[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم النشر :SA 98190227 A
[43] تاريخ النشر: 1426/11/01هـ
الموافـــــق: 2005/12/03م

[12] طلب براءة اختراع

[72] اسم المخترع : فيليب جيه. كراب، سو - تشان تشانغ، وليم ايه. هيين الثاني، كريستوفر ايه. تالها

[71] مقدم الطلب : اندو فارمسيتكالز انك
العنوان : 223 ويلمنجتون ويست تشستر بايك ،تشادز فورد ،بنسلفانيا الرمز البريدي : 19317، أمريكا
الجنسية : أمريكية

[74] الوكيل :
المستشار احمد نجدت بازارباشى

[21] رقم الطلب : 98190227

[22] تاريخ الايداع : 1419/03/06هـ
الموافق : 1998/06/30م

[51] التصنيف الدولي :
Int. CL.: A61K 000/000

[30] بيانات الأسبقية :
US 068 08/85 1997/06/30

[54] اسم الاختراع :صناعة تفتيت باروكستينى صلب

NOVEL PROCESS FOR MANUFACTURING PAROXETINE SOLID DISPERSIONS

[57] الملخص: يشمل الاختراع الحالي الكشف عن التفتيتات الصلبة قليلة الانحلال في الماء والمحضرة باستعمال طريقة المذيب او طريقة الصهر. تصنع هذه التفتيتات باستعمال القاعدة الحرة للدواء، وبالتحديد قاعدة الباروكستين الحرة (أحد الزيوت)، التي تقدم عملية انصهار في درجات حرارة منخفضة و بكميات مذيب عضوي قليلة لعملية المذيب و تسمح بتركيب ملح الباروكستين خلال عملية صناعة التفتيت الصلب.

هذا الطلب يتم نشره كما ورد من مقدم الطلب ولم يتم منح براءة اختراع عنه حتى تاريخه
ولا تتحمل المدينة أي مسؤولية بشأن محتوياته

صناعة تفتيت باروكستيني صلب

الملخص

يشمل الاختراع الحالي الكشف عن التفتيتات الصلبة قليلة الانحلال في الماء والمحضرة باستعمال طريقة المذيب أو طريقة الصهر. تصنع هذه التفتيتات باستعمال القاعدة الحرة للدواء، وبالتحديد قاعدة الباروكستين الحرة (أحد الزيوت)، التي تقدم عملية انصهار في درجات حرارة منخفضة و بكميات مذيب عضوي قليلة لعملية المذيب و تسمح بتركيب ملح الباروكستين خلال عملية صناعة التفتيت الصلب.

صناعة تفتيت باروكستيني صلب

الوصف الكامل

مجال الاختراع:-

يتعلق الاختراع الحالي بمجال التفتيتات الصلبة للأدوية قليلة الانحلال بالماء لتكون فعالة في مستحضراتها و في استعمالها في المركبات الدوائية. ويتعلق الاختراع الحالي بشكل خاص بالتفتيتات الصلبة الناتجة عن عملية المذيب أو عملية الصهر، لكي تشترك الأدوية قليلة الانحلال بالماء في حاملات مقبولة دوائيا. كما يتعلق الاختراع الحالي بشكل أخص بالتفتيتات الصلبة للباروكستين، و عمليات تحضير هذه التفتيتات الصلبة، و المركبات الدوائية المحتوية على هذه التفتيتات، و استعمالاتها في العلاج.

خلفية الاختراع:-

المركب (-)-ترانس-٤-((٤'-فلوروفينيل)٣-(٣',٤'-ميثيلين انديوكسيفينوكسيميثيل)-بيبريدين، المعروف بالباروكستين، هو زيت لزج وعقار قليل الانحلال في الماء، وهو يحتاج إلى مركبات دوائية اقتصادية و فعالة. يمكن لتفتيت صلب من الباروكستين أو أملاحه الإضافية الحمضية، لم يشرح ذلك مكتوبا حتى الآن، أن يقدم منتجا من الناحية التجارية بمميزات معالجة جيدة وقابلية فيزيولوجية من دون الحاجة إلى تكاليف صناعة المواد المتبلورة.

يمكن للمركبات الدوائية المتمتعة بانحلال جيد و توفر العنصر الأحيائي أن تتشكل من التفتيتات الصلبة للمكونات الدوائية النشطة. ومن الإيجابيات التي تحسب للتفتيت الصلب الدوائي استعمالها بالدرجة الأولى في تركيبات التحرر المنضبطة، التي توازن العقار من التحولات متعددة الأشكال، مطورة بذلك سوء معالجة خصائص مواد العقار، وحامية عقاقير معينة من التحلل أثناء فترة تناوله. يمكن تفتيتيات المكونات الدوائية الصلبة النشطة أن تتشكل من عدد من الحاملات المقبولة دوائيا. تشرح البراءة الأمريكية ذات الرقم ٤,٩٣٣,٣٦٠ عملية جديدة ومنتج يتألف من كلورثاليون كمكون دوائي نشط

وبوليفينيلبيروليدون (PVP) كحامل دوائي مقبول. لقد تم شرح التقنيات بشكل عام بواسطة دبليو ال تشيو وآخرين، جيه فارم. ساي. ٦٠(٢٨) (١٩٧١) و اس. ريجلمان وآخرون، البراءة الأمريكية رقم ٤,١٥١,٢٧٣. يعني التعبير "التفتيت في الحالة الصلبة" كما هو معروف لدى تشيو تفتيت لواحد أو أكثر من المكونات النشطة في حامل خامل أو في النسيج ما بين الخلايا في الحالة الصلبة والمحضر بطريقة الصهر، المذيب أو طريقة الصهر-المذيب المشتركة. لم يتضمن تعريف هذا التعبير التفتيت لمكون نشط في حامل صلب أو مُشَعشِع.

في طريقة "المذيب"، يتفتت المكون النشط عادة في حامل قابل للحل بالماء بواسطة حل مزيج فيزيائي يحتوي على مكون نشط وحامل مقبول دوائيا في محلول عضوي مذيب، ومن ثم إزالة المذيب بالتبخير. يستعاد التفتيت الصلب الناتج ويستعمل في تحضير مركبات دوائية مناسبة محضرة بالطرق التقليدية.

تتطلب صناعة التفتيتات الصلبة بواسطة عملية "الصهر" اتحاد الحامل المقبول دوائيا والدواء قليل الانحلال بالماء بحيث يُسمح للعنصرين بالانصهار عند درجات حرارة فوق أو عند درجة الانصهار لكلا الدواء والحامل. وفي عملية الصهر، يمزج أولا الدواء والحامل فيزيائيا ثم يصهر الاثنان معا. ثم يبرد بعد ذلك المزيج المصهور بسرعة لتأمين كتلة متجمدة تطحن بعد ذلك فتصبح مسحوقا. تقنيات التجمد بالرذاذ المستعملة لإنتاج الأقراص شرحها كانيج (جيه. فارم. ساي. ٥٣، ١٨٨ (١٩٦٤)) للتفتيتات المحتوية على المانيتول، والتي شرحها كروشنر وآخرون. (أكتا فارم. تك. ٢٦، ١٥٩ (١٩٨٠)) للفينيلبوتازون-يوريا.

بشكل عام، يمكن للمشاكل التي يمكن أن ترتبط بطرق الصهر، المذيب، الصهر-المذيب، و الترسيب أن تحتوي على استعمال كبير للمذيب، يطابق اتحادات الدواء/الحامل التي يمكن لها أن تنصهر تقليديا أو تنحل، او استعمال الحرارة لإنتاج الانحلال أو الصهر الذي يمكن أن يسبب تفككا للدواء و/أو

الحامل، ويطابق الحالات والخصائص المنتجة للترسيب. يمكن أن تقدم أملاح الأدوية مشاكل معينة مع مطابقة المذيبات العضوية أو المذيبات القادرة على حل كلا الدواء والحامل المقبول دوائيا.

تبين البراءة الأمريكية رقم ٤,٠٠٧,١٩٦ الباروكستين على أنه مانع لامتصاص ٥-هيدروكسيتريبتامين (5HT) وبذلك يكون ذو استعمال علاجي كمضاد للهبوط. إن الباروكستين معروف بشكل جيد ويسوق على نطاق واسع كعامل طبي. كما هو مبين في البراءة الأمريكية رقم ٤,٠٠٧,١٩٦، يستخرج الباروكستين كقاعدة حرة ومن ثم يحول إلى ملح الماليت. غير أن الباروكستين دواء قليل الانحلال بالماء وصعب التشكل كمركب دوائي مفيد.

تشير البراءة الأمريكية رقم ٤,٧٢١,٧٢٣ إلى أنه من الأفضل أن يستعمل الباروكستين كعامل علاجي على شكل ملح حمضي إضافي، وذلك بسبب كونه قاعدة. القاعدة الحرة هي زيت لزج صعب معالجته وتحويله إلى شكل جرعة نهائية للاستعمال العلاجي. كذلك تبين البراءة الأمريكية أيضا أن كريستالين باروكستين هيدروكلورايد هميهيدرات كمادة جديدة بخصائص معالجة أفضل من أنهيدروس باروكستين هيدروكلورايد وهو ما ص صلب للرطوبة بخصائص معالجة ضعيفة.

بشكل عام، ملح الهيدروكلورايد هو مركب أساسي مفضل للاستعمال العلاجي بسبب قابلية الجسم له. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن لا يحتوي المكون الدوائي النشط على كمية كبيرة من المذيبات العضوية المرتبطة أو غير المرتبطة. وبمجرد أن يتشكل الملح، فإنه يجب أن يعزل عن المذيبات بواسطة التصفية أو أي أداة أخرى من أجل أن يتحول ملح الباروكستين بشكل مناسب إلى مركب دوائي. تشكل معظم المذيبات، بما فيها الماء، موادا منحلة أو محتجزة (كلاثرت) من الباروكستين هيدروكلورايد حيث لا يمكن للمذيب أن يزال بواسطة تقنيات التجفيف التقليدية مثل فرن التجفيف الخوائي. تبين البراءة الأمريكية الشكل

الانحلالي الهيميهيدرات للباروكستين هيدروكلورايد، في حين أن المنشور العالمي رقم دبليو او ٩٦/٢٤٥٩٥ يبين محاليل باروكتين هيدروكلورايد من غير المحلول البروبان-٢-٠١ كمادة يشتق منها في تحضير الباروكستين هيدروكلورايد خالية تماما من المذيب العضوي المرتبط. ولكن ولا واحدة من المنشورات السابقة شرحت بالتفصيل موازنة أو امتصاص رطوبة الأنهيدرات غير المتبلور للباروكستين هايدروكلورايد في التفتيتات الصلبة.

يتعلق الاختراع الحالي بعمليات جديدة لإشراك الباروكستين، دواء قليل الانحلال بالماء، في تفتيتات صلبة واستعمالها في مركبات دوائية تحتويها.

ومما يثير الاستغراب أنه قد وجد أنه يمكن لتفتيتات أنهيدرات باروكستين هايدروكلورايد الصلبة أن تصنع بطريقة الصهر باستعمال قاعدة حرة من الباروكستين، و غاز الكلورايد هيدروجين الجاف في درجات حرارة أقل تماما من نقطة انصهار باروكستين هايدروكلورايد باستعمال حامل مقبول دوائيا بنقطة انصهار أقل بكثير من حامل انهيدروس باروكستين هيدروكلورايد. التفتيت الصلب الناتج خال تماما من المذيب العضوي و هو انهيدروس وله خصائص معالجة محسنة.

بالإضافة إلى ذلك، فقد وجد أنه يمكن لتفتيتات أملاح أنهيدروس باروكستين الصلبة، ومن الأفضل أن يكون ملحا حمضيا هايدروكلوريا، أن تصنع بعملية مذيب جديدة باستعمال حامل مقبول دوائيا، قاعدة باروكستين حرة، مذيب غير مائي ومحلول أو غاز للملح الحمضي الإضافي.

يطور تصنيع الأنهيدرات غير المتبلورة للباروكستين هيدروكلورايد في تفتيت صلب تشكل قاعدة الباروكستين الحر، ويأمن مادة صلبة متحولة بسهولة إلى شكل جرعة تجارية، وتلغي الخطوات الإضافية لأغراض معالجة المواد لتصنيع المادة المتبلورة، وبالتالي فمن المفترض أن تقلل التكاليف المتعلقة بهذه الخطوات.

الوصف العام للاختراع:-

يبين الاختراع الحالي التفتيتات الصلبة للعقاقير قليلة الانحلال بالماء المحضرة باستعمال طريقة المذيب أو طريق الصهر. هذه التفتيتات مصنوعة مع قاعدة عقار حرة، بالتحديد قاعدة الباروكستين الحرة، زيت، يساعد على تأمين درجة حرارة منخفضة لعملية الصهر، كميات من المذيب أقل لعملية المذيب تركيب ملح باروكستيني أثناء عملية صناعة التفتيت الصلب.

الوصف التفصيلي للاختراع:-

يأمن الاختراع في التجسيد الأول طريقة لتحضير تفتيت باروكستين في الحالة الصلبة منحل بالماء، و حامل بوليميري مقبول دوائيا، والطريقة تتألف مما يلي:

أ) تركيب محلول من حامل بوليميري مقبول دوائيا ومنحل بالماء ومذيب غير مائي،

ب) إذابة قاعدة الباروكستين الحرة إلى محلول، حيث النسبة الوزنية للحامل البوليميري المقبول دوائيا المنحل بالماء إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) معالجة قاعدة الباروكستين الحرة في محلول يحتوي على الأقل على مكافئ واحد من الحمض، حيث الحمض غير سام وعضوي أو غير عضوي، من أجل تركيب ملح باروكستيني مقبول دوائيا في محلول؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير تحت الخواء.

وفي تجسيد مفضل يأمن الاختراع عملية لتحضير تفتيت في الحالة الصلبة منحل في الماء حيث الحامل البوليميري هو بوليثيلين جليكول أو بوليفينيلبيروليدون.

وفي تجسيد أكثر تفضيلا يأمن الاختراع عملية لتحضير التفتيت في الحالة الصلبة للباروكستين وحامل بوليميري مقبول دوائيا، والعملية تشمل ما يلي:

أ) تركيب محلول من البولي ايثانول جليكول والأيثانول؛

ب) إذابة قاعدة الباروكستين الحرة إلى محلول، حيث النسبة الوزنية للبولي إيثلين جليكول إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) معالجة قاعدة الباروكستين الحرة في محلول مع مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد الجاف، حيث هيدروجين كلورايد الجاف منحل في الميثانول أو الإيثانول، من أجل تشكيل باروكستين هيدروجين كلورايد في محلول؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير تحت الخواء.

وفي تجسيد أفضل أيضا يأمن الاختراع عملية لتحضير تفتيت في الحالة الصلبة منحل في الماء من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، والطريقة تشمل ما يلي:

تركيب محلول من البوليفينيلبيروليدون والإيثانول،

ب) إذابة قاعدة الباروكستين الحرة إلى محلول، حيث النسبة الوزنية للبوليفيلبيروليدون إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى ١:١؛

ج) معالجة قاعدة الباروكستين الحرة في محلول مع مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد الجاف، حيث هيدروجين كلورايد الجاف منحل في الميثانول أو الإيثانول، لتشكيل باروكستين هيدروجين كلورايد مقبول دوائيا في محلول؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير تحت الخواء.

وفي تجسيد آخر يأمن الاختراع عملية لتحضير تفتيت باروكستين في الحالة الصلبة منحل في الماء وحامل بوليميري مقبول دوائيا، والعملية تشمل مايلي:

أ) معالجة الحامل البوليميري المقبول دوائيا والمنحل في الماء مع قاعدة الباروكستين الحرة لتشكيل مزيج متآلف، حيث النسبة الوزنية من الحامل البوليميري المقبول دوائيا والمنحل في الماء إلى قاعدة الباروكستين الحرة هو بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ب) تسخين المزيج لتشكيل صُهارة متجانسة من الحامل البوليميري و وقاعدة الباروكسين الحرة؛

ج) معاملة صُهارة الحامل البوليميري المتجانسة وقاعدة الباروكستين الحرة مع مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد في الصُهارة المتجانسة؛ و

د) تبريد الصُهارة المتجانسة لتشكيل التفتيت المنحل في الماء في الحالة الصلبة.

وفي تجسيد ثالث يأمن الاختراع تفتيتا في الحالة الصلبة يشتمل على حامل بوليميري مقبول دوائيا وباروكستين.

وفي تجسيد رابع يأمن الاختراع مركبا دوائيا يتألف من واحد أو أكثر من السوّاغات وتفتيت في الحالة الصلبة يشتمل على باروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا.

وفي تجسيد خامس يأمن الاختراع طريقة لمعالجة الهبوط لدى الحيوانات ذوات الدم الحار تشمل إعطاء الحيوانات المذكورة تفتيتا في الحالة الصلبة يحتوي على الباروكستين وحامل بوليميري مقبول دوائيا، حيث تكون كمية الباروكستين هيدروكلورايد في التفتيت المذكور مؤثرة لمعالجة الهبوط.

يُعنى بـ"الباروكستين" الاسم الشامل للمركب الموصوف في المثال ٢ للبراءة الأمريكية رقم ٤,٠٠٧,١٩٦، والمعروف أيضا بـ (-)-ترانس-٤-٤('٤-فلوروفينيل)-٣-(٣'، ٤'-ميثيل انيديوكسيفينوكسيميثيل)-بيبيريدين، و أملاحها المقبولة دوائيا. وبناء عليه فإنه، كما هو مذكور هنا، يشير تعبير الباروكسيتن إلى "قاعدة الباروكستين الحرة" أو "ملح الباروكستين". يشير التعبير "قاعدة الباروكستين الحرة" أو "القاعدة الحرة" بالتحديد إلى الباروكستين إلى أنها مادة زيتية لزجة في درجة حرارة وضغط معياريين. يستعمل التعبير "ملح الباروكستين" للدلالة على منتج حمضي إضافي من الباروكستين. على سبيل المثال، في حالة هيدروجين كلورايد، المنتج الحمضي الإضافي يدعى "باروكستين هيدروكلورايد" أو ببساطة "ملح الهيدروكلورايد".

الباروكستين المركب المشروح هنا له مركزين غير متماثلين. الأيسومر (-)-ترانس هو الإنانتيومر المفضل. غير أن كل الأشكال المرازمة و

الدياستيريوميريك والتشيرال متضمنة في الاختراع الحالي. ومن المعروف جيدا في الصناعة الفنية كيفية تحضير الأشكال الفعالة اختياريا، مثل طريقة حل الأشكال المرازمة أو طريقة الاصطناع من المواد البادئة في الفعالية نظريا. استعمال كل من الأشكال المرازمة، التشيرال، والدياستيريوميريك معنية ما لم يشار إلى شكلي الكيمياء المجسمة أو الأيسومر بالتحديد.

وكما هو مستعمل هنا، فإن التعبير "المذيب غير المائي" يشير إلى أي مما يلي: الميثانول، الإيثانول، n-بروبانول، I-بروبانول، n-بوتانول، I-بوتانول، s-بوتانول، تولوين، بنزين، السائل الصناعي CO_2، كلوروفورم، ميثيلين، كلورايد، اسيتونيتريل، الكيتونات (على سبيل المثال وليس الحصر، ديميثيلكيتون، ميثيل ايثيلكيتون، و دي ايثيلكيتون)، ديميثيليفورماميد، ديميثيلسلفوكسيد، استرات (على سبيل المثال وليس الحصر، ايثيل اسيتات)، الايثرات (على سبيل المثال وليس الحصر، دي ايثيل ايثر وديبروبيليثر)، ١,٤-ديوكسان، تتراهيدروفوران، البنتانات، الهكسانات، الهبتانات، التريكلورواثين، أو خلائط مناسبة منها.

ومن الأفضل أن يكون المذيب (أ) قادرا على حل كلا المادة الفعالة والحامل، (ب) خاملا كيميائيا فيما يتعلق بالمادة الفعالة والحامل، و (ج) طيارا بشكل كلف ليسمح بالإزالة عن طريق التبخير باستعمال التقنيات التقليدية. الألكانولات التي لها من واحد إلى أربع ذرات كربون يمكن لها أن تكون، بشكل عام، مفيدة لتحضير التفتيتات في الحالة الصلبة بطريقة المذيب. لقد وجد في الاختراع الحالي مميزات إضافية مهمة. يجب على المذيب العضوي أن يكون (د) قادرا على حل كلا القاعدة الحرة و الحامل المقبول دوائيا للمادة الفعالة؛ (هـ) خاملا كيميائيا فيما يتعلق بكلا القاعدة الحرة للمادة الفعالة والملح المتشكل بعد التفاعل مع مذيب عضوي محمض؛ و (و) قادرا على حل ما يكفي من الحمض للسماح بإتمام أو تقريبا إتمام تحول القاعدة الحرة إلى ملح.

وكما هو مستعمل هنا، فإن التعبير "الحامل البوليمـــيري المقبـول دوائيـا"، أو "الحامل البوليميري" يشيران إلى أي مما يلي: هيدروكسيبروبيل سيليلوز، ميثيـل سيليلوز، كاربوكسيميثيل سيليلوز، صوديوم كاربوكســـيل ســيليلوز، ســيليلوز اسيتات فثالات، سيليلوز اسيتات بوتيرات، هيدروكسي ايثيـل ســيليلوز، ايثيـل ســيليلوز، غــول البوليفينيـل، بوليـبروبيلين، ديكـــترانز، ديكســـترينز، هيدروكســيبروبيل-بيتـا-سيكلوديكســترين، كيتوســان، بوليمـــرات كـــو (لاكتيك/جليكوليد)، بولي(اورثويستر)، بولي (انهيدرات)، بوليفينيـــل كلورايـد، بوليفينيل اسيتات، اثيلين فينيل اسيتات، اللاكتينات، الكـــاربوبولات، الســيليكون ايلاستومرات، بوليمرات البولي أكريليك، المالتوديكسترينات، لاكتوز، فركتـوز، اينوسيتو، تريهالوز، مالتوز، رافينوز، بوليفينيلبيروليدون (PVP)، بولي اثيلـن جليكول (PEG)و الفا-، بيتا، و جاما-سيكلوديكسترينات، أو خلائـــط مناسـبة منها.

كما أنه وجدت مزايا إضافية مهمة للاختراع الحالي. يجب أن يكـــون الحـامل المقبول دوائيا (أ) قابلا للامتزاج مع كلا القاعدة الحرة والشكل الملحـــي للمـادة الدوائية، (ب) قادرا على الاحتفاظ بالملح في تفتيت متجانس في الحالة الصلبـــة غير متبلور بعد إزالة المذيب بواسطة التبخير و (ج) خاملا كيميائيا فيما يتعلـق بالقاعدة الحرة للمادة الفعالة، ملح القاعدة الفعالة، و المذيب العضوي المحمض.

كما هو مستعمل هنا، يشير التعبير "الملـــح المقبـول دوائيـا" إلـى مشـتقات الباروكستين حيث الباروكستين مخفف بإضافة الأمـــلاح الحمضيـة. تحتـوي الأملاح المقبولة دوائيا، ولكن لا تقتصر على، أمـــلاح حمضيـة عضويـة أو معدنية من بقية الببردين، وما شابه. تحتوي أملاح الباروكستين المقبولة دوائيـــا على أملاح غير سامة تقليدية أو أملاح الأمونيوم الرباعية، على سبيل المثـــال، من الأحماض العضوية وغير العضوية غير السامة. على سبيل المثال، تحتـوي هذه الأملاح غير السامة التقليدية على تلـــك المشـتقة مـن الأحمـاض مثـل

هيدروكلوريك، هيدوربروميك، سلفاريك، سلفاميك، سوفوريك، نـــتريك، ومـــا شابه؛ والأملاح المحضرة من الأحماض العضوية مثـــل اســـتيك، بروبيونيـــك، سكسينيك، جلوكوليك، ستيريك، لاكتيك، ماليك، تارتاريك، سيتريك، اســـكوربيك، باوموبك، ماليك،هيدروكسيماليك، فينيلسيتيك، جلوتاميك، بنزويك، ساليســـيليك، سلفانيليك، ٢-اســـيتوكيبنزويك، فومـــاريك، تولوينســـلفونيك، ميثانيســـلفونيك، ايثانيسلفونيك، ايثانيديسلفونيك، اوكساليك، ايسيثيونيك، وما شابه.

يمكن لأملاح الباروكستين المقبولة دوائيا التي يمكن أن تحضر طبقا للطريقة فـــي الاختراع الحالي أن تحتوي على ناتج من جزء من الحمض بطرق عدة. فـــي طريقة الصهر، الجزء الحمضي يمكن أن ينتج بشـــكل صـــرف. فـــي طريقـــة المحلول، الجزء الحمضي يمكن أن تنتج بشكل صرف بمذيب غير مائي، يـــزال لاحقا. بشكل عام، الأملاح محضرة بتفاعل قاعدة حـــرة بكميـــات متكافئـــة أو بالإفراط في الملح المشكل للحمض العضوي أو غير العضوي.

وجدت قائمة من الأملاح في علوم رمينجتون الصيدليـــة، النســـخة ١٧، مـــاك ببليشينج كومبني، ايستون، بي ايه، ١٩٨٥، صفحة ١٤١٨، وهي مشروحة هنـــا كمرجع.

يشير التعبير "غاز هيدروجين كلورايد الجاف" كما هو مستخدم هنا إلـــى غـــاز هيدروجين كلورايد المتوفر تجاريا في اسطوانات تحتوي على غـــاز مضغـــوط يجفف قبل الاستعمال. يحضر غاز هيدروجين كلورايد تجاريا عادة ببقبقة غـــاز هيدروجين كلورايد خلال حمض السلفوريك المركـــز أو أي عنصـــر مجفـــف مكافئ.

إن شرح كل المراجع المستخدمة مشتركة هنا كمراجع.

إن تقديم عمليات مطورة لتحضير التفتيت الصلب المنحل بالمـــاء لـــدواء قليـــل الانحلال بالماء أو خليط من الدواء المحضر بعملية الصهر و/أو عملية المذيـــب لإنتاج تفتيتات صلبة هو أحد مقاصد الاختراع الحالي. يمكن فهم الطـــرق فـــي

الاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، بشكل أفضل بالعمليات المشروحة كالتالي.

تسبق العملية العادية لتحضير التفتيت الصلب بعملية المذيب: (١) تركيب محلول يتألف من حامل مقبول دوائيا ومذيب غير مائي. يتم اختيار حامل بوليميري من واحد أو أكثر من بوليفينيلبيروليدون، هيدروكسيبروبيلمثيل سيليلوز، هيدروكسيبروبيل سيليلوز، ميثيل سيليلوز، مجموعة من البوليمرات المتحدة من ايثيلين أكسيد و بروبيلين أكسيد، وبولي ايثيلين جليكول، حيث الحامل البوليمري المفضل أكثر هو إما بولي ايثيلين جليكول (PEG) ذو معدل الوزن الجزيئي مابين حوالي ١,٠٠٠ إلى حوالي ٢٠,٠٠٠ أو بوليفينيلبيروليدون (PVP) ذو معدل وزن جزيئي مابين ٢,٥٠٠ إلى حوالي ٣,٠٠٠,٠٠٠. و الحاملي البوليمري الأكثر تفضيلا هو بوليفينيلبيروليدون ذو معدل الوزن الجزيئي مابين ١٠,٠٠٠ إلى حوالي ٤٥٠,٠٠٠. ومن المذيبات غير المائية المفضلة الغول المختار من الميثانول، ايثانول، n–بروبانول، ايسو–بروبانول، n–بوتانول، ايسو–بوتانول، و سيك–بوتانول، حيث المذيب المفضل أكثر هو إما الميثانول أو الإيثانول، وحيث المذيب الكثر تفضيلا هو الإيثانول. ويفضل أيضا أن يكون المذيب غير المائي جافا أو أنهيدريا. ويفهم في تركيب محلول من حامل بوليميري و مذيب غير مائي أن تسخين المحلول ممكن، ولكن غير مطلوب، إذا كانت درجة الحرارة لا تسبب تفكك أو فساد أي مادة.

وبعد تشكيل المحلول المذكور يتبع العملية: (٢) حل القاعدة الحرة للدواء قليل الانحلال بالماء في محلول مشكل بهذه الطريقة. يمكن إجراء التسخين كما في المرحلة (١) ولكنه ليس ضروريا. ويفهم أن إضافة دواء قليل الانحلال بالماء غير مقتصر على دواء واحد ولكن يمكن أن يصاحب خلطا لواحد أو أكثر من الأدوية بشرط أن يكون أحد الأدوية على الأقل قليل الانحلال بالماء و على شكل قاعدة حرة. ويفضل أن يكون الدواء قليل الانحلال بالماء الذي على شكل قاعدة

باروكستين حرة. النسبة الوزنية للحامل البوليميري المقبول دوائيا إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٥ إلى حوالي ١:١؛ و من المفضل أكثر أن تكون من حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛ ومن المفضل أكثر ١:٣ إلى حوالي ١:١.٥ ؛ والأكثر تفضيلا على الإطلاق حوالي ١:٢.

ويفهم أيضا أن ترتيب إضافة المذيب غير المائي والقاعدة الحرة للدواء قليل الانحلال بالماء إلى الحامل البوليميري يمكن تغييره. مثلا، يمكن للدواء ذو القاعدة الحرة أن ينحل إلى مذيب غير مائي، وبعدها يضاف الحامل البوليميري. وبعد حل الدواء ذو القاعدة الحرة يتبع العملية (٣) تحويل القاعدة الحرة إلى ملح مقبول دوائيا. ويمكن للملح ذو القاعدة الحرة، ويفضل أن يكون ملح الباروكستين، أن يتكون بإضافة حمض عضوي أو غير عضوي ويفضل أن يكون غير ساما ومقبولا دوائيا. ويضاف الحمض إما كغاز أو سائل أو صلبا ينحل في المذيب غير المائي. الحمض المفضل هو هيدروجين كلورايد الجاف والكمية الجزيئية من الحمض المضاف إلى محلول قاعدة الباروكستين الحرة، ويمكن للحامل أن يكون إما بكمية مكافئة للقاعدة الحرة أو يفوق الكمية الجزيئية لقاعدة الباروكستين الحرة، خاصة عند إضافة الغاز. على سبيل المثال، معدل الكمية المفضلة من هيدروجين كلورايد هي، ولكن لا تقتصر على كمية، من حوالي ١:٠ إلى حوالي ١,٨ أضعاف الكمية الجزيئية لقاعدة الباروكستين الحرة. على الرغم من هيدروجين كلورايد الجاف يضاف بسهولة كغاز فإن الطريقة المفضلة لإضافة هيدروجين كلورايد هي على شكل هيدروجين كلورايد منحل في مذيب غير مائي، ويفضل أن يكون هيدروجين كلورايد الميثانول او الإيثانول المشبع . ويفهم أنه بعد إضافة الحمض، يبقى ملح القاعدة الحرة منحلا في المحلول مع حامل بوليميري.

أخيرا، وبعد تشكل ملح القاعدة الحرة، يتبع العملية: (٤) استعادة المذيب غير المائي إلى التفتيب في الحالة الصلبة للملح ذو القاعدة الحرة في الحامل

البوليميري. يمكن استعمال أي طريقة لإزالة المذيب غير المائي تقدم تفتيتا متجانسا في الحالة الصلبة، إلا أن طرق التبخير في الخواء هي الأفضل. تشمل طرق التبخير تحت الخواء التبخير الدوار، التجفيف الخوائي الثابت، ومجموعهما معا. و يفهم أيضا أنه يمكن لأي من المهرة في الصناعة الفنية للتركيبات الدوائية أن يحدد درجة حرارة معقولة يمكن عندها إزالة المذيب غير المائي، بشرط أن تكون درجة الحرارة غير مرتفعة جدا بحيث تسبب تفككا أو فسادا للمواد؛ ولكن يفضل أن يحصل التبخير عند حوالي ٢٠ مئوية إلى حوالي ٥٠. ويفضل أيضا أن يقدم تبخير المذيب غير المائي تفتيتا في الحالة الصلبة متجانسا وخاليا تماما من المذيب غير المائي. ويعنى بـ"خال تماما" أن التفتيت في الحالة الصلبة يحتوي على أقل من ٢٠% بالوزن من المذيب غير المائي المتبقي، ويفضل أن يكون أقل من ١٠%، وأكثر تفضيلا أن يكون أقل ٥%، والأكثر تفضيلا أن يكون أقل من ١%.

يمكن لمعدل قاعدة الباروكستين الحرة إلى الحامل المقبول دوائيا أن يختلف بنسب كبيرة اعتمادا على تركيز الباروكستين المطلوب في تركيب الجرعة الدوائية التي يتناولها المريض. غير أن نسبة الباروكستين في التفتيت الصلب هي حوالي من ١٦% إلى حوالي ٥٠% من كامل وزن التفتيت الصلب، وأكثر تفضيلا من حوالي ٢٠% إلى حوالي ٤٠%، والأكثر تفضيلا حوالي ٣٣% من كامل وزن التفتيت.

اختياريا، يمكن أن تتبع العملية بالطريقة العادية لتحضير تفتيت صلب بعملية صهر، حيث يتم مزج حامل بوليميري مقبول دوائيا منحل في الماء مع عقار قليل الانحلال بالماء، ويفضل أن يكون قاعدة الباروكستين الحرة، أو أي خليط دوائي، لتشكيل مزيج متآلف. يسخن المزيج عند أو قريبا من درجة حرارة أعلى نقطة انصهار لأي من الحامل المقبول دوائيا أو العقار قليل الانحلال بالماء أو خليط من العقاقير، فتتشكل بذلك الصهارة. أحد الحاملات البوليميرية المفضلة

هي بولي ايثيلين جليكول. النسبة الوزنية للحامل البوليميري المقبول دوائيا المنحل بالماء إلى العقار قليل الانحلال بالماء هي بمعدل حوالي ١:٥ إلى حوالي ١:١؛ ويفضل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛ وأكثر تفضيلا حوالي ١:٣ إلى حوالي ١:١.٥؛ والأكثر تفضيلا حوالي ١:٢.

يفهم أن إضافة عقار قليل الانحلال بالماء ليس مقتصرا على عقار واحد ولكن يمكن أن يكون معه خليط من واحد أو أكثر، بشرط أن يكون عقار واحد على الأقل قليل الانحلال في الماء على شكل قاعدة حرة. يفضل أن يكون العقار قليل الانحلال في الماء على شكل قاعدة باروكستين حرة.

يمكن للحامل البوليميري المقبول دوائيا والمنحل في الماء، اختياريا، أن يسخن إلى حالة الانصهار، وبعدها يمكن إضافة العقار قليل الانحلال في الماء، كقاعدة حرة، إلى حامل منصهر، لتتشكل صهارة متجانسة.

وبعد تشكل الصهارة المتجانسة يتبع العملية: (٢) تفكك غاز هيدروجين كلورايد الجاف خلال مزيج من حامل/عقار منصهر لينتج تركيبة ملحية من الدواء.

أخيرا، وبعد تشكل الملح ذو القاعدة الحرة، يتبع العملية: (٤) تبريد الصهارة المتجانسة بالطرق التقليدية لتشكيل تفتيت في الحالة الصلبة منحل في الماء.

يمكن لنسبة قاعدة الباروكستين الحرة إلى الحامل المقبول دوائيا أن تختلف بشكل كبير اعتمادا على تركيز الباروكستين المطلوب على شكل الجرعة الدوائية المعطاة. ولكن، المدى المفضل للباروكستين في التفتيت الصلب هو حوالي ١٦% إلى حوالي ٥٠ % من كامل وزن التفتيت الصلب، وأكثر تفضيلا أن يكون حوالي ٢٠% إلى حوالي ٥٠%، وأكثر تفضيلا أيضا أن يكون ما بين حوالي ٢٥% و ٤٠%، والأكثر تفضيلا حوالي ٣٣% من كامل وزن التفتيت.

يمكن أن تتبع العملية العادية لتحضير تفتيت صلب، اختياريا، بجمع طريقتي الصهر والمذيب.

يكون العقار المنحل بالماء، بالتحديد، من الباروكستين؛ ويفضل في عملية الصهر أن يكون الحامل المقبول دوائيا المفضل هو بولي ايثيلين جليكول؛ وفي عملية المذيب الحامل المقبول دوائيا المفضل هو بوليفينيلبيروليدون أو بولي ايثيلين جليكول، والمذيب المفضل هو الإيثانول، والملح المقبول دوائيا المفضل هو هيدروجين كلورايد، والطريقة المفضلة لإضافة هيدروجين كلورايد هي على شكل هيدروجين كلورايد الإيثانولي، والطريقة المفضلة لاستعادة المذيب هي بالتبخير عند درجة حرارة ٢ مئوية إلى حوالي ٥٠ مئوية بجمع التبخير و التجفيف الخوائي الساكن.

يقدم الاختراع الحالي مركبا يتألف من سواغات مقبولة دوائيا وتفتيتات في الحالة الصلبة من الباروكستين هيدروكلورايد و حامل بوليميري مقبول دوائيا. وكأمثلة على السواغات : المشعشعات، اللاصقات، مفتتات، ملونات، منكهات، مزلقات، و/أو حافضات. يمكن تركيب المركب المقبول دوائيا بطرق المزج التقليدية مثل الخلط، الملئ، طريقة الحبيبات، والضغط. يمكن استغلال هذه المواد بالطريقة التقليدية، على سبيل المثال بطريقة مشابهة لتلك المستخدمة من قبل سريريا للعوامل المضادة للهبوط.

يقدم المركب عادة كمركب جرعة منفصلة تحتوي على ١ إلى ٢٠٠ مج، وغالبا من ٥ إلى ١٠٠، على سبيل المثال ١٠ إلى ٥٠ مثل: ١٢,٥، ٢٠، ٢٥، او ٣٠ مج. هذا المركب عادة ما يؤخذ من ١ إلى ٦ مرات يوميا، مثلا ٣،٢، أو ٤ مرات يوميا ليصبح إجمالي كمية المادة الفعالة المعطاة ضمن المجال من ٥ إلى ٤٠٠ مج.

وتفضل أشكال الجرعات في أقراص أو كبسولات.

ويقدم الاختراع أيضا طريقة معالجة التفتيت لدى الثدييات بما فيها الانسان. وتشمل هذه الطريقة إعطاء كمية مؤثرة من التفتيت المقبول دوائيا في الحالة الصلبة من باروكستين هيدروكلورايد.

ويقدم الاختراع إضافة إلى ذلك تفتيتا في الحالة الصلبة من باروكستين هيدروكلورايد للاستعمال في معالجة الهبوط.

تقدم الأمثلة التالية شرحا للاختراع. تظهر الأمثلة ١-١٦تحضير التفتيتات في الحالة الصلبة بينما يظهر المثالين ١٧ و ١٨ التركيبات الدوائية.

المثال ١:-

PEG-٨٠٠٠/قاعدة الباروكستين الحرة، ١:٢ وزن القاعدة؛ طريقة الصهر.

يضاف إلى قارورة مدورة القعر سعة ٥٠ مل وعلى شكل الكمثرى (مجهزة بقضيب تحريك مغناطيسي صغير، وبغشاء مطاطي و أنبوب زجاجي ماص) PEG-٨٠٠٠ (٢,٠٠٩ج) وقاعدة باروكستن حرة (٠,٧٥ج). وتغمر القارورة في حوض من الماء يكون قد سخن من قبل إلى درجة حرارة كافية لصهر الـPEG. وبمجرد أن يتم التدفق الحر، يخفض الأنبوب الماص بعناية تحت مستوى الصهارة، ، ويبقبق تيار من غاز هيدروجين كلورايد (مجفف من خلال حمض الكبريتيك المركز) داخل الأنبوب الماص لمدة ٣٠ دقيقة. وبذلك يتم الحصول على التحريك في هذه العملية. وبعد إدخال الغاز، يرفع الأنبوب الماص وقضيب التحريك ويترك المزيج ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ويزال بعد ذلك كل الناتج المتصلب من القارورة . ويمكن اختياريا سحق/طحن المادة إلى حجم الحبيبات المرغوب.

كانت تحليلات ^{1}H NMR متناسبة تماما مع مزيج من PEG باروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المتوقع لـ PEG (٣,٦٣ م) و الشارة المميزة لباروكستين هيدروكلورايد (٢,٠٣ بي ار. دي).

تحليل العناصر: محسوبة من أجل ٢,٠٠٩: ٠,٨٣ (وزن القاعدة)، PEG-٨٠٠٠ وباروكستين HCL: C%، ٥٦,٨٢؛ H%، ٨,٢٨؛ N%؛ ١,٠٠؛ CL%، ٣,٤٤.

المثال ٢:-

PEG-٨٠٠٠/ قاعدة الباروكستين الحرة، ١:٢ وزن القاعدة؛ طريقة المحلول:

يضاف إلى قارورة مدورة القعر سعة ٢٠٠ مل (مجهزة بقضيب تحريك مغناطيسي صغير، وبغشاء مطاطي) PEG-٨٠٠٠ (١٠,٠ج) وميثانول (١٤٠مل). وتضاف قاعدة الباروكستين الحرة (٤,٩٩٤ج) وتحرك لمدة حوالي الخمس دقائق حتى تنحل كليا.

وفي عملية منفصلة، يتم تحضير HCL الميثانولي ببقبقة HCL الغازي (٩,٨١ج) إلى المحلول الموزون من الميثانول (٥٠ مل). يمكن استعمال هذا المحلول القياسي (٠,١٩٦ ج/مل) لتجارب أخرى.

يضاف HCL الميثانولي (٥ مل) كما هو مبين أعلاه إلى قارورة سعة ٢٠٠ مل، ويستمر التحريك لمدة عشر دقائق. ويرفع بعد ذلك قضيب التحريك، وتوضع القارورة على مبخر دوراني وتركز عليها درجة حرارة ٣٥ مئوية. وبمجرد الحصول على عجينة كثيفة توضع القارورة تحت ضغط خوائي عالي ومن دون حركة يستمر لمدة ١٨ ساعة. وأخيرا تكشط المادة من جوانب القارورة لتساعد على إزالة المواد المتبقية الطيارة. ويكشط المنتج من القارورة ويمكن له أن يطحن/ يسحق، إلى حبيبات بالحجم المطلوب.

كانت تحليلات ^{1}H NMR متناسبة تماما مع مزيج من PEG و باروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المطلوب لـ PEG (٣,٦٣م) والشارة المميزة لباروكسي هيدروكلورايد (٢,٠٣ بي ار. دي) لم يكتشف أي ميثانول متبقى.

تحليل العناصر: محسوبة من أجل ١٠,٠٠٠؛ ٥,٥٤ (وزن القاعدة) PEG-٨٠٠٠ وباروكستين HCL؛ ٧,٨٦،%H؛ ١,٢٧،%N؛ %CL، ٣,٤٣. وجد: ٥٧,٣١،%C؛ %H، ٨,٠٧؛ %N، ١,٢١؛ %CL، ٤,٣٨.

المثال ٣:-

PEG-٨٠٠٠/ قاعدة الباروكستين الحرة، ١:٤ وزن القاعدة، طريقة المحلول:

تم تحضير تفتيت صلب من PEG/باروكستين هيدروكلورايد ١:٤ وزن القاعدة باستعمال PEG-٨٠٠٠ (٤,٠١٣ ج) وقاعدة باروكستين حرة (١,٠١٥)، وباستعمال HCL الميثانولي (١ مل من ٠,١٩ ج/مل محلول)، وباستعمال طريقة المثال ٢.

كانت تحليلات ^1H NMR ($CDCL_3$) متناسبة تماما مع مزيج من PEG وباروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المطلوب لـ PEG-٨٠٠٠ (٣,٦٣ م)والشارة المميزة لباروكستين هيدروكلورايد (٢,٠٣ بي ار. دي). لم يكتشف أي ميثانول متبقي.

تحليل العناصر: محسوبة من أجل: ٤,٠١٣: ١,١٢٦ (وزن القاعدة) PEG-٨٠٠٠ وباروكستين HCL: C%، ٥٦,٢٣؛ H%، ٨,٣٢؛ N%٠,٧٨؛ CL%، ٢,١١. وجد: Ck%٥٦,١١؛ H%، ٨,٦٠؛ N%، ٠,٧٢؛ CL%٢,٦٣.

المثال ٤:-

PEG-٨٠٠٠/ قاعدة باروكستين الحرة. ١:١ وزن القاعدة، طريقة المحلول باستعمال HCL الإيثانولي.

تم تحضير محلول HCL الإيثانولي ببقبقة غاز HCL (٣,٢٣ج) إلى محلول (٥٠ مل) من الإيثانول الصرف.

تم تحضير تفتيت صلب من PEG/باروكستين هيدروكلورايد ١:١ وزن القاعدة باستعمال PEG-٨٠٠٠ (٢,٠٠٧ج) و قاعدة الباروكستين الحرة (٢,٠٦٦ج) في مزيج من الإيثانول (١٥ مل) ميثانول (٨ مل) بإضافة HCL الإيثانولي (٣مل)، وباستعمال الطريقة في المثال ٢.

كانت تحليلات ^1H NMR ($CDCL_3$) متناسبة تماما مع مزيج من PEG و باروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المتوقع لـ PEG (٣,٦٣م) والشارة

المميزة لباروكستين هيدروكلورايد (٢,٠٣، بي ار. دي). وجد ٥ % من إيثانول متبقي (وزن القاعدة).

تحليل العناصر: محسوبة من أجل: ٢,٠٠٧: ٢٠٢٩٢ (وزن القاعدة) PEG-٨٠٠٠ وباروكستين HCL: C%، ٥٩,١٨؛H% ، ٧,٧٢؛ N%، ١,٩٨؛ CL%،٤,٩٥.

المثال ٥:-

PVP K٣٢/٢٩/ قاعدة باروكستين الحرة، ١:٢ وزن القاعدة، طريقة المحلول:

باستعمال PVP K٣٢/٢٩ (٢,٠٧٧ ج)، قاعدة الباروكستين الحرة (١,٠٠٨ ج)، ميثانول (٢٨ مل)، HCL الميثانولي (١,٠ مل من محلول ٠,١٩٦ ج/مل) والطريقة في المثال ٢، تم تحضير تفتيت صلب من PVP/ باروكستين هيدروكلورايد، ١:٢ وزن القاعدة.

كانت تحليلات ^{1}H NMR متناسبة تماما مع المزيج من PVP وباروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المتوقع لـ PVP (سلسلة من بي ار. ام ٣,٤-١,٦) والشارة المميزة لباروكستين هيدروكلوراد (٢,٠٣، بي ار. دي). وجد ٤% من الميثانول (وزن القاعدة).

تحليل العناصر: محسوبة من أجل: ٢,٠٧٧: ١,١١٨ (وزن القاعدة) PVP وباروكستين C%:HCL ، ٦١,١٣؛ H%، ٧,٧٤؛ N%، ٨,٨٢؛ CL%، ٥,٨٩. وجد: C%، ٦٢,٤٩؛ H%، ٧,٦٣؛ N%، ٩,١٢؛ CL%، ٦,٣٣.

المثال ٦:-

PEG-٨٠٠٠/ قاعدة الباروكستين الحرة، ١:٢ وزن القاعدة طريقة المحلول:

كما في المثال ٢، تمت العملية باستعمال الإيثانول عوضا عن الميثانول كمذيب، HCL الإيثانولي (المحلول المحضر في المثال ٤)، K٣٢/٢٩PVP/قاعدة الباروكستين الحرة، ٢,٠٠٦: ١,٠٤٨ (وزن القاعدة).

كانت تحليلات ^{1}H NMR ($CDCL_3$) متناسبة تماما مع مزيج من PVP وباروكستين هيدروكلورايد، وأظهرت الرنين المتوقع لـ PVP (سلسة من بي ار. ام ٣,٤-١,٦) والشارة المميزة لباروكستين هيدروكلورايد (٢,٠٣ بي ار. دي). وجد ١٤% من الإثانول (وزن القاعدة).

تحليل العناصر: محسوبة من أجل : ٢,٠٠٦: ١,٠٤٨: ٠,١٢٤ (وزن القاعدة) PVP/باروكستين HCL /HCL: C%، ٥٩,٩٦؛ H%،٧,٢٣؛ N%،٨,٥٩؛CL%، ٧,٠٧. وجد C%، ٦١,٣٩؛ H%،٧,٣٢؛ى%، ٨,٦٧؛ CL%،٧,٩٦.

باستعمال الطرق المبينة أعلاه والشروحات الخاصة بها، يمكن للأمثلة التالية أن تحضر بواسطة المهرة في الصناعة الفنية:

المثال	السواغ	النسبة	مكافئ HCL	الطريقة ٢
٧	PVP	١/١	١,٠	محلول
٨	PVP	١/٢	١,٠	محلول
٩	PVP	١/٣	١,٠	محلول
١٠	PEG	١/١	١,٠	محلول
١١	PEG	١/٢	١,٠	محلول
١٢	PEG	١/٣	١,٠	محلول
١٣	PEG	١/٤	زيادة	محلول
١٤	PEG	١/١	زيادة	صهر
١٥	PEG	١/٣	زيادة	صهر
١٦	PEG	١/٤		صهر

١- وزن قاعدة المكون إلى قاعدة الباروكستين الحرة.

٢- أنظر المثال ٢، طريقة المحلول؛ المثال ١، طريقة الصهر.

الجرعة والتركيب:-

٥ باستعمال الطريقة التي في هذا الاختراع يمكن أن يعطى الدواء بأي طريقة يمكن أن تؤمن احتكاكا بين المادة الفعالة مع مكان الفعل، إعاقة إعادة امتصاص السيراتونين، في جسم الثديي. يمكن أن يعطوا بأي طريقة تقليدية ممكنة في الاستعمال الصيدلاني، إما كمواد علاجية منفصلة أو بالتعاون مع مواد علاجية أخرى.

١٠ جرعة المركبات الجدية في هذا الاختراع المعطاة ستختلف، بالطبع، اعتمادا على العوامل المعروفة، مثل المميزات الدوائية لمادة ما وصيغتها والمسلك المعطاة منه؛ عمر، صحة ووزن المتلقي؛ طبيعة وشدة الأعراض؛ نوع العلاج

المرافق؛ عدد مرات العلاج؛ والنتيجة المرجوة. من المفترض أن تكون الجرعة اليومية للمادة الفعلية حوالي ٠,٠٠١ إلى ١٠ ملج للكيلو الواحد من وزن الجسم. تحتوي صيغة الجرعة (المركبات المناسبة للإعطاء) من ٠,١ ملج إلى حوالي ١٠٠ ملج من المادة الفعالة في الوحدة. في هذه المركبات الدوائية تكون المادة الفعالة بشكل طبيعي موجودة بكمية حولي ٠,٥-٥٠% بالوزن بناء على كامل وزن المركب.

يمكن إعطاء المادة الفعالة عن طريق الفم على شكل جرعات صلبة، مثل الكبسولات، الحبوب، أو المساحيق.

تحتوي الكبسولات الجيلاتينية على المادة الفعالة و حاملات مسحوقة، مثل اللاكتوز، النشاء، مشتقات السيليلوز، ستيارات المغنزيوم، الحمض الإستياري، وما شابه. يمكن استعمال مشعشعات مشابهة لصنع أقراص مضغوطة. كلا الأقراص والكبسولات يمكن أن تصنع كمنتجات مطلقة معززة لتأمن إطلاقا مستمرا للمادة لساعات وساعات. يمكن للأقراص المضغوطة أن تكون مطلية بالسكر أن مطلية بطبقة رقية لتحجب أي طعم غير مرغوب فيه ولتحمي الحبة من الجو الخارجي، أو مطلية للأمعاء من أجل التحلل الانتقائي التحلل الانتقائي في الجهاز المعدي المعوي.

ومن السواغات المناسبة دوائيا ما هو موصوف في رمينجتونز فارماسوتيكال ساينسز، نشر شركة ماك، نص مرجعي نموذجي في هذا المجال.

يمكن شرح أشكال جرعات دوائية لإعطاء المركبات في هذا الاختراع كما يلي:

الكبسولات: يتم تحضير عدد كبير من وحدات الكبسولات بملء قطعتين قياسيتين من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة كل بـ ١٠ مليجرام من المادة الفعالة المسحوقة، ١٥٠ ج من اللاكتوزستيارات المغنزيوم.

كبسولات الجيلاتين الناعمة: يتم تحضير مزيج من المادة الفعالة في زيت قابل للهضم، مثل زيت فول الصويا، زيت بذر القطن، أو زيت الزيون، ويحقن

بواسطة مضخة إزاحية موجبة في الجيلاتين لتشكيل كبسولات الجيلاتين تحتوي على ١٠ مج من المادة الفعالة. ثم تغسل الكبسولات وتجفف.

الأقراص: يتم تحضير عدد كبير من وحدات الكبسولات بالطرق التقليدية، وتكون وحدة الجرعة ١٠ من المادة الفعالة، ٠,٢ مج من أكسيد السليكون الغرواني، ٥ مج من ستيارات المغنزيوم، ٢٧٥ مج من السيليلوز مجهري التبلور، ١١ مج من النشاء و ٩٨,٨ مج من اللاكتوز. يمكن تطبيق الطلاء المناسب لتحسين المذاق أو التأخير في الامتصاص.

تشرح الأمثلة التالية بشكل أفضل التجسيد المحدد للاختراع الحالي، وهي تعتبر شرحا تمثيليا، ولكن لا تقتصر عليها، للاختراع.

المثال ١٧:-

قرص من قاعدة باروكستين (٢٠ مج) (مثل ملح HCL) باستعمال تفتيت كما هو مبين في المثال ٨:

المكون	مج/قرص	١٠٠٠/قرص خلطة القرص
باروكستين HCL*	٢٢,٢١	٢٢,٢١
بوليفينيلبيروليدون*	٤٠,٠٠	٤٠,٠٠
ديهيدرات فوسفات ثنائي الكالسيوم ثنائي القاعدة	٢١٠,٧٩	٢١٠,٧٩
جليكولات نشاء الصوديوم	٢٤,٠٠	٢٤,٠٠
ستيارات المغنزيوم	٣,٠٠	٣,٠٠
المجموع	٣٠٠مج	٣٠٠ جم

*كميات نظرية لتفتيت صلب من الباروكستين HCL و بوليفينيلبيروليدون كما هو مبين في المثال ٨.

الطريقة: يطحن الباروكستين HCL / تفتيت بوليفينيلبيروليدون الصلب بتمريره من خلال شاشة من ٢٠ عينا. يخلط التفتيت الصلب المطحون بفوسفات ديهيدرات ثنائي الكالسيوم ثنائي القاعدة، جليكولات نشاء الصوديوم مغنزيوم ستيارات. تضغط الأقراص إلى وزن ٣٠٠ مج بقساوة حوالي ١٧ وحدة سترونج-كوب.

المثال ١٨:-

قرص بوزن ٢٠ مج من قاعدة باروكستين (مثل ملح HCL) باستعمال تفتيت صلب كما هو موضح في المثال ١١:

المكون	مج/قرص	١٠٠٠/قرص خلطة القرص
باروكستين HCL*	٢٢,٢١	٢٢,٢١
بولي ايثيلين جليكول*	٤٠,٠٠	٤٠,٠٠
ديهيدرات الفوسفات ثنائي الكالسيوم ثنائي القاعدة	٢١٠,٧٩	٢١٠,٧٩
جليكولات نشاء الصوديوم	٢٤,٠٠	٢٤,٠٠
ستيارات المغنزيوم	٣,٠٠	٣,٠٠
المجموع	٣٠٠ مج	٣٠٠ جم

كميات نظرية لتفتيت الباروكستين HCL الصلب وبولي ايثيلين جليكول كما هو مشروح في المثال ١١.

الطريقة: يطحن الباروكستين HCL/ تفتيت البولي ايثيلين جليكول الصلب بتمريره من خلال شاشة من ٢٠ عينا. يخلط التفتيت الصلب بديهيدرات فوسفات ثنائي الكالسيوم ثنائي القاعدة، جليكولات نشاء الصوديوم و مغنزيوم ستيارات. تضغط الأقراص إلى وزن ٣٠٠ مج بقساوة حوالي ١٧ وحدة سترونج-كوب.

عناصر الحماية

١- طريقة لتحضير تفتيت منحل في الماء في الحالة الصلبة من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة مما يلي:

أ) تركيب محلول من حامل بوليميري مقبول دوائيا منحل في الماء و مذيب غير مائي،

ب) حل قاعدة باروكستين حرة في المحلول، حيث النسبة الوزنية للحامل البوليميري المقبول دوائيا المنحل في الماء إلى الباروكستين بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) وصل قاعدة الباروكستين الحرة في محلول بمكافئ واحد على الأقل من الحمض، حيث الحمض هو حمض غير سام عضوي أو غير عضوي، لتركيب ملح باروكستين مقبول دوائيا؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير في الخواء.

٢- الطريقة في عنصر الحماية ١، حيث الحامل البوليميري المذكور مختار من واحد أو أكثر مما يلي: بوليفينيلبيروليدون، هيدروكسيبروبيلميثيل سيليلوز، هيدروكسيبروبيل سيليلوز، ميثيل سيليلوز، مجموعة من كو-بوليمرات ايثيلين اكسيد، وبروبيلين اكسيد، وبولي ايثيلين جليكول.

٣- الطريقة في عنصر الحماية ١، حيث الباروكستين هو قاعدة الباروكستين الحرة منحلة في مذيب غير مائي قبل انحلال الحامل البوليميري في المذيب غير المائي.

٤- الطريقة في عنصر الحماية ١، حيث المذيب غير المائي هو غول مختار من الميثانول، الإيثانول، N-بروبانول، ايسو-بروبانول، n-بوتانول، ايسو-بوتانول، و سيك-بوتانول.

٥- الطريقة في عنصر الحماية ١، حيث المذيب غير المائي هو إيثانول.

٦- الطريقة كما في عنصر الحماية ١، حيث الحمض هو هيدروجين كلورايد على شكل غاز هيدروجين كلورايد جاف أو هيدروجين كلورايد جاف منحل في مذيب غير مائي.

٧- الطريقة كما في عنصر الحماية ١ لتحضير التفتيت المنحل في الماء في الحالة الصلبة من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة من:

أ) تركيب محلول من البوليفينيلبيروليدون و مذيب غير منحل في الماء،

ب) حل قاعدة الباروكستن الحرة في المحلول، حيث النسبة الوزنية للبوليفينيل بيروليدون إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) خلط قاعدة الباروكستين الحرة مع مكافئ واحد على الأقل من الحمض، حيث الحمض هو حمض غير سام، عضوي، أو غير عضوي لتركيب ملح الباروكستين المقبول دوائيا المنحل في الماء؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير في الخواء.

٨- الطريقة في عنصر الحماية ٧، حيث الحامل البوليميري هو بوليفينيلبيروليدون له معدل وزن جزيئي حوالي ٢,٥٠٠ إلى حوالي ٣,٠٠٠,٠٠٠ .

٩- الطريقة في عنصر الحماية ٧، حيث المذيب غير المائي هو غول مختار من الميثانول، الإيثانول، n-بروبانول، ايسو-بروبانول، n-بوتانول، ايسو-بوتانول، و سيك-بوتانول.

١٠- الطريقة في عنصر الحماية٧، حيث المذيب غير المائي هو إيثانول.

١١-الطريقة في عنصر الحماية ٧ لتحضير تفتيت منحل في الماء في الحالة الصلبة من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة مايلي:

أ) تركيب محلول من بوليفينيلبيروليدون و إيثانول،

ب) حل قاعدة الباروكستين الحرة في المحلول، حيث النسبة الوزنية للبوليفينيلبيروليدون إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) خلط قاعدة الباركستين الحرة في محلول مع مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد الجاف، حيث هيدروجين كلورايد الجاف منحل في الميثانول أو الإيثانول لتركيب باروكستين هيدروجين كلورايد مقبول دوائيا في محلول؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير في الخواء.

١٣- تفتيت في الحالة الصلبة من حامل بوليميري و باروكستين هيدروكلورايد منتج بالطريقة كما في عنصر الحماية ١٢.

١٤- الطريقة كما في المطلب ١ لتحضير تفتيت في الحالة الصلبة منحل في الماء من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة مما يلي:

أ) تركيب محلول من البولي ايثيلين جليكول و مذيب غير مائي،

ب) حل قاعدة الباروكستين الحرة في المحلول، حيث النسبة الوزنية لبولي ايثيلين جليكول إلى الباروكستين هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) خلط قاعدة الباروكستين الحرة في محلول بمكافئ واحد على الأقل من الحمض، حيث الحمض هو حمض غير سام عضوي أوغير عضوي لتركيب ملح باروكستين مقبول دوائيا في محلول؛ و

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير تحت الخواء.

١٥- الطريقة كما في عنصر الحماية ١٤، حيث الحامل البوليميري هو بولي ايثيلين جليكول وله معدل وزن جزيئي من حوالي ١,٠٠٠ إلى حوالي ٢٠,٠٠٠.

١٦- الطريقة كما في عنصر الحماية١٤، حيث المذيب غير المائي هو غول مختار من الميثانول، الإيثانول، n-بروبانول، ايسو-بروبانول، n-بوتانول، ايسو-بوتانول، و سيك-بوتانول.

١٧- الطريقة كما في عنصر الحماية ١٤، حيث المذيب غير المائي من الإيثانول.

١٨- الطريقة كما في عنصر الحماية ١٤، حيث الحمض هو هيدروجين كلورايد على شكل غاز هيدروجين كلورايد جاف أو هيدروجين كلورايد منحل في المذيب غير المائي.

١٩- الطريقة كما في عنصر الحماية ١ لتحضير تفتيت منحل في الماء في الحالة الصلبة من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة من:

أ) تركيب محلول من البولي ايثيلين جليكول و الإيثانول،

ب) حل قاعدة الباروكستين الحرة في محلول، حيث النسبة الوزنية للبولي ايثيلين جليكول إلى الباروكستن هي بمعدل ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ج) خلط قاعدة الباروكستين في محلول مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد جاف، حيث هيدروجين كلورايد الجاف منحل في الميثانول أو الإيثانول لتركيب باروكستين هيدروجين كلورايد في محلول؛

د) إزالة المذيب غير المائي بالتبخير تحت الخواء.

٢٠) تفتيت في الحالة الصلبة من حامل بوليميري مقبول دوائيا و باروكستين هيدروكلورايد منتج بالطريقة كما في المطلب ١٩.

٢١) طريقة لتحضير تفتيت منحل في الماء في الحالة الصلبة من الباروكستين و حامل بوليميري مقبول دوائيا، وتتألف الطريقة من:

أ) خلط الحامل البوليميري المقبول دوائيا المنحل في الماء مع قاعدة الباروكستين الحرة لتشكيل مزيج متآلف، حيث النسبة الوزنية للحامل البوليميري المقبول دوائيا المنحل في الماء إلى قاعدة الباروكستين الحرة هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ب) تسخين المزيج لتشكيل صهارة متجانسة من الحامل البوليميري وقاعدة الباروكستين الحرة؛

ج) خلط الصهارة المتجانسة من الحامل البوليميري وقاعدة الباروكستين الحرة بمكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد لتشكيل باروكستين هيدروجين كلورايد في الصهارة المتجانسة؛ و

د) تبريد الصهارة المتجانسة لتكوين التفتيت المنحل في الماء في الحالة الصلبة.

٢٢- الطريقة كما في عنصر الحماية ٢١ لتحضير التفتيت في الحالة الصلبة المنحل في الماء من الباروكستين و الحامل البوليميري المقبول دوائيا، وتتألف الطريقة من:

أ) خلط بولي ايثيلين جليكول مع قاعدة باروكستين حرة لتشكيل مزيج متآلف، حيث النسبة الوزنية للبولي ايثيلين جليكول إلى قاعدة الباروكستين الحرة هي بمعدل حوالي ١:٤ إلى حوالي ١:١؛

ب) تسخين المزيج لتكوين صهارة متجانسة من بولي ايثيلين جليكول و قاعدة الباروكستين الحرة؛

ج) خلط الصهارة المتجانسة من البولي ايثيلن جليكول وقاعدة الباروكستين الحرة مع مكافئ واحد على الأقل من هيدروجين كلورايد لتشكيل باروكستين هيدروجين كلورايد مقبول دوائيا في صهارة متجانسة؛

د) تبريد الصهارة المتجانسة لتكوين التفتيت في الحالة الصلبة منحل في الماء.

٢٣- تفتيت في الحالة الصلبة يتألف من حامل بوليميرب مقبول دوائيا و باروكستين.

٢٤- مركب دوائي يحتوي على تفتيت في الحالة الصلبة كما في المطلب ٧ وواحد أو أكثر من السواغات المقبولة دوائيا.

٢٥- مركب دوائي يتألف من تفتيت في الحالة الصلبة كما في عنصر الحماية ١٤ وواحد أو أكثر من السواغات المقبولة دوائيا.

٢٦- مركب دوائي يتألف من تفتيت في الحالة الصلبة كما في عنصر الحماية ٢٢ وواحد أو أكثر من السواغات المقبولة دوائيا.

٢٧- طريقة لمعالجة الهبوط في الحيوانات ذوات الدم الحار تشمل إعطاء الحيوانات المذكورة تفتيتا في الحالة الصلبة كما هو محدد في عنصر الحماية ٧، وتكون كمية باروكستين كلورايد في التفتيت المذكور فعالة لمعالجة الهبوط.

٢٨- طريقة لمعالجة الهبوط لدى الحيوانات ذوات الدم الحار تشمل إعطاء الحيوانات المذكورة تفتيتا في الحالة الصلبة كما هو محدد في عنصر الحماية ١٤، على أن تكون كمية باروكستين هيدروكلورايد في التفتيت المذكور مؤثرة لمعالجة الهبوط.

٢٩- طريقة لمعالجة الهبوط لدى الحيوانات ذوات الدم الحار تشمل إعطاء الحيوانات المذكورة تفتيتا في الحالة الصلبة كما هو محدد في عنصر الحماية ٢٢، على أن تكون كمية باروكستين هيدروكلوراد في التفتيت المذكور مؤثرة لمعالجة الهبوط.