلا الطريقة.

أفضل طريقة

وسيتم فيما يلي ذكر أمثلة لهذا الإختراع بالتفصيل لغايات فهم أفضل لموضوع الإختراع. إلّا أن الأمثلة القائمة على هذا الأختراع قد تُعدَّل بطرق مختلفة، ومن الأفضل ألّا تُفسّر على أنا تحُد من مجال الإختراع. أعدّت الأمثلة القائمة على هذا الإختراع لغايات الفهم الأفضل للإختراع والموجهة للأشخاص ذوي المهارات العادية في التقنية.

<قياس الحجم وخصائص التغيّر اعتماداً على اختلاف السرعة المعتمدة في المجانسة>

أُجري إختبار تحضيري لتحليل حجم سيلديفنافل بقاعدة حرة وخصائصه في عمليات تحضير غشاء متعددة اعتمادة على (3000 أو 5000 دورة في الدقيقة) وبمجانس AGI وبأزمان مجانسة (0

و10 و30) ويتضمن اعداد الغشاء نفس المكونات الواردة في أمثلة جدول 6.

بدايةً، قيست أحجام جزيئات المواد الأولية لسيلدينافيل بقاعدة حرة قبل المجانسة بمادة موستيرايزر 2000 (مالفرين) بطريقة تعتمد الرطوبة وكانت النتائج كما في جدول 1. يتم إعادة الإجراءات المذكورة ثلاث مرات.

الجدول **1**

التَرْكيبَة	قطر 10 (ميكرو ملي)	قطر 90 (ميكرو ملي)
1 (المثال 1)	13.34	283.16
2 (المثال 2)	13.77	279.83
3 (المثال 3)	13.33	282.22

وتظهر نتائج تفاوت حجم الجسيمات بعد التجانس في الجدول 2.

الجدول **2**

الظروف		حجم الجسيمات (ميكرو ملي)		الخصائص
		قطر 10	قطر 90	
البداية		13.48	281.74	-
3000 دورة في	10 دقيقة (المثال 4)	10.23	115.56	تم ملاحظة الجُسَيمات بصرياً
	30 دقيقة	8.91	109.66	تم ملاحظة الجُسَيمات بصرياً

الدقيقة				
5000	10 دقيقة	8.59	85.99	تم ملاحظة الجُسَيمات نظرياً بصعوبة
دورة في الدقيقة	30 دقيقة (المثال 5)	8.06	67.80	لم تلاحظ أي جُسَيمات نظرياً

وخلال مرحلة إضافة ألجينات البروبيلن غليكول مرة أخرى ومجانسة الخليط تحت نفس الشروط في المثال 4 فإنّ حجم توزيع الجسيمات ذات الأقطار 10 و 90 أصبحت 10.83 ميكرو م و116.34 ميكرو م على التوالي (المثال 6).

<قياس تغيُّر الأحجام بالإعتماد على أوقات المجانسة>

يتم قياس تغيّر حجم جسيمات السيلدينافيل بقاعدة حرة اعتماداً على أزمان المجانسة تحت ظرف مقياس أكبر من الوارد في الإختبار السابق. تم تنفيذ المجانسة بإستخدام (IKA) بسرعة 5.000 دورة للدقيقة مع زيادة وقت المجانسة. يحتوي اعداد السيلدينافيل بقاعدة حرة والمستخدم في المجانسة على نفس مكونات الأمثلة الواردة في جدول 6. تظهر نتائج القياس في الجدول 3.

الجدول **3**

الظروف والعينات		حجم الجسيمات (ميكرو ملي)	
		قطر 10	قطر 90
البداية		13.48	281.74
مقياس مرتفع – 1 (المثال 8)	30 دقيقة	8.64	82.84
	60 دقيقة	8.34	78.21

	90 دقيقة	8.15	75.89
	120 دقيقة	7.99	71.17
مقياس مرتفع – 2 (المثال 9)	30 دقيقة	8.19	79.21
	60 دقيقة	7.96	74.23
	90 دقيقة	7.31	69.60
	120 دقيقة	7.55	68.14
مقياس مرتفع – 3 (المثال 10)	30 دقيقة	8.83	83.30
	60 دقيقة	8.35	76.49
	90 دقيقة	8.09	72.80
	120 دقيقة	7.99	71.69

<إعداد شريط ذات حجم جسيمات منخفضة>

من أجل إعداد الأغشية التي تحتوي على جزيئات السيلدينافيل بقاعدة حرة ذات حجم أصغر، وإعداد شريط ذات التركيبات المذكورة في المثال 8 المبين في الجدول 6 تخضع لتجانس باستخدام جهاز التجانس (IKA) في 10.000 دورة في الدقيقة لمدة ساعة واحدة. تظهر نتائج القياس في الجدول 4.

الجدول **4**

الظروف		حجم الجسيمات (ميكرو متر)			الخصائص
		قطر 10	قطر 50	قطر 90	
10.000	30 دقيقة	2.18	18.79	50.41	لم تلاحظ أي جُسَيمات. غشاء شبه شفاف

دورة في الدقيقة	(المثال 11)				
	60 دقيقة (المثال 12)	1.36	5.39	25.70	لم تلاحظ أي جُسَيمات. غشاء شبه شفاف تزداد الشفافية مقارنة بالمثال 11

على نحو ما ورد في جدول 4 وبعد مجانسة المحلول بسرعة 10.000 دورة في الدقيقة لمدة 30 و 60 دقيقة، فإنّ القيم الذرية للجسيمات ذات الأقطار 10/90 كانت 2.18/50.41 و 1.36/25.70 على التوالي والتي تناقصت بشكل ملاحظ مقارنة بالأحجام الناتجة بعد المجانسة بسعة 5.000 دورة في الثانية. وازدادت أيضاً شفافية الغشاء النهائية بتناقص حجم الجسيمات.

<تقييم الاستقرار اثناء إعداد الغشاء من حيث حجم الجسيمات>

ولاعداد غشاء فقد تم أخذ كل عينة على حدة من الجزء العلويّ والجزء السفلي في اعدادات الغشاء وتم قياس كل وحدة قياس لهذه العينات على حدة أيضاً وذلك لغايات مراقبة ما اذا كان الغشاء المعد مسبقا تسبب في فصل الطبقات أم لا ولتقييم خصائص الغشاء المعدّ. تظهر نتائجها في الجدول 5.

الجدول **5**

الوقت المستغرق	الخصائص	العينات		فرق الوزن بين الجزء العلوي/الجزء السفلي	
		المثال 4:	المثال 10:	المثال 4:	المثال 10:
اليوم الأول	فصل الطبقة	لا	لا	–	–
	الخصائص (غشاء)	تم ملاحظة الجُسَيمات على سطح الغشاء	لم يلاحظ وجود جُسَيمات على سطح الغشاء		
	وحدة الوزن	العلوي	99.8 ملي غرام	100.9 ملي غرام	0.3 ملي غرام
		سُفْلِيّ	100.1 ملي غرام	100.4 ملي غرام	
3 أيام	فصل الطبقة	لا	لا	–	–
	الخصائص (غشاء)	تم ملاحظة الجُسَيمات على سطح الغشاء	لم يلاحظ وجود جُسَيمات على سطح الغشاء		
	وحدة الوزن	العلوي	97.1 ملي غرام	101.4 ملي غرام	6.5 ملي غرام
		سُفْلِيّ	103.6 ملي غرام	101.2 ملي غرام	
7 أيام	فصل الطبقة	لا	لا	–	–
	الخصائص (غشاء)	تم ملاحظة الجُسَيمات على سطح الغشاء	لم يلاحظ وجود جُسَيمات على سطح الغشاء		
	وحدة الوزن	العلوي	93.3 ملي غرام	101.9 ملي غرام	13.5 ملي غرام

		سُفْلِيّ	106.8 ملي غرام	102.2 ملي غرام	

في الجدول 5، تشير الخصائص إلى الغشاء المحضر ووحدة الوزن التي تقاس بميليغرام لوحدة المساحة (9.99 سم^2) للغشاء المُعدّ.

وفي إعداد الغشاء في المثال 4 ،حيث كانت أحجام الجسيمات ذات الأقطار 10 و 90 ؛ 10.23 ميكرو مليو115.56 ميكرو ملي على التوالي، نتجَ استقرار ضعيف في المحلول في فصل الطبقات مع مرور الوقت. ولهذا السبب ارتفعت نسبة القسم السفلي المرتبط بالجزء العلويّ اثناء إعداد الغشاء مما أدّى إلى زيادة في وحدة القياس بعد التجفيف.

<تحضير غشاء السيلدينافيل بقاعدة حرة>

يتم إعداد الغشاء بناءً على الطريقة والتراكيب الموضحة في الجدول 6 المذكور لاحقاً.

المثالين 11 و12: يتم إضافة مادة مُلدنة ومادة مضافة وعامل تحلية ومخفضات للتوتر السطحي وعامل تشتيت إلى ماء نقي ومن ثم يتم تحليل هذه المواد أو تشتيتها بالتحريك وبالتالي تُضاف إلى السيلدينافيل بقاعدة حرة. ومن ثمّ أضيف (Ultra turrax T-25, IKA) وهي مادة تقوم على مجانسة المحلول، حيث أُضيفت بسرعة 10000 دورة في الدقيقة لمدة 30 و60 دقيقة على التوالي. وبعد ذلك أضيف بوليمر ونفس المادة المستخدمة لمجانسة المحلول مرة أخرى للحصول على محلول بوليمر يحتوي على سيلدينافيل بقاعدة حرة مشتت فيه. وأُضيفت نكهة إلى محلول البوليمر وحُرّك جيداً لخلطه. ومن ثمّ أُخضع تحضير الغشاء إلى التفريغ بواسطة مضخة تحت درجة حرارة

45 مئوية ومن ثم بُرّد إلى درجة حراة الغرفة ومن ثمّ غلّف بغشاء بالبولي إيثيلين بكثافة مناسبة. وجُفف التغليف بدرجة حراة 80 °مئوية للحصول على غشاءالسيلدينافيل بقاعدة حرة.

الأمثلة 5 و7 و8 و9 و10: يتم إضافة مادة مُلدنة ومادة مضافة وعامل تحلية ومخفضات للتوتر السطحي وعامل تشتيت إلى ماء نقي ومن ثم يتم تحليل هذه المواد أو تشتيتها بالتحريك وبالتالي تُضاف إلى السيلدينافيل بقاعدة حرة. ومن ثمّ أضيف (Ultra turrax T-25, IKA) وهي مادة تقوم على مجانسة المحلول، حيث أُضيفت بسرعة 5000 دورة في الدقيقة لمدة 30 دقيقة. وبعد ذلك أضيف بوليمر ونفس المادة المستخدمة لمجانسة المحلول مرة أخرى للحصول على محلول بوليمر يحتوي على سيلدينافيل بقاعدة حرة مشتت فيه. ومن ثمّ أعيدت خطوات المثال 11 للحصول علىتركيبة غشاء السيلدينافيل بقاعدة حرة.

المثالين 4 و6: يتم إضافة مادة مُلدنة ومادة مضافة وعامل تحلية ومخفضات للتوتر السطحي وعامل تشتيت إلى ماء نقي ومن ثم يتم تحليل هذه المواد أو تشتيتها بالتحريك وبالتالي تُضاف إلى السيلدينافيل بقاعدة حرة. ومن ثمّ أضيف (Ultra turrax T-25, IKA) وهي مادة تقوم على مجانسة المحلول، حيث أُضيفت بسرعة 3,000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقيقة. وبعد ذلك أضيف بوليمر ونفس المادة المستخدمة لمجانسة المحلول مرة أخرى للحصول على محلول بوليمر يحتوي على سيلدينافيل بقاعدة حرة مشتت فيه. ومن ثمّ أعيدت خطوات المثال 11 للحصول علىتركيبة غشاء السيلدينافيل بقاعدة حرة.

الأمثلة 1 و2 و3: يتم إضافة مادة مُلدنة ومادة مضافة وعامل تحلية ومخفضات للتوتر السطحي وعامل تشتيت إلى ماء نقي ومن ثم يتم تحليل هذه المواد أو تشتيتها بالتحريك وبالتالي

تُضاف إلى السيلدينافيل بقاعدة حرة. بعد ذلك، حُرّك الناتج لمدة معينة من الوقت وأضيف إليه بوليمر ومن ثم حُرّك مرة أخرى. ومن ثمّ أعيدت خطوات المثال 11 للحصول علىتركيبة غشاء السيلدينافيل بقاعدة حرة.

الجدول 6

المكونات الفعالة		المثال (وحدة: نسبة الوزن)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
القطر 10 (ميكرو متر) القطر 90 (ميكرو متر)		13.34 283.16	13.77 279.83	13.33 282.22	10.23 115.56	8.06 67.80	10.83 116.34	10.74 69.99	7.99 71.17	7.55 68.14	7.99 71.69	2.18 50.41	1.36 25.70
API	Sildenafil	23.54	15.79	21.93	23.15	23.26	24.39	15.48	14.94	15.01	15.15	15.01	15.15
بوليمر	Pullulan	7.06	3.30	5.26	6.48	6.05	6.34	9.29	9.34	9.31	9.25	9.31	9.25
	Propylene glycol alginate	-	1.26	0.88	-	-	0.49	0.62	0.66	0.68	0.69	0.68	0.69
	Xanthan gum	0.04	0.08	0.07	0.07	0.05	0.04	0.06	0.06	0.02	0.01	0.02	0.01
مادة مُلدِّنة	Glycerin	1.88	1.26	2.19	1.39	0.47	3.42	2.79	3.88	3.10	2.01	3.10	2.01
	Sorbitol	1.13	1.26	1.79	0.93	0.47	-	-	-	0.98	-	0.98	-
	Polyethylene glycol	-	0.63	1.32	-	-	-	-	-	2.05	-	2.05	-
	Propylene glycol	-	-	-	1.39	2.79	-	-	-	-	3.23	-	3.23
مادة مضافة	Titanium dioxide	-	0.05	-	0.57	0.55	0.71	-	-	-	-	-	-
عامل تحلية	Sodium saccharin	0.04	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07
	Sucralose	0.04	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
مخفضات التوتر السطحي / عامل تثبيت	Polysorbate 80	0.04	0.05	0.07	0.35	0.35	0.37	0.46	0.27	0.30	0.40	0.30	0.40
	Docusate sodium	0.04	0.05	0.07	0.07	0.07	0.07	0.16	0.02	0.14	0.25	0.14	0.25
نكهة		0.08	0.05	0.07	0.08	0.07	0.08	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
ماء		to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100

وتم قياس كل من محلول اعداد الغشاء والأغشية في الأمثلة 1 إلى 12 لهذه الخصائص، ويوضح الجدول 7 نتائج هذا القياس. وقيّمت الأغشية وفقاً لطعمها ومدى تقبلها، ويوضح الجدول 8 نتائج هذا التقييم. ولهذا الإختبار أُخضع 10 أشخاص لتذوق كل عينة من الأغشية على حدة حتى ذوبانها في أفواههم لمدة دقيقة قبل بصقعها. وبعد تذوق كل عينة واختبار مدى تقبلها، كان على كل من خضع للاختبار أن يغسل فمه بالماء. واستغرق الإختبار 30 دقيقة موزعة على فترات بين العينات.

واعتمد تقييم كل عينة من 1إلى 4 معايير، حيث يمثل الرقم 1 الطعم السئ جدا وشعور سيء عند التذوق، ويمثل الرقم 2 طعماً سيئا وشعور سيء أيضا عند التذوق أما الرقم 3 فيمثل طعما معتدلا ولكن بشعور سيء عند التذوق أما 4 فيمثل طعما جيداً جداً، ويوضح الجدول 8 مجموع هذه المعايير.

الجدول 7

	المثال											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
لزوجة محلول صنع الغشاء (سنتي بواز)	8500 - 900	8000 - 8500	8000 - 8500	8000 - 8500	7500 - 8000	8000 - 8500	7000 - 7500	5500 - 6000	5000 - 5500	5000 - 5500	5000 - 5500	5000 - 5500
ثبات تشتيت محلول صنع الغشاء	فصل الطبقة	فصل الطبقة	فصل الطبقة	تكتل بطيء للجسيمات	جيدة	فصل الطبقة	جيدة	جيدة	جيدة	جيدة	جيدة	جيدة
خواص الغشاء	غير مرنة / تكتل جزئي	تجعد / خشن	غير مرنة / تكتل جزئي	تجعد / خشن	تجعد / خشن	تجعد / غير مرنة/ تشتت بطيء	مرنة جداً / تشتت سريع	مرنة / تشتت سريع	مرنة جداً / تشتت سريع	مرنة جداً / تشتت سريع	مرنة جداً / تشتت سريع	مرنة جداً / تشتت سريع
النتائج	غير مقبول	غير مقبول	غير مقبول	غير مقبول	غير مقبول	غير مقبول	جيدة جداً	جيدة جداً	جيدة جداً	جيدة جداً	جيدة جداً	جيدة جداً

الجدول 8

الفحص	المثال											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
الطعم	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	13	11
الإحساس بالمرارة	12	12	11	25	40	22	40	40	40	40	40	40

وكما تبين في الجدول 7 فإنّ وزن محلول اعداد الغشاء يساوي الوزن في الأمثلة5 و7 و8 و9 و10 وهو ليس فقط ذو لزوجة منخفضة وإنما أيضا مشتت جيد لاستقرار

جزيئات سيلدينافيل بقاعدة حرة المشتتة وليس المذابة، فضلاً عن كونه ذا مرونة في إنتاج محلول مستقر يسهل التعامل معه من غير الممكن كسره، وحيث أنه سريع الذوبان فمن المناسب تناوله عن طريق الفم أيضاً. وعلاوة على ذلك، وكما هو ظاهر من الجدول 8،لمستحضرات الغشاء حجم جسيمات مماثلة كما هو ظاهر في الأمثلة 5 و7 و8 و9 و10 تخضع لتقييم الدرجات العالية المستحسنة في الطعم وفي طعم الشعور بالمرارة في الفم.

عناصر الحماية:

1. طريقة لإعداد غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة، يشتمل على:

تجفيف محلول بوليمر التي يكون فيها سيلدينافيل بقاعدة حرة عبارة عن مُكَوِّن فعّال يتشتت.

2. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث أن السيلدينافيل بقاعدة حرة ذات حجم توزيع جُسَيمات ويبلغ قطر الجُسَيمات 10% من التوزيع 8 ميكرو ملي أو أكثر وقطر جُسَيمات 90% التوزيع الذي يبلغ 100 ميكرو ملي أو أقل.

3. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث أن السيلدينافيل بقاعدة حرة ذات حجم توزيع جُسَيمات التي فيه قطر 10 عبارة عن 5 ميكرو م أو أكثر وقطر 90 عبارة عن 80 ميكرو م أو أقل.

4. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يشتمل المُذِيب المستخدم في محلول البوليمر على ماء بكمية من 90 من نسبة الوزن أو أكثر منه بحيث يمنع السيلدينافيل بقاعدة حرة من أن يتم ذوبانه.

5. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث يشتمل المُذِيب المستخدم في محلول البوليمر على ماء بكمية من 95 من نسبة الوزن أو أكثر منه بحيث يمنع السيلدينافيل بقاعدة حرة من أن يتم

ذوبانه.

6. طريقة لإعداد غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة، يشتمل على:

تشتيت السيلدينافيل ذات قاعدة حرة في محلول يتم الحصول عليه من ذوبان البوليمر ومادة مُلَدِّنة في مذيب يشتمل على 90% من نسبة الوزن أو أكثر من الماء وتجفيف محلول ليشكل غشاء مُجفف أو السيلدينافيل بقاعدة حرة ذات قطر حجم جُسَيمات التي فيه قطر 10 عبارة عن 5 ميكرو ملي أو أكثر وقطر 90 من 80 ميكرو ملي أو أقل،

حيث يتم استخدام البوليمر بكمية من 20% إلى 45% من نسبة الوزن، ويتم استخدام مادة مُلَدِّنة بكمية من 4% إلى 20% من نسبة الوزن، ويتم استخدام السيلدينافيل ذات قاعدة حرة بكمية من 40% إلى 60% على أساس الوزن الإجمالي من الغشاء المُجفف.

7. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 6، حيث يكون للبوليمر لزُوجَة من 15 سَنْتِي بواز أو أقل عندما يتم قياسها في محلول مائي يحتوي على نسبة 2% من وزن البوليمر.

8. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث أن البوليمر عبارة عن مزيج من بوليمر ذات لزوجة من 15 سَنْتِي بواز أو أقل وبوليمر ذات لزُوجَة من 50 سَنْتِي بواز أو أكثر، حيث يتم قياس كل اللزوجة في محلول مائي يحتوي على 2% من الوزن لكل بوليمر.

9. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث يشتمل البوليمر على البولولان وألجينات بروبيلين غليكول وصمغ زنتان.

10. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 6، حيث يشتمل المحلول كذلك على مخفضات للتوتر السطحي أو عامل تشتيت أو مزيج منهم.

11. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 6، حيث يشتمل البوليمر على البولولان.

12. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 6، حيث يستخدم مُذِيب بكمية أجزاء من 1.3 إلى 3.3 من الوزن بالإستناد على جزء من وزن مُكَوِّنات الغشاء المتبقية بعد التجفيف.

13. غشاء السيلدينافيل ذات قاعدة حرة يشتمل على سيلدينافيل بقاعدة حرة ذات تشتت منتظم في غشاء يحتوي على بولولان على أنها بوليمر، وسيلدينافيل بقاعدة حرة ذات حجم توزيع جُسَيمات التي تقابل فيها قطر الجسيمات 10 نسبة 10% من التوزيع 8 ميكرو ملي أو أكثر وقطر جسيمات 90 تُقابل نسبة 90% من التوزيع 100 ميكرو ملي أو أقل.

14. غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث تشتمل على الغليسرين كمادة مُلَدِّنة.

15. غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة وفقاً لعنصر الحماية 14، يشتمل كذلك على مخفضات للتوتر السطحي أو عامل تشتيت أو مزيج منهم.

16. غشاء سيلدينافيل بقاعدة حرة وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يشتمل البوليمر على البولولان وألجينات بروبيلين غليكول وصمغ زنتان.