



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35042 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/28; A61K 9/48; A61K 47/48; A61K 31/20**
- (43) Date de publication : **03.04.2014**

-
- (21) N° Dépôt : **36333**
- (22) Date de Dépôt : **10.10.2013**
- (30) Données de Priorité : **23.03.2011 KR 10-2011-0025940 ; 29.04.2011 KR 10-2011-0041168**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2012/002134 23.03.2012**
- (71) Demandeur(s) : **HANMI PHARM. CO., LTD., #893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si Gyeonggi-do 445-910 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Yong Il ; YOON, Eun Jin ; IM, Ho Taek ; SHIN, Yoon Sub ; PARK, Jae Hyun ; WOO, Jong Soo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION COMPLEXE ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE CONTENANT DES ESTERS D'ACIDES GRAS OMÉGA-3 ET UN INHIBITEUR DE LA HMG-COA RÉDUCTASE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition complexe administrable par voie orale et contenant des esters d'acides gras oméga-3 et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. Ladite composition agit efficacement pour entraîner une hausse du taux sérique de HDL tout en réduisant les taux sériques de LDL et de TG. Elle peut ainsi être utilisée dans le cadre du traitement de l'hyperlipidémie du fait de sa bonne vitesse de dissolution et de sa stabilité en stockage, puisqu'elle ne montre aucune tendance à une libération retardée même après 6 mois de vieillissement accéléré.

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية معقد فموية تشتمل على إسترات حمض دهني أوميغا-3 ومثبط إنزيم الرديكتاز HMG- CoA، والتي يمكنها أن ترفع بشكل فعال مستوى مصد HDL بينما تخفض مستويات مستوى مصد LDL و TG والتي يمكن أن يتم استخدامها لعلاج فرط شحوم الدم نتيجة معدل ذوبانها الدوائي الجيد وثبات تخزينها وعدم إظهارها لسلوك متأخر المفعول حتى بعد 6 شهور من التخزين المتعجل.

01 AVR 2014.

تركيبة معقد فموية تشتمل على إستر حمض دهني أوميغا -3 ومثبط إنزيم

الريدكتاز HMG-COA

Oral Complex Composition Comprising Omega-3 FATTY Acid Ester and

HMG-COA Reductase Inhibitor

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة معقد فموية تشتمل على إسترات حمض دهني أوميغا -3 ومثبط إنزيم الريدكتاز HMG- CoA.

تعد الزيوت البحرية، والمُشار إليها على نحو شائع بزيوت الأسماك، المصادر الرئيسية للأحماض الدهنية أوميغا -3، أي، حمض إيكوسابينتائينويك (EPA) وحمض دوكوساهيكسانويك (DHA)، والذي تُعدل تأييض الدهون. يمكن للأحماض الدهنية أوميغا -3، والتي ليس لها آثار جانبية عكسية، زيادة كوليستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) في المصل بينما يقلل ترائي جليسيريدات (TG) في المصل، وضغط الدم الانقباضي والانبساطي، معدل القلب، وتنشيط معقد الشحوم الفوسفورية-VII في عامل تجلط الدم.

تعد عقاقير أحماض الدهنية أوميغا -3 المتاحة حالياً إسترات إيثيل حمض دهني أوميغا -3 () والمُشار إليه فيما يلي بـ "إسترات حمض دهني أوميغا -3"، وتركيز معالج بالإستر من الإيثيل من الأحماض الدهنية أوميغا -3، مثل، الأحماض الدهنية المحتوية على العديد من مناطق عدم التشبع من زيوت الأسماك المحتوية على DHA و EPA، والتي يتم بيعها تحت الاسم التجاري OMACOR®. تتم عادةً صياغة إسترات الحمض الدهني أوميغا -3 في شكل كبسولات مثل

كبسولات الجيلاتين، كما هو مكتشف في براءات الاختراع الأمريكية أرقام 5، 502، 077، و5، 656، 667 و5، 698، 594.

بجانب منتجات التخمر الطبيعية، الميفاستاتين ولوفاستاتين (MEVACOR؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 4، 231، 938)، توجد أنواع مختلفة من مثبطات إنزيم الريديكتاز HMG-CoA المخلقة وشبه المخلقة بما فيها سيمفاستاتين (ZOCOR®؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 4، 444، 784)، ملح صوديوم البرافاستاتين (PRAVACHOL®؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 4، 346، 227)، ملح صوديوم فلوفاستاتين (LESCOL®؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 5، 354، 772)، ملح كالسيوم أتورفاستاتين (LIPITOR®؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 5، 273، 995)، ملح صوديوم سريفاستاتين (المعروف أيضاً بريفاستاتين؛ انظر البراءة الأمريكية رقم 5، 177، 080)، ملح كالسيوم رسيوفاستاتين (CRESTOR®؛ انظر البراءة الكورية رقم 105431) وملح كالسيوم بيتافاستاتين (LIVARO®؛ انظر البراءة الكورية رقم 101149). تحتوي مثبطات إنزيم الريديكتاز HMG-CoA هذه على 3-هيدروكسي لاكتونات أو أحماض داي هيدروكسي مفتوحة الحلقة مناظرة، والتي ما يُشار إليها في الغالب بـ"مركبات ستاتين". تم عادةً استخدام مركبات ستاتين للعلاج للحفاظ على مستويات الكوليستيرول في المدى المعتاد. يمكن أن تثبط مركبات الستاتين إنزيم الريديكتاز HMG-CoA والتي تنظم تخليق الكوليستيرول وبذلك يبطئ إنتاج الكوليستيرول، أو يمكن أن يقلل مصّل كوليستيرول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) بواسطة الزيادة المتحكم فيها لمستقبلات LDL في الكبد. بالتالي، تتمثل الوظيفة الأساسية لمركبات الستاتين في إنقاص كوليستيرول LDL. يُعرف عن مركبات الستاتين أنها تقلل من مخاطر مرض القلب التاجي بنسبة الثلث، ولكن تأثيراتها لا تزال محدودة على TG ومصل HDL.

يظهر المرضي بفرط الكوليسترول في الدم واختلال دهون الدم المختلط مستويات مرتفعة من LDL و TG . ومن المميز استخدام توليفة صيدلانية من إسترات الحمض الدهني أوميجا -3 ومركبات الستاتين لأنه يمكن استخدامها في علاج المستويات المرتفعة من كل من LDL و TG .

5 بالتالي، يمكن أن يكون تطوير توليفة صيدلانية من إسترات الحمض الدهني أوميجا -3 ومركبات الستاتين مفيداً في علاج فرط دهون الدم بواسطة زيادة مصد HDL وتقليل مستويات LDL و TG . من ثم، تم القيام بالكثير من البحث على الصيغة المشتركة من إسترات الحمض الدهني أوميجا -3 . على سبيل المثال، كشف طلب البراءة الأمريكية رقم 0212411/2007 عن توليفات مشتركة من OMACOR® بعمل، في شكل متتابع، تغليف حاجز بوليمري، وتغليف دوائي وتغليف علوي. تشمل أمثلة المكونات الصيدلانية الفعالة التي يمكن استخدامها للتغليف سيمفاستاتين، فينوفبرات، 10 برفاستاتين، برويرانولول، إينالبريل وبريوجيلتازون.

تكشف طلبات البراءات الكورية أرقام 0038553-2007، و 0108945-2007 و 2009-0086078 عن تركيبات صيدلانية للخلط المباشر لإسترات الحمض الدهني أوميجا -3 مع مركبات الستاتين، مع ذلك لا يمكن ضمان الثبات الدوائي الخاص بها عند خلطها بشكل مباشر. أيضاً، يتعلق طلبا البراءتين الكوريتين 0108945-2007 و 0083715-2007 بتركيبات 15 صيدلانية تشتمل على مركبات الستاتين أو كبسولة دقيقة منها. تتم صياغة التركيبات في صورة كبسولة طرية، مخلوطة بزيت الحمض الدهني أوميجا -3 والتي تتسبب في تأخر مفعول الستاتين، بحيث يكون معدل ذوبان الستاتين أبطأ بكثير من ذلك الخاص بعقاقير الستاتين المتاحة تجارياً.

حالياً، لا يوجد عقار تركيبية معقد يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3 ومثبط إنزيم الرديكتاز HMG- CoA متاح له نفس معدل الذوبان للسنتين كما عقاير السنتين التجارية. بذلك، طرأت الحاجة إلى تطوير تركيبية معقد تشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3 ومثبط إنزيم الرديكتاز HMG- CoA والتي تكون ثابتة صيدلانياً، لها نفس معدل الذوبان والفعالية مثل عقاير السنتين التجارية؛ ولا تظهر سلوك متأخر المفعول حتى بعد التخزين طويل الأجل. 5

الوصف العام للاختراع

وفقاً لذلك، يهدف الاختراع الحالي إلى توفير تركيبية معقد فموية تشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3 ورسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، والذي يظهر معدل إطلاق رسيوفاستاتين محسن ولا يظهر سلوك متأخر المفعول حتى بعد التخزين طويل الأجل.

10 يتمثل هدف آخر من الاختراع الحالي إلى توفير طريقة لتحضير تركيبية معقد فموية.

وفقاً لأحد سمات الاختراع الحالي، يتم توفير تركيبية معقد فموية، تشتمل على: (أ) قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3؛ (ب) طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آلفة للماء؛ و(ج) طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشتمل على (1) رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و(2)

15 كحول بولي فينيل (PVA)، أو بوليمر مشترك مطعم كحول بولي فينيل- بولي إيثيلين جليكول (PVA-PEG)، أو خليط من ذلك.

وفقاً لهدف آخر من الاختراع الحالي، يتم توفير طريقة لتحضير تركيبية معقد فموية، تشتمل على خطوات: (1) تحضير قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3؛ (2) تكوين طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آلفة للماء؛

و(3) تكوين طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشمل على (1) رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و(2) بوليمر مشترك مطعم بـPVA ، أو PVA-PEG ، أو خليط منه.

شرح مختصر للرسومات

5 ستتضح الأهداف والسمات أعلاه وأخرى للاختراع الحالي من الوصف التالي للاختراع، عند مناقشته فيما يتصل بالرسومات المصاحبة، والتي تظهر على التوالي:

الشكل رقم 1: أزمنة التفتت للكبسولات التي تم الحصول عليها في الأمثلة المقارنة 1، 3 والأمثلة من 1 إلى 7؛

الشكل رقم 2: أزمنة التفتت للكبسولات حسب كمية إيثيل السليلوز في الكبسولات التي تم الحصول عليها في المثال المقارن 3 والأمثلة من 1 إلى 7؛ 10

الشكل رقم 3: التغير في محتوى الماء بالكبسولات التي تم الحصول عليها في الأمثلة المقارنة 1، 3 والأمثلة من 1 إلى 7؛ و

الشكل رقم 4: التغير في معدلات ذوبان الرسيوفاستاتين في الكبسولات التي تم الحصول عليها في الأمثلة المقارنة 2، 4، 5 والأمثلة من 8 إلى 12.

الوصف التفصيلي

تتسم تركيبة المعقد الفموية المبتكرة بالاشتغال على: (أ) قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3؛ (ب) طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آلفة للماء؛ و(ج) طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشتمل على مكونات (1) رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و(2) بوليمر مشترك مطعم بـ PVA ، أو PVA-PEG ، أو خليط منه.

5

فيما يلي من الطلب، يتم وصف المكونات المحتواة في تركيبة المعقد الفموية للاختراع الحالي تفصيلاً.

قلب كبسولة طري

يشتمل قلب الكبسولة الطري لتركيبه المعقد للاختراع الحالي على إسترات الحمض الدهني أوميغا 3- كالمكون الصيدلاني الفعال الأول.

10

في أحد نماذج الاختراع الحالي، يمكن أن تشتمل إسترات الحمض الدهني أوميغا 3- على إسترات إيثيل EPA و DHA بكمية 80% بالوزن أو أكثر، بشكل مفضل 40% بالوزن على الأقل من إستر إيثيل EPA و 34% بالوزن على الأقل من إستر إيثيل DHA . بشكل مفضل، يمكن أن تشتمل إسترات الحمض الدهني أوميغا 3- على إستر إيثيل للحمض الدهني أوميغا 3- بكمية 90% بالوزن أو أكثر.

15

تتراوح كمية إسترات الحمض الدهني أوميغا 3- الموجودة في قلب الكبسولة الطري من 100 مجم إلى 2000 مجم.

في نموذج مفضل للاختراع الحالي، يمكن أن تتراوح كمية إسترات الحمض الدهني أوميغا -3 من 70% إلى 95% بالوزن، حسب الوزن الكلي لقلب الكبسولة الطري، لكنه لا يقتصر على ذلك. أيضاً، يمكن أن يتم تحضير قلب الكبسولة الطري بطريقة تقليدية لتصنيع الكبسولات الطرية باستخدام مواد معادة للكبسولات الطرية، مثل، كبسولات الجيلاتين.

5 طبقة تغليف أولى

في تركيبة المعقد الفموية للاختراع الحالي، تشتمل طبقة التغليف الأولى على مادة تغليف غير آلفة للماء تغلف قلب الكبسولة الطري لمنع التغير في محتوى الماء داخل قلب الكبسولة الطري من التأثير على معدل ذوبان طبقة التغليف الثانية المحتوية على رسيوفاستاتين وزيادة المواد المرتبطة. عندما يتم تغليف الرسيوفاستاتين مباشرةً على قلب الكبسولة الطري المشتمل على إستر الحمض الدهني أوميغا -3، من ثم يمكن أن يؤثر محتوى الكبسولة من الماء في محتوى الرسيوفاستاتين، ويقلل من معدل ذوبانه وزيادة المواد المرتبطة الخاصة به. في الاختراع الحالي، مع ذلك، يتم استخدام طبقة التغليف الأولى المشتملة على مادة تغليف غير آلفة للماء بين قلب الكبسولة الطري المحتوي على إستر الحمض الدهني أوميغا -3 وطبقة التغليف الثانية المحتوية على الرسيوفاستاتين، مما يقلص أثر محتوى الماء وكذلك المخاطر المحتملة الأخرى.

15 يمكن أن تشمل أمثلة مادة التغليف غير الآلفة للماء بوليمرات مشتركة من أسيتات السليلوز، أسيتات البولي فينيل، إيثيل السليلوز، وحمض (ميث) أكريليك، أي، Eudragit®، بشكل مفضل إيثيل السليلوز. يمكن أن تتراوح كمية مادة التغليف غير الآلفة للماء المستخدمة، حسب الكمية الكلية من طبقة التغليف الأولى، من 15% إلى 75% بالوزن، بشكل مفضل من 16% إلى 75% بالوزن، بشكل مفضل أكثر من 16% إلى 72% بالوزن.

في حال كانت كمية مادة التغليف غير الآلفة للماء المستخدمة أقل من 15% بالوزن، يصبح التغيير في محتوى الماء أكبر، مما يتسبب في تدهور الثبات التخزيني بواسطة تقليل محتوى الرسيوفاستاتين ومعدل الذوبان وكذلك زيادة المواد المرتبطة.

5 يمكن أن تشمل أيضاً طبقة التغليف الأولى على مواد تغليف تقليدية مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز (HPMC) وهيدروكسيل بروبيل سليلوز (HPC)، والتي يتم عادةً استخدامها في المجال الصيدلاني.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تشمل أيضاً طبقة التغليف الأولى على مواد إضافة مقبولة صيدلانياً أخرى مثل المواد المفتتة، المخففات، المثبتات، المواد الرابطة، والمواد المعدلة للتزليق إلى المدى التي لا تؤثر فيه تلك المواد بشكل سلبي على معدل تفتت الكبسولة.

10 يمكن أن يتم تحضير طبقة التغليف الأولى بإذابة أو تشتت مادة التغليف غير الآلفة للماء في الماء، الإيثانول، أو خليط منه، بشكل مفضل في مذيب مختلط، للحصول على محلول تغليف وبعد ذلك وضع المحلول على سطح قلب الكبسولة الطري.

يمكن أن يتم تغليف طبقة التغليف الأولى على قلب الكبسولة الطري بكمية جزئين بالوزن أو أكثر، بشكل مفضل من 4 إلى 10 أجزاء بالوزن، على أساس 100 جزء بالوزن من قلب الكبسولة الطري.

15

(ج) طبقة التغليف الثانية

في تركيبية المعقد الفموية للاختراع الحالي، تشتمل طبقة التغليف الثانية على المكونات: (1) رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كما المكون الصيدلاني النشط الثاني، و(2) بوليمر مشترك مطعم بـPVA، أو PVA-PEG، أو خليط منه، كمادة تغليف، مما يسمح بالإطلاق السريع لرسيفاستاتين عند ذوبانه ويمنع أيضاً تأخر مفعول الرسيوفاستاتين بعد تخزينه.

5 يمكن أن يتم تحضير طبقة التغليف الثانية بإذابة أو تشتت المواد الفعالة المذكورة (1) و(2) في الماء، الإيثانول، أو خليط منه، بشكل مفضل في مذيب مختلط، للحصول على محلول تغليف، متبوع بوضع المحلول على سطح طبقة التغليف الأولى.

تتراوح كمية المكون الفعال (1) المستخدمة في طبقة التغليف الثانية من 1 مجم إلى 50 مجم، وكمية المكون الفعال (2) المستخدمة من 25% إلى 85% بالوزن، بشكل مفضل من 25% إلى 80% بالوزن، حسب الكمية الكلية لطبقة التغليف الثانية. 10

يمكن أن تشتمل طبقة التغليف الثانية أيضاً على HPMC، بولي فنيل بيروليديون (PVP)، أو خليط منها، ويمكن أن يشتمل أيضاً على مواد إضافة مقبولة صيدلانياً أخرى مثل المثبتات القلوية، إذا استلزم الأمر.

يمكن أن يتم تغليف طبقة التغليف الثانية على طبقة التغليف الأولى بكمية 3 إلى 30 جزء بالوزن، بشكل مفضل من 5 إلى 20 جزء بالوزن، على أساس 100 جزء بالوزن من قلب الكبسولة الطري. 15

يوفر أيضاً الاختراع الحالي طريقة لتحضير تركيبية المعقد الفموية للاختراع الحالي، تشتمل على خطوات: (1) تحضير قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3؛ (2) تكوين طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آفة للماء؛ و(3) تكوين طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشتمل على المكونات

(1) رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و(2) بوليمر مشترك مطعم بـPVA ، أو PVA-PEG ، أو خليط منه.

تحديداً، يمكن أن تشمل طريقة تحضير تركيبة المعقد الفموية للاختراع الحالي على الخطوات:

(1) تحضير قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا 3 بطريقة تقليدية

لتصنيع الكبسولات الطرية؛ (2) تكوين طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري بإذابة مادة 5

تغليف غير آلفة للماء في مذيب مناسب للتغليف الحاجز، أي، في خليط من الإيثانول والماء،

وضع محلول التغليف على قلب الكبسولة الطري، وبعد ذلك تجفيف المحلول؛ و(3) تكوين طبقة

تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى بإذابة المكونات (1) و(2) مع مثبتات قلبية

و/أو مواد إضافة مقبولة صيدلانياً أخرى في مذيب مناسب، أي في خليط من الإيثانول والماء،

10 وضع محلول التغليف على سطح طبقة التغليف الأولى، وبعد ذلك تجفيف المحلول.

يمكن أن تتم صياغة تركيبة المعقد للاختراع الحالي في شكل كبسولة، ويمكن إعطاؤها فمويًا.

يمكن أن تظهر تركيبة المعقد الفموية للاختراع الحالي معدل إطلاق للرسيفاستاتين أو ملحه

المقبول صيدلانياً بمقدار 80% أو أكثر في محلول منظم حجمه 0.05 مولار من الستيرات في

خلال 30 دقيقة، بشكل مفضل في 10 دقائق؛ ولا يظهر تأخر للمفعول بعد فترة تخزين تصل 6

15 أشهر في 40°م تحت ظروف رطوبة نسبية (RH) تصل 75%. تبين نتائج الاختبار أعلاه معدل

ذوبان جيد وثبات تخزيني ومن ثم، يمكن استخدام صور مركبة.

تحتوي تركيبة المعقد للاختراع الحالي على إسترات الحمض الدهني أوميغا 3 ورسيفاستاتين،

كمكونات صيدلانية فعالة، والتي يمكنها زيادة مستويات مصل HDL بينما تقلل مستويات كل من

LDL و TG . بالتالي، يمكن أن يتم استخدامها للوقاية بشكل فعال من أو علاج ارتفاع نسبة

الجليسيريدات الثلاثية في الدم، ارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم، أمراض الشريان التاجي القلبية (CAHD)، واختلال نسبة الدهون في الدم، ومستويات مصلى كوليسترول LDL، ويمكن أن يتم استخدامها للوقاية من أو علاج الأمراض القلبية الوعائية كذلك.

أمثلة

5 يتم توفير الأمثلة التالية لتوضيح النماذج المفضلة للاختراع الحالي، ولا تهدف إلى تحديد مجال الاختراع الحالي.

تحضير قلب الكبسولة الطرية

المثال المقارن 1: كبسولة طرية تشتمل على إستر الحمض الدهني أوميغا -3

تم تحضير كبسولة طرية مع زيوت 1000 مجم من إستر الحمض الدهني أوميغا -3 باستخدام طريقة تقليدية لتصنيع كبسولة جيلاتين طرية.

10

المثال المقارن 2: كبسولة طرية تشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا -3 والرسیوفاستاتين

تم تحضير كبسولة طرية بتكرار إجراءات المثال المقارن 1، عدا استخدام خليط متجانس من زيوت 1000 مجم من إستر الحمض الدهني أوميغا -3 و 10 مجم من الرسیوفاستاتين.

التغليف الأول

15 المثال المقارن 3: كبسولة طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا -3 مع تغليف حاجز تقليدي

وفقاً للمكونات الموصوفة في الجدول 1، تمت إضافة هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز (HPMC)

(PEG 6000, Sanyo Chemical و بولي إيثيلين جليكول 2910, Shinetsu Co. Ltd., Japan)

Industries, Ltd., Japan) و بولي فينيل بيروليدون (PVP K-30, BASF SE, Germany) إلى خليط

من الإيثانول والماء، ثم خلطه للحصول على محلول تغليف.

تم التغليف بمحلول التغليف على سطح قلب الكبسولة الطري الذي تم تحضيره في المثال المقارن 1 باستخدام وسيلة تغليف (SFC-30, SEJONG Co., Ltd.)، حيث كانت درجة حرارة هواء الإمداد 45°م وتم ضبط درجة حرارة المنتج إلى 30°م. تم تجفيف المنتج لمدة 30 دقيقة لإزالة المذيب المتبقي بحيث تم الحصول على كبسولة طرية مع تغليف حاجز.

5 الأمثلة من 1 إلى 7: كبسولة طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا 3- مع تغليف حاجز غير آلف للماء

وفقاً للمكونات الموصوفة في الجدول 1، تم تحضير كبسولة طرية بتغليف حاجز غير آلف للماء من خلال تكرار إجراءات المثال المقارن 3، عدا إضافة إيثيل سليولوز (Dow Chemical Company, US) كمادة تغليف غير آلفة للماء.

10 يتم تلخيص تركيبات الكبسولات الطرية والتغلفيات الحاجزة في الجدول 1.

الجدول 1

المثال 7	المثال 6	المثال 5	المثال 4	المثال 3	المثال 2	المثال 1	المثال المقارن 3	
المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	المثال المقارن 1	قلب الكبسولة الطري
0	8	16	32	48	64	72	80	HPMC 2910

								(% بالوزن)
10	10	10	10	10	10	10	10	PEG 6000 (% بالوزن)
10	10	10	10	10	10	10	10	PVP K-30 (% بالوزن)
80	72	64	48	32	16	8	صفر	إيثيل سليولوز (% بالوزن)
(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	إيثانول (مجم)
(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	الماء المقطر (مجم)
100	100	100	100	100	100	100	100	الكمية الكلية من طبقة التغليف الأولى (% بالوزن)
80.0	72.0	64.0	48.0	32.0	16.0	8.0	صفر	محتوى EC في طبقة التغليف الأولى (% بالوزن)

التغليف الثاني

الأمثلة من 4 إلى 6: كبسولة طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا-3 مع تغليف من

5 الرسيوفاستاتين تمت إضافة ملح كالسيوم رسيوفاستاتين، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز

(PEG 6000, Sanyo جليكول إيثيلين، وبولي إيثيلين جليكول (HPMC 2910, Shinetsu Co. Ltd., Japan)

Chemical Industries, Ltd., Japan) وبولي فنيل بيروليدون (Kurary Co., Ltd., Japan) إلى خليط

من الإيثانول والماء، ثم خلطه للحصول على محلول تغليف. تم التغليف بمحلول التغليف على

سطح كبسولات طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا-3 تم الحصول عليها في الأمثلة المقارنة

1، 3 والمثال 5، على التوالي، باستخدام وسيلة تغليف (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.)، حيث كانت درجة حرارة هواء الإمداد 45°م وتم ضبط درجة حرارة المنتج إلى 30°م. تم تجفيف المنتج لمدة 30 دقيقة لإزالة المذيب المتبقي بحيث تم الحصول على تركيبات المعقد. الأمثلة من 8 إلى 12: كبسولة طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا-3 مع تغليف من الرسيوفاستاتين تمت إضافة كالسيوم رسيوفاستاتين، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز (HPMC 2910, Shinetsu Co. Ltd., Japan) وبولي إيثيلين جليكول (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries) إلى خليط من الإيثانول والماء. أيضاً، تمت إضافة بوليمر مطعم ببولي فنيل بيروليديون (Kurary Co., Ltd., Japan) أو PVA-PEG (Kollicoat IR, BASF SE, Germany) ثم خلطه للحصول على محلول تغليف. تم التغليف بمحلول التغليف على سطح كبسولة طرية من إستر الحمض الدهني أوميغا-3 تم الحصول عليها في المثال 5، باستخدام وسيلة تغليف (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.)، حيث كانت درجة حرارة هواء الإمداد 45°م وتم ضبط درجة حرارة المنتج إلى 30°م. تم تجفيف المنتج لمدة 30 دقيقة لإزالة المذيب المتبقي بحيث تم الحصول على تركيبات المعقد. يتم تلخيص تركيبات طبقات التغليف الثانية في الجدول 2.

الجدول 2 15

المثال 12	المثال 11	المثال 10	المثال 9	المثال 8	المثال المقارن 6	المثال المقارن 5	المثال المقارن 4	
المثال 5	المثال 5	المثال 5	المثال 5	المثال 5	المثال 5	المثال المقارن 3	المثال المقارن 1	قلب الكبسولة الطري (مع تغليف أول)
10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	كالسيوم رسيوفاستاتين (مجم)

0	0	10	26	36	54	10	10	HPMC 2910(P645) (مجم)
5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	PEG 6000 (مجم)
0	54	44	28	18	0	44	44	PVA (مجم)
54	0	0	0	0	0	0	0	Kollicoat IR (مجم)
(460)	(460)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	إيثانول (مجم)
(460)	(460)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	ماء مقطر (مجم)
70	70	70	70	70	70	70	70	الوزن الكلي لطبقة التغليف الثانية (مجم)
77.1	77.1	62.9	40.0	25.7	0.0	62.9	62.9	محتوى PVA أو Kollicoat في طبقة التغليف الثانية
100.0	100.0	81.5	51.9	33.3	0.0	81.5	81.5	PVA/(HPMC +PVA) (% بالوزن)

التقييم

الاختبار 1: اختبار تفتت الكبسولة الطرية ذات التغليف الحاجز

تم إجراء اختبار التفتت على الكبسولة الطرية التي تم تحضيرها في المثال المقارن 1، والكبسولة الطرية ذات التغليف الحاجز التي تم تحضيرها في المثال المقارن 3 والكبسولات الطرية ذات التغليف غير الآلف للماء التي تم تحضيرها في الأمثلة من 1 إلى 7، وفقاً للطريقة الموصوفة في

5

طريقة الاختبار العامة في دستور الأدوية الكوري. يتم توضيح النتائج في الشكلين 1 و 2.

كما هو موضح في الشكلين 1 و 2، أظهرت الكبسولة الطرية التي تم تحضيرها في المثالين المقارنين 1 و 3 نتائج مرضية في زمن تفتت أقل من 20 دقيقة وفقاً لمعايير دستور الأدوية الكوري.

5 تم أيضاً الحصول على النتائج المرضية من الكبسولات الطرية التي تم تحضيرها في الأمثلة من 1 إلى 7. أظهرت مع ذلك، الكبسولة الطرية التي تم تحضيرها في المثال 7 تأخراً في زمن التفتت نتيجة للسواغ غير الآف للماء المُضاف، أي إيثيل سليلوز بكمية تخطت 75% بالوزن لمنع التغير في محتوى الماء.

بالتالي، يمكن استنتاج أن الكمية المفضلة من مادة التغليف غير الآفة للماء في طبقة التغليف الأولى هي 75% بالوزن أو أقل، بشكل مفضل أكثر 72% بالوزن أو أقل، على أساس وزن طبقة التغليف الأولى، لاستيفاء معايير اختبار التفتت. 10

الاختبار 2: معدل امتصاص الماء للكبسولات الطرية ذات التغليف الحاجز

تم تجفيف الكبسولات التي تم تحضيرها في المثالين المقارنين 1 و 3، والأمثلة من 1 إلى 7 لمدة 6 أيام في رطوبة نسبية 30%، وتم قياس محتوى الماء في تغليف الكبسولة الجيلاتينية.

15 تمت ملاحظة التغير في محتوى الماء بقياس الفقد في الوزن على التجفيف وفقاً للطريقة كما هو موصوف في طريقة الاختبار العامة في دستور الأدوية الكوري، حيث تم أخذ القياس في درجة حرارة 90° م في حالة تعادل، حيث لا يستمر التغير في وزن العينة، ثم تم تسجيل النتائج كمحتويات الماء الأولية.

تم أيضاً اختبار العينات لتأثير منع تغلغل الماء بتكرار طريقة القياس بعد 24 ساعة من التعرض في درجة حرارة 25 °م / 60% رطوبة نسبية وتم تسجيل النتائج كمحتوى الماء النهائي، والذي يتم توضيحه في الشكل 3.

5 كما هو موضح في الشكل 3، أظهرت الكبسولات الطرية التي ليس بها تغليف وتغليف حاجز تقليدي كما تم تحضيرها في المثالين المقارنين 1 و3، على التوالي، تغير كبير نسبياً في محتوى الماء، أي، 6% أو أكثر، مقارنةً بمحتوى الماء الأولي.

10 بالتالي، نتج عن الكبسولات الطرية التي لها تغليف غير آلف للماء يحتوي على إيثيل سليلوز التي تم تحضيرها في الأمثلة من 1 إلى 7 تغير طفيف في محتوى الماء. تحديداً، أنتجت الكبسولات الطرية التي لها تغليف غير آلف للماء يحتوي على إيثيل سليلوز بكمية من 16% أو أكثر، في تغير مقداره 3% أو أقل في محتوى الماء، مما يوضح أن استخدام الإيثيل سليلوز يحسن بشكل ملحوظ ثبات التركيبة بتقليل امتصاص الماء بنسبة 50% أو أكثر مقارنةً بالتغليفات التي ليس بها إيثيل سليلوز. أيضاً، يمكن استنتاج أن الكمية المفضلة من مادة التغليف غير الآلفة للماء المستخدمة في طبقة التغليف الأولى تتراوح من 15% إلى 75% بالوزن، بشكل مفضل أكثر من 16% إلى 75% بالوزن، بشكل مفضل أكثر من 16% إلى 72% بالوزن، على أساس وزن طبقة التغليف الأولى.

الاختبار 3: معدل ذوبان رسيوفاستاتين

تم إجراء اختبار ذوبان للرسيفاستاتين على Crestor® (من AstraZeneca plc, UK) كعقار مقارنة، وتركيبات المعقد التي تم تحضيرها في الأمثلة 2، 4 إلى 6، والأمثلة من 8 إلى 12.

تم إجراء الاختبار، حسب طريقة المحرك في دستور الأدوية الكوري، عند 50 دورة لكل دقيقة باستخدام وسط ذوبان 900 مل من 0.05 مولار محلول حمض سيبيريك وأوساط تم جمعها بعد 10 دقائق، بعد ذلك تم قياس معدلات الذوبان الأولية لها. أيضاً، تم تخزين العينات في زجاجات HDPE محكمة الغلق لمدة ستة شهور في ظل ظرف تخزين متعجل (40°م/75% رطوبة نسبية) ثم تم قياس معدلات الذوبان لها. يتم توضيح النتائج في الشكل 4.

وكما هو موضح في الشكل رقم 4، كان لتركيبه المعقد التي تم تحضيرها في المثال المقارن 2 معدل ذوبان ضعيف للرسيفاستاتين من القياس الأولي. كان لتركيبات المعقد التي تم تحضيرها في المثالين المقارنين 4 و5 معدلات ذوبان أولية قليلة من 80% أو أكثر، لكن المعدلات تدهورت بعد ستة أشهر من التخزين المتعجل. أيضاً، كان لتركيبه المعقد التي تم تحضيرها في المثال المقارن 6، والتي لا تحتوي على أي بوليمر مشترك مطعم بـ PVA أو PVA-PEG، معدل ذوبان ضعيف مقارنةً بتركيبات المعقد بالأمثلة من 8 إلى 12.

على الجانب الآخر، كان لتركيبات المعقد التي تم تحضيرها في الأمثلة من 8 إلى 12، حيث تحتوي طبقة التغليف الأولى مادة تغليف غير آفة للماء، أي، إيثيل سليلوز، بكمية 16% إلى 72% بالوزن وطبقة تغليف ثانية تحتوي على بوليمر مشترك مطعم بـ PVA أو PVA-PEG مع رسيفاستاتين، معدلات ذوبان أولية 80% أو أكثر. أيضاً، أظهرت تركيبات المعقد تأخراً في المفعول خفيف أو لم تظهر أي منه على الإطلاق حتى بعد 6 أشهر من التخزين المتعجل، لتبين معدلات ذوبان ثابتة صيدلانياً. وفقاً لذلك، يمكن من النتائج اكتشاف أن تركيبه المعقد للاختراع الحالي لها فعالية في الجسم الحي.

وحيث أنه تم وصف الاختراع بالنسبة للنماذج المحددة أعلاه، ينبغي إدراك أنه يمكن أن يتم عمل التعديلات والتغييرات المختلفة بالاختراع بواسطة ذوي الخبرة في المجال والتي تقع أيضاً ضمن مجال الاختراع كما هو محدد بعناصر الحماية الملحقة.

عناصر الحماية

- 1 1 - توفير تركيبة معقد فموية، تشتمل على:
- 2 - قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا -3؛
- 3 - طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آلفة للماء؛ و
- 4 - طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشتمل على:
- 5 رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و
- 6 - كحول بولي فينيل، أو بوليمر مشترك مطعم كحول بولي فينيل- بولي إيثيلين جليكول أو خليط
- 7 منه.

- 1 2- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل إسترات الحمض الدهني أوميغا -3،
- 2 على إسترات إيثيل حمض إيكوسابينتاينويك وحمض دوكوساهيكسانويك بكمية 80% بالوزن أو أكثر.
- 3

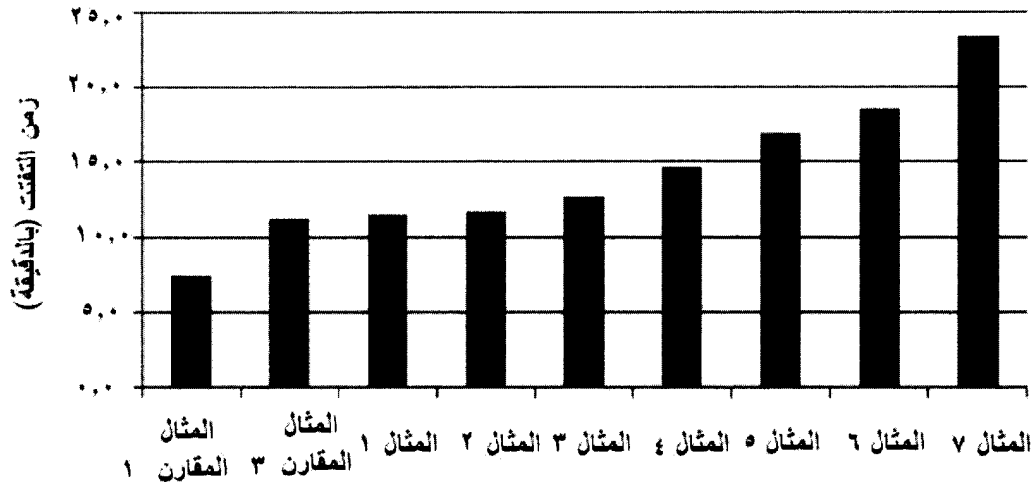
- 1 3- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث توجد إسترات الحمض الدهني أوميغا -3
- 2 بكمية تتراوح من 100 مجم إلى 2000 مجم.

- 1 4- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار مادة التغليف غير الآلفة للماء
- 2 من المجموعة المتكونة من أسيتات السليلوز، أسيتات البولي فينيل، إيثيل السليلوز، وبوليمرات
- 3 مشتركة من حمض (ميث) أكريليك، وخليط منها.

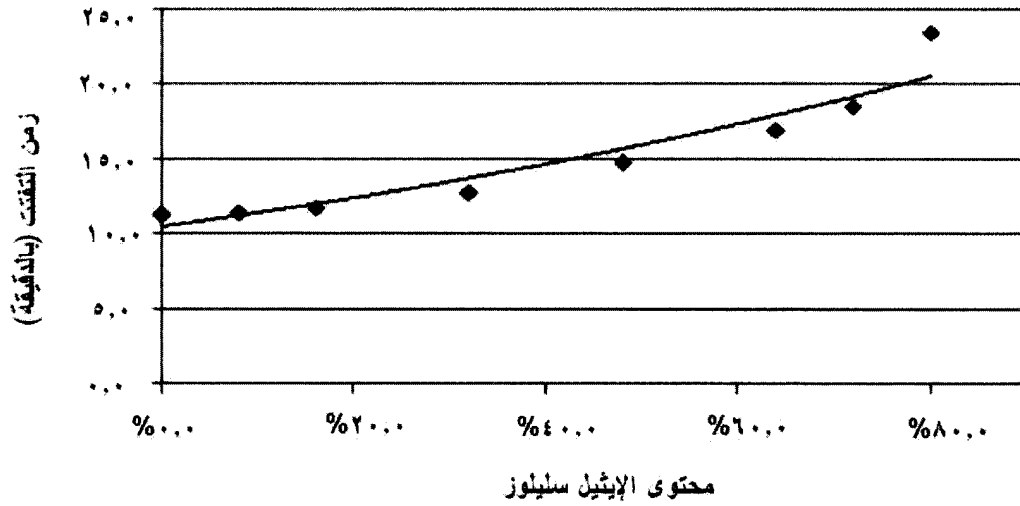
- 1 5- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث توجد مادة التغليف غير الآلفة للماء بكمية
- 2 تتراوح من 15% إلى 75% بالوزن على أساس الكمية الكلية من طبقة التغليف الأولى.

- 1 6- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يوجد الرسيوفاستاتين أو ملح مقبول
2 صيدلانياً منه بكمية تتراوح من 1 مجم إلى 50 مجم.
- 1 7- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يوجد كحول البولي فينيل، أو البوليمر
2 المشترك المطعم كحول بولي فينيل- بولي إيثيلين جليكول أو خليط منه بكمية تتراوح من 25% إلى
3 85% بالوزن على أساس الكمية الكلية من طبقة التغليف الثانية.
- 1 8- تركيبة المعقد الفموية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تظهر معدل إطلاق للرسيوفاستاتين أو ملح
2 مقبول صيدلانياً منه بنسبة 80% أو أكثر في محلول منظم من السيترات بحجم 0.05 مولار في
3 غضون 10 دقائق.
- 1 9- طريقة لتحضير تركيبة معقد فموية وفقاً لعنصر الحماية 1، تشمل على خطوات:
2 تحضير قلب كبسولة طري يشتمل على إسترات الحمض الدهني أوميغا-3؛
3 تكوين طبقة تغليف أولى تكسو قلب الكبسولة الطري وتشتمل على مادة تغليف غير آلفة للماء؛ و
4 تكوين طبقة تغليف ثانية موضوعة على طبقة التغليف الأولى، والتي تشتمل على:
5 - رسيوفاستاتين أو ملح مقبول صيدلانياً منه، و
6 - كحول بولي فينيل، أو بوليمر مشترك مطعم كحول بولي فينيل- بولي إيثيلين جليكول أو خليط
7 من ذلك.

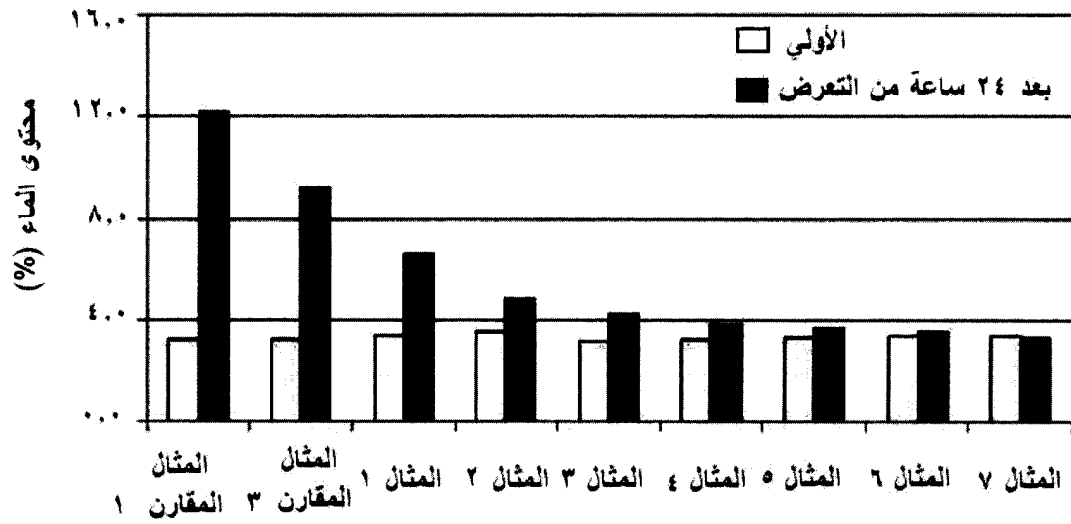
الشكل رقم ١



الشكل رقم ٢



الشكل رقم ٣



الشكل رقم ٤

