



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٩٢٠

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٥/٢١ هـ

الموافق: ٢٠٠٦/٠٦/١٧ م

[12] طلب براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي ^٧ : Int. Cl. ⁷ :A61K 9/20	[72] اسم المخترع: لمان ايه. الرزاق، شيري ال. كرامبتون، ليندا اي. جوستافسن، هو- واه هوي، نيلى ميلمان، سوزان جيه. سيملا
[56] المراجع:	[73] مقدم الطلب : ابوت لابوراتوريز عنوانه: ١٠٠ ابوت بارك رود، ابوت بارك، اللينوي ٦٠٠٦٤-٣٥٠٠، امريكا
براءة أمريكية ٤٨٠٨٤١١ ١٩٨٩/٠٢/٢٨ م	[74] الوكيل: سعود محمد الشواف
براءة أمريكية ٤٨٤٢٨٦٦ ١٩٨٩/٠٦/٢٧ م	[21] رقم الطلب: ٩٨١٩٠٠٦٥
اسم الفاحص : محمد بن ناصر الذروي	[22] تاريخ الإيداع : ١٤١٩/٠١/٢٠ هـ الموافق : ١٩٩٨/٠٥/١٦ م

على عدة جرعات. ولتراكيب هذا الاختراع جانبية طعم taste profile محسنة وتأثيرات جانبية معدية معوية gastrointestinal side effects منخفضة بالمقارنة مع تلك الناتجة باستخدام تركيب فوري الإطلاق.

١٦ عنصر حماية ، ٣ أشكال

[54] اسم الاختراع: تراكيب formulations من

مشتقات الإريثروميسين erythromycin

derivatives ذات إطلاق طويل الأجل

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بتركيب صيدلي

pharmaceutical composition للإطلاق طويل

الأجل extended release لمشتقة إريثروميسين

erythromycin derivative في الوسط المعدي

المعوي gastrointestinal environment.

ويحتوي التركيب على مشتقة إريثروميسين

erythromycin وبوليمر مقبول صيدلياً

pharmaceutically acceptable polymer

بحيث يحث التركيب، عندما يعطى عن طريق الفم

orally، تراكيز قصوى في البلازما

plasma أقل إحصائياً بشكل كبير من تلك

التراكيز التي يحثها تركيب فوري الإطلاق

immediate release composition من مشتقة

الإريثروميسين erythromycin مع المحافظة على

وفرة إحيائية bioavailability وأدنى تركيز بصورة

مكافئة جوهرياً لتلك الناتجة عند تناول تركيب فوري

الإطلاق لمشتقة الإريثروميسين erythromycin

تركييب formulations من مشتقات الإريثروميسين erythromycin derivatives ذات إطلاق طويل الأجل

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بتراكيب صيدلية pharmaceutical compositions من مشتقات الإريثروميسين erythromycin derivatives ذات إطلاق طويل الأجل extended release لمركب فعال active compound في الوسط المعدي المعوي gastrointestinal environment. ويتعلق بصفة خاصة بتراكيب صيدلية من كلاريثروميسين clarithromycin تعطى مرة واحدة يومياً عن طريق الفم.

ويعرف الإريثروميسين erythromycin ومشتقاته بفعاليتته المضادة للبكتيريا antibacterial activity ضد عدد من الكائنات الحية organisms أو فعاليتته في عدد من الاستطابات indications ويعطى عادة في صورة تراكيب فورية الإطلاق immediate release (IR) compositions، مرتين أو ثلاث مرات يومياً، لمدة تتراوح من ١٠-١٤ يوماً. ولهذه المركبات طعم مر bitter taste. وبصفة خاصة، يكون للمركب 6-O-methoxyerythromycin A A (كلاريثروميسين clarithromycin) طعم فلزي مر bitter metallic taste يمكن أن يؤدي إلى استجابة ضعيفة للنظام regimen أو اختيار عامل علاجي therapeutic agent آخر، من المحتمل أن يكون أقل فعالية.

وتتمثل إحدى الطرق لتحسين عدم الاستجابة non-compliance المحتملة للنظام في تطوير مستحضرات صلبة محكومة الإطلاق controlled release solid preparations تحتوي على مشتقات الإريثروميسين erythromycin هذه في قالب ألجينات alginate matrix يحتوي على ألجينات قابل للذوبان في الماء water-soluble alginate وملح متراكب complex salt من حمض

الجينيك alginate، به كاتيون cation واحد ينتج ملح الجينات alginate قابل للذوبان وكاتيون آخر ينتج لوحده ملح الجينات alginate عديم الذوبان. ولقد وصفت هذه التراكيب في براءة الاختراع الأمريكية ٤,٨٤٢,٨٦٦، الصادرة في ٢٧ يونيو ١٩٨٩. بيد أنه، أظهرت الدراسات التي أجريت في جسم حيوان أنه لا يمكن الحصول على تركيب محكوم الإطلاق متوفر إحيائياً bioavailable ويمكن استعادته باستخدام مركبات الألبينات alginates أو أي أقراص هلامية مائية أحادية monolithic hydrogel tablets أخرى.

وللتغلب على بعض المشاكل المقترنة بالتراكيب الموصوفة في براءة الاختراع الأمريكية ٤,٨٤٢,٨٦٦، طورت تراكيب محسنة محكومة الإطلاق للعقاقير القاعدية ضعيفة الذوبان poorly soluble basic drugs مثل مشتقات الإريثروميسين erythromycin بما في ذلك الكلاريثروميسين clarithromycin، ووصفت في طلب براءة الاختراع الأمريكي قيد النظر لمقدم براءة الاختراع الحالية، بالرقم المتسلسل ٠٨/٥٧٤,٨٧٧، المودع في ١٩، ديسمبر، ١٩٩٥. وتحتوي التراكيب الموصوفة في طلب براءة الاختراع هذا على عقار قاعدي ضعيف الذوبان وحمض ستريك citric acid في قالب الجينات alginate. وتعطى التراكيب مرة واحدة يومياً وتهدف إلى زيادة الوفرة الإحيائية للمقوم الفعال active ingredient بحيث تكون مكافئة إحيائياً bioequivalent للتراكيب الحالية فورية الإطلاق، التي تعطى مرتين يومياً. بيد أن، هذه التراكيب محكومة الإطلاق لا ترمي إلى تقليل التأثيرات الضارة adverse effects المتعلقة بالاضطرابات المعوية gastrointestinal (GI) disorders بما في ذلك الغثيان nausea والتقيؤ vomiting وظاهرة وصفت بفساد الطعم taste perversion.

وتتمثل إحدى الطرق لمواجهة فساد الطعم بتطوير أشكال جرعات فموية سائلة مستساغة ومقبولة acceptable palatable liquid oral dosage forms من هذه العقاقير كما وصف في براءة الاختراع الأمريكية ٤,٨٠٨,٤١١، الصادرة في ٢٨، فبراير، ١٩٨٩. بيد أن، هذه التراكيب تعطى مرتين في اليوم لمدة تتراوح من ١٠-١٤ يوماً ولا تواجه تكرار frequency وفترة نظام الإعطاء، أو التأثيرات الضارة للاضطرابات المعوية. ومن ثم، ما زالت هناك حاجة لتطوير تركيب صيدلي يقلل التأثيرات الضارة الموصوفة أعلاه ويكفل درجة من

التحكم بتركيز العقار في البلازما يكون مكافئاً أو أفضل من تراكيب الأقراص والتراكيب السائلة فورية الإطلاق (IR) المستخدمة حالياً.

الوصف العام للاختراع

لقد وجد أن التراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل (ER) وفقاً للاختراع الراهن التي تحتوي على بوليمر مقبول صيدلياً *pharmaceutically acceptable polymer*، تعطي كلاريثروميسين clarithromycin إذا إطلاق طويل الأجل في الجسم الحي عندما تعطي مرة واحدة في اليوم. وتكون أقصى تراكيز C_{max} maximum concentrations للكلاريثروميسين clarithromycin في البلازما أقل إحصائياً بشكل كبير من تلك للتركيب فوري الإطلاق الذي يعطي مرتين في اليوم، ويحافظ على المساحة تحت منحنى تركيز البلازما-الزمن *plasma concentration-time curve (AUC)* وأدنى تركيز للبلازما خلال ٢٤ ساعة. وفي المقابل، لا تكون قيم C_{max} للتراكيب محكومة الإطلاق الموصوفة في طلب براءة الاختراع الأمريكي قيد النظر برقم متسلسل ٠٠٨/٥٧٤,٨٧٧، المودع في ١٩، ديسمبر، ١٩٩٥ مختلفة إحصائياً بشكل كبير عن تلك القيم للتركيب فوري الإطلاق. وبينما يحافظ على *AUC* خلال ٢٤ ساعة، إلا أن قيمة C_{max} تكون أقل إحصائياً بشكل كبير للتراكيب محكومة الإطلاق بالنسبة للتراكيب فورية الإطلاق. ولقد قللت تراكيب الاختراع بشكل مدهش معدلات حدوث فساد الطعم بمقدار ضعفي إلى ثلاثة أضعاف تقليل التركيب فوري الإطلاق.

وفي أحد الأوجه، يتعلق الاختراع الراهن بتركيب صيدلي للإطلاق طويل الأجل لمشتقة إريثروميسين erythromycin في الوسط المعدي المعوي، يحتوي على مشتقة إريثروميسين erythromycin وبوليمر مقبول صيدلياً، بحيث يحت التركيب، عند تناوله عن طريق الفم orally، معامل تذبذب وسطي *mean fluctuation index* في البلازما أقل إحصائياً بشكل كبير من ذلك الذي يحته تركيب فوري الإطلاق لمشتقة الإريثروميسين erythromycin مع المحافظة على الوفرة الاحيائية مكافئة جوهرياً لتلك التي ينتجها تركيب فوري الإطلاق لمشتقة الإريثروميسين erythromycin.

وفي وجه آخر، يتعلق الاختراع الراهن بتركيب صيدلي للإطلاق طويل الأجل لمشتقة إريثروميسين erythromycin في الوسط المعدي المعوي، يحتوي على مشتقة

إريثروميسين erythromycin وبوليمر مقبول صيدلياً، بحيث تكون أقصى تراكيز ذروية maximum peak concentrations لمشتقة الإريثروميسين erythromycin، عند تناوله عن طريق الفم، أقل إحصائياً بشكل كبير من تلك التي ينتجها تركيب صيدلي فوري الإطلاق، وتكون المساحة تحت منحنى التركيز-الزمن وأدى تركيز البلازما مكافئتين جوهرياً لتلك الناتجة من تركيب صيدلي فوري الإطلاق.

وفي وجه آخر كذلك، يتعلق الاختراع الراهن بطريقة لاستخدام تركيب صيدلي ذي إطلاق طويل الأجل، يحتوي على مشتقة إريثروميسين erythromycin وبوليمر مقبول صيدلياً، تشمل إعطاء التركيب بمقدار فعال لمعالجة الثديي mammal من عدوى بكتيرية bacterial infection، وبذلك يحافظ على مساحة تحت منحنى التركيز-الزمن مكافئة لتلك الناتجة من تركيب صيدلي فوري الإطلاق من مشتقة الإريثروميسين erythromycin.

وفي وجه آخر أيضاً، يتعلق الاختراع الراهن بتركيب صيدلي ذي إطلاق طويل الأجل يحتوي على مشتقة إريثروميسين erythromycin وبوليمر مقبول صيدلياً، حيث يكون للتركيب جانبية طعم taste profile محسنة بالنسبة للتركيب فوري الإطلاق.

شرح مختصر للرسوم

الشكل ١ : يبين جانبيات متوسط تركيز البلازما-الزمن في الجسم الحي بعد تناول جرعة واحدة single dose من ثلاثة أقراص ٥٠٠ ملغم (mg) ذات إطلاق طويل الأجل تحتوي على كلاريثروميسين clarithromycin و ١٠٪ أو ٢٠٪ أو ٣٠٪ بالوزن by weight، بالترتيب، من هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز كيه ١٠٠ إل في hydroxypropylmethyl cellulose K 100 LV، بالمقارنة مع قرص الكلاريثروميسين clarithromycin ٥٠٠ ملغم المرجعي الفوري الإطلاق.

الشكل ٢ : يبين جانبيات متوسط تركيز البلازما-الزمن في الجسم الحي بعد عدة جرعات من كل من القرصين ذوي الإطلاق طويل الأجل اللذين يحتويان على ١٠٪، أو ٢٠٪ بالوزن، بالترتيب، من هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز كيه ١٠٠ إل في hydroxypropylmethyl cellulose K 100 LV بالمقارنة مع القرص المرجعي

فوري الإطلاق. وتشمل أشكال الجرعات قرصي ٥٠٠ ملغم ذي إطلاق طويل الأجل يؤخذان مرة يومياً أو قرص كلاريثروميسين clarithromycin ٥٠٠ ملغم واحد فوري الإطلاق يؤخذ كل ١٢ ساعة، بالترتيب تؤخذ لمدة ثلاثة أيام مع الطعام.

الشكل ٣ : يبين جانبيات متوسط تركيز البلازما-الزمن في الجسم الحي بعد عدة جرعات من الكلاريثروميسين clarithromycin ١٠٠٠ ملغم (لا يمثل مثالا للاختراع) تؤخذ مرة في اليوم و ٥٠٠ ملغم فورية الإطلاق تؤخذ مرتين في اليوم.

الوصف التفصيلي

يقصد بمصطلح " ٥٠٠ ملغم أو ١٠٠٠ ملغم " عندما يستخدم في هذا البيان، تركيز تركيب القرص الذي يحتوي على ٥٠٠ ملغم كلاريثروميسين clarithromycin، أو الجرعة التي تعطى في صورة ٢ × ٥٠٠ ملغم من الكلاريثروميسين clarithromycin، بالترتيب.

ويقصد بمصطلح " C_{max} " عندما يستخدم في هذا البيان، أقصى تركيز لمشتقة الإريثروميسين erythromycin في البلازما، الذي ينتج بتناول تركيب الاختراع أو التركيب المقارن comparator فوري الإطلاق.

ويقصد بمصطلح " C_{min} " عندما يستخدم في هذا البيان، أدنى تركيز لمشتقة الإريثروميسين erythromycin في البلازما، الذي ينتج بتناول تركيب الاختراع أو التركيب المقارن فوري الإطلاق.

ويقصد بمصطلح " C_{avg} " عندما يستخدم في هذا البيان، متوسط التركيز خلال ٢٤ ساعة.

ويقصد بمصطلح " T_{max} " عندما يستخدم في هذا البيان، الزمن اللازم لملاحظة أقصى تركيز في البلازما.

ويقصد بمصطلح "AUC" عندما يستخدم في هذا البيان، المساحة تحت منحنى تركيز البلازما-الزمن، كما حسبت باستخدام قاعدة شبه المنحرف trapezoidal rule خلال الـ ٢٤ ساعة الكاملة لكل التراكيب.

ويعبر عن "درجة التذبذب (DFL) degree of fluctuation" عندما تستخدم في هذا البيان،

$$DFL = (C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$$

ويقصد بمصطلح "مشتقة الإريثروميسين erythromycin" عندما يستخدم في هذا البيان،

إريثروميسين erythromycin لا يحتوي على مجموعات بديلة substituent groups، أو

يحتوي على مجموعات بديلة تقليدية conventional substituent groups، في التخليق

العضوي organic synthesis، بدلاً من ذرة هيدروجين hydrogen لمجموعات

الهيدروكسي hydroxy groups و/أو مجموعة ميثيل methyl لمجموعة ٣-ثنائي

ميثيل أمينو 3'-dimethylamino، حضر وفقاً للطريقة التقليدية.

ويقصد بمصطلح "مقبول صيدلياً" عندما يستخدم في هذا البيان، تلك المركبات التي

تصلح للاستخدام، وفقاً لقرار طبي صائب sound medical judgment، بحيث تلامس أنسجة

tissues البشر والحيوانات الدنيا بدون إحداث سمية toxicity، تهيج irritation، استجابة تحسسية

ضارة allergic response، وما أشبه، مع الانسجام مع نسبة معقولة من الفائدة/المخاطرة، وتكون

فعالة في استخداماتها المرغوبة في العلاج الكيميائي chemotherapy والعلاج الوقائي

prophylaxis للإصابات المضادة للجراثيم antimicrobial infections.

ويقصد بمصطلح "تأثيرات ضارة" عندما يستخدم في هذا البيان، تلك التأثيرات

الفسيولوجية physiological effects للأجهزة المختلفة في الجسم مثل الأجهزة الوعائية القلبية

cardiovascular systems، الجهاز العصبي nervous system، الجهاز الهضمي digestive system،

والجسم ككل، التي تسبب الألم pain وعدم الراحة discomfort للشخص.

ويقصد بمصطلح "فساد الطعم" عندما يستخدم في هذا البيان، الإحساس بطعم فلزي

مُرّ مقترن عادة بمشتقات الإريثروميسين erythromycin، وخاصة، الكلاريثروميسين

clarithromycin.

ويحتوي التركيب الصيدلي وفقاً للاختراع على مركب فعال صيدلياً

pharmaceutically active compound وبوليمر مقبول صيدلياً. ويكون المركب الفعال صيدلياً

عبارة عن مشتقة إريثروميسين erythromycin. ويفضل، أن تكون مشتقة الإريثروميسين

erythromycin عبارة عن 6-O-مئوكسي إريثروميسين 6-O-methoxyerythromycin A A، الذي

يعرف بالكلاريثروميسين clarithromycin. ويتفاوت مقدار مشتقة الإريثروميسين erythromycin من حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٦٠٪ بالوزن من التركيب. ويفضل، أن يحتوي التركيب على حوالي ٥٠٪ بالوزن من مشتقة الإريثروميسين erythromycin.

ويكون البوليمر المقبول صيدلياً عبارة عن بوليمر محب للماء وقابل للذوبان فيه water-soluble hydrophilic polymer يختار من الفئة التي تتكون من متعدد فينيل بيروليدين polyvinylpyrrolidone، هيدروكسي بروبييل سليلوز hydroxypropyl cellulose، هيدروكسي بروبييل مثيل سليلوز methyl cellulose، hydroxypropylmethyl cellulose، مثيل سليلوز methyl cellulose، بوليمرات إسهامية copolymers من أسيتات الفينيل vinyl acetate/حمض الكروتونيك crotonic acid، بوليمرات إسهامية من حمض الميثاكريليك methacrylic acid، بوليمرات إسهامية من أنهيدريد الماليك maleic anhydride/إيثر مثيل فينيل methyl vinyl ether ومشتقات ومخاليط من هذه المركبات. ويفضل، أن يختار البوليمر من هيدروكسي بروبييل سليلوز hydroxypropyl cellulose، هيدروكسي بروبييل مثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose، ومثيل سليلوز methyl cellulose. والأفضل من ذلك، أن يكون البوليمر عبارة عن هيدروكسي بروبييل مثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose. والأكثر تفضيلاً، أن يكون البوليمر عبارة عن هيدروكسي بروبييل-مثيل سليلوز hydroxypropyl-methyl cellulose منخفض اللزوجة viscosity بحيث تتراوح اللزوجة من حوالي ٥٠ سنتيبواز (cps) إلى حوالي ٢٠٠ سنتيبواز. والبوليمر منخفض اللزوجة الأكثر تفضيلاً عبارة عن هيدروكسي بروبييل مثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose تبلغ لزوجته حوالي ١٠٠ سنتيبواز، متوفر تجارياً بالاسم التجاري مئوسيل (علامة تجارية) كيه ١٠٠ إل في Methocel™ K 100 من شركة داو كيميكال كومباني Dow Chemical Company.

ويتفاوت عادة مقدار البوليمر في التركيب من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٥٠٪ بالوزن من التركيب. ويفضل، أن يتفاوت مقدار البوليمرات من حوالي ١٠٪ إلى حوالي ٣٥٪ بالوزن من التركيب. والأكثر تفضيلاً، أن يتفاوت مقدار البوليمر من حوالي ١٠٪ إلى حوالي ٣٠٪ بالوزن من التركيب.

ويحتوي التركيب وفقاً لهذا الاختراع بشكل إضافي على سواغات excipients و/أو مواد مألوفة fillers وبواسطة extenders مقبولة صيدلياً، مثل اللاكتوز lactose، النشويات starches، الغلوكوز glucose، السكروز sucrose، المانيتول mannitol، وحمض السليسيك silicic acid، مواد مزلفة lubricants مثل الطلق talc، إستيرات الكالسيوم calcium stearate، إستيرات المغنيسيوم magnesium stearate، غليكولات صلبة من متعدد الإثيلين solid polyethylene glycols، كبريتات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulfate، ومخاليط من هذه المواد.

ويختلف مقدار المواد المزلفة عادة من حوالي ٠,٥٪ إلى حوالي ١٠٪ بالوزن من التركيب. ويفضل، أن تكون المواد المزلفة المستخدمة إستيرات المغنيسيوم magnesium stearate والطلق talc في مقادير كلية تتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ٤٪ بالوزن من التركيب. ويختلف مقدار المواد المألوفة والبسطة من حوالي ١٠٪ إلى حوالي ٤٠٪ بالوزن من التركيب.

ويحتوي تركيب مفضل بصفة خاصة للإطلاق طويل الأجل للمركب الفعال منه على:

حوالي ٥٠٠ ملغم من الكلاريثروميسين clarithromycin؛ و

من ١٠٠ إلى ٣٠٠ ملغم من المثوسيل كيه ١٠٠ إل في Methocel K 100

.LV

وتحضر التراكيب عادة بالخلط الجاف dry blending للبوليمر، المادة المألوفة، مشتقة الإريثروميسين erythromycin، سواغات أخرى ثم بتحبيب granulating المخروط باستخدام الماء حتى يحصل على تحبيب granulation مناسب. ويجرى التحبيب بطرق معروفة في التقنية. وتجفف الحبيبات الرطبة wet granules في مجفف مميح الطبقة fluid bed dryer، تغربل وتطحن إلى حجم مناسب. وتخلط عوامل مزلفة مع الحبيبات الجافة للحصول على التركيب النهائي.

وقد تعطى تراكيب الاختراع عن طريق الفم في صورة أقراص، حبوب pills، أو معلقات suspensions. ويمكن تحضير الأقراص بطرق معروفة في التقنية وتحتوي على مقدار مفيد علاجياً من مشتقة الإريثروميسين erythromycin وسواغات معينة حسب الحاجة لتشكيل القرص بهذه الطرق. ويمكن بشكل إضافي تحضير الأقراص والحبوب باستخدام تغليفات

معوية enteric coatings وتغليفات أخرى تتحكم بالإطلاق لغرض الوقاية من الضوء light protection، والقدرة على البلع swallowability. وقد يلون التغليف باستخدام صبغة مقبولة صيدلياً pharmaceutically accepted dye. وقد يتفاوت مقدار الصبغة والسواغات الأخرى في سائل التغليف coating liquid ولن يؤثر على أداء الأقراص ذات الإطلاق طويل الأجل. ويحتوي سائل التغليف عادة على بوليمرات مشكّلة للغشاء film forming polymers مثل هيدروكسي-بروبيل سليلوز hydroxy-propyl cellulose، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose، إستر أو إيثر السليلوز cellulose ether or ester، بوليمر أكريلي acrylic polymer أو خليط من البوليمرات. ويكون محلول التغليف عادة محلولاً مائياً aqueous solution يحتوي كذلك على بروبيلين الغليكول propylene glycol، أحادي أوليات السوربيتان sorbitan monooleate، حمض السوربيك sorbic acid، مواد مالئة مثل ثنائي أكسيد التيتانيوم titanium dioxide، وصبغة مقبولة صيدلياً.

وقد تشمل أشكال الجرعات السائلة التي تعطى عن طريق الفم مستحلبات emulsions، مستحلبات دقيقة microemulsions، محاليل solutions، معلقات suspensions، أشربة syrups وأكسيرات elixirs مقبولة صيدلياً تحتوي على مخففات خاملة inert diluents تستخدم عادة في التقنية مثل الماء. وقد تحتوي هذه التراكيب كذلك على مواد مساعدة adjuvants، مثل عوامل الترطيب wetting agents؛ عوامل الاستحلاب emulsifying agents وعوامل التعليق suspending agents؛ عوامل تحلية sweetening agents، عوامل إضافة النكهة flavoring agents و عوامل التعطير perfuming agents.

ويتراوح مقدار الجرعة اليومية لتراكيب هذا الاختراع التي تعطى لعائل host في صورة جرعة موحدة من ٥٠٠ ملغم إلى ١٠٠٠ ملغم مرة في اليوم لمدة تتراوح من ٥-١٤ يوماً.

دراسة دوائية حركية pharmacokinetic study

يمكن إجراء دراسة عن الوفرة الإحيائية لتراكيب الاختراع بإعطاء التركيب ذي الإطلاق طويل الأجل في صورة قرص إلى أشخاص أصحاء وقياس مستويات مشتقة الإريثروميسين erythromycin في البلازما عند فترات زمنية مختلفة خلال ٢٤ ساعة.

عويرت عينات البلازما لتحديد مشتقة الإريثروميسين erythromycin في شركة باس أناليتيكس BAS Analytics (مدينة لافيات الغربية، ولاية إنديانا) باستخدام طريقة استشراب بسائل عالي الأداء high-performance liquid chromatography مقررمة مماثلة لتلك الموصوفة في النشرة. انظر على سبيل المثال، ما جاء عن تشو إس-واي Chu S-Y, ومعاونيه، في بحث بعنوان " Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxycarithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection"، في مجلة J.Chromatog.، المجلد ٥٧١، ص ١٩٩-٢٠٨، ١٩٩١م.

التأثيرات الضارة وجانبية الطعم

١٠ تقاس التأثيرات الضارة بما في ذلك تلك التي تتعلق بالجهاز الهضمي، الجهاز العصبي، الجهاز التنفسي، والحواس الخاصة، بما في ذلك فساد الطعم، بإعطاء أشخاص عدة جرعات من أقراص ١٠٠٠ ملغم ذات إطلاق طويل الأجل وفورية الإطلاق في اليوم، بالترتيب. وتراقب التأثيرات الضارة، تسجل تلقائياً من قبل الأشخاص وتسجل على نماذج تقارير الحالات للحصول على قاعدة بيانات الدراسة.

١٥ وسيوضح الاختراع بشكل أوفى من الأمثلة التالية، التي ذكرت على سبيل المثال للتوضيح فقط والتي تعمل على تقديم فهم أوضح للاختراع وتوضح تجسيدات المختلفة بالإضافة إلى مزاياه المختلفة.

الأمثلة

المثال ١

تحضير التركيب

٢٠ شحن مئوسيل (علامة تجارية) (كيه ١٠٠ إل في) Methocel™ (K 100 LV) متوفر من شركة داو كيميكال كومباني Dow Chemical Company في خلاط mixer، وخط مع الكلاريثروميسين clarithromycin خلطاً جافاً متوالفاً. وحبب المخلوط باستخدام الماء إلى أن حصل على تحبب مناسب. ثم جففت الحبيبات، غربلت وطحنت إلى حجم مناسب.

وغربل الطلق talc وإستيارات المغنيسيوم magnesium stearate وخطا مع الحبيبات الجافة. ثم شحنت الحبيبات في قادوس hopper وضغطت إلى أقراص. ثم غلفت الأقراص بتغليف مائي.

وحضرت ثلاثة تراكيب مختلفة A, B, و C وفقاً للطريقة العامة الموصوفة أعلاه. ويبين الجدول ١ أدناه ثلاثة تراكيب لأقراص مختلفة.

الجدول ١

المقوم	A	B	C
ماء (نقي، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي)	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية
كلاريثروميسين clarithromycin	٥٠٠	٥٠٠	٥٠٠
متوسيل كيه ١٠٠ إل في من صنف سي آر Methocel K 100 LV Premium CR GRADE * ممتاز	٢٠٠	١٠٠	٣٠٠
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate	٢٦٠	٣٦٠	١٦٠
طلق talc (وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي)	٣٠	٣٠	٣٠
إستيارات المغنيسيوم magnesium stearate	١٠	١٠	١٠

* متوفر من شركة داو كيميكال كومباني Dow Chemical Company

المثال ٢

دراسة دوائية حركية لتركيبة ذي إطلاق طويل الأجل

أجريت دراسة عن الوفرة الاحيائية لتحديد جانبية التركيز-الزمن في البلازما على أشخاص أصحاء. وأجريت الدراسة في صورة دراسة بالمناوبة متوازنة رباعية الدورة وعشوائية متاحة قانونياً أحادية الجرعة في طور واحد كما سيوصف أدناه.

دراسة أحادية الجرعة

سجل ٢٤ شخصاً بالغاً سليماً في قائمة وأكمل ٢٣ جميع أطوار الدراسة. وكان متوسط أعمار الـ ٢٣ شخصاً الذين أكملوا جميع أطوار الدراسة (١٢ ذكر و ١١ أنثى)، ٢٩ سنة

(المدى من ١٩-٤٩ سنة)، ومتوسط أوزانهم ٦٩ كغم (المدى من ٥١,٥ إلى ٨٥ كغم)، ومتوسط أطوالهم ١٧٢ سم (المدى من ١٥٧ إلى ١٩٢ سم).

وأعطيت أقراص الكلاريثروميسين clarithromycin ٥٠٠ ملغم ذات الإطلاق طويل الأجل التي تقابل التراكيب A, B, و C المبينة في المثال ١ وقرص الكلاريثروميسين clarithromycin ٥٠٠ ملغم فوري الإطلاق (التركيب المرجعي reference formulation)، الذي تتبعه حالياً شركة أبوت لبرتوريز Abbott Laboratories بالاسم التجاري بياكسين (علامة تجارية) BIAXIN™، للأشخاص الأصحاء الذين يبلغ عددهم ٢٣ شخصاً.

ولقد أجريت الدراسة وفقاً لطريقة المناوبة رباعية الدورة، العشوائية، المتاحة قانونياً الأحادية الجرعة حيث تلقى كل شخص جرعة ٥٠٠ ملغم واحدة من الكلاريثروميسين clarithromycin كل ٣٠ دقيقة بعد بدء الإفطار. وفصلت فترات تنظيف wash-out periods تبلغ أسبوعاً واحداً الجرعات.

وجمعت عينات من الدم مقدار كل منها ٧ مل قبل إعطاء الجرعة (عند الساعة صفر) وبعد ٠,٥, ١, ٢, ٣, ٤, ٦, ٨, ١٢, ١٦, ٢٤, ٣٦ و ٤٨ ساعة من كل جرعة. وعويرت عينات البلازما لتحديد الكلاريثروميسين clarithromycin في شركة باس أناليتيكس BAS Analytics (مدينة لافيات الغربية، ولاية إنديانا) باستخدام طريقة الاستشراب بسائل عالي الأداء المقررة.

تحليلات دوائية حركية

حسبت قيم المتغيرات الدوائية الحركية للكلاريثروميسين clarithromycin، بما في ذلك C_{max} , T_{max} , و $AUC_{0-\infty}$ ، الملاحظة باستخدام طرق قياسية غير مقسمة standard noncompartmental methods.

ويوضح الشكل ١ جانبيات متوسط تركيز البلازما-الزمن للدراسة أحادية الجرعة. ويبين الشكل ١ أن كل التراكيب الثلاث وفقاً للاختراع تطلق الكلاريثروميسين clarithromycin إطلاقاً طويل الأجل بشكل مكافئ جوهرياً خلال ٢٤ ساعة. ويلخص الجدول II النتائج الحركية الدوائية الناتجة بعد إعطاء جرعة واحدة في الدراسة السابقة.

الجدول II

التركيب	C_{max} (ميكروغم/مل)	T_{max} (ساعة)	$AUC_{0-\infty}$ (ميكروغم.ساعة/مل)
A	* $0,6 \pm 1,19$	* $1,7 \pm 0$	* $6,5 \pm 10$
B	# * $0,7 \pm 1,33$	* $2,4 \pm 0,0$	* $6,5 \pm 10,1$
C	* $0,48 \pm 1,01$	* $2,2 \pm 0,0$	* $7,5 \pm 14,8$
قرص مرجعي	$0,7 \pm 2,07$	$0,0 \pm 2,2$	$0,6 \pm 17,7$

* يختلف اختلافاً إحصائياً كبيراً عن القرص المرجعي فوري الإطلاق.

يختلف اختلافاً إحصائياً كبيراً عن التركيبين A و C في تحليل اللوغاريتمات.

تحليلات إحصائية

أجري تحليل التفاوت (ANOVA) لقيم T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} ولوغاريتمات C_{max} و $AUC_{0-\infty}$, باعتبار السلسلة، الأشخاص المدرجين ضمن سلسلة، الدورة والتركيب كمصادر للتفاوت. وكانت التأثيرات على الأشخاص عشوائية وجميع التأثيرات الأخرى ثابتة. وضمن نطاق ANOVA، قورنت التراكيب بشكل زوجي، وكان مستوى دلالة كل اختبار $0,05$. وقدر التكافؤ الإحصائي للتراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل مع التركيب المرجعي فوري الإطلاق. وضمن نطاق ANOVA للوغاريتم $AUC_{0-\infty}$ كذلك، باستخدام طريقة الاختبارين وحيد الجانب عن طريق فترات ثقة تعادل 90% . وحصل على فترات الثقة برفع النقاط النهائية لفترات الثقة لقوة فرق متوسطات اللوغاريتمات.

ويبين الجدول III أدناه التقديرات النقطية للوفرة الإحصائية النسبية وفترات الثقة 90%

لطريقة الاختبارين وحيد الجانب من تحليل $AUC_{0-\infty}$ المحوّل إلى لوغاريتم.

الجدول III

الوفرة الإحصائية النسبية		مقارنة التركيب
فترة الثقة 90%	تقدير نقطي	
$0,902-0,737$	$0,810$	التركيب A مقابل التركيب المرجعي
$0,920-0,750$	$0,830$	التركيب B مقابل التركيب المرجعي
$0,871-0,711$	$0,787$	التركيب C مقابل التركيب المرجعي

وكانت قيم $AUC_{0-\infty}$ المركزية أقل لكل من الثلاثة تراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل بالمقارنة مع القرص المرجعي فوري الإطلاق. وتوحي قيم C_{max} المنخفضة وقيم T_{max} الأكبر أن كل التراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل التي تحتوي على نسب وزنية متفاوتة من البوليمر، تكفل إطلاقاً طويل الأجل للكلاريثروميسين clarithromycin في الجسم الحي. وقد توحي قيم $AUC_{0-\infty}$ المنخفضة للتراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل أن مدى امتصاص الكلاريثروميسين clarithromycin انخفض بالنسبة للقرص المرجعي فوري الإطلاق عند إعطاء جرعة ٥٠٠ ملغم واحدة في ظروف غير ثابتة nonfasting conditions.

دراسة متعددة الجرعات

سجل ٢٤ شخصاً بالغاً سليماً في قائمة وأكمل ٢٣ جميع أطوار الدراسة. وكان متوسط أعمار الـ ٢٣ شخصاً الذين أكملوا جميع أطوار الدراسة (١٩ ذكر، ٤ إناث) ٣٠ سنة (المدى من ٢٠-٤٧ سنة)، ومتوسط أوزانهم ٧٢ كغم (المدى من ٥١-٨٧ كغم)، ومتوسط أطوالهم ١٧٦ سم (المدى من ١٥٩ إلى ١٨٩,٥ سم).

واشتملت أشكال جرعات الكلاريثروميسين clarithromycin على قرصي ٥٠٠ ملغم ذوي إطلاق طويل الأجل وفقاً للمثال ١ يحتويان على ١٠٪ أو ٢٠٪ بالوزن من كيه ١٠٠ إل في K 100 LV، بالترتيب، وقرص ٥٠٠ ملغم مرجعي فوري الإطلاق (بياكسين BIAXIN). وأجريت الدراسة وفقاً لطريقة المناوبة، ثلاثية الدورة، العشوائية، المتاحة قانونياً، أحادية ومتعددة الجرعات.

النظام A

أعطيت جرعة ١٠٠٠ ملغم واحدة من أقراص التركيب A ذي الإطلاق طويل الأجل (قرصي ٥٠٠ ملغم) في صباح اليوم ١. ومن بداية اليوم ٣، أعطيت عدة جرعات من كلاريثروميسين clarithromycin ١٠٠٠ ملغم (قرصي ٥٠٠ ملغم) كل صباح لمدة ثلاثة أيام (الأيام من ٣-٥).

النظام B

أعطيت جرعة ١٠٠٠ ملغم واحدة من أقراص التركيب B ذي الإطلاق طويل الأجل (قرصي ٥٠٠ ملغم) في صباح اليوم ١. ومن بداية اليوم ٣، أعطيت عدة جرعات من

كلاريثروميسين clarithromycin ١٠٠٠ ملغم (قرصي ٥٠٠ ملغم) كل صباح لمدة ثلاثة أيام (الأيام ٣-٥).

النظام C

أعطيت جرعة ٥٠٠ ملغم واحدة من قرص فوري الإطلاق (بياكسين BIAXIN) في صباح اليوم ١. ومن بداية اليوم ٣، أعطيت عدة جرعات من قرص البياكسين BIAXIN المرجعي ٥٠٠ ملغم كل ١٢ ساعة لمدة ثلاثة أيام.

وفي كل صباح أعطيت جرعة بعد ٣٠ دقيقة من تناول الإفطار. وفي كل مساء أعطيت جرعة بعد ٣٠ دقيقة من بدء تناول وجبة خفيفة.

وفصلت فترات تنظيف لا تقل عن أسبوع واحد الجرعة الأخيرة في دورة عن الجرعة الأولى في دورة تالية.

وجمعت عينات من الدم مقدار كل منها ٧ مل قبل إعطاء الجرعة في اليوم ١ (عند الساعة صفر) وبعد ٠,٥, ١, ٢, ٣, ٤, ٦, ٨, ١٢, ١٦, ٢٤, ٣٦, و ٤٨ ساعة من إعطاء الجرعة. وبالنسبة للنظام C, جمعت عينة الساعة ١٢ خلال ٥ دقائق قبل إعطاء جرعة المساء في اليوم ٥. وقسمت البلازما الناتجة من كل عينة دم إلى جزئين: يبلغ أحدهما ٥ مل تقريباً استخدم للمعايرة الإحيائية bioassay وباقي العينة استخدم للمعايرة بالاستشراب بسائل عالي الأداء (HPLC). ولقد عوبرت عينات البلازما لتحديد الكلاريثروميسين clarithromycin في شركة باس أناليتيكس BAS Analytics (مدينة لافيات الغربية، ولاية إنديانا) باستخدام طريقة مقررة للاستشراب بسائل عالي الأداء.

تحليلات دوائية حركية

حسبت تقديرات المتغيرات الدوائية الحركية باستخدام طرق غير مقسمة. وفي بيانات اليوم ١، اشتملت المتغيرات المقدره على C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-\infty}$ أو AUC_{0-48} ، و $t_{1/2}$. وفي بيانات اليوم ٥، اشتملت المتغيرات المقدره على C_{max} , T_{max} , C_{min} , AUC_{0-24} ، ودرجة التذبذب (DFL).

تحليلات إحصائية

لم تجر تحليلات إحصائية على بيانات المعايرة الإحيائية. وأجري تحليل التقاوت (ANOVA) للمتغيرات الدوائية الحركية لليوم ١ واليوم ٥ باعتبار تأثيرات نظام إعطاء

الجرعة، الدورة، السلسلة، والأشخاص المدرجين ضمن سلسلة. وعودت قيمتا C_{max} و $AUC_{0-\infty}$ للنظام C إلى جرعة ١٠٠٠ ملغم. واستخدم التحويل اللوغاريتمي لقيم AUC و C_{max} لليوم ١ واليوم ٥ وقيم درجة التذبذب لليوم ٥ لكل تحليل. وقورن كل من النظامين A و B بالنظام المرجعي C عند مستوى دلالة ٠,٠٥. وضمن نطاق تحليلات التفاوت ANOVA لقيم AUC لليوم ٥، قدر تكافؤ التراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل وفقاً للاختراع مع القرص المرجعي فوري الإطلاق باستخدام طريقة الاختبارين وحيدى الجانب عن طريق فترات ثقة تبلغ ٩٠٪.

ويوضح الشكل ٢ جانبيات متوسط تركيز البلازما-الزمن للدراسة متعددة الجرعات. ويلخص الجدول IV تقديرات المتغيرات الدوائية الحركية في اليوم ٥ للكلاريثروميسين clarithromycin في التراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل والفورية الإطلاق في صورة متوسط \pm انحراف معياري.

الجدول IV

التركيب	C_{max} (ميكروغم/مل)	C_{min} (ميكروغم/مل)	T_{max} (ساعة)	AUC_{0-24} (ميكروغم.ساعة/مل)	معامل التذبذب
A	$٠,٦٩ \pm ٢,٤٥$	$٠,٣٧ \pm ٠,٧$	$*٤,٤ \pm ٨,٦$	$١٢,٨ \pm ٣٩,٦$	$\dagger ٠,٣١ \pm ١,١١$
B	$٠,٨٧ \pm ٢,٦٦$	$٠,٣٩ \pm ٠,٦٧$	$*٣,٣ \pm ٦,٩$	$١٣,٨ \pm ٤٠,٢$	$*٠,٣٧ \pm ١,٢٤$
قرص مرجعي فوري الإطلاق	$٠,٧٨ \pm ٣,٢١$	$٠,٢٩ \pm ٠,٧٨$	$٠,٦ \pm ١,٩$	$١١,٨ \pm ٤٠,٨$	$٠,٢٦ \pm ١,٤٧$

* يختلف اختلافاً إحصائياً كبيراً عن التركيب المرجعي فوري الإطلاق

† يختلف اختلافاً إحصائياً كبيراً عن النظام B

١٥ يبين الجدول V أدناه التقديرات النقطية للوفرة الإحيائية النسبية وفترات الثقة ٩٠٪

لطريقة الاختبارين وحيدى الجانب لـ AUC_{0-24} في اليوم ٥. وأعطيت النتائج لقيم AUC_{0-24} للكلاريثروميسين clarithromycin المحولة تحويلاً لوغاريتمياً.

الجدول V

الوفرة الاحيائية النسبية		مقارنة التركيب
فترة الثقة ٩٠٪	تقدير نقطي	
١,٠٣٩-٠,٨٩٣	٠,٩٦٤	التركيب A مقابل التركيب المرجعي
١,٠٤٦-٠,٨٩٩	٠,٩٧	التركيب B مقابل التركيب المرجعي

في هذه الدراسة متعددة الجرعة في ظروف غير ثابتة، كان كل من التركيبين ذوي الإطلاق طويل الأجل اللذين يحتويان على ١٠٪ و ٢٠٪ من البوليمر مكافئين إحيائياً للقرص المرجعي فوري الإطلاق بالنسبة لـ AUC_{0-24} . وتوحي قيم C_{max} المركزية المنخفضة بشكل كبير وقيم T_{max} الكبرى أن كل من التركيبين يكفلان إطلاقاً طويل الأجل للكلاريثروميسين clarithromycin في الجسم الحي. وتدل درجات التذبذب المنخفضة بشكل كبير أن تراكيز البلازما تتذبذب باستخدام نظامي الأقراص ذات الإطلاق طويل الأجل بشكل أقل من نظام القرص فوري الإطلاق. وبالإضافة إلى ذلك، تدل درجة التذبذب المنخفضة بشكل كبير للنظام A بالمقارنة مع النظام B أن تراكيز البلازما من التركيب الذي يحتوي على ٢٠٪ من البوليمر تتذبذب بشكل أقل من تركيب القرص الذي يحتوي على ١٠٪ من البوليمر.

التأثيرات الضارة

درست التأثيرات الضارة، بما في ذلك فساد الطعم (جانبيه الطعم)، للأنظمة متعددة الجرعات الموصوفة أعلاه.

دراسة متعددة الجرعات

أعطى التركيبان A و B وفقاً للمثال ١ (أقرص ٥٠٠ ملغم) وقرص البياكسين BIAXIN ٥٠٠ غم (المرجعي) فوري الإطلاق إلى أشخاص أصحاء في نظام متعدد الجرعات كما وصف أعلاه.

تراكيز الاختراع

أعطيت جرعة واحدة (٢ × ٥٠٠ ملغم) من التركيبين A و B وفقاً للمثال ١، إلى الأشخاص، تبعها فترة تنظيف مدتها ٤٨ ساعة. وأعطيت جرعات متعددة في الصباح باستخدام نظام جرعة ٢ × ٥٠٠ ملغم، مرة في اليوم، تبعها فترة تنظيف للثلاثة أيام التالية.

التركيب المرجعي

أعطيت جرعة واحدة من قرص بياكسين BIAXIN ٥٠٠ ملغم فوري الإطلاق للأشخاص، تبعها فترة تنظيف مدتها ٤٨ ساعة. وأعطيت عدة جرعات من القرص ٥٠٠ ملغم، مرتين في اليوم تبعها فترة تنظيف لمدة ثلاثة أيام.

وقيست التأثيرات الضارة على الجسم ككل، وعلى الجهاز الوعائي القلبي، الجهاز الهضمي، الجهاز العصبي، الجهاز التنفسي، الجلد skin والزوائد appendages، والحواس الخاصة بمراقبة الأشخاص عند فترات زمنية منتظمة. وحسب الأشخاص الذين سجلوا نفس مصطلح كوستارت COSTART أكثر من مرة مرة واحدة فقط لمصطلح كوستارت COSTART هذا.

ويبين الجدول VI أدناه نتائج التأثيرات الضارة.

الجدول VI

نظام إعطاء الجرعة			
التركيب المرجعي (المتوسط العددي = ٢٣)	B (المتوسط العددي = ٢٣)	A (المتوسط العددي = ٢٤)	مصطلح كوستارت في نظام الجسم
النسبة المئوية لجميع الأشخاص			
١١ (٤٧,٨٪)	١٠ (٤٣,٥٪)	٩ (٣٧,٥٪)	الإجمالي
١ (٤,٣٪)	٣ (١٣٪)	٦ (٢٥٪)	الجسم ككل
صفر (صفر٪)	١ (٤,٣٪)	٢ (٨,٣٪)	وهن asenthia
صفر (صفر٪)	١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	قشعريرة chills
صفر (صفر٪)	٢ (٨,٧٪)	٢ (٨,٣٪)	صداع headache
صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	١ (٤,٢٪)	تصلب الرقبة neck rigidity
١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	٢ (٨,٣٪)	الم pain
صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	١ (٤,٢٪)	الجهاز القلبي الوعائي
صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	١ (٤,٢٪)	ارتفاع ضغط الدم hypertension
٤ (١٧,٤٪)	٤ (١٧,٤٪)	٤ (١٦,٧٪)	الجهاز الهضمي
صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	١ (٤,٢٪)	ألم بطني abdominal pain
٢ (٨,٧٪)	صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	إمساك constipation
١ (٤,٣٪)	٣ (١٣٪)	٢ (٨,٣٪)	إسهال diarrhea
١ (٤,٣٪)	٢ (٨,٧٪)	٢ (٨,٣٪)	عسر هضم dyspepsia
صفر (صفر٪)	١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	انتفاخ البطن flatulence

نظام إعطاء الجرعة			
التركيب المرجعي (المتوسط العددي = ٢٣)	B (المتوسط العددي = ٢٣)	A (المتوسط العددي = ٢٤)	مصطلح كوستارت في نظام الجسم
النسبة المئوية لجميع الأشخاص			
١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪)	غثيان nausea
٢ (٨,٧٪) صفر (صفر٪)	١ (٤,٣٪) ١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪) صفر (صفر٪)	الجهاز العصبي ضياح الشخصية depersonalization
١ (٤,٣٪)	١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	قلة حاسة اللمس hypesthesia
صفر (صفر٪) ١ (٤,٣٪)	١ (٤,٣٪) صفر (صفر٪)	صفر (صفر٪) صفر (صفر٪)	أرق insomnia نعاس somnolence
٣ (١٣٪) صفر (صفر٪) ١ (٤,٣٪) ٢ (٨,٧٪)	١ (٤,٣٪) صفر (صفر٪) صفر (صفر٪) ١ (٤,٣٪)	١ (٤,٢٪) ١ (٤,٢٪) صفر (صفر٪) صفر (صفر٪)	الجهاز التنفسي زيادة السعال cough فواق hiccup التهاب البلعوم pharyngitis التهاب الأنف rhinitis
٢ (٨,٧٪) ١ (٤,٣٪) ٢ (٨,٧٪)	٢ (٨,٧٪) ١ (٤,٣٪) ١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪) صفر (صفر٪) صفر (صفر٪)	الجلد والزوائد rash اضطراب الجلد skin disorder
٦ (٢٦,١٪)	٣ (١٣٪)	٣ (١٢,٥٪)	الحواس الخاصة
صفر (صفر٪)	١ (٤,٣٪)	صفر (صفر٪)	اضطراب العين
٦ (٢٦,١٪)	٢ (٨,٧٪)	٣ (١٢,٥٪)	فساد الطعم

من الواضح من الجدول VI أعلاه أن التأثيرات الضارة للجهاز الهضمي، الجهاز العصبي والجهاز التنفسي المقترنة عادة بالبياكسين BIAXIN تتخفض باستخدام الأقراص ذات الإطلاق طويل الأجل. وينخفض فساد الطعم باستخدام تراكيب الاختراع بشكل كبير. ويعتقد

بشكل معقول ان التأثيرات الضارة المنخفضة، وخاصة فساد الطعام، ستؤدي إلى استجابة أفضل ومدى تأثير أعلى لاكتمال نظام المعالجة الموصوف.

مثال المقارنة ٣

يبين الجدول VII أدناه نتائج دراسة دوائية حركية مقارنة للتركيب A محكوم الإطلاق، المبين في طلب براءة الاختراع الأمريكي قيد النظر لمقدم براءة الاختراع الحالية ٠٠٨/٥٧٤,٨٧٧، المودع في ١٩، ديسمبر، ١٩٩٥، بالمقارنة مع البياكسين BIAIXIN فوري الإطلاق.

الجدول VII

فترة الثقة %٩٠	التقدير → النقطي	كلاريثروميسين ٥٠٠ clarithromycin ملغم ثنائي الجرعة كتركيب مرجعي (بياكسين (BIAIXIN		كلاريثروميسين ١٠٠٠ clarithromycin ملغم مرة واحدة يوميا (التركيب A)		المتغير الدوائي الحركي	
		الانحراف المعياري ب	المتوسط أ	الانحراف المعياري ب	المتوسط أ	الوحدة	
١٠٩,٢-٨٦,٩	٩٧,٤	١٠,٧٧	٢٨,٢٥٦	١٠,٠٨٦	٢٧,٢٩٨	(ميكروغم.ساعة /مل)	AUC ₀₋₂₄
١٠١,٣-٧٨,٢	٨٩	٠,٧٨٥	٢,٧٠١	٠,٩٠٥	٢,٤٣٢	(ميكروغم/مل)	C _{max}
		٠,٧٠٦	٢,٠٤٣	١,٨٥٨	٥,٢١٧	ساعة	T _{max}
٨٥,٧-٦٠	٧١,٧	٠,٢٤١	٠,٥٩٧	٠,٢٩٢	٠,٤٦٩	(ميكروغم/مل)	C _{min}
		٠,٦١٦	١,٩	٠,٥٧٢	١,٨		درجة التذبذب

أ متوسطات حسابية.

ب انحراف معياري.

ج يعرف بأنه نسبة المتوسطات الهندسية لاختبار مقابل التركيب المرجعي.

وكما يظهر في الجدول أعلاه تكون قيم متوسط درجة التذبذب للتركيب محكوم الإطلاق وللتركيب فوري الإطلاق مكافئة بصفة جوهرية، قارن $٠,٥٧٢ \pm ١,٨$ (للتتركيب محكوم الإطلاق) مع $٠,٦١٦ \pm ١,٩$ (للتتركيب فوري الإطلاق).

ويكون متوسط درجة التذبذب لتركيب الاختراع أقل إحصائياً من جانبية التركيب فوري الإطلاق في الجسم الحي. وتدل درجة التذبذب المنخفضة أن التراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل للاختراع تقدم تراكيز كلاريثروميسين clarithromycin أقل تغيراً طوال اليوم بالمقارنة مع التركيب فوري الإطلاق والتراكيب ذات الإطلاق طويل الأجل

.sustained release compositions

عناصر الحماية

- ١ - ١ تركيب صيدلي pharmaceutical composition لإطلاق طويل الاجل extended release
- ٢ لمشتقة إريثروميسين erythromycin derivative في الوسط المعدي المعوي
- ٣ erythromycin derivative، يحتوي على مشتقة إريثروميسين gastrointestinal environment
- ٤ وبوليمر مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable polymer، بحيث يحث التركيب، عندما
- ٥ يعطى عن طريق الفم orally، معامل تذبذب وسطي mean fluctuation index في البلازما
- ٦ plasma أقل إحصائياً بشكل كبير من ذلك الذي يحثه تركيب فوري الإطلاق
- ٧ immediate release composition لمشتقة الإريثروميسين erythromycin derivative مع
- ٨ المحافظة على وفرة إحيائية bioavailability مكافئة جوهرياً لتلك الناتجة من التركيب
- ٩ فوري الإطلاق immediate release composition لمشتقة الإريثروميسين
- ١٠ .erythromycin derivative

- ١ - ٢ التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث
- ٢ البوليمر polymer عبارة عن بوليمر محب للماء وقابل للذوبان فيه
- ٣ .hydrophilic water-soluble polymer

- ١ - ٣ التركيب الصيدلي pharmaceutical composition وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يختار
- ٢ البوليمر polymer من الفئة التي تتكون من متعدد فينيل بيروليدين polyvinylpyrrolidone،
- ٣ هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropyl cellulose، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز
- ٤ hydroxypropylmethyl cellulose، ميثيل سليلوز methyl cellulose، وبوليمرات إسهامية
- ٥ copolymers من أسيتات الفينيل vinyl acetate وحمض الكروتونيك crotonic acid،
- ٦ بوليمرات إسهامية copolymers من حمض الميثاكريليك methacrylic acid، بوليمرات
- ٧ إسهامية copolymers من أنهيدريد الماليك maleic anhydride وأثير ميثيل فينيل
- ٨ methyl vinyl ether ومشتقات derivatives ومخاليط mixtures منها.

١ -٤- التركيب الصيدلي pharmaceutical composition لإطلاق طويل الأجل extended release
 ٢ لمشتقة إريثروميسين erythromycin derivative في الوسط المعدي المعوي
 ٣ erythromycin derivative، يحتوي على مشتقة إريثروميسين gastrointestinal environment
 ٤ وبوليمر مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable polymer، بحيث يكون أقصى تراكيز
 ٥ ذروة maximum peak concentrations لمشتقة الإريثروميسين erythromycin derivative
 ٦ أثناء تناوله عن طريق الفم أقل من تلك التي ينتجها تركيب صيدلي فوري الإطلاق
 ٧ immediate release pharmaceutical composition، وتكون المساحة تحت منحنى التركيز-
 ٨ الزمن concentration-time curve وأدنى تركيز للبلازما minimum plasma concentration
 ٩ مكافئين لتلك الناتجة من تركيب صيدلي فوري الإطلاق immediate release pharmaceutical
 ١٠ .composition

١ -٥- طريقة لاستخدام تركيب صيدلي pharmaceutical composition، ذي إطلاق طويل الأجل
 ٢ extended release يحتوي على مشتقة إريثروميسين erythromycin derivative وبوليمر
 ٣ مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable polymer، تشمل إعطاء التركيب بمقدار فعال
 ٤ لمعالجة ثديي mammal من عدوى بكتيرية bacterial infection، وبذلك يحافظ على مساحة
 ٥ تحت منحنى التركيز-الزمن concentration-time curve مكافئة لتلك الناتجة من تركيب
 ٦ صيدلي فوري الإطلاق immediate release composition من مشتقة الإريثروميسين
 ٧ .erythromycin derivative

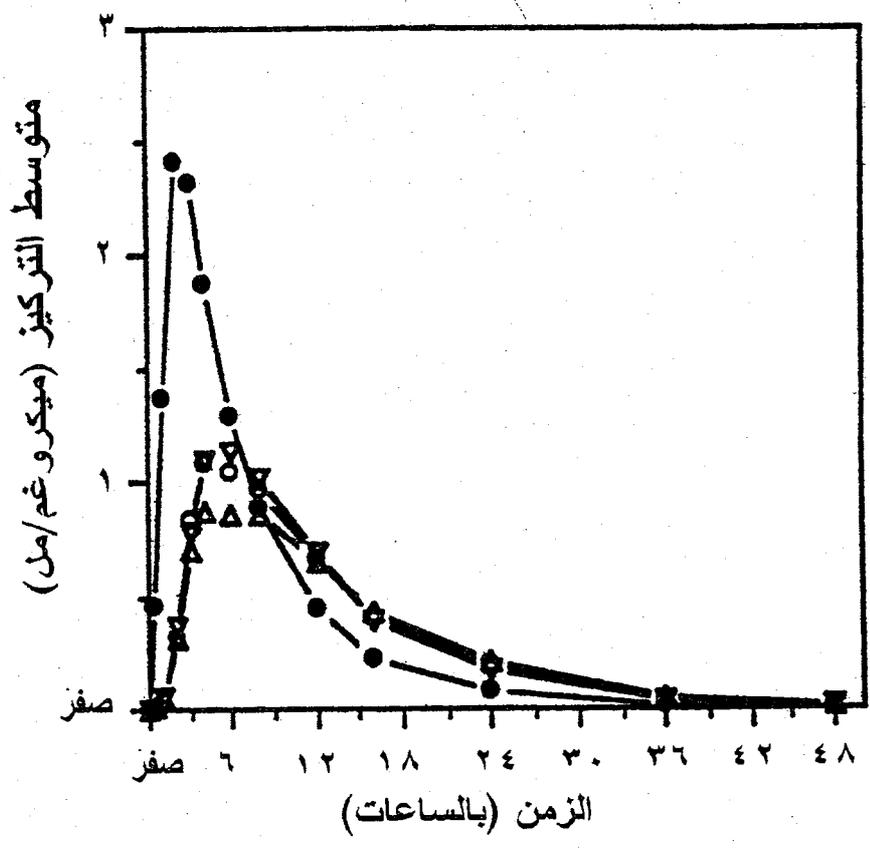
١ -٦- تركيب صيدلي ذو إطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition
 ٢ يحتوي على مشتقة إريثروميسين erythromycin derivative وبوليمر
 ٣ مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable polymer، وللتراكيب جانبية طعم
 ٤ محسنة improved taste profile بالمقارنة مع التركيب فوري الإطلاق
 ٥ .immediate release composition

- ٧- التركيب الصيدلي ذو إطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ٣، حيث البوليمر polymer عبارة عن هيدروكسي بروبيل ميثيل ٢
 سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose. ٣
- ٨- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ٧، حيث هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز ٢
 hydroxypropylmethyl cellulose عبارة عن سليلوز cellulose منخفض اللزوجة viscosity ٣
 تتراوح لزوجته من حوالي ٥٠ إلى حوالي ٢٠٠ سنتيبواز (cps) centipoises. ٤
- ٩- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث لزوجة viscosity البوليمر polymer تساوي حوالي ٢
 ١٠٠ سنتيبواز. ٣
- ١٠- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يحتوي التركيب على البوليمر polymer ٢
 بنسبة تتراوح من حوالي ٥ إلى حوالي ٤٥٪ بالوزن by weight. ٣
- ١١- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يحتوي التركيب على مشتقة ٢
 الإريثروميسين erythromycin derivative بنسبة تتراوح من حوالي ٤٥ إلى حوالي ٦٠٪ ٣
 بالوزن. ٤
- ١٢- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical composition ١
 وفقاً لعنصر الحماية ١١، حيث يحتوي التركيب على مشتقة ٢
 الإريثروميسين erythromycin derivative بنسبة تبلغ حوالي ٥٠٪ بالوزن. ٣

- ١٣- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical ١
 composition وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يحتوي التركيب على بوليمر بنسبة ٢
 تتراوح من حوالي ١٠ إلى حوالي ٣٠٪ بالوزن. ٣
- ١٤- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical ١
 composition وفقاً لعنصر الحماية ١٣، حيث يحتوي التركيب على هيدروكسي بروبيل ٢
 ميثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose لزوجه viscosity حوالي ١٠٠ سننتيواز ٣
 بنسبة تتراوح من حوالي ١٠ إلى حوالي ٣٠٪ بالوزن. ٤
- ١٥- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical ١
 composition وفقاً لعنصر الحماية ١٤، حيث مشتقة الإريثروميسين ٢
 erythromycin derivative عبارة عن كلاريثروميسين clarithromycin. ٣
- ١٦- التركيب الصيدلي ذو الإطلاق طويل الأجل extended release pharmaceutical ١
 composition وفقاً لعنصر الحماية ١٥، حيث يحتوي التركيب على الكلاريثروميسين ٢
 clarithromycin بنسبة تبلغ حوالي ٥٠٪ بالوزن. ٣

٣/١

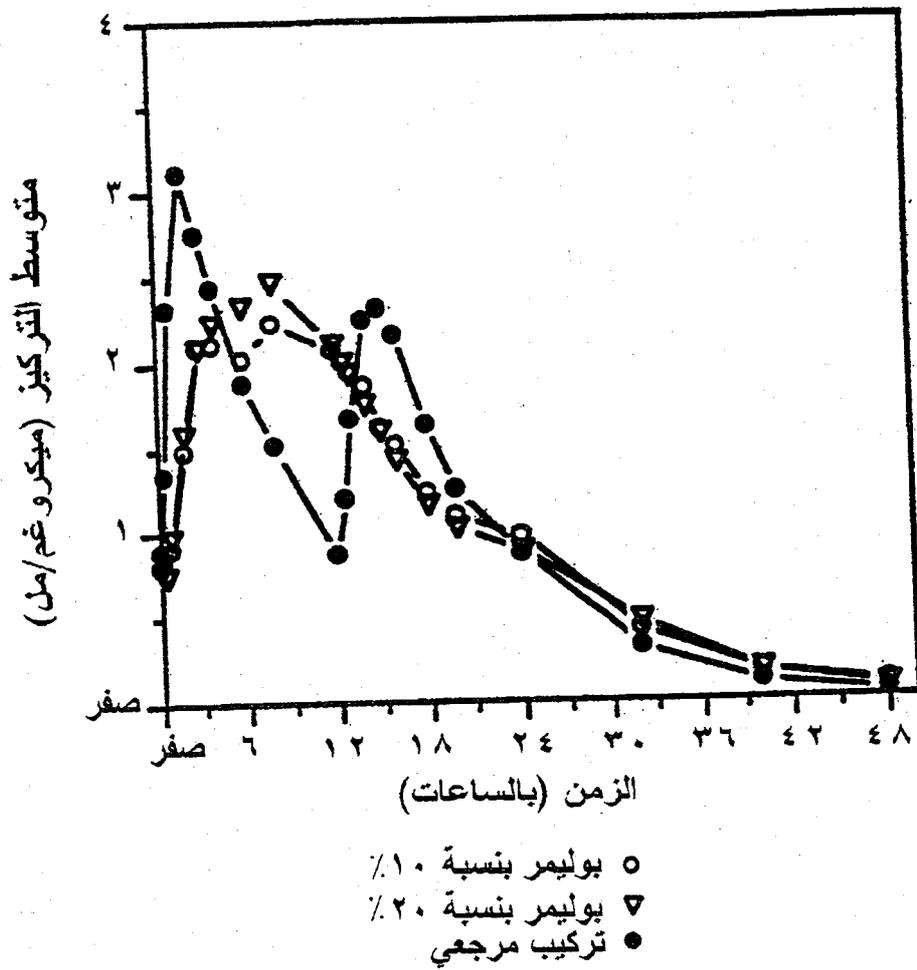
الشكل ١



- بوليمر بنسبة ١٠٪
- ▽ بوليمر بنسبة ٢٠٪
- △ بوليمر بنسبة ٣٠٪
- تركيب مرجعي

٣/٢

الشكل ٢



٣/٣

الشكل ٣

كلاريثروميسين (المتوسطات الحسابية)

