



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35400 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 9/48; A61K 47/10;
A61K 31/4545**
- (43) Date de publication : **01.09.2014**
-
- (21) N° Dépôt : **36589**
- (22) Date de Dépôt : **18.12.2013**
- (30) Données de Priorité : **20.05.2011 IN 1727/CHE/2011 ; 22.06.2011 US 61/499,856 ; 13.07.2011 EP 11305923.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2012/059147 16.05.2012**
- (71) Demandeur(s) : **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., 55 Corporate Drive Bridgewater NJ 08807 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BADABHAGNI, Sudhakara Rao ; JAISWAL, Nilesh ; KHULLAR, Praveen ; PRASAD, Kum**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DE LA FEXOFÉNADINE**
- (57) Abrégé : La présente invention porte sur une composition pharmaceutique de l'hydrochlorure de fexofénadine dans un système de solvant utilisable en tant que composition de remplissage liquide. Un autre aspect de l'invention concerne également un procédé permettant de préparer la composition pharmaceutique susmentionnée et l'utilisation de cette composition pour préparer un médicament destiné au traitement de réactions allergiques chez un patient.

تركيب صيدلي يتضمن فيكسوفينادين

الملخص

يتعلق الاختراع بتركيب صيدلي من فيكسوفينادين هيدروكلوريد في نظام مذيب ملائم

كتركيب ملئ سائل.

وفي مظهر آخر، فإن هذا الاختراع يتعلق أيضاً بطريقة لتحضير التركيب الصيدلي

المذكور واستخدام التركيب المذكور لتحضير دواء لعلاج تفاعلات التهابية لمرضى.

٥٥٤٥٥
01 SEPT 2014

-1-

تركيب صيدلي يتضمن فيكسوفينادين

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:-

يتعلق هذا الاختراع بتركيب صيدلي ثابت من فيكسوفينادين هيدروكلوريد (HCl) للاعطاء عن طريق الفم.

وعلى وجه الخصوص، فإن هذا الاختراع يتعلق بتركيب محسن يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد وسواغات مقبولة صيدلياً، واختيارياً مكبسلة كابسولة جيلاتينية لينة.

يتعلق هذا الاختراع أيضاً بطريقة لتحضير هذا التركيب الصيدلي واستخدام هذا التركيب الصيدلي لتحضير منتج دوائي لعلاج تفاعلات الحساسية.

إن مركب فيكسوفينادين يمكن أن يكون شحيح الذوبان في محلول مائي، ويشكل مشاكل صعبة في إعداد هذا المركب للاعطاء المؤثر للمرضى. وهناك تركيب مصمم جيداً يجب، على أدنى تقدير، أن يكون له القدرة على إعداد كمية مرثرة علاجياً من المركب الطارد للماء إلى موضع الامتصاص المرغوب، في صورة قابلة للامتصاص. وحتى تلك الوظيفة الدنيا يكون من الصعب الوصول إليها عند توصيل العامل العلاجي الطارد للماء يحتاج لتفاعل مع ببتات سامية فسيولوجية، مثل مواضع المعدة وموائع الأمعاء. وأيضاً، فإن امتصاص الدواء من شخص لآخر يمكن أن يختلف كثيراً بسبب الاختلاف في وظائف المعدة والأمعاء وتناول الطعام. وعلى ذلك، فإنه يكون من الصعب أن يتم تحديد والتحكم في الجرعة.

إن فيكسوفينادين [4-(-)-1-هيدروكسي-4-(-)-4-هيدروكسي ثاني فنيل مثيل]-1-بيريدينيل-بيوتيل]-ألفا، ألفا-ثاني مثيل بنزين حمض خليك] يكون ناتج أيضاً نشط من الجيل الثاني من مضادات مستقل HI (مضاد الهيستامين) وهو تيرفينادين. إن فيكسوفينادين يعتبر مميز في أنه يبدو أنه غير مسكن للألم، حتى بجرعات أعلى في النماذج المعملية. لقد تم تقرير أن مركب p-جليكوبروتين ناقل الهروب على أن ينقل فيكسوفينادين ويعتبر محدد هام للحركات الصيدلية لمركب فيكسوفينادين. وحيث أن مركب فيكسوفينادين هو

- 5 المادة التحتية لـ p-gp وهناك العديد من بولي بيتيدات نقل الأيونات العضوية (OATP)، والطعام والإعطاء المصاحب للأدوية سوف يكون لها تأثير كبير على مستوى الإتاحة البيولوجية لها. وهناك تحدي آخر في تركيب فيكسوفينادين في أشكال الإعطاء عن طريق الفم وهو الذوبانية المنخفضة لمركب فيكسوفينادين، وبخاصة في الطريقة المعديّة (ذوبانية
- 5 0.2 مليجرام من فيكسوفينادين HCl لكل مل من محلول منظم مائي عند قيمة أس هيدروجيني 1.2).
- وهناك صعوبة أخرى في تركيب فيكسوفينادين في التركيبات الصيدلانية عن طريق الفم وهي الطعم الغير مستساغ والقوي والمر بعد التذوق ولقد أدى ذلك لمعالجة ضعيفة أو حتى غير متناغمة مع العلاج وبذلك يكون لها تأثير سلبي على كفاءة العلاج.
- 10 وعلى أساس ما سبق أن ذكر، فإن تحسين امتصاص الأدوية التي يتم إعطائها على طريق الفم هو النقطة الأساسية في حل مشكلة الإتاحة البيولوجية المنخفضة للأدوية شحيحة الذوبان.
- وحتى الآن فإن هناك العديد من الطرق قد تم استخدامها لتحسين الإتاحة البيولوجية للأدوية شحيحة الذوبان، مثل تحويلها إلى أملاح قابلة للذوبان أو استرات، وخفض المقاس الجسيمي وزيادة مساحة السطح لتحسين ذوبان الدواء، وإضافة عوامل إذابة وما شابه ذلك.
- 15 أيضاً، على الرغم من أن العنصر النشط يمكن أن يحول إلى أملاح قابلة للذوبان لإعطاء الدواء، فإن الأملاح المذكورة القابلة للذوبان يمكن أن تنعكس إلى أشكال شحيحة الذوبان بسبب تغيير الأس الهيدروجيني في القناة الهضمية، وبذلك ينتج عنها ترسيب للأدوية.
- 20 أيضاً، فإن مركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد يواجه إتاحة بيولوجية منخفضة (حتى 33%) بسبب الأيض عند الإمرار الأول بسبب دخول المسار الأيضي p-جليكوبروتين.
- وعلى ذلك، فإن هناك حاجة لإبطال المشاكل السابقة الذكر من إنخفاض الإتاحة البيولوجية وفي نفس الوقت زيادة معدل الامتصاص وذلك لتسارع الإتاحة البيولوجية لدواء إلى أقصى قيمة للوصول إلى تأثير صيدلي سريع جداً، بينما يكون هناك تركيب ثابت.
- تصف البراءة الأمريكية رقم 4.929.605 تركيب صيدلي للإعطاء عن طريق الفم يتضمن مركب بيريدينو ألكانول ومنشط للسطح غير أيوني مثل بولي سوربات 80 (Tween
- 25

-3-

80) لزيادة الامتصاص والاتاحة البيولوجية لمركب بيريدينو ألكانول. وتلك البراءة لا تصف أو تقترح تركيب صيدلي يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد وخليط سائل من واحد على الأقل من منشط للسطح غير أيوني محب للماء واحد على الأقل من منشط للسطح طارد للماء غير أيوني. وأيضاً، فإن تلك البراءة تفشل في حالة المشكلة التقنية لتحسين ثبات التخزين وفترة الصلاحية لتركيب صيدلي يتضمن مركب بيريدينو ألكانول.

5 تصف البراءة الدولية WO 099/08690 طريقة لتحسين الإتاحة البيولوجية لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد بالإعطاء عن طريق الفم لمثبط P- جليكوبروتين مثل بولي اثيلين جليكول (PEG 400 أو PEG 1000) أو بولي سوربات. لا يوجد ذكر لأي تركيب صيدلي يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد وخليط سائل من واحد على الأقل من منشط سطح محب للماء وواحد على الأقل من منشط للسطح غير أيوني طارد للماء. وأيضاً، فقد لوحظ بواسطة مخترعوا هذا الاختراع أن اتحاد من فيكسوفينادين هيدروكلوريد مع منشط للسطح محب للماء غير أيوني يكون غير ثابت مع الوقت، ويعين تحلل لفيكسوفينادين هيدكلوريد ويكون بمستوى إتاحة بيولوجية أقل من تركيب تبعاً لهذا الاختراع.

الوصف العام للاختراع:-

15 وعلى ذلك فإن هدف هذا الاختراع هو إعداد تركيب صيدلي يمكن إعطاؤه عن طريق الفم والذي يحسن من مستوى ذوبانية والإتاحة البيولوجية لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد وأنه يكون ثابت مع الوقت.

ولقد وجد مخترعوا هذا الاختراع أن هذا الهدف يمكن الوصول إليه بإعداد تركيب صيدلي محسن يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد وسواغات مقبولة صيدليا.

20 ولقد وجد بصورة مندهشة أن ذوبانية والإتاحة البيولوجية لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد تبعاً لهذا الاختراع تكون أكثر مقارنة مع التركيبات السائلة المعروفة فعلاً. ولقد وجد أيضاً أن صورة الكابسولة التي تحتوي على هذا التركيب تقلل من طعم متبقيات الدواء.

يعمل هذا الاختراع على إعداد تركيب صيدلي سائل ثابت يمكن إعطاؤه عن طريق الفم، يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد بأن يتم تعيين الظروف المثلى لتحسين مستوى

-٤-

الإتاحة البيولوجية للدواء، مثل العلاقة بين الدواء والمكونات المصاحبة له، واختيار نسبة الخلط المثلى للمكونات واستخدام منشطات سطح معينة ومحتوى مائي وعوامل لتنظيم الأس الهيدروجيني.

5 إن التركيب الحالي يتضمن خليط سائل من منشط للسطح محب للماء واحد على الأقل ومنشط سطح طارد للماء واحد على الأقل وواحد أو أكثر من سواغات مقبولة صيدلياً لتقليل الاستساغة وتركيب ثابت مع تأثير علاجي سريع، وامتصاص أفضل ومستوى إتاحة بيولوجية أفضل.

10 وهناك هدف آخر لهذا الاختراع وهو إعداد مستحضرات مثل كابسولة لينة يكون لها درجة تفكك محسنة ومعدل ذوبان محسن بينما تزيد الإتاحة البيولوجية. وعلى وجه الخصوص، فإن هذا الاختراع يتعلق بتحضير كابسولة جلاتينية لينة من فيكسوفينادين هيدروكلوريد والذي باختصار يسمح بالحصول على متغيرات حركيات صيدلية تناظر بيولوجياً لتلك التي يتم الحصول عليها مع تركيبات صلبة تقليدية تؤخذ عن طريق الفم ليفكسوفينادين هيدروكلوريد، على سبيل المثال أقراص مثل تلك المتاحة تحت الاسم التجاري Allegn®.

15 وهناك هدف آخر لهذا الاختراع وهو إعداد تركيب صيدلي، على سبيل المثال، كابسولة لينة، كابسولة صلبة، كابسولة من جزئين أو قرص يتضمن تركيب هذا الاختراع مع تحسن الثبات الكيميائي.

20 وهناك هدف آخر لهذا الاختراع وهو إعداد طريقة لتحضير تركيب صيدلي يؤخذ عن طريق الفم يخص هذا الاختراع، يتضمن إذابة فيكسوفينادين هيدروكلوريد في الكمية الملائمة من خليط سائل من منشط للسطح واحد على الأقل محب للماء ومنشط للسطح طارد للماء واحد على الأقل وضبط الأس الهيدروجيني إلى حدود مقبولة بينما يتم تحسين مستوى ثبات التخزين وفترة صلاحية التركيب.

يتعلق هذا الاختراع أيضاً باستخدام تركيب صيدلي يؤخذ عن طريق الفم الخاص بهذا الاختراع لتحضير دواء لعلاج تفاعلات حساسية لمريض.

-5-

وتلك المظاهر، الخصائص والمميزات الأخرى لهذا الاختراع سوف تفهم بصورة أفضل بالرجوع إلى الوصف التالي وعناصر الحماية.

الوصف التفصيلي:-

- 5 ما لم يذكر غير ذلك، فإن المصطلحات العملية والتقنية التي تستخدم في هذا الطلب سوف يكون لها المعاني الشائعة والمفهومة بواسطة ذوي الخبرة العادية في هذا المجال ومعنى ومجال المصطلحات يجب أن يكون واضحاً، في حالة أي غموض مستتر، والتعريفات المذكورة هنا تأخذ أولوية عن التعريفات المذكورة في أي قاموس أو في أي مصدر خارجي. وما لم يذكر غير ذلك في هذا السياق، فإن المصطلحات الفردية سوف تتضمن الجمع والجمع سوف يتضمن الفرد.
- 10 وتبعاً لهذا الاختراع، فإن تركيب ثابت يعني تركيب والذي، على وجه الخصوص، يعين مقاومة ضد تحلل فيكسوفينادين هيدروكلوريد. وعلى ذلك، فإنه عند التخزين لمدة 3 أشهر عند 40°م ورطوبة 75%، فإن التركيب الصيدلي تبعاً لهذا الاختراع لا يعين عادة أي علامة من مستوى مرتفع من التحلل (مع مستوى عدم نقاء كلي أقل من 1% بالوزن من فيكسوفينادين هيدروكلوريد) ويحتوي على 99% على الأقل بالوزن من محتوى مركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد الابتدائي (ولقد تم التأكيد على ذلك بتحليل HPLC).
- 15 يستخدم هذا الاختراع نظام مذيب والذي يتم الوصول إليه بالوضع في الاعتبار العديد من العوامل، والتي تتضمن الظروف المثلى لتحسين مستوى الاتاحة البيولوجية للدواء، مثل العلاقة بين الدواء والمكونات المصاحبة، واختيار نسبة الخلط المثلى للمكونات واستخدام منشطات للسطح معينة، محتوى الماء وعوامل لتنظيم الأس الهيدروجيني.
- 20 إن الجرعة الدقيقة للعامل النشط والتركيب المعين الذي يتم إعطائه تعتمد على عدد من العوامل، على سبيل المثال، الحالة المراد علاجها، الفترة المرغوبة للعلاج ومعدل انطلاق العامل النشط. فمثلاً، فإن كمية فيكسوفينادين هيدروكلوريد المطلوبة ومعدل انطلاقها يمكن أن تحدد على أساس تقنيات معروفة في المعمل وفي داخل الجسم الحي، وتحديد كيف أن طول تركيز عامل نشط معين في بلازما الدم يظل مستوى مقبول للتأثير العلاجي.

-6-

وتبعاً لذلك، فإن المظهر الأول لهذا الاختراع يتعلق بتركيب صيدلي يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد بسواغات مقبولة صيدلياً والتي يكون لها مستوى إتاحة بيولوجية أكثر.

5 في تركيب هذا الاختراع، فإن مركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد يكون موجود بكميات تتراوح من 1% إلى 35% من وزن التركيب. وفي التجسيم الأكثر تفضيلاً فإن مركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد يكون موجود بكميات تتراوح 10% إلى 30% من وزن التركيب.

10 في تركيب هذا الاختراع، يكون لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد مساحة سطح معينة مفضلة تتراوح من 1.0 إلى 4.0 متر مربع/ جرام. وفي التجسيم الأكثر تفضيلاً يكون لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد مساحة سطح معينة 3.2 متر مربع / جرام.

15 في تركيب هذا الاختراع، فإنه يكون لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد توزع مقاس جسيمات مفضل (عن طريق مالفيرن) بمقاس $0.913 D(0.1)$ ميكرون (قطر والذي فيه فإن 90% من التوزيع يكون أعلى و 10% أقل)؛ $9.207 D(0.5)$ ميكرون/ حجم قطر وسيط حيث أن 50% من التوزيع يكون أعلى و 50% أقل) و $15.896 D(0.9)$ ميكرون (حجم قطر وسيط حيث 10% من التوزيع يكون أعلى و 90% أقل).

20 يهدف هذا الاختراع لاستخدام خليط سائل يحتوي على منشط للسطح واحد على الأقل غير أيوني ومنشط للسطح واحد على الأقل طارد للماء والذي يعمل كحمال زيتي. وخليط نشط السطح يكون موجود بكمية تكفي لتحسين التأثيرات المفيدة التي تخص هذا الاختراع.

وفي أحد التجسيمات، فإن التركيب الصيدلي يتضمن خليط من واحد على الأقل من منشط للسطح غير أيوني محب للماء والذي يناظر منشط للسطح بقيمة إتران محب للماء للدهون (HLB) من 10 إلى 18، ويفضل من 11 إلى 16؛ ومنشط للسطح طارد للماء واحد على الأقل والذي يناظر منشط للسطح بقيمة HLB من 4 إلى 10، ويفضل من 4 إلى 6.

25 ونظام HLB



(Fiedler, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)).

يعطي قيم رقمية لمنشطات السطح، مع كون المواد المحبة للدهون (أو الطارد للماء) تكون بقيم HLB أقل والمواد المحبة للماء تكون بقيم HLB أعلى.

5 إن الكمية الكلية من منشط السطح الغير أيوني تكون على الأقل 60%، ويفضل من 65 إلى 90% بالوزن، على أساس الوزن الكلي للتركيب. والأفضل أن الكمية الكلية من منشط السطح تتراوح من 65 إلى 85% بالوزن من التركيب.

ومنشطات السطح الطاردة للماء المفضلة الغير أيونية التي تستخدم في سياق هذا الاختراع تتضمن على سبيل المثال وليس الحصر بروبيلين جليكول لاورات (lauroglycol 90)، بروبيلين جليكول أول كابريلات (capryol-90) ومخاليط منها. ومنشط السطح الطارد للماء الأكثر تفضيلاً لكي يتم تضمينه في التركيب الصيدلي هو بروبيلين جليكول أول لاورات (lauroglycol 90) والذي يكون بقيمة HLB تساوي 4.

وفي تركيب هذا الاختراع، فإنه يفضل أن منشط السطح الطارد للماء يكون موجود بمستوى 30% على الأقل بالوزن من التركيب. وتبعاً لتجسيم مفضل للتركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع، فإن منشط السطح الطارد للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 50% إلى 85% من وزن التركيب. والأفضل أن منشط السطح الطارد للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 60% إلى 85% من وزن التركيب. وفي التجسيم الأكثر تفضيلاً، فإن منشط السطح الطارد للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 75% إلى 80% من وزن التركيب.

20 وهناك منشط السطح مفضل آخر محب للماء لكي يتم تضمينه في التركيب الصيدلي وهو بولي زوريات 80 (بولي أوكسي اثيلين سوربيتان أول أوليات؛ توين 80) والذي يكون بقيمة HLB تساوي 15.

وفي تركيب هذا الاختراع، فإنه يفضل أن منشط السطح المحب للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 1% إلى 40% من وزن التركيب. وأيضاً فإنه يفضل أن منشط السطح المحب للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 1% إلى 15% من وزن التركيب. في تجسيم

آخر تفضيلاً، فإن منشط السطح المحب للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 1% إلى 10% وزن التركيب.

وفي تجسيم مفضل آخر لهذا الاختراع، فإن التركيب الصيدلي يكون عبارة عن خليط يتكون على الأقل من بروبيلين جليكول لاورات (لاوروجليكول 90) (منشط للسطح 5 طارد للماء غير أيوني) وبولي سوريات 80 على الأقل (منشط للسطح محب للماء غير أيوني).

وفي مظهر آخر، فإن هذا الاختراع يتعلق بتركيب يؤخذ ويمكن إعطائه طريق الفم يتضمن فيكسوفينادين هيدروكلوريد وخليط سائل من منشط للسطح محب للماء واحد على الأقل حيث أن نسبة وزن فيكسوفينادين هيدروكلوريد إلى الخليط السائل لمنشط السطح تتراوح 10 من 1 : 1.5 إلى 10 : 8.

وفي تجسيم مفضل لهذا الاختراع، فإن نسبة وزن فيكسوفينادين هيدروكلوريد إلى الخليط السائل تتراوح من 1 : 2 إلى 1 : 7 والأكثر تفضيلاً فإن تلك النسبة تساوي 1 : 4. وهناك مظهر آخر لهذا الاختراع هو قيمة الأس الهيدروجيني لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد في حمال صيدلي ملائم، لضمان ثبات تخزين ملائم للتركيب الصيدلي 15 ولتحسين ثبات التخزين وفترة الصلاحية. لقد تم الحصول على أفضل النتائج لقيمة الأس الهيدروجيني بين 4 و 9 والأفضل من 5 إلى 6.

وتبعاً لهذا الاختراع، فإن قيم الأس الهيدروجيني تلك يمكن أن يتم الحصول عليها بإضافة عوامل تحميض وعوامل تحويل قاعدي ملائمة.

إن عامل التحويل القاعدي التي تستخدم في هذا الاختراع يمكن أن يتم إختيارها من 20 كربونات كالسيوم، هيدروكسيد ماغنيسيوم، صمغ أكاسيا، ثاني كالسيوم فوسفات، هيدروكسيد بوتاسيوم، خلات صوديوم، فوسفات بوتاسيوم، كربونات صوديوم، ثالث إيثانولامين، إلى آخره وإتحاداتها. وفي تجسيم مفضل، فإن عامل التحويل القاعدي يكون ثالث إيثانولامين.

إن عامل التحويل القاعدي المستخدم في هذا الاختراع يمكن أن يتم إختياره من حمض خليك، حمض لاكتيك، حمض أسكوربيك، حمض ستريك، حمض فوسفوريك، حمض 25 أوكساليك، كلوريد كالسيوم، هيدروكسيد أمونيوم، إلى آخره وإتحاداتها.

- 9 -

- يتعلق هذا الإختراع أيضاً بطريقة لتحضير مستحضر صيدلي يتضمن من 1 إلى 35% (وزن/وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد وعلى الأقل 60% (وزن/وزن) من خليط سائل من منشط سطح محب لماء غير أيوني واحد على الأقل ومنشط للسطح واحد على الأقل غير أيوني طارد للماء. وتلك الطريقة تتضمن الخطوات التالية: إذابة فيكسوفينادين هيدروكلوريد في خليط سائل من منشط للسطح محب للماء واحد على الأقل غير أيوني ومنشط للسطح واحد على الأقل طارد للماء غير أيوني مع التقليب، وذلك للحصول على خليط متجانس؛ وبعد ذلك يتم ضبط الأس الهيدروجيني إلى قيمة بين 5-6 باستخدام كمية كافية من عامل تحميض أو عامل تحويل قاعدي.
- 5 إن أحد مظاهر هذا الإختراع يتم فيها إعداد كابسولات جلاتينية لينة والتي تتضمن غلاف كابسولة تتضمن جلاتين و/أو ملدنات وإذا كانت هناك رغبة أو حاجة، يكون هناك أيضاً مواد إضافية أخرى.
- 10 وفي تطوير الكابسولة الجلاتينية اللينة لتركيب فيكسوفينادين تبعاً لهذا الإختراع، فإنه يجب أن يتم التمييز أن الكابسولة تكون عبارة عن نظام يتكون من تركيب فيكسوفينادين هيدروكلوريد وغلاف الجلاتين المستخدم لكبسولة تركيب فيكسوفينادين. وعلى ذلك، فإنه ليس فقط تركيب فيكسوفينادين المملوء يكون أساس لإنتاج الذوبانية والإتاحة البيولوجية المرغوبة ولكن تركيب غلاف الجلاتين يكون أساسي أيضاً حيث يجب أن يكون متناغم مع تركيب فيكسوفينادين هيدروكلوريد. إن الشخص ذو الخبرة في هذا المجال يمكن أن يهتم بقدرة تفاعلات ملء الغلاف والتي يمكن أن ينتج عنها عدم ثبات فيزيائي وكيميائي للكابسولة. وتبعاً لذلك، فإن تركيب الغلاف الجلاتيني المستخدم لتكوين كابسولة تركيب فيكسوفينادين يكون مفيد أيضاً في هذا الإختراع.
- 15 20 وعلى وجه العموم، فإن تركيب كابسولة غلاف الجلاتين للكابسولات الجلاتينية اللينة يتكون من جلاتين خام وواحدة أو أكثر من العناصر والتي تضاف لتليين الجلاتين لإنتاج كابسولة بمستوى صلابة ملائم حسب الحاجة بواسطة التصميم أو بواسطة التفضيل. ومركبات التلدين المثالية تتضمن جلسرين. وسوربيتول (مثال: Special™ MDF 85 from

- (SPI Pharma). وأيضاً، فإن أنهيدريدات سوريبتان ومانيتول يمكن أن تستخدم أيضاً. وأيضاً، فإن العناصر الأخرى الغير تقليدية يمكن أيضاً أو تستخدم لتليين الجلاتين.
- إن تركيب الجلاتين المفضل للإستخدام في تصميم كابسولات جلاتينية لينة للإستخدام مع تركيب فيكسوفينادين لهذا الإختراع تتضمن جلاتين ومركب تليين. ومركبات التليين تلك، والمعروفة جيداً في مجال التركيب الصيدلي، تتضمن، على سبيل المثال، 5 بروبيلين جليكول، وسوريبتول.
- إن تركيبات الكابسولات يمكن أن تتضمن أيضاً الإضافات الملائمة الأخرى مثل المواد الحافظة أو عوامل التلوين والتي تستخدم لتثبيت الكابسولة أو إحداث خصائص معينة مثل لون وشكل الكابسولة.
- 10 المواد الحافظة المقبولة صيدلياً يمكن أن تتضمن، على سبيل المثال، مثيل وبروبيلين بارابين. ويمكن أن يتم وضع لون على غلاف الجلاتين بإستخدام أصباغ FD&C أو D&C والأمثلة على الأصباغ تتضمن على سبيل المثال وليس الحصر أصفر تارتارازين، أحمر أزورا وماشابه ذلك. ومركبات الإعتماد مثل ثاني أكسيد التيتانيوم أو أكاسيد الحديد، يمكن أن تستخدم لتلوين أو جعل الكابسولة معتمة.
- 15 يتم في هذا الإختراع أيضاً إستخدام عوامل طلاء والتي يمكن أن تتضمن كل من عوامل غير وظيفية أو عوامل طلاء لا تتحلل إلا في الأمعاء مثل بوليمرات على أساس من السليولوز، عوامل طلاء أفلام، أو عوامل طلاء أخرى معروفة للشخص ذو الخبرة في هذا المجال. والإضافات الأخرى التي تستخدم بصورة تقليدية في التركيبات الصيدلية يمكن أن يتم تضمينها، وتلك الإضافات تكون معروفة جيداً في هذا المجال. وتلك الإضافات تتضمن 20 مضادات التأكسد، المواد الحافظة، عوامل الإرتباط الكلابي، عوامل التراكب، مركبات تعديل اللزوجة، مركبات ضبط الضغط أسموزي، مركبات إكساب الطعم، مركبات التلوين وإعطاء الرائحة، مركبات الإعتماد، عوامل التعليق، مركبات الربط، ومخاليط منها. إن كميات تلك الإضافات يمكن أن تحدد بسهولة بواسطة الشخص ذو الخبرة في هذا المجال، تبعاً للخصائص المعينة المرغوبة. يتعلق هذا الإختراع أيضاً بإستخدام سواغات صيدلية أخرى

-11-

- مثل مركبات ربط، مركبات تفكيك، مركبات تخفيف، مركبات تزليق، مركبات تلدين، مركبات تحسين السماحية ومركبات إذابة المعروفة للشخص ذو الخبرة في هذا المجال.
- إن عناصر القلب للتركيب المثالي تبعاً لهذا الاختراع يمكن أن تتضمن:
- 5 - من 1 إلى 35% (وزن/وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد؛
- 60% على الأقل (وزن/وزن) من خليط سائل من منشط للسطح واحد على الأقل محب للماء ومنشط للسطح واحد على الأقل طارد للماء والذي يعمل كحمال زيتي.
- إن عناصر غلاف الجلاتين لتركيب مثالي تبعاً لهذا الاختراع يمكن أن تتضمن:
- 35% إلى 50% (وزن/وزن) والأفضل من 40 إلى 44% من جلاتين؛ من 15% إلى 30% (وزن/وزن) والأفضل من 15 إلى 25% من سوربيتول في إتحاد مع جلسرين؛
- 10 - من 0.1 إلى 10% (وزن/وزن) من عوامل تلوين؛
- من 0.1 إلى 10% (وزن/وزن) من حمض طرطريك؛
- من 10 إلى 50% (وزن/وزن) من ماء منقى.
- إن التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع يمكن أن يتم تحضيرها بطرق تقليدية معروفة جيداً لذوي الخبرة في هذا المجال. وعلى أي حال، فإن الطريقة المعينة للتحضير سوف تعتمد على صورة الجرعة النهائية. ويمكن أن يتم تحضير التركيب بالخلط البسيط أو بواسطة قلاب للمكونات لتكوين تركيز مسبق. إن العامل العلاجي الطارد للماء يمكن أن يكون موجود في كمية أولى مذابة بواسطة المادة الحاملة، وكمية ثانية في الماء الحاملة، حسب الرغبة. ويجب أن يتم التأكيد على أن ترتيب إضافة المكونات المختلفة ليس مهماً على وجه الخصوص ويمكن أن يتغير حسب الملائمة. وبعد ذلك، فإن قيمة الأس الهيدروجيني تضبط إلى حدود مقبولة على سبيل التفضيل حيث يكون الثبات أكبر ويتم رج الخليط حتى يتم الوصول إلى محلول شفاف.
- 15
- 20
- 25
- يتم تصنيع كابسولات جلاتينية لينة باستخدام طريقة قالب دوار باستخدام جلاتين في طريقة تقليدية. وحببيات الجلاتين الخام توحد مع الماء وبعد ذلك يتم خلط مركبات التلدين الملائمة والإتحاد ويتم التسخين في الفراغ لتكوين كتلة مصهورة من الجلاتين. وكتلة الجلاتين يتم حملها في الحالة المنصهرة بينما تتكون أو تقولب في أفلام أو شرائط على

عجلات أو إسطوانات قولبة. والأفلام أو الشرائط يتم تغذيتها تحت الوتد وبين قلوب الكبسلة الدوارة. وفي قوالب الكبسلة، فإن الكابسولات تتكون في نفس الوقت في جيوب في القوالب من الأفلام أو الشرائط. والتركيب المحتوي على فيكسوفينادين. يملأ في صورة كابسولات جلاتينية لينة باستخدام أي طريقة تقليدية. وبعد ذلك يتم قطع الكابسولة وإحكام إغلاقها. وإحكام الإغلاق يتكون عن طريق إتحاد من الضغط والحرارة أثناء ملئ وقطع الكابسولة.

5 وفي مظهر آخر، فإن هذا الإختراع يتعلق بإعداد طريقة لزيادة الإتاحة البيولوجية لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد، والتي تتضمن الخطوات التالية: أ) إعداد تركيب جلاتيني ثابت يتضمن تركيب السائل لهذا الإختراع للإعطاء عن طريق الفم؛ و(ب) إعطاء التركيب المذكور للعائل المذكور للتناول، حيث أن التركيب المذكور يتلامس مع الموائع البيولوجية للجسم ويزيد من الإتاحة البيولوجية للعنصر النشط صيدلياً وذلك للحصول على متغيرات 10 حركيات صيدلية مناظرة بيولوجياً لتلك التي يتم الحصول عليها مع التركيبات الصلبة التي تؤخذ عن طريق الفم من فيكسوفينادين هيدروكلوريد، على سبيل المثال أقراص فيكسوفينادين هيدروكلوريد مثل تلك المتاحة تحت العلامة التجارية Allegra®.

ويفضل أن معدل إنطلاق فيكسوفينادين هيدروكلوريد لتركيب هذا الإختراع المملوء 15 في أغلفة جلاتينية والذي يدخل في الذوبان، عند الإختبار في أوساط ذوبان FeSSIF (أس هيدروجيني 5.8) مع بنكرياتين في 500 مل، عند 75 دورة في الدقيقة وعند 37°م، يكون على الأقل 40% (وزن/وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد المذاب في 10 دقائق وأكثر من 50% من فيكسوفينادين هيدروكلوريد المذاب في 15 دقيقة.

وعند الإستخدام، فإن طرق وتركيبات هذا الإختراع تتضمن عدد من المميزات الهامة، والتي تتضمن:

- شدة وتحسن التوصيل إلى الموضع المستهدف؛

إن تركيبات هذا الإختراع تكون على غير المتوقع تكون شديدة وتركيبات هذا الإختراع على غير المتوقع تعطي توصيل محسن للعامل العلاجي إلى موضع الإمتصاص، بتقليل الترسيب لأدنى مستوى.

إن هذا التحسن في التوصيل يعتقد أنه ينتج عنه مستوى إتاحة بيولوجية أفضل للعامل العلاجي.

تعدد الجوانب: إن تركيبات هذا الإختراع يمكن أن يتم تفصيلها بحرص وتضبط إلى قطبة وظيفية العوامل العلاجية، بدون التعارف مع الذويانية المحسنة، التوصيل والمميزات الأخرى كما سبق أن ذكر.

سهولة التحضير: إن طرق هذا الإختراع تعطي تركيبات والتي فيها فإن العامل العلاجي الطارد للماء يكون قابل للذوبان بسهولة، وبذلك يتم الحفاظ على التصنيع المكلف والمصادر الشخصية.

يتم أيضاً تعريف هذا الإختراع في الأمثلة التالية. يجب أن يكون من المفهوم أن تلك الأمثلة، بينما توضح تجسيمات مفضلة لهذا الإختراع، يتم إعطائها على سبيل التوضيح فقط. ومن المناقشة السابقة وتلك الأمثلة، فإن الشخص ذو الخبرة في هذا المجال يمكن أن يؤكد على الخصائص الأساسية لهذا الإختراع، وبدون الحيود عن روح ومجال هذا الإختراع، فإنه يمكن عمل العديد من التغييرات والتعديلات في هذا الإختراع لضبطه على الإستخدامات والحالات المختلفة.

15 الأمثلة

مثال 1: التركيب تبعاً لهذا الإختراع

مكونات	الكمية (مليجرام) / وزن	الكمية (مليجرام) / وزن	الكمية (مليجرام) / وزن	الكمية (مليجرام) / وزن	الكمية (مليجرام) / وزن
فيكسوفينادين هيدروكلوريد*	30.0	20.0	60.0	20.0	20.0
بروبيلين جليكول أول لاورات	115.5	77.0	231.0	77.0	77.0
بولي سوربات 80	4.5	3.0	9.0	3.0	3.0

ثالث إيثانولامين	مائي	مائي	مائي
المجموع الكلي	150.0	300.0	900.0
تركيب غلاف الجيلاتين			
جيلاتين	42 % وزن / وزن		
سوربينول	24 % وزن / وزن		
عوامل تلوين	1.0 % وزن / وزن		
حمض طرطريك	0.75 % وزن / وزن		
ماء منقى	33 % وزن / وزن		

* بمساحة سطح معينة 3.2 متر مربع / جرام

لقد تم تشتيت كل السواغات لقد تم تشتيت فيكسوفينادين هيدروكلوريد مع بولي سوربات 80 في بروبيلين جليكول أول لاورات (لاوروليكول) (تحت التقليل المستمر). ولقد تم تقليل الخليط لمدة 45 دقيقة. لقد تم ضبط قيمة الأس الهيدروجيني للخليط الناتج إلى قيمة أس هيدروجيني من 5 إلى 6 بواسطة ثاني إيثانولامين إذا كانت هناك حاجة. ولقد تمت كبسلة التركيبات في كبسولة جلاتينية لينة عند وزن ملئ 900 مليجرام بقوة 180 مليجرام تبعا لواحد من الطرق المعروفة بذاتها لذوي الخبرة في هذا المجال.

مثال 2: تركيب تبعاً لهذا الاختراع

المكون	الكمية (مليجرام)	وزن /	الكمية (مليجرام)	وزن /
فكسوفينادين هيدروكلوريد*	30.0	وزن	60.00	وزن
بروبيلين جليكول أول	195	وزن	415	وزن
كابريلات	78.0	وزن	78.0	وزن
بروبيلين جليكول	25	وزن	25	وزن
المجموع الكلي	250		500	
تركيب غلاف الجيلاتين				

-15-

جيلاتين	45 % وزن / وزن
سوربينول	20 % وزن / وزن
عوامل تلوين	0.25 % وزن / وزن
حمض طرطريك	0.75 % وزن / وزن
ماء منقى	34 % وزن / وزن

* بمساحة سطح معينة 3.2 متر مربع/ جرام

لقد تم تشتيت كل السواغات لقد تم تشتيت فيكسوفينادين هيدروكلوريد مع بولي سوربات 80 في بروبيلين جليكول أول كابريلات (كابريول -90) مع التقليب المستمر مع استخدام الحرارة حتى 125°م - 165°م حتى تكون محلول رائق. ولقد تم تبريد الخليط الناتج حتى درجة حرارة الغرفة. ولقد تمت كبسلة التركيب في كبسولة جلاتينية صلبة تبعاً لأحد الطرق المعروفة بذاتها لذوي الخبرة في هذا المجال.

مثال 3: دراسة الثبات للتركيب تبعاً لهذا الاختراع.

إن التركيب الصيدلي للإعطاء عن طريق الفم والمختبر يكون على أساس الصيغة

التالية (تركيب ملء أ).

العنصر	الوظيفة	مليجرام/ كبسولة	% وزن/ وزن
فيكسوفينادين هيدروكلوريد*	العنصر النشط	180.00	30.0
لاوروجليكول-90	منشط للسطح محب للدهون	384.00	64.0
توين-80	منشط للسطح محب للماء	36.00	6.0
ثالث إيثانولامين	ضابط للأس الهيدروجيني	Q.S to pH 5-6	
الوزن الكلي		600 مليجرام	

* بمساحة سطح معينة 3.2 متر مربع/ جرام 10

عملية التصنيع:

- 1- خلط فيكسوفينادين هيدروكلوريد، لاوروجليكول-90، توين 80 في وعاء من الفولاذ الذي لا يصدأ لمدة 15 دقيقة؛
- 2- اضبط الأس الهيدروجيني عند قيمة من 5 إلى 6 باستخدام كمية كافية من ثالث إيثانولامين؛
- 3- إملأ كابسولة هلامية لينية بخليط والذي تم الحصول عليه في الخطوة 2 باستخدام واحدة من الطرق المعروفة بذاتها لذوي الخبرة في هذا المجال.
- 4- عبئ الصورة الصيدلية النهائية في أشرطة Alu / Alu أو عبوة PVC/PVdC.
- بيانات الثبات لمركب فيكسوفينادين هيدروكلوريد في داخل كابسولات جلاتينية صلبة 60 مليجرام (صيغة هوموثينية على أساس تركيب الملى A:

تحليل (%)	المواد المرتبطة (% وزن/ وزن) من كبسولات جلاتينية لينة تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد معبأة في عبوة شريط من النوع Clear Triplex Alu						الظروف
	الكمية الكلية من الشوائب	أعلى كمية غير معروفة من الشوائب	الشائبة 1 الغير معروفة	الشائبة ج	الشائبة ب	الشائبة أ	
99.1	0.046	0.009	0.009	0.014	0.007	0.016	الابتدائية
100.0	0.061	0.017	0.017	0.016	0.015	ND	1M/40°C&75%RH
100.0	0.080	0.012	0.012	0.016	0.015	0.037	2M/40°C&75%RH
100.2	0.894	0.129	0.078	0.129	0.121	0.083	3M/40°C&75%RH
	المواد المرتبطة (% وزن/ وزن) من كبسولات جلاتينية لينة تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد معبأة في عبوة شريط من النوع Alu/ Alu						
	الكمية الكلية من الشوائب	أعلى كمية غير معروفة من الشوائب	الشائبة 1 الغير معروفة	الشائبة ج	الشائبة ب	الشائبة أ	
98.7	0.054	0.013	0.013	0.014	0.015	ND	1M/40°C&75%RH
99.8	0.039	0.012	0.012	0.015	0.012	ND	2M/40°C&75%RH
98.6	0.035	0.009	0.009	0.016	0.010	ND	3M/40°C&75%RH

- 10 بيانات الثبات لكابسولات جلاتينية لينة تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد 30 مليجرام (صيغة هوموثينية على أساس تركيب الملى A:

-17-

تحليل (%)	المواد المرتبطة (% وزن/ وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد في كبسولات جلاتينية لينة معبأة في عبوة شريط من النوع Clear Triplex Alu						الظروف
	الكمية الكلية من الشوائب	أعلى كمية غير معروفة من الشوائب	الشائبة 1 الغير معروفة	الشائبة ج	الشائبة ب	الشائبة أ	
101.0	0.039	0.014	0.014	0.014	0.011	ND	الابتدائية
101.2	0.038	0.009	0.009	0.018	0.011	0.011	1M/40°C&75%RH
99.0	0.092	0.015	0.015	0.017	0.020	0.040	2M/40°C&75%RH
101.2	0.123	0.013	0.013	0.014	0.014	0.068	3M/40°C&75%RH
تحليل (%)	المواد المرتبطة (% وزن/ وزن) من كبسولات جلاتينية لينة تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد معبأة في عبوة شريط من النوع Alu/ Alu						الظروف
	الكمية الكلية من الشوائب	أعلى كمية غير معروفة من الشوائب	الشائبة 1 الغير معروفة	الشائبة ج	الشائبة ب	الشائبة أ	
99.4	0.050	0.014	0.014	0.019	0.017	ND	1M/40°C&75%RH
99.5	0.042	0.013	0.013	0.017	0.012	ND	2M/40°C&75%RH
99.9	0.042	0.013	0.013	0.016	0.013	ND	3M/40°C&75%RH

بيانات الثبات لأقراص تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد التي يتم تسويقها
30 Allegra® مليجرام.

تحليل (%)	المواد المرتبطة (% وزن/ وزن) مع أقراص تحتوي على فيكسوفينادين هيدروكلوريد (أقراص تسوق تحت اسم Allegra® 30 مليجرام) معبأة في عبوة شريط Clear Triplex Alu					الظروف
	الكمية الكلية من الشوائب	أعلى كمية غير معروفة من الشوائب	الشائبة 1 الغير معروفة	الشائبة ب	الشائبة أ	
101	0.2	None	ND	ND	0.1	الابتدائية
100.6	0.2	None	ND	ND	0.1	1M/40°C&75%RH
101.3	0.2	None	ND	ND	0.1	2M/40°C&75%RH

100.6	0.2	None	ND	ND	0.1	3M/40°C&75%RH
-------	-----	------	----	----	-----	---------------

في الأقراص السابقة، فإن مستوى الشائبة يتم التعبير عنه على أساس وزن فيكسوفينادين هيدروكلوريد، والتحليل الذي يناظر مستوى الدواء الذي يتم التعبير عنه على أساس وزن المحتوى الابتدائي من فيكسوفينادين هيدروكلوريد.

عند التخزين لمدة 3 أشهر عند 40°م و 75% رطوبة نسبية، فإن التركيب الصيدلي تبعاً لهذا الاختراع لم يظهر أي علامة من علامات التحلل (انخفاض مستوى الشوائب، إلى أقل من أو تساوي 1%) ويحتوي على الأقل على 99% من المحتوى الابتدائي من فيكسوفينادين هيدروكلوريد (كما يستبدل عليه بتحليل HPLC).

من الملاحظات السابقة فإن تركيب الجيلاتين اللين يكون أكثر ثباتاً من الأقراص التي يتم تسويقها التي تحتوي على 30 مليجرام كما هو واضح بواسطة الكمية من الشوائب بعد 3 أشهر عند 40°م ورطوبة نسبية 75% (0.123% وزن/وزن من الشوائب الكلية بعد 3 أشهر للكابسولات الجلاتينية اللينة المعبأة في عبوة شريط شفاقة من النوع Triplex Alu في مقارنة مع 0.2% وزن/وزن من الشوائب الكلية لأقراص فيكسوفينادين هيدروكلوريد معبأة في نفس الشريط).

مثال 4: دراسة ذوبانية مقارنة في المعمل بين قرص فيكسوفينادين Allegra® وتركيب تبعاً لهذا الاختراع أم لا

لقد تم تحضير عينات مختلفة تبعاً لهذا الاختراع لدراسة الذوبان وفي مقارنة مع نسق انطلاق الدواء للقرص الذي يباع باسم Allegra®.

تركيب ملئ (ب) تركيب تبعاً لهذا الاختراع:

العنصر	الوظيفة	مليجرام/ كبسولة	% وزن/ وزن
فيكسوفينادين هيدروكلوريد	العنصر النشط	180.00	30.0
لاوروجليكول 90	منشط للسطح محب للدهون	360.00	60.0
توين 80	منشط للسطح محب للماء	60.00	10.0

-29-

	Q.S to pH 5-6	ضابط للأس الهيدروجيني	ثالث إيثانولامين
	600 ملجرام		الوزن الكلي

تركيب ملئ ج) تركيب تبعا لهذا الاختراع

العنصر	الوظيفة	ملجرام/ كبسولة	% وزن/ وزن
فيكسوفينادين هيدروكلوريد	العنصر النشط	180.00	30.0
لاوروجليكول-90	منشط للسطح طارد للماء	180.0	30.0
بولي أوكسيل 40 زيت خروج مهرج (Cremophore® EL 30, BASF)	منشط للسطح محب للماء	240.0	40.0
ثالث إيثانولامين	ضبط الأس الهيدروجيني	Q.S to pH 5-6	
الوزن الكلي		600 ملجرام	

تركيب الملئ د، مثال مقارن (يحتوي فقط على منشطات سطح محب للماء غير أيونية ولا يوجد

منشط سطح طارد للماء):

العنصر	الوظيفة	ملجرام/ كبسولة	% وزن/ وزن
فيكسوفينادين هيدروكلوريد	العنصر النشط	180.0	30.0
PEG 400	منشط للسطح طارد للماء	180.0	30.0
بولي أوكسيل 40 زيت خروج مهرج (Cremophore® EL 30, BASF)	منشط للسطح محب للماء	198.0	33.0

-20-

7.0	42.0		السواغات الأخرى
	600 مليجرام		الوزن الكلي

طرق التصنيع

- 1- اخلط فيكسوفينادين، منشطات للسطح محبة للماء والعناصر الأخرى في الوعاء الفولاذي لمدة 15 دقيقة،
- 2- ضبط الأس الهيدروجيني بين 5-6 باستخدام كمية كافية من ثالث إيثانولامين؛
- 3- إملأ كابسولة هلامية لينة بخليط تم الحصول عليها في الخطوة 2 في تركيب جيلاتيني مختلف باستخدام واحدة من الطرق المعروفة بذاتها لذوي الخبرة في هذا المجال.
- الطريقة:
- (أ) الجهاز (أو ما يناظره)
- جهاز إذابة أتوماتيكي يتضمن حمام مائي للحفاظ على ضبط درجة حرارة الغرفة، مجموعة من كرات الذوبان على لوح في الحمام المائي، آلية لتقليب المحتوى السائل للكرات وإضافات أخذ عينات أتوماتيكية لسحب وإعادة ملئ الأوساط السائلة في الوعاء.
- (ب) جهاز اختبار الذوبان
- (المصنع: Disso 2000 : Model : LabIndia instruments Ltd.) نظام HPLC يتضمن مضخة لها القدرة على توصيل خليط المذيبات بدقة وبالضبط في ارتباط مع ترموستات عمود وكاشف للأشعة فوق البنفسجية - الضوء المرئي. إن البيانات المتولدة يجب أن يتم التقاطها بواسطة برنامج له القدرة على معالجة البيانات من العتاد الكمبيوتر السابق الذكر.
- (المصنع (Agilent Technologies Ltd., Model : 1200 series with OpenLABTM Disso) (2000
- 20 (ج) طريقة اختبار الإنطلاق:
- التجهيزات: 8- مجموعة أوعية وبدالات الوسط: كما هو مذكور فيما بعد

-21-

الحجم: 500 مل

معدل التقلب: 75 دقيقة في الدقيقة

درجة الحرارة: 37°م.

(د) الطريقة

5 صنع كابسولة موزونة في كل وعاء يحتوي على الحجم المطلوب عن الوسط المحتفظ به عند 37°م وفي الحال شغل الجهاز لمدة 60 دقيقة. اسحب حجم ثابت من العينات على فترات مختلفة وفي نهاية دورة الذوبان. رشح كل عينة خلال مرشحات غشائية 0.45 ميكرون. استبدل جزء مساوي عن الأوساط المخزنة عند 37°م. حلل العينات باستخدام HPLC بتحضير قياس من تركيز مناظر.

(هـ) متغيرات التحليل على HPLC 10

العمود: عمود بقطر داخلي 4.6 ملليمتر وطول 150 ملليمتر، معبأ بجسيمات سليكا مهجنة تحتوي على سلسلة أوكثيل ترتبط معها. على سييل المثال Waters C-8 150mm X 4.6mm.

درجة حرارة العمود : درجة الحرارة العادية

15 الطور المتحرك: محلول الفوسفات المنظم (أس هيدروجيني: 3.0): أسيتونيتريل بنسبة 60 : 40 حجم/حجم

معدل التدفق: 1.5 مل/دقيقة

الكاشف: 220 نانومتر (إذا كانت أشعة فوق البنفسجية، اضبط الطول الموجي)

حجم الحقن: 10 ميكرو لتر

20 (و) تركيب أوساط الذوبان: والتي تسمى أيضاً FeSSIF: أوساط تشبه وسط الأمعاء في حالة وجود طعام بها)

عناصر اوساط الذوبان	التركيز
تاوروكولات صوديوم (مليمولار)	10
ليسيثين (مليمولار)	2
جلسريل أول أوليات (مليمولار)	5

-29-

0.8	أوليات الصوديوم (مليمولار)
55.02	حمض مالبيك (مليمولار)
81.65	هيدروكسيد الصوديوم (مليمولار)
125.5	كلوريد الصوديوم (مليمولار)
5.8	أس هيدروجيني
380-400	الضغط الأسموزي (مل أسموز كيلوجرام-1)

إن التركيبات السابقة ب (ج) و د) قد تم ملئها في أغلفة فارغة من الجيلاتين الصلب وتم إدخالها في دراسات الذوبان.

نتائج الذوبان المقارنة في المعمل.

انطلاق الدواء فيكسوفينادين حمض هيدروكلوريك في أوساط ذوبان FeSSIF - (أس هيدروجيني 5.8) (مع بنكرياتين) / 75 دورة في الدقيقة/ بدال/ 500 مل [% (وزن/وزن)]					المنتج الذي تم اختياره
60 دقيقة	45 دقيقة	30 دقيقة	15 دقيقة	10 دقائق	
98	95	92	84	77	الأقراص التي تسوق باسم Allegra® 180 مليجرام
79	73	70	66	63	التركيب ب (تبعاً لهذا الاختراع)
65	65	62	57	48	التركيب ج (مثال مقارنة)
67	60	48	27	16	التركيب د (مثال مقارنة)

إن الهدف النهائي لتجهيز كبسولات جلاتينية لينة تحتوي على فيكسوفينادين حمض هيدروكلوريك قد كان لجعلها مناظرة فسيولوجياً لأقراص Allegra. ولذلك فإنه كما سبق أن ذكر فإنه من المهم جداً أولاً أن يتم تواجدها نسق الذوبان للكابسولات الجلاتينية اللينة مع أقراص Allegra وبخاصة في أوساط FeSSIF عند قيمة الأس الهيدروجيني 5.8.

5 إن التجارب السابقة قد تم تجهيزها باستخدام اتحادات مختلفة من منشط سطح محب للماء غير أيوني ومع أو بدون منشط للسطح طارد للماء غير أيوني ولقد تم إدخالها في دراسات ذوبان في أوساط مرتبطة بيولوجياً تظهر أن هناك زيادة في معدل انطلاق فيكسوفينادين هيدروكلوريد من الملى إذا كان الملى يتضمن منشط للسطح محب للماء غير أيوني في اتحاد مع منشط للسطح طارد للماء غير أيوني كما هو ظاهر مع تركيب الملى ب أو ج حيث أن نسبة 63% أو 48% (وزن / وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد المذاب

-24-

ينطلق بعد 10 دقائق، على الترتيب، في مقاومة مع انطلاق دواء 16% (وزن/ وزن من فيكسوفينادين هيدروكلوريد مذاباً بعد 10 دقائق لتركيب ملئ د والذي يحتوي على منشط للسطح طارد للماء.

وعلى ذلك، بتركيب ملئ تبعاً لهذا الاختراع يحتوي على الأقل على 60% (وزن/ وزن) من خليط سائل من منشط للسطح واحد على الأقل محب للماء غير أيوني وواحد على الأقل من منشط للسطح طارد للماء غير أيوني التركيبي ملئ ب و ج)، إن بدء التأثير يكون أسرع في مقارنة مع التركيبي الذي لا يحتوي على منشط للسطح غير أيوني طارد للماء (تركيبي ملئ د).

إن المناقشة والوصف السابقين يكونان بهدف توضيح بعض من تجسيمات هذا الاختراع، ولكن ليس الهدف منها تحديد مجال هذا الاختراع.

-25-

عناصر الحماية

- 1- تركيب صيدلي للاعطاء عن طريق الفم يتضمن:
- أ) من 1 إلى 35% (وزن / وزن) من فيكسوفينادين هيدروكلوريد؛
- ب) على الأقل 60% (وزن / وزن) من خليط سائل من واحد على الأقل من منشط للسطح محب للماء غير أيوني وواحد على الأقل من منشط للسطح طارد للماء غير أيوني.
- 5 2- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث يكون لفيكسوفينادين هيدروكلوريد مساحة سطح معينة تتراوح من 1.0 إلى 4.0 متر مربع/ جرام.
- 3- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن الكمية الكلية من منشط السطح تتراوح من 65 إلى 85% بالوزن من التركيب.
- 10 4- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح الغير أيوني الطارد للماء يكون بقيمة HLB من 4 إلى 6.
- 5- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح الطارد للماء الغير أيوني يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من بروبيلين جليكول لاورات، بروبيلين جليكول أول كابريلات ومخاليط منها.
- 15 6- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح الطارد للماء يكون موجود بكميات تتراوح من 75% إلى 80% من
- 7- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح المحب للماء الغير أيوني يكون بقيمة HLB من 11 إلى 16.

- 8- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح المحب للماء الغير أيوني هو بولي سوريات 80.
- 9- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح المحب للماء الغير أيوني يكون موجود بكميات تتراوح من 1% إلى 10% من وزن التركيب.
- 5 10- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن نسبة وزن فيكسوفينادين هيدروكلوريد إلى الخليط الكلي السائل من منشط السائل هي 1 : 4.
- 11- التركيب الصيدلي تبعا لعنصر الحماية (1)، حيث أن منشط السطح الطارد للماء الغير أيوني يكون عبارة عن بروبيلين جليكول أول لاورات ومنشط السطح المحب للماء الغير أيوني يكون بولي سوريات 80.
- 10 12- التركيب الصيدلي تبعا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 11، حيث أن قيمة الأس الهيدروجيني النهائية للتركيب تتراوح من 4 إلى 9.
- 13- التركيب الصيدلي تبعا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 12، في صورة كابسولة لينة.
- 14- طريقة لتحضير مستحضر صيدلي تبعا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 13، تتضمن الخطوات المتتالية التالية: إذابة فيكسوفينادين هيدروكلوريد في خليط سائل من منشط للسطح محب للماء غير أيوني واحد على الأقل ومنشط للسطح طارد للماء غير أيوني واحد على الأقل، مع التقليب، للحصول على خليط متجانس، وبعد ذلك يتم ضبط الأس الهيدروجيني بين 5-6 باستخدام كافية من عامل تحميض أو عامل تحويل قاعدي.

-27-

15- استخدام تركيب كما هو مذكور في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 13، لتحضير دواء لعلاج تفاعلات حساسية في مريض.