بسم الله الرحمن الرحيم

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

تايلوتس فارما ايه جي

Tillotts Pharma AG

براءة اختراع رقم ٦٣٤٢

بتاريخ ١٤٤٠/٠٦/١٩هـ الموافق ٢٠١٩/٠٢/٢٤ م

عن الاختراع المسمى/ صيغة عقار ذات إطلاق متأخر

Delayed release drug formulation

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني

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

[11] **رقم البراءة:** ٦٣٤٢
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٤٠/٠٦/١٩ هـ
الموافـــق: ٢٠١٩/٠٢/٢٤ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** فيليب خوسيه اوليفيرا فاروم، روبيرتو كارلوس برافو جونزاليس، ثوماس بوسير، انا كريستينا فريري، عبدالواسع باسط، فريديريك جين -كلود جوتي

[73] **مالك البراءة :** تايلوتس فارما ايه جي
عنوانه: باسليرستراسي ١٥ سي اتش ٤٣١٠ رهينفيلدين، سويسرا
جنسيته: سويسرية

[74] **الوكيل:** مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ١١٦٣٧٠٦٦٠

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٣٦/٠١/٠٥ هـ
الموافق : ٢٠١٤/١٠/٢٩ م

[62] **طلب مجزأ من الطلب رقم** ١١٤٣٦٠٠٠٦

[30] **بيانات الأسبقية:**
EP PCT/EP2013/072648 ٢٠١٣/١٠/٢٩ م

[51] **التصنيف الدولي** (IPC[8]) :
A61K 09/20, A61K 09/48

[56] **المراجع:**

US	٢٠٠٢٠١٩٢٢٨٢	٢٠٠٢/١٢/١٩ م
US	٢٠٠٩٠١٦٢٤٣٤	٢٠٠٩/٠١/٢٥ م
US	٢٠١١٢١٧٣٧٤	٢٠١١/٠٩/٠٨ م
CN	١٠٢٣١٩٢١٨	٢٠١٢/٠١/١٨ م

اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر

[54] **اسم الاختراع:** صيغة عقار ذات إطلاق متأخر
Delayed release drug formulation

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بصيغة إطلاق متأخر delayed release formulation تتضمن اللب core يحتوي على عقار وتغليف متأخر الإطلاق لتوفير إطلاق معوي، يتم تسارع إطلاق العقار في القولون colon بتضمين طبقة عزل بين اللب وتغليف متأخر الإطلاق. يتضمن التغليف متأخر الإطلاق طبقة داخلية وطبقة خارجية. تتضمن الطبقة الخارجية مادة بوليمرية قابلة للذوبان soluble polymeric material معتمدة على الرقم الهيدروجيني pH لها قيمة حدية للرقم الهيدروجيني pH عند حوالي ٥ أو أعلى. تتضمن الطبقة الداخلية مادة بوليمرية قابلة للذوبان تعد قابلة للذوبان في السائل المعوي gastrointestinal fluid أو السائل المعدي المعوي، يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة من المجموعة المتكونة من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل polycarboxylic acid polymer تتم معادلتها جزئياً على الأقل، وبوليمر لا أيوني non-ionic polymer، بشرط أنه، حيثما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر لا أيوني، فإن الطبقة الداخلية المذكورة تتضمن مادة إضافة واحدة على الأقل مختارة من عامل منظم وقاعدة.

عدد عناصر الحماية (٣٧)، عدد الأشكال (١١)

صيغة عقار ذات إطلاق متأخر

Delayed release drug formulation

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

ان هذا الطلب عبارة عن طلب جزئي من الطلب رقم ١١٤٣٦٠٠٠٦ والذي تم إيداعه في المملكة العربية السعودية بتاريخ ٥ / ١ / ١٤٣٦هـ الموافق ٢٩ / ١٠ / ٢٠١٤ م .

يتعلق الاختراع الحالي بصيغة ذات إطلاق متأخر delayed release formulation بها اللب يتضمن عقار وتغليف لتحقيق الإطلاق المتأخر لعقار حتى وصوله للقولون colon . تحديداً، يتعلق باستخدام طبقة عزل لتسريع الإطلاق الأولي للعقار بمجرد الوصول إلى الأمعاء.

يعد استهداف العقاقير للأمعاء شائعاً ومعروفاً لما يزيد عن مائة عام. بشكل شائع، يتمثل هدف العقاقير في الأمعاء الدقيقة small intestine على الرغم من أن القولون يمكن أن يتم استخدامه كوسيلة لتحقيق العلاج الموضعي أو المعالجة الجهازية. تختلف متطلبات التغليف الموضوع على العقاقير حسب الموقع المستهدف. وللوصول إلى القولون، من الضروري أن تنفذ العقاقير من الأمعاء الدقيقة، ومن ثم فإنه من المتطلب ألا يطلق الطلاء ذو الإطلاق المتأخر والهادف إلى إطلاق العقار في القولون العقار في الأمعاء الدقيقة.

تستخدم المنتجات المغلفة للإطلاق في الأمعاء الدقيقة بشكل شائع أنواع تغليف بوليمرية polymer coatings تذوب أو تتفتت بأسلوب يعتمد على الرقم الهيدروجيني pH . في بيئة منخفضة الرقم الهيدروجيني بالمعدة، يعد تغليف البوليمر غير قابل للذوبان. مع ذلك، وبالوصول إلى الأمعاء الدقيقة، يرتفع الرقم الهيدروجيني إلى ٥ وأعلى ويذوب التغليف البوليمري أو يتفتت. يتمثل تغليف مستخدم بشكل شائع في التغليف المحتوي على المجموعات الكربوكسيلية carboxylic القابلة للتأين. في مستويات رقم هيدروجيني مرتفعة، تتأين مجموعات الكربوكسيل، بما يسمح بتفتت تغليفات البوليمر أو ذوبانها. تتضمن البوليمرات الشائعة من هذا النوع Eudragit® L و Eudragit® S.

تعد الطرق المختلفة المتعلقة بتحسين الإطلاق في الأمعاء الدقيقة بتعزيز إطلاق مبكر للعقار معروفة. تعد البراءة الأمريكية رقم ٢٠٠٨/٠٢٠٠٤٨٢ واحدة من عدد من المراجع التي تكشف جزئياً عن تعادل مجموعات الكربوكسيل لتقليل الرقم الهيدروجيني الذي يحدث عنده التفتت. يكشف الطلب الدولي ٢٠٠٨/١٣٥٠٩٠ عن قرص له غلاف داخلي من مادة متعادلة جزئياً وغلاف خارجي بتعادل أقل أو ليس متعادلاً على الإطلاق. يعتقد أن ذلك يتسبب في التفتت في نقطة زمنية مبكرة عند نقله من المعدة stomach .

يتطلب عادةً إطلاق العقاقير في القولون نهج بديل. يعد القولون عرضة لعدد من الحالات المرضية، بما في ذلك داء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease ، متلازمة الأمعاء المتهيجة irritable bowel syndrome ، الإمساك constipation ، الإسهال diarrhoea ، العدوى والأورام السرطانية infection and carcinoma. في هذه الحالات، سيعظم استهداف العقار للقولون من الفعالية العلاجية للمعالجة. يمكن كذلك أن يتم استخدام القولون كبوابة لدخول العقاقير في الدورة الجهازية. تم تطوير صيغ مختلفة لتوصيل العقار القولوني، بما في ذلك العقاقير الأولية كما صور الجرعات المصاغة، مع كون الأخيرة أكثر شيوعاً حيث أن المفهوم بمجرد اثباته يمكن أن ينطبق على العقاقير الأخرى.

تم كذلك استغلال المجموعات البكتيرية المرتفعة في القولون في تطوير صور جرعات توصيل العقاقير القولونية من خلال الاستخدام، في صورة مواد حاملة، من عديد سكاريدات polysaccharides ناشئة بشكل طبيعي تشكل ركائز للعديد من الإنزيمات من البكتريا القولونية colonic bacteria المستقرة . تعد هذه المواد قادرة على النفاذ من المناطق للمعدة والأمعاء وأن تكون سليمة لكن يتم اهتضامها بمجرد دخولها القولون. تتضمن تلك التي تمت حتى الآن أميلوز amylose ، البكتين pectin ، الشيتوسان chitosan والجلاكتومانان galactomannan.

تتمثل أحد عوامل الجذب الرئيسية لاستخدام مركبات عديد السكاريد في أسلوب استخدام الإنزيم البكتيري المذكور لتوصيل العقار القولوني متمثلاً في أن المواد المستخدمة تعد من الفئة الغذائية ومن ثم سيكون آمناً للاستخدام في البشر. يمكن بشكل معتاد استخدامها في صورة مواد للتغليف أو إدراجها في مادة اللب في صورة مادة حاملة من القالب، ويؤدي هضمها عند الدخول في القولون بواسطة الإنزيمات البكتيرية القولونية إلى إطلاق حمل العقار. يتم الكشف عن مثال لهذه الصيغة،

والذي يستخدم تغليف من الأميلوز، في الطلب الأوروبي ٠٣٤٣٩٩٣ أ (BTG International Limited). تدرس استخدام الطلب الأوروبي ٠٥٠٢٠٣٢ أ (British Technology Group Ltd) استخدام تغليف خارجي يتضمن سليلوز مكون لغشاء رقيق أو مادة بوليمر أكريلات acrylate polymer والأميلوز غير المتبلر amorphous amylose لفرص يتضمن مركب فعال. تتمثل مادة البوليمر المستخدمة في مادة بوليمر ذات إطلاق مستقل الرقم الهيدروجيني.

يورد مقال في دورية (Milojevic et al Controlled Release؛ ٣٨؛ (١٩٩٦)؛ ٧٥-٨٤) نتائج الأبحاث المتعلقة بتضمين مدى من البوليمرات غير القابلة للذوبان في تغليف من الأميلوز للتحكم بانتفاخ الأميلوز. يتم تقييم مدى من البوليمرات المشتركة التي أساسها السيليلوز cellulosic والأكريلات acrylate ، ويمكن الحصول على إيثيل سيليلوز ethyl cellulose متاح تجارياً للتحكم بالانتفاخ بشكل أكثر كفاءة. يتم استخدام تغليف قابل للذوبان معتمد على الرقم الهيدروجيني من Eudragit® L100 لكن فقط في نظام متعدد الطبقات يتضمن مادة نشطة حيوية ذات تغليف داخلي من الأميلوز ثم تغليف خارجي من Eudragit® L100.

يتم الكشف عن تركيبة أخرى من تغليف أساسه الأميلوز في الطلب الدولي ٩٩/٢١٥٣٦ ايه (BTG International Limited). تتضمن تركيبة التغليف خليط من الأميلوز وبوليمر مكون لغشاء رقيق مستقل الرقم الهيدروجيني غير قابل للذوبان في الماء والذي يتكون من مادة بوليمرية من السيليلوز أو الأكريلات غير قابلة للذوبان في الماء. يكشف كذلك الطلب الدولي ٩٩/٢٥٣٢٥ ايه (BTG International Limited) عن تغليف إطلاق متأخر يتضمن الأميلوز و(بشكل مفضل) إيثيل سيليلوز أو بشكل بديل بوليمر أكريلات غير قابل للذوبان. تتضمن كذلك تركيبة التغليف ملدن ويمكن تطبيق استخدام الطريقة بشكل محدد في تحضير صور جرعات تتضمن مواد فعالة غير ثابتة بدرجات حرارة تزيد عن ٦٠°م، بينما يتم تكوين التركيبة في درجات حرارة أقل من ذلك.

يكشف الطلب الدولي ٠٣/٠٦٨١٩٦ ايه (Alizyme Therapeutics Ltd) عن تغليف بإطلاق متأخر محدد للمركب النشط حيوياً من بريدينسولون صوديوم ميتا سولفو بنزوات prednisolone sodium metasulphobenzoate ، يتضمن أميلوز زجاجي glassy amylose ، إيثيل سيليلوز ethyl cellulose وداي بيوتيل سيباكات dibutyl sebacate.

يتم الكشف عن استخدام مركبات عديد السكاريد polysaccharides خلاف الأميلوز غير المتبلر في تغليف متأخر الإطلاق في الطلب البريطاني ٢٣٦٧٠٠٢ (British Sugar PLC). تتضمن أمثلة صمغ الغوار guar gum ، غوار الكاريا karaya gum ، صمغ الكثيراء gum tragacanth وصمغ الزانتان xanthan gum. يتم تشتيت الجسيمات الميكروية لمركبات عديد السكاريد المذكورة في كتلة بوليمر مكون لغشاء رقيق غير قابلة للذوبان في الماء متكونة على سبيل المثال من مشتق سيليلوز، بوليمر أكريليكي acrylic polymer أو ليجنين lignin.

يكشف الطلب الدولي ٠١/٧٦٥٦٢ ايه (Tampereen Patenttitoimisto Oy) عن صيغة صيدلانية فموية تحتوي على عقار وشيتوسان chitosan (عديد سكاريد تم الحصول علي من الشيتين chitin) للتحكم بإطلاقه. يتم خلط العقار والشيتوسان في خليط مسحوق ميكانيكي متجانس يتم تحبيبه ثم تحويله لأقراص بشكل اختياري. يمكن أن يتم إجراء التحبيب ببوليمر معوي (مثل بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك methacrylic acid) أو يمكن أن يتم تزويد الحبيبات بتغليف معوي مسامي.

يكشف الطلب الدولي ٢٠٠٤/٠٥٢٣٣٩ ايه (Salvona LLC) عن نظام إطلاق عقار معتمد على رقم هيدروجيني عبارة عن مسحوق حر التدفق من كريات بحجم النانو غير آلفة للماء صلبة تتضمن عقار مغلف كبسولياً في كرية صغيرة حساسة للرقم الهيدروجيني. يتم تكوين الكريات التي بحجم النانو من العقار في توليفة مع مادة شمعية، والكرية الصغيرة الحساسة للرقم الهيدروجيني المتكونة من بوليمر حساس للرقم الهيدروجيني (مثل بوليمر Eudragit®) في توليفة مع مادة حساسة للماء مثل عديد السكاريد.

يرد في مقال في دورية أوربية للعلوم الصيدلانية (Akhgari et al؛ ٢٨؛ March 2006؛ ٣٠٧-٣١٤) نتائج الأبحاث على استخدام بوليمرات بولي ميث أكريلات polymethacrylate polymers معينة للتحكم، من ضمن أشياء أخرى، بانتفاخ الأنولين inulin. كانت بوليمرات البولي ميث أكريلات المختبرة هي Eudragit® RS؛ Eudragit® RL؛ ١: ١ خلائط من Eudragit® RS و Eudragit® RL؛ Eudragit® FS؛ و١: ١ خلائط من Eudragit® RS و Eudragit® S.

يكشف الطلب الأمريكي ٥٤٢٢١٢١ (Röhm GmbH) عن صورة جرعات فموية تتضمن اللب يحتوي على مكون فعال واحد على الأقل مغلف بمادة غلافية تتضمن عديد سكاريد يتحلل في القولون في مزيج مع بوليمر مكون لغشاء رقيق. تتراوح نسبة الوزن لعديد السكاريد إلى البوليمر المكون للغشاء الرقيق من ١: ٢ إلى ٥: ١، بشكل مفضل من ١: ١ إلى ٤: ١. يمكن أن يتم كبح التشتت المبكر للمكون الفعال من اللب باستخدام طبقة عزل مقاومة معدية. يمثل المرجع من ضمن أشياء أخرى أقراص تتضمن طبقة عزل داخلية من Eudragit® L30D بطبقة خارجية تتضمن Eudragit® L30D وصمغ غوار (مثال ٢).

يكشف الطلب الدولي ٩٦/٣٦٣٢١ ايه عن صورة جرعات فموية تتضمن اللب يحتوي على بيس أكوديل، وتغليف من بوليمر معوي للاللب ، يتضمن التغليف طبقة تغليف داخلية واحدة على الأقل وطبقة تغليف خارجية. تكون كل من طبقة التغليف الداخلية عبارة عن بوليمر معوي يبدأ في الذوبان في وسط مائي في رقم هيدروجيني يتراوح من حوالي ٥ إلى ٦,٣، وتكون طبقة التغليف الخارجية عبارة عن بوليمر معوي يبدأ في الذوبان في وسط مائي في رقم هيدروجيني يتراوح من حوالي ٦,٨ إلى حوالي ٧,٢. يتم اختيار مواد تغليف البوليمر المعوي للطبقة (الطبقات) الداخلية من المجموعة المتكونة من سيليولوز أسيتات فثالات cellulose acetate phthalate ؛ سيليولوز أسيتات تراي ميليتات cellulose acetate trimellitate ؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز فثالات hydroxypropyl methylcellulose phthalate ؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز أسيتات سكسينات hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate ؛ أسيتات بولي فثيل فثالات polyvinyl acetate phthalate ؛ بولي (حمض ميث أكريليك، ميثيل ميث أكريلات) 1 :1 poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) بولي (حمض ميث أكريليك، إيثيل أكريلات) 1 :1 poly(methacrylic acid, ethyl acrylate)؛ وخلائط متوافقة منها.

يكشف ملخص بعنوان " An investigation of combined pH- and bacterially-triggered oral colon targeted drug delivery system " لـ Heini Kari من قسم التكنولوجيا الصيدلانية بكلية الطب جامعة هلسنكي بتاريخ ٢ سبتمبر ٢٠٠٩ عن صيغ قرصية تتضمن تغليف من عديد السكاريد / Eudragit® S معالج بالحرارة للإطلاق القولوني والتغليف

الثانوي لـ HPMC. يتم توفير تفاصيل قليلة للغاية في الملخص. على سبيل المثال، لا يتم توفير هوية عديد السكاريد، نسب عديد السكاريد و Eudragit® S في التغليف وهوية أي من السواغات ونسبها. مع ذلك، تم الكشف عن أن الأقراص ذات أشكال التغليف المعالجة حرارياً، وخاصةً بأنواع التغليف الثانوية لـ HPMC، كان لها خواص إطلاق عقار "أفضل" من أشكال التغليف العضوية بالكامل في اختبارات الذوبان التقليدية في وجود إنزيم واحد. لا توجد تفاصيل عن كيفية أو سبب أن خواص إطلاق العقار تعد أفضل على الرغم من أن بعض العلماء يرى أن السبب قد يكون لبنية التغليف الأكثر تجانساً التي لا توجد فيها حبيبات عديد السكاريد.

في ورقة بحثية بعنوان " A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine " بواسطة Liu وآخرين (J. Cont. Rel. 133 (2009) 119-124)، تم الكشف عن أن إطلاق البريدينسولون من أقراص بها نظام تغليف مزدوج يتضمن غلاف داخلي من Eudragit® L 30 D-55 متعادل جزئياً وحمض عضوي، وتم تسارع غلاف خارجي من Eudragit® L 30 D-55 قياسي في ظروف تمثل ظروف مشابهة للأمعاء الدقيقة العلوية. تم تعادل الغلاف الداخلي إلى رقم هيدروجيني ٥,٦ في وجود ١٠٪ من حمض السيتريك citric acid أو حمض الأديبيك adipic acid. لا تتضمن الأقراص طبقة عزل.

في ورقة بحثية بعنوان " SEM/EDX and confocal microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems " بواسطة Liu وآخرين (Int. J. Pharm. 369 (2009) 72-78)، يتم الكشف عن أنه قد تم إطلاق البريدينسولون بشكل أكثر سرعة من أقراص مغلفة بغلاف داخلي من Eudragit® L 30 D-55 متعادل جزئياً وحمض عضوي، وغلاف خارجي من Eudragit® L 30 D-55 قياسي بمفرده مع غلاف ثانوي من HPMC أو دونه. لا تتضمن الأقراص المغلفة بشكل مزدوج غلاف ثانوي من HPMC على الرغم من أن واضعي الورقة لاحظوا أن إطلاق العقار من الأقراص المتضمنة الغلاف المعوي الأحادي مع الغلاف الثانوي من HPMC كان أسرع من الأقراص المغلفة المعوية الأحادية دون الغلاف الثانوي.

ورد كذلك في ورقة بحثية بعنوان " A novel double-coating approach for improved pH-triggered delivery to the ileo-colonic region of the gastrointestinal tract " بواسطة Liu وآخرين (Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 311-315)، أن الإطلاق الأولي في المعمل (في المحلول المنظم Krebs (الرقم الهيدرجيني ٧,٤) بعد ساعتين في ٠,١ مولار HCl) لبريدينسولون prednisolone كان أسرع من الأقراص المغلفة بنظام تغليف بتضمن طبقة داخلية من Eudragit S متعادل جزئياً وعامل منظم وطبقة خارجية من Eudragit S قياسي، من الأقراص التي تكون دون الطبقة الداخلية. لم يتضمن أي من الأقراص التي تم الكشف عنها في هذه الورقة البحثية طبقة عزل.

يكشف الطلب الدولي ٢٠٠٧/١٢٢٣٧٤ ايه عن صيغة توصيل عقار قولوني يتم فيها استخدام خليط من مادة بوليمرية مكونة لغشاء رقيق معتمد على الرقم الهيدروجيني وعديد سكاريد مثل النشا. على الرغم من أنه من المعلوم أن هذه الصيغة تظهر إطلاقاً متأخراً متبوع بإطلاق سريع بشكل نسبي للعقار، سيكون من المفضل إن كان إطلاق العقار أسرع من ذلك بالقولون، بعد أن يتم تنشيط البادئات.

الوصف العام للاختراع

وفقاً لسمة أولى من الاختراع الحالي، يتم توفير طبقة عزل للاستخدام في تسريع إطلاق العقار في أمعاء خاضع من صيغة عقار متأخرة الإطلاق للإعطاء الفموي للخاضع المذكور، تتضمن الصيغة المذكورة:

اللب يتضمن العقار المذكور؛ طبقة العزل المذكورة المغلفة للاللب المذكور؛ وتغليف خارجي لتوفير الإطلاق المعوي للعقار المذكور، يتضمن التغليف الخارجي المذكور طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تتضمن الطبقة الخارجية المذكورة مادة بوليمرية قابلة للذوبان معتمدة على الرقم الهيدروجيني والتي لها قيمة حدية للرقم الهيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، وحيث تتضمن الطبقة الداخلية مادة بوليمرية قابلة للذوبان تعد قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة من المجموعة المتكونة من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل متعادل جزئياً على الأقل، وبوليمر لا أيوني، بشرط أنه، حيثما تكون المادة البوليمرية

القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر لا أيوني، فإن الطبقة الداخلية المذكورة ستتضمن مادة إضافة واحدة على الأقل مختارة من عامل منظم وقاعدة.

اكتشف المخترعون أن استخدام طبقة عزل في هذه الصيغ يسارع من الإطلاق الأولي للعقار بمجرد تعريض الصيغ إلى ظروف الرقم الهيدروجيني الموجودة في القولون. هذه النتيجة كانت غير متوقعة بالمرة. أدخل المخترعون العزل بغرض الوقاية من حدوث التآكل في حواف الأقراص قبل التغليف. من المتوقع بشكل كامل أن تقوم الطبقة الإضافية بالتأخير الإضافي للإطلاق وهو ما يتسق مع المعرفة التقليدية في المجال. مع ذلك، فقد فوجئوا بملاحظة أنه، بدلاً من أن طبقة العزل قد قامت بتأخير الإطلاق الأولي، فإن طبقة العزل قد سارعت فعلياً الإطلاق الأولي بمجرد أن تم تعريض الأقراص المغلفة إلى رقم هيدروجيني قولوني. لم يعي المخترعون أي وثيقة بالفن السابق كانت تتنبأ بحدوث تلك النتيجة.

تحسن كذلك طبقة العزل من ثبات الصيغ أثناء التخزين بمنع تباطؤ الإطلاق الأولي بمرور الزمن.

في نماذج مفضلة، تتضمن طبقة العزل بوليمر لا أيوني مكون للغشاء الرقيق، مثل HPMC أو PVA، وعادةً لها سمك يتراوح من حوالي ١ مجم من البوليمر/سم٢ إلى حوالي ٥ مجم من البوليمر/سم٢.

في نماذج مفضلة، تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني هي البوليمر المكون للغشاء الرقيق في الطبقة الخارجية. مع ذلك، في نماذج مفضلة أخرى، تتضمن الطبقة الخارجية خليط من مادة بوليمرية قابلة للذوبان (أو "أولى") يمكن اهتضامها عرضة للتعرض للهجوم من بكتيريا قولونية، أي، عديد سكاريد، والمادة البوليمرية القابلة للذوبان بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني (أو "الثانية").

تعد المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو "الثالثة") التي تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي بشكل معتاد عبارة عن بوليمر حمض كربوكسيل polycarboxylic acid polymer متعادل جزئياً أو كلياً. في هذه النماذج، تعد المادة البوليمرية القابلة للذوبان بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني (أو "الثانية") عبارة عن بوليمر حمض كربوكسيلي من نفس النوع

كما بوليمر الطبقة الداخلية لكن إما أن يكون غير متعادل أو متعادل بشكل جزئي إلى مدى أقل من المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو "الثالثة").

تتمتع الصيغ وفقاً لنماذج الاختراع الحالي بخواص إطلاق بالقولون فائقة مقارنة بأنواع التغليف المقارنة المصممة لإطلاق نوعي للموقع في القولون. في هذا الصدد، يبدو أن إطلاق العقار من الصيغ وفقاً لنماذج الاختراع الحالي يتسارع في القولون عند مقارنته بصيغ الإطلاق في القولون المقارنة. يثق المخترعون بأن الصيغ الأخرى الواقعة ضمن إطار الاختراع ينبغي أن تتمتع بخواص إطلاق فائقة مقارنة بأنواع التغليف المقارنة المصممة للإطلاق المحدد الموقع في الأمعاء الدقيقة، والأمعاء الدقيقة القريبة تحديداً. وبشكل أوسع، فإنه يمكن التحكم بالمنطقة الموجودة في الأمعاء والتي يحدث فيها الإطلاق الأولي باختيار مادة بوليمرية قابلة للذوبان بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني.

ودون التقيد بأي نظرية محددة، يعتقد المخترعون أن، بمجرد تغلغل السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي بالطبقة الخارجية، تبدأ الطبقة الداخلية في الذوبان قبل أن تشكل الطبقة الخارجية منطقة سائل بين اللب والطبقة الخارجية. لا تقوم منطقة السائل في تسهيل الذوبان و/أو التفتت للطبقة الخارجية من الداخل فحسب، بل تقوم كذلك بتنعيم اللب والشروع في فصله بحيث أنه، عندما تتحلل الطبقة الخارجية، يتم إطلاق العقار من اللب بشكل أكثر سرعة.

في بعض النماذج المفضلة، ينجم عن الأرجح عن التسارع الإضافي الذي توفره طبقة العزل نتيجة التأثير الحاجز بين اللب الحمضي (أي، اللب يحتوي على ASA٥) وطبقة داخلية قلوية. في هذه النماذج، يعتقد المخترعون أن طبقة العزل تمنع أو تحد من تأثير العقار الحمضي على الطبقة الداخلية القلوية، ولا تعادل و/أو تنافس فيما يتعلق بالقلوية التي تعزز من الذوبان المتسارع للطبقة الخارجية.

من المفضل أن المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو "الأولى") التي يمكن اهتضامها تتضمن واحدة على الأقل من عديد السكاريد المختار من المجموعة المتكونة من النشا starch ؛ الأميلوز amylose ؛ الأميلو بيكتين amylopectin ؛ الشيتوسان chitosan ؛ كبريتات الكوندرويتين chondroitin sulphate ؛ السيكلو ديكسترين cyclodextrin ؛ الديكسترات dextran ؛

البولولان pullulan ؛ الكاراجنين carrageenan ؛ السكليروجلوكان scleroglucan ؛ الشيتين chitin ؛ الكوردولان curdulan والليفان levan. من المفضل تحديداً أن المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو "الأولى") التي يمكن اهتضامها تتمثل في النشا.

في نماذج مفضلة، تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني (أو الثانية) عبارة عن مادة بوليمرية أنيونية، وبشكل مفضل أكثر بوليمر مشترك أنيوني anionic copolymer من حمض (ميث) أكريليك (meth)acrylic acid وإستر ألكيل لحمض (ميث) أكريليك (meth)acrylic acid alkyl ester.

تعد المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثالثة) للطبقة الداخلية بشكل مفضل عبارة عن مادة بوليمرية أنيونية وبشكل مفضل أكثر بوليمر مشترك متعادل جزئياً على الأقل، أو بشكل مفضل متعادل كلياً من حمض (ميث) أكريليك وإستر ألكيل لحمض (ميث) أكريليك.

في نموذج مفضل، تكون المادة البوليمرية الثانية من ذات نوع البوليمر المشترك من حمض (ميث) أكريليك وإستر ألكيل لحمض (ميث) أكريليك مثل المادة البوليمرية الثالثة قبل التعادل.

في نموذج مفضل تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بصيغة عقار له إطلاق متأخر تتضمن اللب يحتوي على عقار، طبقة عزل للاللب وتغليف متأخر الإطلاق للاللب المعزول، يتضمن التغليف متأخر الإطلاق طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تتضمن الطبقة الخارجية خليط من النشا وبوليمر مشترك من حمض (ميث) أكريليك وإستر C1-4 ألكيل لحمض (ميث) أكريليك (meth)acrylic acid C1-4 alkyl ester).

تعد بعض المواد عرضة للهجوم من البكتريا القولونية، أي، الأميلوز، والتي تنتفخ عند تعريضها إلى مائع مائي، أي، سائل معدي معوي. يعد هذا الانتفاخ غير مرغوباً به حيث أنه يتسبب عادةً في إطلاق قبل الآوان للعقار. يتم التحكم بالانتفاخ بتضمين مادة معتمدة على الرقم الهيدروجيني لها قيمة حدية للرقم الهيدروجيني قيمتها ٥ أو أعلى.

تتمثل ميزة تقنية أخرى كذلك للاختراع الحالي (مقارنة، على سبيل المثال، بالصيغة التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي ٠١/٧٦٥٦ ايه) في أنه لا يتم إطلاق العقار بشكل كبير لفترة زمنية ممتدة (أي، حين يكون التغليف سليماً ويكون ذائباً/مفتتاً)، بعد ذلك يتم إطلاق العقار بشكل أسرع نسبياً.

يكون ذلك مناقضاً للأقراص المتجانسة التي تكون فيها خواص إطلاق العقار متدرجة من البداية بدلاً من التأخر ثم تأخذ الشكل النبضي.

تتمثل ميزة تقنية أخرى كذلك للاختراع الحالي مقارنة بالطلب الدولي ٢٠٠٧/١٢٢٣٧ ايه ، في الإطلاق المتسارع للعقار بمجرد تعريض الصيغة إلى ظروف البيئة القولونية.

٥ طبقة العزل

تسارع طبقة العزل الإطلاق الأولي للعقار في الأمعاء من الصيغة الموجودة مقارنة بصيغة مكافئة دون طبقة العزل.

يعني المخترعون بمصطلح "الإطلاق المتسارع"، تقليل التأخر قبل الإطلاق الأولي للعقار بمجرد تعريضه للظروف المعوية. تتم الإشارة إلى هذا التأخير بالفاصل الزمني Tlag) lag time).

١٠ يكون للاختراع الحالي تطبيق محدد في تسارع الإطلاق في القولون. وفقاً لهذه النماذج من الاختراع الحالي، يتم عادةً تقليل الفاصل الزمني (Tlag) في المعمل في المحلول المنظم لكريبس عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ بعد ساعتين في ٠,١ مولار من HCl بقيمة ١٠٪ على الأقل، بشكل مفضل ٢٠٪ على الأقل، بشكل مفضل أكثر ٣٠٪ على الأقل وبالشكل الأكثر تفضيلاً ٤٠٪ على الأقل. في قيم مطلقة، يتم تقليل الفاصل الزمني (Tlag) في المعمل في المحلول المنظم لكريبس
١٥ عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ بعد ساعتين في ٠,١ مولار من HCl بزمن حوالي ١٠ دقائق على الأقل، بشكل مفضل ٢٠ دقيقة على الأقل، بشكل مفضل أكثر ٣٠ دقيقة على الأقل، وبالشكل الأكثر تفضيلاً ٤٥ دقيقة على الأقل.

في نماذج أخرى، تكون طبقة العزل للاستخدام في تسارع إطلاق العقار في الأمعاء الدقيقة، وتحديداً في الأمعاء الدقيقة القريبة، للخاضع. وفقاً لهذه النماذج من الاختراع الحالي، يعد بشكل
٢٠ معتاد الفاصل الزمني (Tlag) في المعمل في محلول منظم عند رقم هيدروجيني مناسب (أي، رقم هيدروجيني قيمته ٥,٥ للأمعاء الدقيقة القريبة أو الرقم الهيدروجيني الذي يتراوح من ٦,٨ إلى ٧,٢ بالنسبة إلى الجزء اللفائفي) بعد ساعتين في ٠,١ مولار من HCl مماثلاً لذاك المشار إليه أعلاه عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤.

توجد بشكل مفضل المادة البوليمرية بطبقة العزل isolation layer بكمية كلية تتراوح من حوالي ١ مجم من بوليمر/سم٢ إلى حوالي ٥ مجم من بوليمر/سم٢، بشكل مفضل من حوالي ٢ مجم من بوليمر/سم٢ إلى حوالي ٤ مجم من بوليمر/سم٢، بشكل مفضل أكثر من حوالي ٢,٥ مجم من بوليمر/سم٢ إلى حوالي ٣,٥ مجم من بوليمر/سم٢، وبالشكل الأكثر تفضيلاً حوالي ٣ من بوليمر/سم٢، حيث أن كميات التغليف المذكورة تلك تميل إلى توفير تحسن أمثل في تسارع الإطلاق الأولي.

يتراوح عادةً سمك طبقة العزل من حوالي ٥ ميكرومتر إلى حوالي ١٠٠ ميكرومتر، بشكل مفضل من حوالي ١٠ ميكرومتر إلى حوالي ٦٠ ميكرومتر، وبشكل مفضل أكثر من حوالي ٢٠ ميكرومتر إلى حوالي ٤٠ ميكرومتر. يوفر سمك التغليف المذكور تحسن أمثل في تسارع الإطلاق الأولي.

يشير المخترعون بمصطلح "سمك" طبقة أو تغليف، إلى البعد المتعامد بين الأسطح الداخلية والخارجية للطبقة أو التغليف محل التساؤل. تعد القيم التي يتم توفيرها في هذا الطلب بخصوص سمك الطبقة أو التغليف عبارة عن متوسط للسمك مقاس عند نقاط مختلفة لمقطع عرضي من صورة الجرعة المغلفة، بما في ذلك عند الحواف حيث تكون الطبقة أو التغليف أرق بشكل معتاد.

يتم بشكل عام قياس سمك طبقة أو تغليف على صورة الجرعات الفموية مثل قرص، بتعريض المقطع العرضي لصورة الجرعة بالمجهر الإلكتروني الفاحص scanning electron microscopy (SEM) ثم باستخدام برنامج قياس لجهاز SEM (أي، برنامج قياس SEM من نوع Phenom) أو أي برنامج قياس آخر مثل MeasureIT من Olympus Soft Imaging Solutions GmbH. مع ذلك، يمكن ألا تكون SEM محددة في بعض الحالات، بما في ذلك الحالات حيث لا يمكن أن يتم تمييز الطبقات المتجاورة بشكل مناسب، أو حيث لا يكون الهامش المعتاد للخطأ في SEM (من حوالي ٥ إلى ١٠٪) مقبولاً. في هذه الحالات، يمكن أن يتم تحديد سمك التغليف أو الطبقة بشكل دقيق باستخدام مجهر قوة ذرية atomic force microscopy (AFM)) أو مجهر وتصوير نبضي بالتيرا هرتز terahertz pulsed spectroscopy and imaging (TPI). يتم وصف طريقة لاستخدام TPI لقياس سمك طبقة في قرص في دورية Pharmacy and Pharmacology (2007)، 59: 209–223.

كما هو مشار إليه أعلاه، تحتوي عادةً طبقة العزل بوليمر لا أيوني واحد على الأقل. تتضمن البوليمرات المناسبة على بوليمر واحد على الأقل مختار من المجموعة المتكونة من ميثيل سيليولوز methylcellulose (MC)؛ هيدروكسي بروبيل سيليولوز hydroxypropyl cellulose (HPC)؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC))؛ كحول بولي ڤنيل مطعم ببولي (أكسيد إيثيلين) poly(ethylene oxide)-graft-polyvinyl alcohol ؛ بولي ڤنيل بيروليدينون polyvinylpyrollidone (PVP)؛ وكحول بولي ڤنيل PVA) polyvinyl alcohol).

في بعض النماذج، لا تحتاج طبقة العزل إلى تضمين ملدن. مع ذلك، في نماذج أخرى، يمكن بشكل إضافي أن تتضمن طبقة العزل ملدن واحد على الأقل لتوفير جودة أفضل للغشاء الرقيق. يمكن أن يتم استخدام أي نوع مناسب من الملدنات، بما في ذلك سيترات تراي إيثيل triethyl citrate (TEC) وبولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol (PEG). . تتراوح الكمية الكلية من الملدن plasticizer (الملدنات) في الطبقة عادةً من حوالي ٥ بالوزن٪ إلى حوالي ٥٠ بالوزن٪، أي من حوالي ١٠ بالوزن٪ إلى حوالي ٣٠ بالوزن٪. في بعض النماذج، يمكن أن تكون الكمية الكلية من الملدن حوالي ٢٠ بالوزن٪.

في بعض النماذج المفضلة، تتضمن طبقة العزل HPMC. في نماذج مفضلة أخرى، تتضمن طبقة العزل PVA.

يوجد بشكل معتاد البوليمر اللا أيوني في طبقة العزل في صورة المادة البوليمرية المكونة للغشاء الرقيق الوحيدة.

المادة البوليمرية (أو الأولى) التي يمكن اهتضامها

تتضمن بشكل معتاد المادة البوليمرية (أو الأولى) التي يمكن اهتضامها عديد سكاريد، بشكل مفضل تحتوي على مجموعة من وحدات هيكسوز. في نموذج مفضل، يكون عديد السكاريد عبارة عن عديد سكاريد واحد على الأقل مختار من المجموعة المتكونة من النشا؛ الأميلوز؛ الأميلو بيكتين amylopectin ؛ الشيتوسان؛ كبريتات الكوندرويتين؛ السيكلو ديكسترين؛ الديكستران؛

البولولان؛ الكاراجنين؛ السكليروجلوكان؛ الشيتين؛ الكوردولان والليفان. من المفضل كذلك أن يكون عديد السكاريد عبارة عن النشا، أو الأميلوز، أو الأميلو بيكتين، وبشكل مفضل أكثر النشا.

سيتمكن الشخص الماهر بالمجال من تحديد ما إن كانت مادة البوليمرية العرضة للهجوم من قبل بكتريا قولونية باستخدام تقنيات تتضمن جزءاً من المعرفة العامة الشائعة. على سبيل المثال، يمكن أن يتم تعريض كمية محددة سلفاً من مادة محددة لاختبار يتضمن إنزيم من بكتريا موجودة في القولون ويمكن أن يتم قياس التغير في وزن المادة بمرور الزمن.

يكون عديد السكاريد بشكل مفضل عبارة عن نشا. يتم في العادة استخراج أنواع النشا من المصادر الطبيعية مثل الحبوب؛ حبوب البقول؛ والدرنات. تعد عادةً النشويات المناسبة للاستخدام في الاختراع الحالي من أنواع النشويات ذات الفئة الغذائية وتتضمن نشا أرز؛ نشا قمح؛ نشا ذرة (أو الذرة)؛ نشا البازلاء؛ ذرة البطاطس؛ نشا البطاطا؛ ذرة التابيوكا؛ نشا سورغم؛ نشا الساجو؛ ونشا أصل الجذر. يتم تمثيل استخدام نشا الذرة أدناه.

يعد النشا بشكل معتاد خليطاً من اثنين من مركبات عديد السكاريد المختلفة، أي الأميلوز والأميلو بيكتين. يمكن أن تكون لأنواع النشا المختلفة نسب مختلفة من نوعي عديد السكاريد المذكورين. تتراوح من أنواع نشا الذرة الأكثر طبيعية (الغير معدل) من حوالي ٢٠ بالوزن٪ إلى حوالي ٣٠ بالوزن٪ من الأميلوز مع أن يكون الباقي متكون بشكل كبير على الأقل من الأميلو بيكتين. تكون أنواع النشا المناسبة للاستخدام في الاختراع الحالي متضمنة بشكل معتاد ٠,١ بالوزن٪ على الأقل، أي، ١٠٪ على الأقل أو ١٥٪ على الأقل، بشكل مفضل ٣٥ بالوزن٪، من الأميلوز.

تعد أنواع النشا "مرتفعة الأميلوز "، أي، أنواع النشا التي بها ٣٥ بالوزن٪ من الأميلوز، مناسبة. يمكن أن تحتوي أنواع النشا المناسبة تحديداً من حوالي ٥٥ بالوزن٪ إلى حوالي ٧٥ بالوزن٪، أي، حوالي ٦٠ بالوزن٪ أو حوالي ٧٠ بالوزن٪ من الأميلوز. تحديداً، تعد كذلك أنواع النشا التي بها من حوالي ٥٠ بالوزن٪ إلى حوالي ٦٠ بالوزن٪ من الأميلوز، مناسبة كذلك.

يمكن أن تتضمن أنواع النشا المناسبة للاختراع الحالي حتى ١٠٠٪ من الأميلو بيكتين، بشكل معتاد أكبر من حوالي ٠,١ بالوزن٪ إلى حوالي ٩٩,٩ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين. تعد كذلك أنواع النشا "قليلة الأميلوز"، أي، أنواع النشا التي بها ما لا يزيد عن ٥٠ بالوزن٪ من الأميلوز و٥٠

بالوزن٪ على الأقل من الأميلو بيكتين، أي حتى ٧٥ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين وحتى مقدار ٩٩ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين، مناسبة. يمكن أن يكون النشا، على سبيل المثال، نشا ذرة شمعية غير معدلة. يتضمن ذلك عادةً حوالي ١٠٠٪ من الأميلو بيكتين.

يمكن أن تتضمن أنواع النشا المفضلة ما لا يزيد عن ٥٠ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين. وكما هو مشار إليه أعلاه، تعد أنواع النشا مناسبة بشكل محدد أنواع النشا "مرتفعة الأميلوز " والتي بها من حوالي ٢٥ بالوزن٪ إلى حوالي ٤٥ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين، أي، حوالي ٣٠ بالوزن٪ أو حوالي ٤٠ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين. تحديداً، تعد أنواع النشا التي بها حوالي ٤٠ بالوزن٪ إلى حوالي ٥٠ بالوزن٪ من الأميلو بيكتين مناسبة كذلك.

يستطيع الشخص الماهر بالمجال تحديد النسب النسبية من الأميلوز والأميلو بيكتين في أي نشا محدد. على سبيل المثال، يمكن أن يتم استخدام الفحص المجهري بالأشعة تحت الحمراء القريبة near-infrared ("NIR") spectroscopy لتحديد محتوى الأميلوز والأميلو بيكتين من النشا باستخدام منحنيات المعايرة التي تم الحصول عليها بواسطة NIR باستخدام خلائط تم إنتاجها معملياً بكميات معلومة من هذين المكونين. كذلك، يمكن أن يتم التحلل المائي للنشا إلى الجلوكوز باستخدام أميلوكليكوزيداز amyloglucosidase. تسببت سلسلة من تفاعلات إدخال الفوسفوريل phosphorylation والأكسدة المحفزة oxidation catalysed بالإنزيمات في تكوين فوسفات داي نيكلوتيد أدنين نيكوتيناميد مختزل nicotinamide adenine dinucleotide phosphate "NADPH")". تعد كمية NADPH المتكونة متكافئة العناصر مع محتوى الجلوكوز الأصلي. تعد أطقم الاختبار المناسبة لهذا الإجراء متاحة (أي، R-Biopharm GmbH، Germany). تنطوي طريقة أخرى يمكن استخدامها على تعريض التغليف للاهتضام بواسطة الإنزيمات البكتيرية، أي، α-أميلاز α-amylase ، لإنتاج أحماض دهنية قصيرة السلسلة short chain fatty acids ("SCFA") والتي يمكن تحديدها كمياً بكروماتوجراف الغاز-السائل باستخدام عمود المعايرة.

تتضمن أنواع النشا الأميلوز في صورته الزجاجية على الرغم من أن الأميلوز في صورته غير المتبلرة يمكن كذلك استخدامه فيما يتصل بالاختراع الحالي.

تعد أنواع النشا المفضلة عبارة عن أنواع نشا "جاهزة للاستخدام" أي، أنواع نشا لا تتطلب معالجة قبل الاستخدام في سياق الاختراع الحالي. تتضمن أمثلة أنواع النشا "مرتفعة الأميلوز" المناسبة تحديداً Hylon™ VII (National Starch، Germany) Eurylon™ 6 (أو VI) أو أميلو NI-460 أو أميلو Roquette) N-400، Lestrem، France)، أو أميلو جل ٠٣٠٠٣ (Cargill، Minneapolis، USA) والتي تعد جميعها أمثلة على نشا الذرة المحتوي على ما مقداره حوالي ٥٠ بالوزن٪ إلى حوالي ٧٥ بالوزن٪ من الأميلوز.

المادة البوليمرية القابلة للذوبان (الثانية) بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني

يتضمن الاختراع الحالي استخدام المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثانية) بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني التي تذوب بأسلوب معتمد على الرقم الهيدروجيني. تعد المادة الثانية عبارة عن بوليمر مكون للغشاء الرقيق حساسة للرقم الهيدروجيني، أي، لها "قيمة رقم هيدروجيني حدية" تكون عبارة عن الرقم الهيدروجيني الذي يقل عن القيمة التي تجعلها غير قابلة للذوبان في وسط مائي وعند أو أعلى من التي تجعلها قابلة للذوبان في وسط مائي. بالتالي، يبدأ الرقم الهيدروجيني للوسط المحيط ذوبان المادة البوليمرية الثانية ولا يذوب أي (أو بشكل أساسي أي) من المادة البوليمرية الثانية في أدنى من القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني. بمجرد وصول الرقم الهيدروجيني للوسط المحيط (أو يتخطى) القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني، تصبح المادة البوليمرية الثانية قابلة للذوبان.

طوال المواصفة، يتم استخدام مصطلح "غير قابل للذوبان" ليشير إلى ١ جم من مادة بوليمرية تتطلب ما يزيد عن ١٠٠٠٠ مل من مذيب أو "وسط محيط" للذوبان عند رقم هيدروجيني محدد. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام مصطلح "قابل للذوبان" ليشير إلى ١ جم من مادة بوليمرية تتطلب ما يقل عن ١٠٠٠٠ مل، بشكل مفضل أقل من ٥٠٠٠ مل، بشكل مفضل أكثر ما يقل عن ١٠٠٠ مل، وبالشكل الأكثر تفضيلاً ما يقل عن ١٠٠ مل أو ١٠ مل من مذيب أو "وسط محيط" للذوبان عند رقم هيدروجيني محدد.

يعني المخترعون بمصطلح "وسط المحيط"، سائل معدي وسائل معوي، أو محلول مائي مصمم لإعادة تكوين سائل معدي أو سائل معوي في المعمل.

يتراوح الرقم الهيدروجيني المعتاد للعصارة المعدية في مدى رقم هيدروجيني من ١ إلى ٣. تعد المادة البوليمرية الثانية غير قابلة للذوبان عند قيمة أقل من الرقم الهيدروجيني ٥ وقابلة للذوبان عند حوالي الرقم الهيدروجيني ٥ أو أعلى، و، بالتالي، تعد عادةً غير قابلة للذوبان في العصارة المعدية. يمكن أن تتم الإشارة إلى هذه المادة في صورة مادة مقاومة للمعدة أو مادة "معوية".

يكون للمادة البوليمرية الثانية قيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٥ أو أعلى، أي، رقم هيدروجيني حوالي ٥,٥ أو أعلى، بشكل مفضل رقم هيدروجيني حوالي ٦ أو أعلى وبشكل مفضل أكثر رقم هيدروجيني حوالي ٦,٥ أو أعلى. يكون للمادة البوليمرية الثانية عادةً قيمة رقم هيدروجيني حدية لا تزيد عن حوالي ٨، أي، رقم هيدروجيني لا يزيد عن حوالي ٧,٥ وبشكل مفضل لا يزيد عن حوالي ٧,٢. بشكل مفضل، يكون للمادة البوليمرية الثانية قيمة رقم هيدروجيني حدية في مدى من رقم هيدروجيني يوجد في المائع المعوي. يمكن أن يتنوع الرقم الهيدروجيني من شخص لآخر، لكنه في الأشخاص السليمين يتراوح بشكل عام من رقم هيدروجيني حوالي ٥ إلى ٦ في الأثنى عشر، ومن حوالي ٦ إلى ٨ في الصائم، ومن حوالي ٧ إلى ٨ في اللفائف، ومن حوالي ٦ إلى ٨ في القولون.

بالنسبة للنماذج التي تستهدف الإطلاق الأولي بالأمعاء الدقيقة، يكون للمادة البوليمرية الثانية بشكل مفضل قيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٥,٥، وبشكل مفضل أكثر لها قيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٦. بالنسبة للنماذج التي تستهدف الإطلاق الأولي بالقولون، يكون للمادة البوليمرية الثانية بشكل مفضل قيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٦,٥، وبشكل مفضل أكثر لها قيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٧.

يمكن أن يتم تحديد القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني والذي تصبح عنده المادة قابلة للذوبان بتقنية معايرة بسيطة يمكن أن تمثل جزءاً من المعرفة العامة الشائعة للشخص الماهر بالمجال.

تتمثل المادة البوليمرية الثانية بشكل معتاد من مادة بوليمرية مكونة لغشاء رقيق مثل بوليمر بولي ميث أكريلات، بوليمر سيليولوزي أو بوليمر أساسه بولي فنيل. تشتمل أمثلة البوليمرات السيليولوزية المناسبة تشتمل أمثلة لبوليمرات مناسبة لحمض عديد الكربوكسيل على سيليولوز أسيتات فثالات (cellulose acetate phthalate (CAP)؛ سيليولوز أسيتات تراي ميليتات cellulose acetate trimellitate (CAT)؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز فثالات وهيدروكسي بروبيل

ميثيل سيليولوز أسيتات سكسينات hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS)).. تتضمن أمثلة البوليمرات التي أساسها بولي فثنيل أسيتات بولي فثنيل فثالات polyvinyl acetate phthalate (PVAP).

يفضل أن تكون المادة الثانية عبارة عن مادة بوليمرية "أنيونية anionic "، أي، مادة بوليمرية تحتوي على مجموعات غير قابلة للتأين في وسط مائي لتكوين أنيونات (انظر أدناه)، وبشكل مفضل أكثر بوليمر مشترك من حمض (ميث) أكريليك وإستر C1-4 ألكيل لحمض (ميث) أكريليك، على سبيل المثال، بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وإستر ميثيل لحمض ميث أكريليك. يعد هذا البوليمر معروف على أنه بوليمر مشترك من بولي (حمض ميث أكريليك/ ميثيل ميث أكريلات). تتمثل عادةً الأمثلة المناسبة من البوليمرات المشتركة المذكورة في مركبات بولي ميث أكريلات أنيونية وليست دائمة الإطلاق. تحدد نسبة مجموعات حمض الكربوكسيل إلى مجموعات إستر ميثيل ("نسبة حمض: إستر ester ") في هذه البوليمرات المشتركة الرقم الهيدروجيني الذي يكون فيه البوليمر المشترك قابلاً للذوبان. يمكن أن تتراوح نسبة الحمض: الإستر من حوالي ٢: ١ إلى حوالي ١: ٣، أي، حوالي ١: ١ أو، بشكل مفضل، حوالي ١: ٢. عادة ما يتراوح الوزن الجزيئي ("MW") للبوليمرات الأنيونية المشتركة المفضلة من حوالي ١٢٠,٠٠٠ إلى ١٥٠,٠٠٠ جم/مول ويفضل حوالي ١٢٥,٠٠٠ جم/مول أو حوالي ١٣٥,٠٠٠ جم/مول.

يكون للبوليمرات المشتركة الأنيونية anionic co-polymers المفضلة من بولي (حمض ميث أكريليك/ ميثيل ميث أكريلات) وزن جزيئي حوالي ١٢٥,٠٠٠ جم/مول. تعد الأمثلة المناسبة من تلك البوليمرات هي تلك ذات النسبة من الحمض إلى الإستر التي تكون من حوالي ١: ١ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٦، أو لها نسبة من الحمض إلى الإستر حوالي ١: ٢ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٧.

يتم بيع مثال محدد من بوليمر مشترك أنيوني مناسب من بولي (حمض ميث أكريليك/ ميثيل ميث أكريلات) له وزن جزيئي حوالي ١٢٥,٠٠٠ جم/مول، نسبة من الحمض إلى الإستر حوالي ١: ١ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٦ تحت العلامة التجارية Eudragit® L. يعد هذا البوليمر

متاحاً في صورة مسحوق (Eudragit® L 100)، أو في صورة محلول عضوي (١٢,٥٪) (Eudragit® L 12.5).

يتم بيع مثال محدد من بوليمر مشترك أنيوني مناسب من بولي (حمض ميث أكريليك/ ميثيل ميث أكريلات) له وزن جزيئي حوالي ١٢٥,٠٠٠ جم/مول، نسبة من الحمض إلى الإستر حوالي ١: ٢ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٧ تحت العلامة التجارية Eudragit® S. يعد هذا البوليمر متاحاً في صورة مسحوق (Eudragit® S 100) أو في صورة محلول عضوي (١٢,٥٪) (Eudragit® S 12.5).

يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثانية عبارة عن بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وإيثيل أكريلات. يكون للبوليمرات المشتركة من بولي (حمض ميث أكريليك/ إيثيل أكريلات) المفضلة وزن جزيئي من حوالي ٣٠٠٠٠٠ إلى حوالي ٣٥٠٠٠٠ جم/مول، أي، حوالي ٣٢٠٠٠٠ جم/مول. يكون للأمثلة المناسبة من البوليمرات المشتركة المذكورة نسبة من الحمض إلى الإستر حوالي ١: ١ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٥,٥.

يعد مثال محدد من بوليمر مشترك أنيوني مناسب من بولي (حمض ميث أكريليك/ إيثيل أكريلات) متاحاً في صورة مسحوق ويباع تحت العلامة التجارية Eudragit® L 100-55، أو في صورة مشتت مائي (٣٠٪) ومباع تحت العلامة التجارية Eudragit® L 30 D-55.

يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثانية عبارة عن بوليمر مشترك من ميثيل أكريلات، ميثيل ميث أكريلات وحمض ميث أكريليك. يكون للبوليمرات المشتركة الأنيونية المفضلة من بولي (ميثيل أكريلات/ ميثيل ميث أكريلات/حمض ميث أكريليك) وزن جزيئي من حوالي ٢٥٠٠٠٠ إلى حوالي ٣٠٠٠٠٠ جم/مول، أي، حوالي ٢٨٠٠٠٠ جم/مول. يكون للأمثلة المناسبة للبوليمرات المشتركة المذكورة نسبة ميثيل أكريلات: ميثيل ميث أكريلات: حمض ميث أكريليك حوالي ٧: ٣: ١ بما يوفر نسبة من حمض:الإستر حوالي ١: ١٠ وقيمة رقم هيدروجيني حدية حوالي ٧.

يعد مثال محدد من بوليمر مشترك أنيوني مناسب من بولي (ميثيل أكريلات/ ميثيل ميث أكريلات/ إيثيل أكريلات) في صورة مشتت مائي (٣٠٪) ويتم بيعه تحت العلامة التجارية Eudragit® FS 30 D.

يتم تصنيع البوليمرات المشتركة من Eudragit® و/أو توزيعه بواسطة Evonik GmbH، دارمشتاد، ألمانيا.

يمكن أن يتم استخدام خلائط من مواد بوليمرية مكونة لغشاء رقيق حسب الحاجة. على سبيل المثال، يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثانية عبارة عن مزيج من بوليمرين مختلفين على الأقل لهما قيمة حدية من رقم هيدروجيني حوالي ٥ وأعلى. بشكل مفضل، تعد البوليمرات في المزيج مختلفة عن بوليمرات بولي ميث أكريلات. في النماذج حيث تكون المادة البوليمرية الثانية عبارة عن مزيج من بوليمرين مختلفين على الأقل لهما قيمة حدية من رقم هيدروجيني حوالي ٥ أو أعلى، يمكن أن توجد البوليمرات في المزيج بنسبة وزن بوليمر تتراوح من حوالي ١: ٩٩ إلى حوالي ٩٩: ١، أي من حوالي ١٠: ٩٠ إلى حوالي ٩٠: ١٠، أو من حوالي ٢٥: ٧٥ إلى حوالي ٧٥: ٢٥، أو من حوالي ٤٠: ٦٠ إلى حوالي ٦٠: ٤٠، على سبيل المثال حوالي ٥٠: ٥٠.

يتضمن مثال على خليط مناسب خليط، أي، خليط بنسبة ١: ١، من Eudragit® L و Eudragit® S. سيتضمن مثال آخر مزيج، أي، مزيج بنسبة ٥٠: ٥٠، من Eudragit S و Eudragit FS.

ولتجنب الشك، يتم في هذا الطلب استخدام مصطلحي "خليط" و"مزيج" في سياق خلائط أو أشكال مزيج البوليمرات المشكلة للمادة البوليمرية الثانية، بشكل متبادل.

مع ذلك، يفضل استخدام مادة بوليمر مشكلة لغشاء رقيق محددة، أي، بوليمر مشترك من بولي (حمض ميث أكريليك/ ميثيل ميث أكريلات)، بمفرده. يفضل بشكل خاص استخدام Eudragit® S بمفرده في صورة المادة البوليمرية الثانية لصيغ الإطلاق القولونية.

الطبقة الخارجية

في بعض النماذج المفضلة، توجد المادة (المواد) البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثانية) بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني في الطبقة الخارجية في صورة مادة (مواد) بوليمرية مشكلة لغشاء رقيق. في نماذج مفضلة أخرى، توجد المادة (المواد) البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثانية) بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني في الطبقة الخارجية في مزيج مع المادة (المواد) البوليمرية (أو الأولى) التي يمكن اهتضامها والتي تعد عرضة للهجوم بالبكتريا القولونية.

في النماذج حيث تتضمن الطبقة الخارجية خليطاً من المواد البوليمرية الأولى والثانية، والتي تعد نسبة المادة البوليمرية الأولى إلى المادة البوليمرية الثانية متراوحة عادةً من حوالي ١: ٩٩ على الأقل، أي، ١٠: ٩٠ على الأقل وبشكل مفضل ٢٥: ٧٥ على الأقل. لا تزيد النسبة عادةً عن ٩٩: ١، أي، لا تزيد عن ٧٥: ٢٥ وبشكل مفضل لا تزيد عن ٣٥: ٦٥. في بعض النماذج المفضلة، تتراوح النسبة من ١٠: ٩٠ إلى ٧٥: ٢٥، أي من ١٠: ٩٠ إلى ٦٠: ٤٠ وبشكل مفضل من ٢٥: ٧٥ إلى ٦٠: ٤٠. في بعض النماذج المفضلة تحديداً، تتراوح النسبة من ١٥: ٨٥ إلى ٣٥: ٦٥، أي، من ٢٥: ٧٥ إلى ٣٥: ٦٥ وبشكل مفضل حوالي ٣٠: ٧٠. في نماذج أخرى مفضلة تحديداً، تتراوح النسبة من حوالي ٤٠: ٦٠ إلى حوالي ٦٠: ٤٠، أي، حوالي ٥٠: ٥٠.

يعد خليط المادتين البوليمرتين الأولى والثانية متجانس بشكل مفضل إلى حد كبير.

اختيارياً، يمكن أن يتم تضمين السواغات التقليدية مثل تلك السواغات المختارة من الملدنات لتكوين الغشاء الرقيق (على سبيل المثال، سيترات تراي إيثيل triethyl citrate)، عوامل مضادة للالتصاق (مثل مونو ستيارات جليسيريل glyceryl monostearate أو GMS) وعوامل خافضة للتوتر السطحي surfactants (مثل بولي سوربات 80 polysorbate)، بكميات حتى ٣٠ بالوزن٪ من التركيبة النهائي لمستحضر التغليف الخارجي.

يتراوح عادةً سمك التغليف الخارجي من اللب من حوالي ١٠ ميكرومتر إلى حوالي ١٥٠ ميكرومتر. سيعتمد سمك لتغليف محدد، مع ذلك، على تركيبة التغليف. على سبيل المثال، يعد سمك التغليف متناسب بشكل مباشر مع كمية عديد السكاريد في التغليف. بالتالي، في النماذج حيث يتضمن التغليف نشا أميلوز مرتفعة و Eudragit™ S بنسبة حوالي ٣٠: ٧٠، يمكن أن يتراوح سمك التغليف من حوالي ٧٠ ميكرومتر إلى حوالي ١٣٠ ميكرومتر، وبشكل مفضل من حوالي ٩٠ ميكرومتر إلى حوالي ١١٠ ميكرومتر.

يتراوح عادةً مقدار التغليف للمادة (المواد) البوليمرية في التغليف الخارجي من حوالي ٢ مجم/سم٢ إلى حوالي ١٠ مجم/سم٢، بشكل مفضل من حوالي ٢ مجم/سم٢ إلى حوالي ٨ مجم/سم٢، وبالشكل الأكثر تفضيلاً من حوالي ٤ مجم/سم٢ إلى حوالي ٨ مجم/سم٢، على أساس الوزن

الجاف من المادة البوليمرية الإجمالية. تعد هذه القيم مناسبة تحديداً للقلوب التي لها قطر من حوالي ٥ × ١٠-٤ متر إلى حوالي ٢٥ مم.

المادة البوليمرية (أو الثالثة) القابلة للذوبان

تتضمن الصيغة وفقاً للاختراع الحالي بشكل إضافي طبقة داخلية واقعة بين طبقة العزل والطبقة الخارجية. تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية ثالثة يمكن ألا تكون قابلة للذوبان في السائل المعدي وقابل للذوبان في المائع المعوي، لكن بشكل مفضل يكون قابل للذوبان في كل من السائل المعدي والسائل المعوي (المُشار إليه في هذا الطلب باسم السائل المعدي المعوي).

ويعني المخترعون بمصطلح "السائل المعدي"، السائل المائي في معدة ثديي، تحديداً بشري. يحتوي السائل على ما يصل إلى حوالي ٠,١ ع من حمض الهيدروكلوريك وكميات كبيرة من كلوريد البوتاسيوم وكلوريد الصوديوم، ويلعب دوراً محورياً في الاهتضام بتنشيط الإنزيمات الهاضمة وتغيير طبيعة البروتين المهتضم. يتم إنتاج الحمض المعدي بواسطة الخلايا التي تبطن المعدة والخلايا الأخرى التي تنتج البيكربونات والتي تعمل كمادة منظمة لحماية السائل المعدي من أن يصبح حمضي للغاية.

ويعني المخترعون بمصطلح "السائل المعوي"، السائل في تجويف الأمعاء لثديي، تحديداً بشري. يعد السائل المعوي عبارة عن سائل مائي أصفر باهت يتم إفرازه من الغدد المبطنة لجدران الأمعاء. يتضمن السائل المعوي السائل الموجود في الأمعاء الدقيقة، أي، المائع الموجود في الاثنا عشر (أو "سائل الإثنى عشر ")، السائل الموجود في الصَّائِم (أو "السائل الصائِمي") ومائع موجود في اللفائف (أو "سائل لفائفي")، وسائل موجود في الأمعاء الغليظة، أي، "سائل قولوني".

يمكن للشخص الماهر بسهولة تحديد ما إن كان البوليمر قابل للذوبان في السائل المعدي، و/أو السائل المعوي. في حال كان عبارة عن بوليمر قابل للذوبان في الماء (أو محلول مائي)، أي، محلول منظم) عند رقم هيدروجيني يتراوح من ١ إلى ٣، من ثم فإن البوليمر سيكون بشكل معتاد قابل للذوبان في سائل معدي. بشكل مماثل في حال كان البوليمر قابل للذوبان في الماء (أو محلول مائي، أي محلول منظم) عند رقم هيدروجيني يتراوح من ٥ إلى ٨، من ثم فإن البوليمر سيكون بشكل معتاد قابل للذوبان في السائل المعوي. بشكل بديل، تعد تركيبات السائل المعدي

والسائل المعوي معروفة ويمكن أن تتم مضاعفتها في المعمل. في حال كان البوليمر قابل للذوبان في سائل معدي صناعي أو سائل معوي صناعي في المعمل، من ثم فإن سيكون بشكل معتاد قابل للذوبان في السائل المعدي أو السائل المعوي على التوالي في الجسم الحي.

تعد أي من البوليمرات المشكلة للغشاء الرقيق القابلة للذوبان في الماء مقبولة دوائياً، مبدئياً، مناسبة للاستخدام في صورة المادة البوليمرية الثالثة. يمكن أن تعتمد قابلية الذوبان للبوليمرات القابلة للذوبان في الماء على الرقم الهيدروجيني، أي، يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر حساس تجاه الرقم الهيدروجيني وله قيمة حدية للرقم الهيدروجيني. في هذه النماذج، تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني المادة البوليمرية الثالثة أقل من، بشكل معتاد ٠,٥ على الأقل من وحدات الرقم الهيدروجيني وبشكل مفضل تتراوح من ٠,٥ إلى ٣,٥ من وحدات الرقم الهيدروجيني أقل من، القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني المادة البوليمرية الثانية. تتراوح عادةً القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني المادة البوليمرية الثالثة من حوالي ٤,٥ إلى حوالي ٧,٥.

يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثالثة قابلة للذوبان في سائل واحد على الأقل مختار من السائل المعدي، سائل الإثنى عشر، سائل صائِمِي وسائل لفائفي. مع ذلك، في نماذج مفضلة، لا تعتمد قابلية ذوبان المادة البوليمرية الثالثة في الماء على الرقم الهيدروجيني؛ على الأقل ليس في مدى الرقم الهيدروجيني الموجود في الأمعاء. في نماذج مفضلة، تكون المادة البوليمرية الثالثة قابلة للذوبان في سائل عند أي نقطة في المعدة والأمعاء، أي، في السائل الخاص بالمعدة والأمعاء.

تحتوي بشكل مفضل بوليمرات مناسبة للاستخدام في صورة المادة البوليمرية الثالثة مجموعات قابلة للتأين في وسط مائي لتكوين أنيونات. تعد هذه البوليمرات معروفة في المجال باسم بوليمرات "أنيونية". تتضمن البوليمرات الأنيونية المناسبة بوليمرات حمض بولي كربوكسيلي، أي، بوليمرات أو بوليمرات مشتركة تحتوي على مجموعة من المجموعات الوظيفية للحمض الكربوكسيلي التي تعد قابلة للتأين في وسط مائي مثل السائل المعوي، لتكوين أنيونات كربوكسيلات.

في النماذج التي تكون فيها المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل، يفضل أن تكون المادة البوليمرية الثالثة متعادلة جزئيا على الأقل، بمعنى أكثر تحديدا بحيث أن جزء على الأقل، على سبيل المثال ١٠٪ على الأقل، يفضل ٢٥٪ على الأقل، والأكثر تفضيلا

٥٠٪ على الأقل، والأكثر تفضيلا ٩٠٪ على الأقل، من مجموعات حمض الكربوكسيل تكون في صورة أنيونات كربوكسيلات. في نماذج مفضلة بشكل خاص، فإن كل مجموعات حمض الكربوكسيلي في المادة البوليمرية الثالثة تكون في صورة أنيونات كربوكسيلات. يُشار إلى تلك البوليمرات هنا باسم "المتعادلة كليا" أو "المتعادلة بالكامل".

في نماذج مفضلة، ترتكز المواد البوليمرية الثانية والثالثة على نفس بوليمر حمض عديد الكربوكسيل بحيث أن المادة البوليمرية الثالثة تكون ذات درجة أعلى من التعادل من المادة البوليمرية الثانية. على سبيل المثال، لبوليمر حمض عديد كربوكسيل معين، يمكن أن لا تكون المادة البوليمرية الثانية في صورة متعادلة بينما تكون المادة البوليمرية الثالثة في صورة متعادلة جزئيا أو كليا. كبديل لذلك، يمكن أن تكون المادة البوليمرية الثانية في صورة متعادلة جزئيا، مع كون المادة البوليمرية الثالثة في صورة متعادلة جزئيا أيضا (برغم أنها تكون متعادلة جزئيا إلى حد أكبر) أو في صورة متعادلة كليا.

تشتمل أمثلة لبوليمرات مناسبة لحمض عديد الكربوكسيل على سيليولوز أسيتات فثالات CAP، أسيتات بولي فثيل فثالات PVAP، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز فثالات HPMCP، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز أسيتات سكسينات HPMC-AS، سيليولوز أسيتات تراي ميليتات CAT، صمغ زانثان، مركبات ألجينات، وشيلاك. ولكن، يفضل أن يتم اختيار بوليمر حمض عديد الكربوكسيل من بوليمرات مشتركة من حمض (ميث) أكريليك وألكيل حمض (ميث) أكريليك، على سبيل المثال، إستر C1-4 ألكيل ويفضل بشكل خاص بوليمر مشترك من حمض ميث أكريليك وإستر ميثيل لحمض ميث أكريليك. ويُعرف مثل هذا البوليمر باسم البوليمر المشترك من حمض بولي (ميث أكريليك/ميثيل ميث أكريلات) أو "بولي ميث أكريلات". إن نسبة مجموعات حمض الكربوكسيلي إلى مجموعات إستر ميثيل ("نسبة الحمض: الإستر") في البوليمرات المشتركة هذه تحدد الرقم الهيدروجيني الذي يكون عنده البوليمر المشترك قابلا للذوبان. يمكن أن تتراوح نسبة الحمض إلى الإستر من حوالي ٢: ١ إلى حوالي ١: ٣، على سبيل المثال حوالي ١: ١ أو يفضل حوالي ١: ٢. عادة ما يتراوح الوزن الجزيئي MW للبوليمرات الأنيونية المشتركة المفضلة من حوالي ١٢٠,٠٠٠ إلى ١٥٠,٠٠٠ ويفضل حوالي ١٢٥,٠٠٠ أو حوالي ١٣٥,٠٠٠.

لقد تمت مناقشة البوليمرات المشتركة المفضلة للمادة البوليمرية الثالثة بالتفصيل في القسم المبين أعلاه المرتبط بالمادة البوليمرية الثانية ويتضمن Eudragit® L؛ وEudragit® S؛ وEudragit® FS 30 D؛ وEudragit® L30D-55؛ وEudragit® L100-55.

يمكن استخدام البوليمرات التمثيلية في صورة المادة بالوليمرية الثالثة في صورة غير متعادلة (بشرط أن تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني للبوليمر أقل من القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني للمادة البوليمرية الثانية، انظر أعلاه) أو يمكن استخدامها في صورة متعادلة جزئيا على الأقل ويفضل كليا.

إن البوليمرات المتعادلة جزئيا المناسبة للاستخدام في صورة المادة البوليمرية الثالثة، وطرق إنتاجها، معروفة في المجال، على سبيل المثال من البراءة الأمريكية رقم ٢٠٠٨/٠٢٠٠٤٨٢ ايه والطلب الدولي رقم ٢٠٠٨/١٣٥٠٩٠ ايه.

في نماذج مفضلة، تكون المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر مشترك متعادل جزئيا على الأقل ويفضل كليا لحمض (ميث) أكريليك وإستر C1-4 ألكيل لحمض (ميث) أكريليك. في نماذج مفضلة بشكل خاص، فإن المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر مشترك متعادل كليا أو حمض (ميث) أكريليك وإستر ميثيل لحمض (ميث) أكريليك، وخاصة Eudragit® S.

لقد لاحظ المخترعون أن مادة Eudragit® S المتعادلة كليا قادرة على تكوين غلاف وهي قابلة للذوبان بشكل عملي وكامل في الماء بشكل مستقل عن مدى الرقم الهيدروجيني الموجود في الأمعاء على الأقل، على سبيل المثال رقم هيدروجيني يتراوح من حوالي ٥ إلى حوالي ٨. يفضل بشكل خاص استخدام مادة Eudragit® S المتعادلة كليا في صورة المادة البوليمرية الثالثة في الاختراع الحالي.

تشتمل البوليمرات الأخرى المناسبة للاستخدام في صورة المادة البوليمرية الثالثة على بوليمرات غير أيونية مقبولة دوائيا، بمعنى أكثر تحديدا بوليمرات مقبولة دوائيا لا تتأين في وسط مائي. في هذه النماذج، تشتمل الطبقة الداخلية بشكل إضافي على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة. بشكل محدد، تشتمل الطبقة الداخلية لهذه النماذج بشكل مفضل على قاعدة

وبشكل اختياري على عامل منظم. في نماذج مفضلة، تشتمل الطبقة الداخلية على كل من عامل منظم وقاعدة. ويتم أدناه مناقشة أمثلة مناسبة على عوامل منظمة وقواعد.

تشتمل أمثلة للبوليمرات غير الأيونية المناسبة على ميثيل سيليولوز (MC)، هيدروكسي بروبيل سيليولوز (HPC)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز (HPMC)، كحول بولي ڤنيل مطعم ببولي (أكسيد إيثيلين)، بولي ڤنيل بيروليدينون (PVP) وكحول بولي ڤنيل (PVA).

يمكن استخدام خلائط من مواد بوليمرية مكونة لغلاف حسب اللزوم. يمكن أن تكون المكونات البوليمرية في مثل تلك الخلائط عبارة عن بوليمرات أنيونية، بوليمرات غير أيونية أو خليط من بوليمرات أنيونية وغير أيونية. سيشتمل مثال لخليط مناسب على خليط على سبيل المثال خليط من ١: ١، من Eudragit® L و Eudragit® S، وخليط على سبيل المثال خليط من ١: ١، من Eudragit® S و HPMC. ولكن يفضل استخدام مادة بوليمرية معينة مكونة لغلاف فقط، على سبيل المثال بوليمر مشترك من حمض بولي (ميث أكريليك)/ميثيل ميث أكريلات و Eudragit® S بشكل معين.

القاعدة

في نماذج مفضلة، تشتمل الطبقة الداخلية على قاعدة واحدة على الأقل. إن الغرض من القاعدة هو توفير بيئة ألكالين على الجانب السفلي من الطبقة الخارجية بمجرد أن تبدأ سوائل الأمعاء في التغلغل إلى المادة الخارجية. وبدون التقيد بأي نظرية معينة، يعتقد المخترعون أن بيئة الألكالين تسهل انحلال الطبقة الخارجية وبالتالي تفتيت الطبقة الخارجية بمجرد أن يكون الرقم الهيدروجيني لبيئة الألكالين أعلى من القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني للمادة البوليمرية الثانية، وبالتالي تسريع انلاق العقار من الصيغة.

بشكل محدد، يمكن استخدام أي قاعدة مقبولة دوائيا. إن القاعدة عبارة عن أي مركب غير بوليمري نمطيا. وتشتمل القواعد المناسبة على قواعد غير عضوية مثل هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide ، هيدروكسيد بوتاسيوم potassium hydroxide ، وهيدروكسيد أمونيوم ammonium hydroxide ، وقواعد عضوية مثل تراي إيثانول أمين triethanolamine ، بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate ، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate

، فوسفات ثلاثي الصوديوم trisodium phosphate ، سيترات تراي صوديوم trisodium citrate ، أو مركبات أمين physiologically مقبولة فسيولوجيا مثل تراي إيثيل أمين triethylamine. ويفضل قواعد هيدروكسيد hydroxide بصفة عامة وهيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide بصفة خاصة.

في نماذج تكون فيها المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل المتعادل كليا، عادة ما تكون القاعدة الموجودة في الطبقة الداخلية عبارة عن القاعدة التي استُخدمت لمعادلة البوليمر وتعديل الرقم الهيدروجيني لمستحضر الغلاف الداخلي إلى رقم هيدروجيني من حوالي ٥,٥ إلى حوالي ١٠، مثل حوالي ٧,٥ إلى حوالي ١٠ (انظر أدناه).

في النماذج التي تكون فيها المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر غير أيوني، فغن المادة الداخلية عادة ما تتكون من قاعدة، أو أكثر نمطيا توليفة من قاعدة وعامل منظم.

إن كمية القاعدة الموجودة في الطبقة الداخلية ستعتمد على الأقل جزئيا على الرقم الهيدروجيني النهائي لمستحضر الغلاف الداخلي قبل تغليف دفعة معينة من القلوب الأساسية؛ عدد القلوب الأساسية المراد تغطيتها في الدفعة؛ كمية مستحضر الغلاف الداخلي المستخدَم في عملية تغليف الدفعة؛ وكفاءة عملية التغليف من حيث كمية مستحضر الغلاف المبدد.

العامل المنظم

يفضل أن يشتمل الغلاف الداخلي على عامل منظم واحد على الأقل. إن الغرض من العامل المنظم هو توفير أو زيادة الرقم الهيدروجيني/قدرة العامل المنظم على الجانب السفلي من الطبقة الخارجية بمجرد أن تبدأ سوائل الأمعاء من التغلغل في الطبقة الخارجية. بدون التقيد بأي نظرية، يعتقد المخترعون بأن العامل المنظم يزيد من قدرة التنظيم في الطبقة الداخلية المذيبة ويساعد في تأين وانحلال البوليمر (البوليمرات) في الطبقة الخارجية. يُعتقد أنه، بالنسبة لرقم هيدروجيني معين، كلما ارتفعت قدرة العامل المنظم، زادت سرعة معدل انحلال البوليمر. في النماذج التي يكون هناك قاعدة في الطبقة الداخلية، يساعد العامل المنظم في الحفاظ على بيئة ألكالين في ظل الطبقة الخارجية بمجرد أن يتغلغل سائل الأمعاء في الطبقة الخارجية.

يمكن أن يكون العامل المنظم عبارة عن حمض عضوي مثل حمض كربوكسيلي غير بوليمري مقبول صيدلانيا، مثل حمض كربوكسيلي به من ١ إلى ١٦، يفضل من ١ إلى ٣، ذرات كربون. ويتم الكشف عن أحماض كربوكسيلية مناسبة في طلب البراءة الدولي رقم ٢٠٠٨/١٣٥٠٩٠ ايه، إن حمض السيتريك عبارة عن مثال لحمض كربوكسيلي. يمكن استخدام الأحماض الكربوكسيلية في صورة ملح كربوكسيلات، ويمكن أيضا استخدام خلائط من أحماض الكربوكسيل وأملاح الكربوكسيلات أو كليهما.

يمكن أيضا أن يكون العامل المنظم عبارة عن ملح غير عضوي مثل ملح فلز قلوي alkali metal salt ، ملح فلز قلوي أرضي alkali earth metal salt ، ملح أمونيوم ammonium ، ملح فلز قابل للذوبان soluble metal salt. بالنسبة لفلزات لأملاح فلزات قابلة للذوبان، يمكن ذكر المنجنيز manganese ، الحديد iron ، النحاس copper ، الزنك zinc ، والموليبدنيوم molybdenum. يفضل أكثر، أن يتم اختيار ملح غير عضوي من كلوريد chloride ، فلوريد fluoride ، بروميد bromide ، يوديد iodide ، فوسفات phosphate ، نيترات nitrate ، نيتريت nitrite ، كبريتات sulphate وبورات borate. يتم تفضيل مركبات الفوسفات phosphates مثل ثنائي فوسفات البوتاسيوم potassium dihydrogen phosphate على أملاح العامل المنظم العضوية الأخرى والعوامل المنظمة للحمض العضوي نظرا لكمية العامل المنظم الأكبر عند الرقم الهيدروجيني لمحلول الغلاف، مثل الرقم الهيدروجيني ٨.

توجد العامل (العوامل) المنظمة عادة في الطبقة الداخلية بكمية تتراوح من حوالي ٠,١٪ بالوزن إلى حوالي ٥٠٪ بالوزن. في نماذج تكون فيها المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثالثة) عبارة عن حمض عديد الكربوكسيل المتعادل جزئيا على الأقل، عادة ما تكون العامل (العوامل) المنظمة موجودة في الطبقة الداخلية بكمية تتراوح من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٢٠ ٪ بالوزن، على سبيل المثال من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٤ ٪ بالوزن، يفضل من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٣ ٪ بالوزن، ويفضل أكثر حوالي ١ ٪ بالوزن، بالنسبة للوزن الجاف من المادة البوليمرية الثالثة. في نماذج تكون فيها المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثالثة) عبارة عن بوليمر غير أيوني، عادة ما تكون العامل (العوامل) المنظمة موجودة بكمية تتراوح من حوالي ١٠ ٪ بالوزن إل ٣٠ ٪ بالوزن، بالنسبة للوزن الجاف من المادة البوليمرية الثالثة.

الطبقة الداخلية

بالإضافة إلى العامل المنظم و/أو القاعدة، يمكن للطبقة الداخلية أن تشتمل على سواغات تقليدية للتغليفات البوليمرية، بما في ذلك تلك السواغات التي يتم اختيارها من ملدنات (مثل تراي إيثيل سيترات)، عوامل مضادة للالتصاق (مثل GMS) ومواد خافضة للتوتر السطحي (مثل بولي سوربات ٨٠).

إن سمك الغلاف الداخلي للاللب يتراوح نمطيا من حوالي ١٠ ميكرو متر إلى حوالي ١٥٠ ميكرو متر. تشتمل الطبقة الداخلية نمطيا على كمية تغليف بوليمري تتراوح من حوالي ٢ مجم/سم٢ إلى حوالي ١٠ مجم/سم٢، يفضل من حوالي ٢ مجم/سم٢ إلى حوالي ٨ مجم/سم٢، والأكثر تفضيل من حوالي ٣ مجم/سم٢ إلى حوالي ٧ مجم/سم٢، بالنسبة للوزن الجاف من المادة البوليمرية الثالثة، وبخاص لقلوب بقطر من حوالي ٠,٢ مم إلى حوالي ٣٠ مم.

الطبقات الإضافية الاختيارية

إن صيغة الاختراع الحالي تشتمل على طبقة غلاف علوية تغلف الطبقة الخارجية. يمكن للصيغة أن تشتمل أيضا على طبقة وسيطة بين الطبقات الخارجية والداخلية، بشرط أن الطبقة الوسيطة لا تؤثر عكسيا على خصائص إطلاق الصيغة. ولكن، عادة ما يتم توفير الطبقة الخارجية لتلامس الطبقة الداخلية، بمعنى القول بأن الطبقة الخارجية عادية ما يتم وضعها مباشرة على الطبقة الداخلية، بمعنى أكثر تحديدا عادة ما لا يكون هناك طبقة وسيطة تفصل الطبقتين الداخلية والخارجية.

اللب

إن "اللب " عبارة عن الجسم الصلب الذي توضع عليه الطبقة الداخلية. يمكن أن يكون اللب أي صورة جرعة مناسبة مثل قرص، حبة، حبيبة، جسيم دقيق، كبسولة صلبة أو طرية، أو كبسولة دقيقة. في نماذج مفضلة، يكون اللب عبارة عن قرص أو كبسول.

هناك استخدام للاختراع في نماذج يكون فيها اللب متوافقا مع الطبقة الداخلية التي تكون نمطيا ألكالين أو توفر بيئة ألكالين عند التعرض للرطوبة. ومن المرجح لمثل تلك النماذج أن تشمل حالات حيث يكون اللب فيها محايدا أو يكون عند رقم هيدروجيني محايد. ومع ذلك، فإن الاختراع له استخدام خاص في نماذج يكون فيها اللب أو المكونات في اللب غير متوافقة مع الطبقة الداخلية. من المرجح أن مثل هذه النماذج تشتمل على حالات حيث يكون فيها اللب حمضيا أو عند رقم هيدروجيني حمضي pH. إن مثل هذا اللب الحمضي لن يكون متوافقا مع الطبقة الداخلية للألكاين وطبقة العزل ستتسم بميزة إضافية لمنع التفاعل غير المرغوب فيه بين اللب والطبقة الداخلية.

يشتمل اللب على عقار (عقاقير). يمكن أن يتم تضمين العقار (العقاقير) في جسم اللب ، على سبيل المثال ضمن مصفوفة من قرص أو كرية أو ضمن مكونات مغلفة في كبسولة. كبديل لذلك، يمكن أن يكون العقار في غلاف يوضع على اللب ، على سبيل المثال يكون اللب عبارة عن مسبحة من مادة صالحة للأكل مثل السكر على سبيل المثال حيث يكون اللب في صورة مسبحة لغير باريل أو حبة مسكرة. يمكن أن يكون اللب "حمضيا" لأن العقار أو أي مكون ضمن اللب يشتمل على مجموعة حمضية واحدة على الأقل.

يمكن أن يتكون اللب من العقار (العقاقير) فقط أو بشكل أكثر نمطية يتكون من العقار (العقاقير) ومادة سواغ مقبولة صيدلانيا واحدة على الأقل. في هذا الصدد، يكون اللب نمطيا عبارة عن قرص أو كرية تتكون من خليط من العقار (العقاقير) مع مادة ملء أو مادة مخففة، مثل لاكتوز lactose أو سيليولوز مثل سيليولوز دقيق البلورات microcrystalline cellulose ؛ رابط، على سبيل المثال بولي فنيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone (“PVP”) أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)؛ مادة مفتتة disintegrant ، على سبيل المثال كروسكار ميلوز الصوديوم croscarmellose sodium مثل Ac-Di-SolTM وجليكولات نشا الصوديوم sodium starch glycolate (مثل Explotab™)؛ و/أو مزلق مثل ستيارات المغنسيوم magnesium stearate والتلك. يمكن أن يكون اللب عبارة عن ناتج تحبيب يشتمل على بعض هذه المواد على الأقل.

إن القطر الأدنى من كل اللب يبلغ نمطيا حوالي ١٠-٤ م على الأقل، عادة حوالي ٥×١٠-٤ م ويفضل حوالي ١٠-٣ م على الأقل. عادة ما يكون أقصى قطر لا يزيد على ٣٠ مم، نمطيا لا يزيد عن ٢٥ مم، يفضل أن لا يزيد عن ٢٠ مم. في نماذج مفضلة، يكون للاللب قطرا يتراوح من حوالي ٠,٢ مم إلى حوالي ٢٥ مم، ويفضل من حوالي ٠,٢ مم إلى حوالي ٤ مم (على سبيل المثال للكريات أو الأقراص المصغرة) أو من حوالي ١٥ مم إلى حوالي ٢٥ مم (على سبيل المثال لأقراص أو كبسولات معينة). يشير مصطلح "قطر" إلى أكبر بُعد خطي عبر اللب .

يمكن للصيغة أن تشتمل على مجموعة من القلوب المغلفة لتوفير جرعة مفردة من العقار (العقاقير)، بخاصة في نماذج يكون فيها اللب "صغيرًا"، على سبيل المثال يكون له قطر أقل من ٥ مم. يمكن تفضيل صور الجرعة متعددة الوحدات التي تشتمل على قلوب مغلفة لها قطر أقر من ٣ مم.

إن الاختراع الحالي له استخدام في صيغة إطلاق عقار متعدد الأطوار يشتمل على مجموعتين على الأقل من القلوب المغلفة، مثل كريات مغلفة، في نفس صورة الجرعة، على سبيل المثال كبسول، حيث يتم تمييز القلوب المغلفة لمجموعة واحدة عن القلوب المغلفة المجموعة الأخرى أو كل مجموعة أخرى بواسطة الغلاف. يمكن أن تختلف التغليفات من مجموعة إلى أخرى من حيث سمك أو تركيبة الغلاف مثل نسبة و/أو هوية المكونات. ستكون صيغ إطلاق عقار متعددة الطور مناسبة بشكل محدد للذين يعانون من مرض كرون الذي يؤثر في مناطق كثيرة بالأمعاء.

يتم تأخير الإطلاق من صيغ وفقا للاختراع الحالي عادة حتى الأمعاء الرفيعة الدنيا، عادة اللَّفَائِفِيّ البعيد على الأقل ويفضل القولون. إن الإطلاق من صيغ معينة يمكن ان يكون مستداما. ومع ذلك يكون الإطلاق نابضا في صيغ مفضلة.

إن الزمن بين التعرض الأولي لحالات مناسبة لإطلاق العقار وبدء إطلاق العقار يعرف باسم 'الزمن التمهيدي'. يتوقف الزمن التمهيدي على عدد من العوامل بما في ذلك سمك وتركيبة الغلاف ويمكن أن يتفاوت من مريض إلى الآخر. عادة ما تبدي صيغ الاختراع الحالي زمنا تمهيديا في حالات القولون يبلغ ١٠ دقائق على الأقل. في معظم النماذج، يتراوح الزمن التمهيدي من حوالي ١٠ دقائق إلى حوالي ٨ ساعات. على سبيل المثال، فإن الزمن التمهيدي في الملاط

البرازي عند رقم هيدروجيني ٦,٨ يمكن أن يتراوح من حوالي ١٠ دقائق إلى ساعتين مثل من حوالي ٣٠ دقيقة إلى ١,٥ ساعة. إن الإطلاق الكامل للعقار يمكن تحقيق فيما لا يزيد عن ٥ ساعات على سبيل المثال لا يزيد عن ٤ ساعات بعد التعرض لهذه الحالات.

عادة ما يتم تعريف صيغة بأنها مقاومة للمعدة إذا كانت أقل من ١٠٪ بالوزن من إطراق العقار في وسط حمضي بعد ساعتين. إن صيغ الاختراع الحالي عادة ما تبدي أقل من ١٠٪ بالوزن من إطلاق العقار في وسط حمضي ويمكن أن تعتبر مقاومِة للمعدة. تبدي الصيغ عادة أقل من ١٪ بالوزن من إطلاق العقار في وسط حمضي ونمطيا تبدي بشكل كبير عدم إطلاق عقاري في وسط حمضي. عند دمج النشا مع مادة مكونة لغلاف أكريلات لتكوين الطبقة الخارجية من الغلاف للاللب ، عادة أقل من ٥٪ من إطلاق العقار يحدث على مدار ٥ ساعات في ظروف تحث المعدة والأمعاء الرفيعة.

في أحد النماذج، يكون اللب عبارة عن قرص له قطر يبلغ ١٥-٢٥ مم. يفضل أن تشتمل الطبقة الخراجية على خليط ٣٠: ٢٧ من نشا أميلوز عالية، مثل Eurylon™ VII أو Eurylon™ وبوليمر بولي ميث أكريلات وعلى سبيل المثال EudragitTM S ويفضل أن تشتمل الطبقة الداخلية على بوليمر بولي ميث أكريلات متعادل كليا على سبيل المثال EudragitTM S يوضع في مستحضر غلافي داخلي له رقم هيدروجيني حوالي ٨. يفضل أن يتم تغليف اللب بالطبقة الداخلية إلى سمك من حوالي ٣ إلى حوالي ٧ سم/مجم٢ (بناء على الوزن الجاف من بوليمر بولي ميث أكريلات) لتكوين اللب مغلف بطبقة داخلية يتم بعد ذلك تغليفه بالطبقة الخارجية بسمك من حوالي ٤ إلى حوالي ٨ سم/م٢ (بناء على الوزن الجاف من بوليمر بولي ميث أكريلات).

الجوانب المختلفة

يمكن اعتبار إطلاق عقار في القولون طريقة طبية تحت تعريف واسع للمصطلح. ومع ذلك، في غياب علاج ذو بيان محدد، يمكن النظر إلى تسريع إطلاق عقار أولي في القولون على أنه تأثير فني غير طبي. بناء على ذلك، يتم توفير، على سبيل سمة ثانية للاختراع الحالي، استخدام غير طبي لطبقة عزل لتسريع إطلاق العقار في أمعاء خاضع للعلاج من صيغة علاج متأخرة الإطلاق للإعطاء الفموي إلى الخاضع للعلاج المذكور، وتشتمل الصيغة المذكورة على ما يلي:

اللب يشتمل على العقار المذكور؛ طبقة العزل المذكورة تغلف اللب المذكور؛ وغلاف خارجي لتوفير إطلاق للعقار المذكور في الأمعاء، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان تعتمد على رقم هيدروجيني حيث يكون لها قيمة حدية لرقم هيدروجيني يبلغ حوالي ٥ أو أعلى، وحيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في سائل الأمعاء أو سائل الجهاز المعدي المعوي، وحيث يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يتم معادلته بشكل جزئي على الأقل وبوليمر غير أيوني بشرط أن المادة بالوليمرية القابلة للذوبان المذكورة تكون مادة بوليمرية غير أيونية، حيث تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة.

وفقا لسمة ثالثة للاختراع الحالي، يتم تقديم طريقة لتسريع إطلاق عقار في قولون خاضع للعلاج من صيغة عقار متأخرة الإطلاق لإعطاء فموي إلى خاضع للعلاج المذكور؛ وتشتمل الصيغة المذكورة على ما يلي:

اللب يشتمل على العقار المذكور؛ وغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان تتوقف على رقم هيدروجيني حيث تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، وحيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، حيث يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يكون متعادل جزئيا على الأقل، وبوليمر غير أيوني، بشرط أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر غير أيوني، تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة، تشتمل الطريقة المذكورة على توفير طبقة عزل بين اللب المذكور والغلاف الخارجي المذكور.

وفقا لسمة رابعة للاختراع الحالي، يتم تقديم طريقة تنتج صيغة عقار متأخرة الإطلاق للإعطاء الفموي، حيث تقدم الصيغة المذكورة إطلاق متسارع لعقار في أمعاء خاضع للعلاج، حيث تشتمل الطريقة المذكورة على:

توفير اللب يشتمل على العقار المذكور؛ تغليف اللب المذكور بطبقة عزل لإنتاج اللب مغطى بطبقة عزل؛ وتغليف اللب المغطى بطبقة العزل المذكورة بغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان بالاعتماد على الرقم الهيدروجيني حيث تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، وحيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، حيث يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يكون متعادل جزئيا على الأقل، وبوليمر غير أيوني، بشرط أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر غير أيوني، تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة، قام المخترعون بتطوير بعض الصيغ الجديدة التي لم يتم الكشف عنها في المجال والتي تبين التسريع غير المتوقع لإطلاق عقار أولي بعد التعرض لظروف الرقم الهيدروجيني النمطية في القولون. إن الصيغ قيد الاهتمام تستخدم المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثانية) التي تتوقف على الرقم الهيدروجيني حيث تكون المادة المكونة للغلاف الوحيدة في الطبقة الخارجية. بالتالي، وفقا لسمة خامسة للاختراع الحالي، يتم تقديم صيغة عقار متأخرة الإطلاق، للإعطاء الفموي، لتوصيل عقار إلى أمعاء خاضع للعلاج، حيث تشتمل الصيغة المذكورة على:

اللب يشتمل على العقار المذكور؛ طبقة العزل المذكورة المغلفة للعقار المذكور؛ وغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية مكونة لغلاف تتكون من مادة بوليمرية قابلة للذوبان تتوقف على رقم هيدروجيني حيث تكون ذات قيمة حدية لرقم هيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، حيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، حيث يتم اختيار المادة البوليمرية

القابلة للذوبان من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يكون متعادل جزئيا على الأقل، وبوليمر غير أيوني، بشرط أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر غير أيوني، تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة. عادة ما يتم تسريع إطلاق العقار في القولون من هذه الصيغ طبقا لما وصف أعلاه.

بالإضافة إلى ذلك، وفقا لسمة سادسة للاختراع الحالي، يتم تقديم صيغة متأخرة الإطلاق للإعطاء الفموي لتوصيل عقار إلى أمعاء خاضع للعقار، حيث تشتمل الصيغة المذكورة على:

اللب يشتمل على العقار المذكور؛ طبقة العزل المذكورة المغلفة للعقار المذكور؛ وغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان بالاعتماد على الرقم الهيدروجيني حيث تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، حيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، حيث يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يكون متعادل جزئيا على الأقل، وبوليمر غير أيوني، بشرط أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر غير أيوني، تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة، وحيث يتم تسريع إطلاق العقار المذكور في الأمعاء.

طبقا لما وصف أعلاه، فإن المخترعون قد اكتشفوا أن استخدام طبقة عزل يحسن أيضا من استقرار الصيغة خلال التخزين. في هذا الصدد، وفقا لسمة سابعة للاختراع الحالي، يتم توفير استخدام طبقة عزل لمنع عدم تسريع إطلاق العقار في أمعاء خاضع للعلاج من صيغة عقار متأخرة الإطلاق للإعطاء الفموي إلى خاضع للعلاج المذكور بعد التخزين، حيث تشتمل الصيغة المذكورة على:

اللب يشتمل على العقار المذكور؛ طبقة العزل المذكورة المغلفة للعقار المذكور؛ وغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية

وطبقة داخلية، حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان بالاعتماد على الرقم الهيدروجيني حيث تكون القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني عند حوالي ٥ أو أعلى، وحيث تشتمل الطبقة الداخلية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان حيث تكون قابلة للذوبان في السائل المعوي أو السائل المعدي المعوي، حيث يتم اختيار المادة البوليمرية القابلة للذوبان من المجموعة التي تتكون من بوليمر حمض عديد الكربوكسيل الذي يكون متعادل جزئيا على الأقل، وبوليمر غير أيوني، بشرط أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة عبارة عن بوليمر غير أيوني، تشتمل الطبقة الداخلية المذكورة على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من عامل منظم وقاعدة.

بالنسبة لصيغ الإطلاق القولونية، فإن الزمن التمهيدي Tlag في المختبر في محلول منظم "كريبس" عند رقم هيدروجيني ٧,٤ بعد ساعتين عند HCl تركيزه ٠,١ مولار يزداد نمطيا بعد التخزين بما لا يزيد عن ٥٪. وبشكل مطلق، فإن الزمن التمهيدي Tlag في المختبر في محلول منظم "كريبس" عند رقم هيدروجيني ٧,٤ بعد ساعتين عند HCl تركيزه ٠,١ مولار يزداد نمطيا بعد التخزين بما لا يزيد عن ١٠ دقائق ويفضل ٥ دقائق.

ينتج التأثير عادة بعد التخزين في حاويات بولي إيثيلين عالي الكثافة HDPE مغلقة لمدة شهر واحد على الأقل عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من RH و/أو بعد التخزين في حاويات HDPE لمدة ٣ أشهر على الأقل عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من RH ولهذا دلالة على وجه الخصوص عندما تشتمل طبقة العزل على HPMC. بالإضافة إلى ذلك أو كبديل لذلك، يفضل أن تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان تتوقف على الرقم الهيدروجيني في خليط مع مادة بوليمرية قابلة للهضم عُرضة للهجوم ببكتيريا القولون.

في السمات من السمة الثانية إلى السابعة وفقا للاختراع الحالي، يمكن أن تكون الصيغة طبقا لما هو معرّف فيأي من النماذج المعرفة فيما يتعلق بالسمة الأولى.

وفقا لسمة أخرى للاختراع الحالي، يتم تقديم صيغة وفقا لأي سمة سابقة للاستخدام في طريقة للعلاج الطبي لبشر أو كائن حيواني بواسطة العلاج.

يشتمل اللب على عقار واحد على الأقل. عادة ما يتم استخدام الصيغة لإعطاء جرعة مفردة في صورة المكون الفعال العلاجي الوحيد. ولكن، يمكن إعطاء أكثر من عقار واحد في صيغة مفردة.

يتم تصميم صيغة الاختراع الحالي لإعطاء مجموعة واسعة من العقاقير. تشتمل العقاقير المناسبة على تلك التي تُعرف للإعطاء المعوي باستخدام صيغ فموية مؤخرة الإطلاق معروفة. يمكن استخدام الاختراع الحالي لإعطاء عقاقير ذات تأثير محلي أو جهاز.

إن صيغة الاختراع الحالي ذات تطبيق خاص في الإعطاء المعوي لعقار يشتمل على مجموعة حمضية واحدة على الأقل مثل مجموعة حمض كربوكسيلي. يمكن أن تكون مثل تلك العقاقير عبارة عن عقاقير حمضية أو عقاقير ثنائية القطبية. هناك مثال لمثل هذا العقار عبارة عن حمض ٥-أمينو ساليسيليك 5ASA-٥) aminosalicylic acid أو ميسالازين mesalazine).

تتوقف هوية العقار (العقاقير) في الصيغة بشكل واضح على الحالة المعالَجة. في هذا الصدد، فإن الصيغة تكون ذات استخدام خاص في طبيعة IBD (بما في ذلك مرض كرون والالتهاب القولوني التقرحي)؛ IBS؛ الإمساك؛ الإسهال؛العدوى؛ والكرسينوما، وبخاصة سرطان القولون والسرطان القولوني المستقيمي.

بالنسبة للعلاج أو الوقاية من IBD، يمكن أن تشتمل الصيغة على عقار واحد على الأقل يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من عوامل مضادة للالتهابات (مثل ASA٥، المعروف خلاف ذلك باسم ميسالازين أو ميسالامين mesalamine، 4ASA، سلفاسالازين sulphasalazine وبيلاسالازيد balsalazide)؛ عوامل مضادة للالتهابات غير ستيرويدية non-steroidal anti-inflammatory agents (مثل إيبوبروفين ibuprofen وديكلوفيناك diclofenac)؛ ستيرويدات (مثل بريدنيسولون prednisolone ؛ بوديسونيد budesonide أو فلوتيكاسون fluticasone)؛ كابتات المناعة (مثل أزاثيوبرين azathioprine ؛ سيكلوسبورين cyclosporin ؛ وميثوتريكسات methotrexate)؛ مضادات حيوية؛ وعوامل حيوية بما في ذلك ببتيدات peptides ، بروتينات، شظيات أجسام مضادة. تشتمل الأمثلة المناسبة للعوامل الحيوية على فوسفاتاز ألكالين alkaline phosphatase وأجسام مضادة ضد TNF مثل إنفليكسيماب infliximab ، أداليموماب

adalimumab ، سيرتوليزوماب بيجول certulizumab pegol ، جوليموماب golimumab وبوستيكينوماب ustekinumab.

بالنسبة لعلاج أو الوقاية من السرطان، يمكن أن تشتمل الصيغة على عامل مُضادُّ الوَرَم. تشتمل العوامل المضادة للأورام المناسبة على فلوروبوراسيل fluorouracil ؛ ميثوتريكسيت methotrexate ؛ داكتينوميسين dactinomycin ؛ بليوميسين bleomycin ؛ إيتوبوسيد etoposide ؛ تاكسول taxol ؛ فينكريستين vincristine ؛ دوكسوروبيسين doxorubicin ؛ سيسبلاتين cisplatin ؛ داونوروبيسين daunorubicin ؛ VP-16؛ رالتيتريكسيد raltitrexed ؛ اوكزالبلاتين oxaliplatin ؛ ومشتقات مقبولة صيدلانيا وأملاحها. للوقاية من سرطان القولون أو سرطان القولون والمستقيم، وخاصة في المرضى الذين يعانون من التهاب القولون، قد تشمل الصيغة عامل مضاد للالتهابات، ASA٥.

لعلاج أو الوقاية من IBS، الإمساك، الإسهال أو العدوى، ويمكن أن تشمل صياغة عامل واحد على الأقل فعال مناسب للعلاج أو الوقاية من هذه الحالات.

يمكن استخدام مشتقات و/ أو أملاح مقبولة صيدلانيا من العقاقير في الصيغة. مثال للملح المناسب من بريدنيزولون prednisolone عبارة عن ميثيل سكسينات الصوديوم sodium succinate. وهناك مثال آخر هو فلوتيكاسون بروبيونات fluticasone propionate.

هناك استخدام محدد للاختراع الحالي في علاج IBD (بخاصة التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis) أو الوقاية من سرطان القولون colon cancer وسرطان القولون والمستقيم colorectal cancer (وبخاصة في المرضى المصابين بالتهاب القولون)، وكلاهما باستخدام ASA٥. كما يُستخدم أيضا كبوابة لدخول عقاقير إلى الدورة الدموية الجهازية عبر القولون. وهذا مفيد بوجه خاص للببتيدات peptide وعقاقير البروتينات التي تكون غير مستقرة في الجهاز المعدي المعوي العلوي. يمكن أن يُستخدم الاختراع لأغراض العلاج الزمني.

في سمة أخرى للاختراع، يتم تقديم طريقة لاستهداف عقار للقولون يشتمل على إعطاء مريض صيغة حسبما هو مبين أعلاه.

في سمة أخرى أيضا من الاختراع، يتم تقديم استخدام صيغة كما هو مبين أعلاه في إنتاج دواء لعلاج أو الوقاية من IBD (بخاصة التهاب القولون التقرحي)؛ IBD؛ الإمساك constipation ؛ الإسهال diarrhoea ؛ العدوى infection ؛ والسرطان cancer.

يتم أيضا تقديم استخدام عقار واحد على الأقل يتم اختياره من العوامل المضادة للالتهابات والستيرويدات في تصنيع دواء يشتمل على صيغة طبقا لما هو معرف أعلاه للاستخدام في علاج IBD. بالإضافة إلى ذلك، يتم أيضا تقديم استخدام عامل مضاد للورم واحد على الأقل في تصنيع دواء يشتمل على صيغة طبقا لما هو مبين أعلاه في علاج الكارسينوما carcinoma.

علاوة على ذلك، يتم أيضا تقديم استخدام ASA٥ في تصنيع علاج يشتمل على صيغة طبقا لما هو مبين أعلاه للاستخدام في الوقاية من سرطان القولون أو سرطان القولون والمستقيم.

وفقا لسمة أخرى أيضا للاختراع الحالي، يتم تقديم طريقة للعلاج أوالوقاية الطبية من IBD أو الكارسينوما تشتمل على إعطاء مريض كمية علاجية من صيغة طبقا لما هو مبين أعلاه.

ستشتمل الصيغة نمطيا على كمية فعالة علاجيا من العقار أو كل عقار يمكن أن تتراوح من حوالي ٠,٠١ ٪ بالوزن إلى حوالي ٩٩ ٪ بالوزن، بناء على الوزن الإجمالي للصيغة. سيتم تحديد الجرعة الفعلية بواسطة المتمرس في المجال باستخدام المعلومات العامة الشائعة. ولكن، على سبيل المثال، فإن صيغ جرعة "منخفضة" تشتمل نمطيا على ما لا يزيد عن حوالي ٢٠ ٪ بالوزن من العقار، ويفضل أن تشتمل على من حوالي ١ ٪ بالوزن إلى حوالي ١٠ ٪ بالوزن، على سبيل المثال حوالي ٥ ٪ بالوزن، من العقار.

وتشتمل صيغ الجرعة "العالية" نمطيا ٤٠ ٪ بالوزن على الاقل من العقار، ويفضل من حوالي ٤٥ ٪ بالوزن إلى حوالي ٨٥ ٪ بالوزن، على سبيل المثال حوالي ٥٠ ٪ بالوزن أو حوالي ٨٠ ٪ بالوزن.

الطريقة

في النماذج المفضلة، الطريقة لإنتاج صيغة عقار مؤخر الإطلاق للإعطاء الفموي لتوصيل عقار إلى القولون تشتمل نمطيا على:

تكوين اللب يشتمل على عقار؛ تغليف اللب بطبقة عزل لتكوين اللب معزول؛ تغليف اللب المعزول باستخدام مستحضر تغليف داخلي يشتمل على المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثالثة) طبقا لما هو مبين أعلاه، في نظام مذيب لتكوين اللب مغلف داخلي؛ تغليف اللب الداخلي المغلف بمستحضر غلاف خارجي يشتمل على مادة بوليمرية قابلة للذوبان (أو ثانية) تتوقف على الرقم الهيدروجيني حيث تكون ذات قيمة حدية لرقم هيدروجيني تبلغ حوالي ٥ أو أعلى في نظام مذيب، لتكوين اللب مغلف خارجي.

حيث أنه، عندما تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان (أو الثالثة) عبارة عن بوليمر غير أيوني، يشتمل مستحضر الغلاف الداخلي على مادة إضافة واحدة على الأقل يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من عامل منظم وقاعدة.

يفضل أن يشتمل مستحضر طبقة الغلاف الخارجي على مادة بوليمرية قابلة للهضم (أو أولى) ويفضل أن يكون النظام المذيب لمستحضر الغلاف الداخلي مائيا.

في نماذج حيث تكون المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل المتعادل جزئيا على الأقل وتشتمل الطريقة المذكورة عادة على توزيع بوليمر حمض عديد الكربوكسيل في مذيب، اختياريا عامل منظم، وإضافة قاعدة إلى بوليمر حمض عديد الكربوكسيل المتعادل جزئيا على الأقل لتكوين مستحضر الغلاف الداخلي. في النماذج المفضلة، فإن كمية القاعدة المضافة تكفي على الأقل لتعادل بوليمر حمض عديد الكربوكسيل كليا.

في نماذج حيث تكون المادة البوليمرية الثالثة عبارة عن بوليمر غير أيوني، يفضل تعديل الرقم الهيدروجيني لمستحضر الغلاف الداخلي قبل التغليف ليكون أعلى بمقدار ٠,٥ وحدة على الأقل من القيمة الحدية للرقم الهيدروجيني للمادة البوليمرية الثانية.

يفضل تعديل الرقم الهيدروجيني لمستحضر الغلاف الداخلي ليكون حوالي من حوالي ٥,٥ إلى حوالي ١٠، على سبيل المثال من حوالي ٧,٥ إلى حوالي ٨,٥، يفضل من حوالي ٧,٨ إلى حوالي ٨,٢، ويفضل أكثر حوالي ٨.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

الشكل ١ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم Krebs buffer عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية، من ٤٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA ، المغلفة بـ (أ) طبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit® S (المثال ١)، (ب) المغلفة بطبقة داخلية من Eudragit S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit® S (المثال المقارن١) و(ج) المغلفة بطبقة مفردة من Eudragit S (المثال المقارن٢)؛

الشكل ٢ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٤٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit® S (المثال ١) بعد التخزين عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية لمدة (أ) صفر يوم، (ب) ١٥ يوم و(ج) ٤٥ يوم؛

الشكل ٣ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٤٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit® S (المثال المقارن١) بعد التخزين عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية لمدة (أ) صفر يوم، (ب) ١٥ يوم و(ج) ٤٥ يوم؛

الشكل ٤ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بـ (أ) طبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٢)، (b) طبقة عزل من PVA (Opadry AMB)، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٣)، (c) طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال المقارن٣)، (d) طبقة عزل من HPMC وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال المقارن٤)، (e) طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال المقارن٥)؛

الشكل ٥ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعاً بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ١٢٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S، حيث يكون لطبقة العزل سمك يبلغ (أ) ١ مجم/سم٢ (المثال المقارن ٦) (ب) ٣ مجم/سم٢ (المثال ٤)، أو (ج) ٥ مجم/سم٢ (المثال المقارن ٧)؛

الشكل ٦ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال المقارن٣) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مغلقة ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد وثلاثة أشهر؛

الشكل ٧ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٢) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مغلقة ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد وثلاثة أشهر؛

الشكل ٨ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٥٠: ٥٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٥) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مغلقة ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد وثلاثة أشهر؛

الشكل ٩ عبارة عن مخطط يبين إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال المقارن٣) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مفتوحة عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد ولمدة ٣ شهور؛

الشكل ١٠ عبارة عن مخطط يبين إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٢) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مفتوحة عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد وثلاثة أشهر؛

الشكل ١١ عبارة عن مخطط يقارن إطلاق عقار في محلول HCl بتركيز ٠,١ عياري (ساعتين) متبوعا بمحلول كريبس المنظم عند الرقم الهيدروجيني ٧,٤ في صورة دالة زمنية من ٨٠٠ مجم من أقراص مجم 5ASA المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة وطبقة خارجية من ٥٠: ٥٠ خليط من نشا: Eudragit® S (المثال ٥) قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في زجاجة HDPE مفتوحة عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية لمدة شهر واحد وثلاثة أشهر.

<u>الوصف التفصيلي:</u>

يمكن وضع الغلاف الخارجي باستخدام الطريقة الموصوفة في طلب البراءة الدولي رقم ٢٠٠٧/١٢٢٣٧٤ ايه.

الأمثلة

المواد

تم شراء حمض ٥-أمينو ساليسيليك (ميسالازين EP) من Cambrex Karlskoga AB، Karlskoga، Sweden. تم شراء لاكتوز (تابليتوز Tablettose 80) من Meggle، Hamburg، Germany. تم شراء جليكولات نشا الصوديوم Sodium starch glycolate (Explotab™) من JRS Pharma، Rosenberg، Germany. تم شراء التلك Talc من Luzenac Deutschland GmbH، Düsseldorf، Germany. تم شراء ستيارات المغنسيوم Magnesium stearate من Peter Greven GmbH، Bad Münstereifel، Germany. تم شراء Eudragit® S 100، Eudragit® L 30 D-55 و Eudragit® FS 30 D من Evonik GmbH، Darmstadt، Germany. تم شراء نشا الذرة (NI-460 وEurylon VI أو Eurylon 6) من Roquette، Lestrem، France. تم شراء بولي سوربات ٨٠ وبيوتان-١-أول butan-1-ol وهيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide من Sigma-Aldrich، Buchs، Switzerland. تم شراء ثنائي فوسفات البوتاسيوم Potassium dihydrogen phosphate وجليسيريل مونو ستيارات glyceryl monostearate GMS وتراي إيثيل سيترات TEC ومحلول أمونيا 25) ammonia٪) من VWR International LTD، Poole، UK.

تحضير ٤٠٠ مجم من قلوب قرص ASA٥

تم تحضير ٤٠٠ مجم من قلوب أقراص ASA٥ مستطيلة الشكل بأبعاد ١٤,٥ × ٥,٧ مم بواسطة تحبيب طبقةالسائل متبوعا بالمزج والكبس. واحتوى كل قرص على ٧٦,٩ ٪ بالوزن ASA (400٥ مجم؛ العقار)؛ ١٤,٧ ٪ بالوزن من اللاكتوز (مادة ملء filler)؛ ١,٧ ٪ بالوزن من PVP (رابط)؛ ٣,٥ ٪ بالوزن من جليكولات نشا الصوديوم (مفتت)؛ و٢ ٪ بالوزن من التلك و١,٢ ٪ بالوزن من ستيارات المغنسيوم (مزلقات lubricants).

تم تغليف قلوب الأقراص الناتجة طبقا لما هو مبين أدناه في المثالين ١ و٢ وفي الأمثلة المقارنة من ١ إلى ٥.

تحضير ٨٠٠ مجم من قلوب أقراص ASA٥

تم تحضير ٨٠٠ مجم من قلوب أقراص ASA٥ مستطيلة الشكل بأبعاد ٨ × ١٧ مم بواسطة التحبيب متبوعا بالمزج والكبس. واحتوى كل قرص على ٨٠٠ مجم من ASA٥ (العقار) وسواغات إضافية، بما في ذلك لاكتوز (مادة ملء)؛ PVP (رابط)؛ جليكولات نشا الصوديوم (مفتت)؛ والتلك وستيارات المغنسيوم (مزلقات).

تم تغليف قلوب الأقراص الناتجة طبقا لما هو مبين أدناه في الأمثلة ٨ إلى ١١ وفي الأمثلة المقارنة من ٧ إلى ١١.

تحضير ١٢٠٠ مجم من قلوب أقراص ASA٥

تم تحضير ٤٠٠ مجم من قلوب أقراص ASA٥ مستطيلة الشكل بأبعاد ٢١ × ١٠ مم بواسطة التحبيب الرطب. واحتوى كل قرص على ٨٥,٧ ٪ بالوزن ٥1200) ASA مجم)، ٩,٢ ٪ بالوزن من سيليولوز دقيق البلورات ، ١,٧ ٪ بالوزن HPMC، 2.9 ٪ بالوزن جليكولات نشا الصوديوم، و٠,٥ ٪ بالوزن ستيارات المغنسيوم.

تم تغليف قلوب الأقراص الناتجة طبقا لما هو مبين أدناه في الأمثلة ٣ إلى ٧ وفي المثال المقارن ٦.

المثال ١ (٤٠٠ مجم من أقراص ASA٥ ذات طبقة عزل من HPMC/طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة/طبقة خارجية من Eudragit® S)

طبقة العزل

تم تكوين طبقة العزل من خليط من HPMC و١٠٪ من تراي إيثيل سيترات triethyl citrate (TEC))، بناء على وزن البوليمر الجاف.

تمت إذابة HPMC في الماء في ظل تقليب مغناطيسي ثم إضافة TEC لتكوين مستحضر غلاف. تم رش مستحضر الغلاف على ٤٠٠ مجم من قلوب ASA٥ باستخدام آلة تغليف رش بطبقة سائلة لتحقيق كمية من الغلاف تبلغ ٣ مجم من بوليمر/سم٢.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٣,١ جم/دقيقة/كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٢ بار، ودرجة حرارة هواء دخول ٤٠ درجة مئوية.

الطبقة الداخلية

تم وضع الطبقة الداخلية على الأقراص المغلفة بطبقة العزل من مستحضر مائي عبارة عن Eudragit® S 100، حيث تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى الرقم الهيدروجيني ٨. تضمنت تركيبة الطبقة الداخلية أيضا ٥٠٪ من تراي إيثيل سيترات triethyl citrate (بناء على وزن البوليمر الجاف)، ١٠٪ ثنائي فوسفات البوتاسيوم (بناء على وزن البوليمر الجاف)، ١٠٪ مونو ستيارات جليسيرول glyceryl monostearate (بناء على وزن البوليمر الجاف) و٤٠٪ بولي سوربات ٨٠ (بناءاً على وزن GMS). تم تعديل الرقم الهيدروجيني باستخدام NaOH بتركيز ١ مولار حتى تم الحصول على الرقم الهيدروجيني ٨.

ثنائي فوسفات البوتاسيوم وتراي إيثيل سيترات تمت إذابته في ماء مقطر ، بعد إضافة مشتت من Eudragit® S 100 في ظل التقليب الميكانيكي. بعدها تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى ٨ باستخدام NaOH بتركيز ١ مولار وتُرك الخليط تحت الخلط لمدة ساعة.

تم تحضير مستحلب GMS عند تركيز ١٠٪ بالوزن/الوزن. تمت إذابة بولي سوربات ٨٠ (٤٠٪ بناءاً على وزن GMS) في ماء مقطر متبوعا بمشتت. تم بعدها تسخين هذا المستحضر إلى ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة في ظل التقليب المغناطيسي القوي من أجل تكوين المستحلب. تم تبريد المستحلب إلى درجة الغرفة في ظل التقليب.

تمت إضافة مستحلب GMS إلى محلول Eudragit® S متعادل لتكوين مستحضر تغليف طبقة داخلية حيث تم تغليفه على الأقراص المغلفة بطبقة العزل باستخدام ماكينة تغليف برش طبقة سائل حتى بلغت كمية التغليف ٥ مجم من بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة داخلية.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٢٠ مل/دقيقة/كجم للأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٢ بار ودرجة حرارة هواء دخول ٤٠ درجة مئوية.

الطبقة الخارجية

تم وضع طبقة الغلاف الخارجي من محلول عضوي من Eudragit® S 100. ويحتوي محلول الغلاف على ٢٠٪ تراي إيثيل سيترات (بناء على وزن البوليمر الجاف)، ١٠٪ مونو ستيارات جليسيرول (بناء على وزن البوليمر الجاف) و٤٠٪ بولي سوربات ٨٠ (بناءاً على وزن GMS).

تمت إذابة تراي إيثيل سيترات ٩٦٪ إيثانول متبوعا بـ Eudragit® S 100 في ظل تقليب ميكانيكي واستمر الخلط لمدة ساعة.

تم تحضير مستحلب GMS عند تركيز ١٠٪ بالوزن/الوزن، وتمت إذابة بولي سوربات ٨٠ (٤٠٪ بناءاً على وزن GMS) في ماء مقطر متبوعا بمشتت GMS. عندئذ تم تسخين المشتت إلى ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة في ظل تقليب مغناطيسي قوي لتكوين المستحلب. تم تبريد المستحلب إلى درجة حرارة الغرفة في ظل التقليب.

تم إضافة مستحضر GMS إلى محلول Eudragit® S 100 وتم تغليف محلول الغلاف النهائي على الأقراص المغلفة بالطبقة الداخلية باستخدام ماكينة تغليف برش الطبقة السائلة لتحقيق كمية تغليف ٥ مجم من Eudragit® S بوليمر/سم٢.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ١٦ مل/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٢ بار ودرجة حرارة هواء دخول ٤٠ درجة مئوية.

المثال ٢ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من HPMC/طبقة داخلية من Eudragit® S متعادل/طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S).

طبقة العزل

تم تكوين طبقة العزل من خليط من HPMC و٢٠٪ PEG 6000 (بناء على وزن البوليمر الجاف).

تمت إذابة البوليمر في الماء في ظل تقليب مغناطيسي ثم تمت إضافة PEG 6000. تم رش المستحضر النهائي على ٨٠٠ جم من قلوب ASA٥ باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة لتحقيق كمية تغليف قدرها ٣ مجم من بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة عزل. وكانت

متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٢,٤ جم/دقيقة/كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٧ بار، وحجم هواء دخول ١٥ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٤ درجة مئوية.

الطبقة الداخلية

تم وضع الطبقة الداخلية باستخدام مستحضر مائي عبارة عن Eudragit® S 100، حيث تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى الرقم الهيدروجيني ٨. تشتمل تركيبة الطبقة المتوسطة أيضا على ٧٠٪ تراي إيثيل سيترات (بناء على وزن البوليمر الجاف)، ١٪ ثنائي فوسفات البوتاسيوم (بناء على وزن البوليمر الجاف)، ١٠٪ مونو ستيارات جليسيرول (بناء على وزن البوليمر الجاف) و٤٠٪ بولي سوربات ٨٠ (بناءاً على وزن GMS). تم تعديل الرقم الهيدروجيني باستخدام NaOH بتركيز ١ مولار حتى تم الحصول على الرقم الهيدروجيني ٨.

ثنائي فوسفات البوتاسيوم وتراي إيثيل سيترات تمت إذابته في ماء مقطر ، متبوعا بمشتت عبارة عن Eudragit® S 100 في ظل التقليب الميكانيكي. بعدها تم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى ٨ باستخدام NaOH بتركيز ١ مولار وتُرك تحت الخلط لمدة ساعة واحدة.

تم تحضير مستحلب GMS عند تركيز ١٠٪ بالوزن/الوزن، وتمت إذابة بولي سوربات ٨٠ (٤٠٪ بناءاً على وزن GMS) في ماء مقطر متبوعا بمشتت GMS. عندئذ تم تسخين المشتت إلى ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة في ظل تقليب مغناطيسي قوي لتكوين المستحلب. تم تبريد المستحلب إلى درجة حرارة الغرفة في ظل التقليب.

تمت إضافة مستحلب GMS إلى محلول Eudragit® S متعادل وتم تغليف المستحضر النهائي على الأقراص المغلفة بطبقة العزل باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة حتى بلغت كمية التغليف ٥ مجم من بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة داخلية. بلغ إجمالي محتوى المواد الصلبة لمحلول التغليف ١٠٪. كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٣,١ جم/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٦ بار، حجم هواء دخول ١٥ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٢٦,٥ درجة مئوية.

الطبقة الخارجية

تم وضع الطبقة الخارجية باستخدام خليط من مشتت نشا مائي ومحلول Eudragit® S 100 عضوي. تم تحضير مشتت النشا المائي بتشتيت نشا الذرة إلى بيوتان-١-أول، متبوعا بالماء، في ظل التقليب المغناطيسي. بلغت نسبة نشا الذرة: بيوتان-١-أول: الماء مقدار ١: ٢: ٢٢. تم تسخين المشتت الناتج إلى درجة الغليان ثم تبريده في ظل التقليب طوال الليل. تم تحضير محلول Eudragit® S 100 العضوي عن طريق إذابة Eudragit® S 100 في ٩٦٪ من الإيثانول في ظل تقليب عالي السرعة. احتوى المحلول النهائي حوالي ٦٪ من مواد صلبة بوليمرية.

تمت إضافة مشتت النشا بالتقطير إلى محلول Eudragit® S 100 للحصول على نسبة من النشا: Eudragit® S هي ٣٠: ٧٠.. تم خلط الخليط لمدة ساعتين، ٢٠٪ تراي إيثيل سيترات (بنا على إجمالي وزن البوليمر) وتمت إضافة ٥٪ مونو ستيارات جليسيرول (GMS، بنا على إجمالي وزن البوليمر) واستمر الخلط لمدة ساعتين أخريين.

تم تعليق ١٣,١٨٪ من أكسيد حديد أحمر iron oxide red (بناء على وزن بوليمر Eudragit®) و٢,٢٧٪ من أكسيد حديد أصفر (بناء على وزن بوليمر Eudragit®) في إيثانول ethanol في ظل تجانس قص عالي وتمت إضافة هذا المعلق في النشا وخليط Eudragit®، وتم الخلط لمدة ٣٠ دقيقةأخرى.

تمت إضافة GMS في صورة مستحلب تم تحضيره بتركيز ٥٪ بالوزن/الوزن. تمت إذابة بولي سوربات ٨٠ (٤٠٪ بناءاً على وزن GMS في ماء مقطر متبوعا بمشتت GMS. عندئذ تم تسخين المشتت إلى ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة في ظل تقليب مغناطيسي قوي لتكوين المستحلب. تم تبريد المستحلب إلى درجة حرارة الغرفة في ظل التقليب.

تم تغليف المستحضر الأخير على أقراص مغلفة بالطبقة الداخلية باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة حتى تم الحصول على غلاف به ٥ مجم من بوليمر Eudragit®/سم٢. كانت متغيرات التغليف بالرش كما يلي:: معدل الرش ٨,٠ جم/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٤ بار، حجم هواء دخول ١٠٠ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٤,٥ درجة مئوية.

المثال ٣ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل عبارة عن PVA/الطبقة الداخلية من Eudragit® S متعادلة/الطبقة الخارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من النشا/ Eudragit® S)

طبقة العزل

تم تكوين طبقة العزل باستخدام Opadry® AMB (منتج أساسه كول بولي فنيل)

تمت إذابة البوليمر في الماء في ظل تقليب مغناطيسي وتم الخلط لمدة ٤٥ دقيقة. تم رش المستحضر النهائي على ٨٠٠ مجم من قلوب ASA٥ باستخدام ماكينة تغليف شامل لتحقيق كمية تغليف تبلغ ٣,٦١ مجم Opadry®/سم٢. كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٧,٠ جم/دقيقة/كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٦ بار، حجم هواء دخول ٧٥ م٣/ساعة لكل كجم من قلوب الأقراص ودرجة حرارة منتج ٤٢ درجة مئوية.

الطبقة الداخلية

تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ٢.

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٢

المثال ٤ (١٢٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من 3) HPMC مجم/سم٢)/الطبقة الداخلية من Eudragit® S المتعادلة/الطبقة الخارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من النشا: Eudragit® S)

طبقة العزل

تم تحضير طبقة العزل وفقا للمثال ٢. تم رش المستحضر النهائي على ١٢٠٠ مجم قلوب ASA٥ باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة لتحقيق كمية تغليف قدرها ٣ مجم بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة العزل. كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٢,٣٣ جم/دقيقة. لكل كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٧ بار، حجم هواء دخول ١٦,٣ م٣/ساعة لكل كجم من قلوب الأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٣ درجة مئوية.

الطبقة الداخلية

تم تحضير الغلاف الداخلي وفقا للمثال ٢. تم تغليف المستحضر النهائي على الأقراص المغلفة بطبقة العزل باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة حتى بلغت كمية التغليف ٥ مجم بوليمر/سم٢. بلغ إجمالي محتوى المواد الصلبة لمحلول التغليف حوالي ١٠٪.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٢,٩ جم/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٦ بار، وحجم هواء دخول ١٦,٣ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٣ درجة مئوية.

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٢. تم تغليف المستحضر النهائي على الأقراص المغلفة بالطبقة الداخلية باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة حتى الحصول على غلاف يتضمن ٥ مجم Eudragit® S بوليمر/سم٢. كانت متغيرات الغلاف بالرش كما يلي: معدل الرش ٣,١ جم/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٤ بار، حجم هواء دخول ٢١,٧ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٤ درجة مئوية.

المثال ٥ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من HPMC/طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة /طبقة خارجية من ٥٠: ٥٠ خليط من النشا/ Eudragit® S)

طبقة العزل

تم تحضير طبقة العزل وفقا للمثال ٢.

الطبقة الداخلية

تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ٢

الطبقة الخارجية

تم وضع الطبقة الخارجية من خليط عبارة عن مشتت النشا المائي ومحلول Eudragit® S 100 العضوي.

تم تحضير مشتت النشا المائي عن طريق تشتيت نشا الذرة نشا الذرة في بيوتان-١-أول، متبوعا بالماء، في ظل تقليب مغناطيسي. وقد بلغت نسبة نشا الذرة: بيوتان-١-أول: الماء مقدار ١: ١:

٩,٥٣. تم تسخين المشتت الناتج حتى درجة الغليان ثم تبريده في ظل التقليب طوال الليل. تم حساب النسبة المئوية لمحتوى المواد الصلبة للمستحضر المبرد بناء على الوزن النهائي للمشتت (في ضوء التبخير أثناء التسخين.

تم تحضير محلول Eudragit® S 100 العضوي عن طريق إذابة Eudragit® S 100 في ٩٦٪ من الإيثانول في ظل التقليب عالي السرعة. احتوى المحلول النهائي على حوالي ٦٪ من مواد صلبة بوليمرية.

تمت إضافة مشتت النشا بالتنقيط إلى محلول Eudragit® S 100 للحصول على نسبة من النشا: Eudragit® S هي ٥٠: ٥٠.. تم خلط الخليط لمدة ساعتين، وتمت إضافة ٢٠٪ تراي إيثيل سيترات (بنا على إجمالي وزن البوليمر) و٥٪ مونو ستيارات جليسيرول (GMS، بنا على إجمالي وزن البوليمر) واستمر الخلط لمدة ساعتين إضافيين.

تم تعليق ١٣,١٨٪ من أكسيد حديد أحمر (بناء على وزن بوليمر Eudragit®) و٢,٢٧٪ من أكسيد حديد أصفر (بناء على وزن بوليمر Eudragit®) في إيثانول في ظل تجانس قص عالي وتمت إضافة هذا المعلق في النشا وخليط Eudragit®، وتم الخلط لمدة ٣٠ دقيقة أخرى.

تمت إضافة GMS في صورة مستحلب تم تحضيره بتركيز ٥٪ بالوزن/الوزن. تمت إذابة بولي سوربات ٨٠ (٤٠٪ بناء على وزن GMS في ماء مقطر متبوعا بمشتت GMS. عندئذ تم تسخين المشتت إلى ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة في ظل تقليب مغناطيسي قوي لتكوين المستحلب. تم تبريد المستحلب إلى درجة حرارة الغرفة في ظل التقليب. تم تبريد المستحلب إلى درجة حرارة الغرفة في ظل التقليب. تم تغليف المستحضر الأخير على أقراص مغلفة بالطبقة الداخلية باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة حتى تم الحصول على غلاف به ٥ مجم من بوليمر Eudragit®/سم٢. كانت متغيرات الغلاف بالرش كما يلي: معدل الرش ٨,٠ جم/دقيقة/كجم للأقراص ، ضغط ترذيذ ٠,٤ بار، حجم هواء دخول ١٠٠ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٥,٥ درجة مئوية.

المثال المقارن ١ (٤٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة /طبقة خارجية من Eudragit® S)

الطبقة الداخلية

تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ١.

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ١

المثال المقارن ٢ (٤٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة مفردة من Eudragit® S)

الطبقة المفردة من تم تحضير Eudragit S وفقا للمثال ١ ووضعها مباشرة على ٤٠٠ من قلوب أقراص ASA٥ (بدون طبقة عزل وبدون طبقة داخلية).

المثال المقارن ٣ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة /طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S)

الطبقة الداخلية

تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ٢.

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٢.

المثال المقارن ٤ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من HPMC/طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S)

طبقة العزل

تم تحضير طبقة العزل وفقا للمثال ٢

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٢

المثال المقارن ٥ (٨٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة مفردة من ٣٠: ٧٠ خليط من النشا/ Eudragit® S)

تم تحضير الطبقة المفردة من ٣٠: ٧٠ خليط من النشا/ Eudragit® S وفقا للمثال ٢، ووضعها مباشرة على ٨٠٠ من قلوب أقراص ASA٥ (بدون طبقة عزل وبدون طبقة داخلية).

المثال المقارن ٦ (١٢٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من 1) HPMC مجم/سم٢)/طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة /طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S)

طبقة العزل

تم وضع طبقة العزل من خليط من HPMC و٢٠٪ بولي إيثيلين جليكو ٦٠٠٠ (PEG 6000)، بناء على وزن البوليمر الجاف.

تمت إذابة بوليمر HPMC في ماء في ظل تقليب مغناطيسي ثم إضافة PEG 6000. تم رش المستحضر النهائي على ١٢٠٠ مجم من قلوب ASA٥ باستخدام ماكينة تغليف شامل مخرمة لتحقيق كمية تغليف بمقدار ١ مجم بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة العزل.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٩,٧٥ جم/دقيقة. لكل كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٧ بار، حجم هواء دخول ٧٥ م٣/ساعة/كجم للأقراص ودرجة حرارة منتج ٣٢ درجة مئوية.

الطبقة الداخلية

تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ٤

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٤.

المثال المقارن ٧ (١٢٠٠ مجم من أقراص ASA٥ بطبقة عزل من 5) HPMC مجم/سم٢)/طبقة داخلية من Eudragit® S متعادلة /طبقة خارجية من ٣٠: ٧٠ خليط من نشا: Eudragit® S)

تم تكوين طبقة العزل من خليط من HPMC و٢٠٪ (PEG 6000)، بناء على وزن البوليمر الجاف.

تمت إذابة بوليمر HPMC في ماء في ظل تقليب مغناطيسي ثم إضافة PEG 6000. تم رش المستحضر النهائي على ١٢٠٠ مجم من قلوب ASA٥ باستخدام ماكينة تغليف شاملة لتحقيق كمية تغليف قدرها ٥ مجم بوليمر/سم٢ لتكوين أقراص مغلفة بطبقة العزل.

الطبقة الداخلية

٥ تم تحضير الطبقة الداخلية وفقا للمثال ٤.

الطبقة الخارجية

تم تحضير الطبقة الخارجية وفقا للمثال ٤.

كانت متغيرات الغلاف كما يلي: معدل الرش ٥,٧٥ جم/دقيقة. لكل كجم من قلوب الأقراص، ضغط ترذيذ ٠,٧ بار، حجم هواء دخول ٧٥ م٣/ساعة لكل كجم من قلوب الأقراص ودرجة حرارة ١٠ منتج ٣٢ درجة مئوية.

اختبار إطلاق عقار – تأثير الرقم الهيدروجيني وحده

تم إجراء دراسات انحلال في المختبر على جهاز USP من النوع II باستخدام سرعة بدال قدرها ٥٠ لفة في الدقيقة ودرجة حرارة وسط ٣٧ ± ٠,٥ درجة مئوية. تم اختبار الأقراص في البداية في HCl بتركيز ٠,١ لمدة ساعتين متبوعا بثمانية ساعات في محلول كريبس منظم (الرقم الهيدروجيني ١٥ ٧,٤). وتم تثبيت الرقم الهيدروجيني للمحلول المنظم عند ٧,٤ ± ٠,٠٥ بالرش المستمر باستخدام ٥٪ O2٪CO2/95 . تم أخذ قياسات الامتصاص على فترات فاصلة تبلغ ٥ دقائق، مع طول موجي للامتصاص يبلغ ٣٠١ نانو متر في HCl و٣٣٠ نانو متر في عامل منظم كريبس. وتبلغ التركيبة لكل لتر من محلول منظم كريبس ٠,١٦ جم من KH2PO4، جم من KCl، 0.29 جم من MgSO4.7H2O، 0.376 جم من CaCl2.2H2O و٢,١ جم من NaHCO3. وتم أخذ ٢٠ القياسات فقط عند فترات فاصلة تبلغ ٣٠ أو ٦٠ دقيقة كما هو مبين في الأشكال.

التخزين

بعد اختبار إطلاق العقار قبل التخزين (الأولي) وبعد التخزين في ظل ظروف مختلفة عند نقاط الشهر الأول والشهر الثالث. وظروف التخزين الممثلة هنا هي كما يلي: (i) زجاجات HDPE مفتوحة عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية (الرطوبة النسبية)؛ (ii) زجاجات HDPE مغلقة عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية؛ (iii) زجاجات HDPE مفتوحة عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية؛ و(iv) زجاجات HDPE مغلقة عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية.

النتائج

إن النتائج المبينة في الشكل ١ تبين بوضوح أن إطلاق العقار الأولي أسرع (بمعنى تقليل Tlag) من ٤٠٠ مجم من أقراص ASA٥ المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit S (المثال ١) عنه إذا كانت طبقة العزل غائبة (المثال المقارن ١) أو غياب كل من طبقة العزل والطبقة الداخلية (المثال المقارن ٢).

إن النتائج المبينة في الشكلين ٢ و٣ تبين أن إطلاق العقار لا يتاثر بشكل كبير بعد التخزين (عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية) بعد ٤٥ يوم من الأقراص المغلفة بطبقة عزل HPMC ، طبقة داخلية من Eudragit S متعادلة وطبقة خارجية من Eudragit S (المثال ١) عند المقارنة بالأقراص المكافئة بدون طبقة العزل (المثال المقارن ١). بوضوح، يحسن استخدام طبقة عزل HPMC من ثبات الأقراص خلال التخزين.

تبين النتائج المبينة في الشكل ٥ أن إطلاق العقار الأولي أسرع من ١٢٠٠ مجم من أقراص ASA٥ المغلفة بطبقة عزل من HPMC، طبقة داخلية من Eudragit S متعادلة وطبقة خارجية بنسبة ٣٠: ٧٠ لخليط من نشا: Eudragit S عندما يبلغ سمك طبقة العزل ٣ مجم بوليمر/سم٢ (المثال ٤) عما إذا كان سمك طبقة العزل ١ مجم بوليمر/سم٢ (المثال المقارن ٦) أو ٥ مجم بوليمر/سم٢ (المثال المقارن ٧)) برغم أنه يجب ملاحظة أنه يتم تسريع الإطلاق الأولي في كل من هذه الحالات.

وبالتحول إلى الأشكال ٤ إلى ١١، تبين النتائج أن وجود طبقة عزل مكونة من HPMC (المثال ٢) يؤدي إلى إطلاق عقار بصورة أسرع من الأقراص المغلفة فقط بطبقة داخلية من Eudragit S

متعادلة وطبقة خارجية بنسبة ٣٠: ٧٠ لخليط من نشا: Eudragit S (المثال المقارن٣). علاوة على ذلك، في غياب الطبقة المتوسطة (المثال المقارن ٤)، تساهم طبقة العزل في إطلاق عقار متأخر عند المقارنة بطبقة مفردة بنسبة ٣٠: ٧٠ لخليط من نشا: Eudragit S (المثال المقارن٥). وتثبت هذه النتيجة أن إطلاق العقار المحسن غير حتمي إذا كانت طبقة العزل موجودة بين اللب وطبقة الألكالين الداخلية.

علاوة على ذلك، عند استخدام طبقة عزل من PVA، فإن المساهمة في تسريع إطلاق العقار كانت أعلى بالفعل من تلك التي تم الحصول عليها بواسطة الطبقة الداخلية وحدها (المثال ٣، المثال المقارن ٣ والمثال المقارن ٩). في غياب طبقة العزل (المثال المقارن ٣)، بعد شهر واحد من التخزين عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية، تم تأخير إطلاق العقار حتى إذا تم تخزينه في زجاجات HDPE المغلقة. ولكن، أدى وجود طبقة عزل HPMC (المثال ٢) إلى تجنب التأخير في إطلاق العقار بعد شهر واحد عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥٪ من الرطوبة النسبية للأقراص المخزنة في زجاجات HDPE المغلقة. وهذه الملاحظات صالحة أيضا عندما تكون الطبقة الخارجية بنسبة ٥٠: ٥٠ خليط من النشا وEudragit S (المثال ٥).

عند ٢٥ درجة مئوية/٦٠٪ من الرطوبة النسبية، وحتى في الظروف المكشوفة، لا يوجد تغير كبير في إطلاق العقار إذا تواجدت طبقة عزل (المثال ٢ والمثال ٥)، عندما، في غياب طبقة العزل (المثال المقارن ٣)، تبين الأقراص المخزنة في ظروف مكشوفة إطلاق مؤخر بعد شهر واحد.

لذا يمكن ملاحظة أن صيغة الإطلاق المؤخر وفقا للاختراع الحالي أعلى بكثير من الصيغ المقارنة.

بينما تم وصف الاختراع بالإشارة إلى نموذج مفضل، سيتم تقدير أن التعديلات المتنوعة ممكنة ضمن فحوى ومجال الاختراع كما هو مبين في عناصر الحماية التالية.

في هذا الوصف، ما لم يُنص خلاف ذلك، فإن كلمة 'أو' تُستخدم بمعنى معامل يعيد قيمة صحيحة عند الوفاء بأي أو كل من الظروف المبينة، على النقيض من المعامل 'باستثناء أو' الذي يتطلب الوفاء بظروف واحد فقط. تُستخدم لفظة 'يشتمل على' بمعنى 'يتضمن' بدلا من 'يتكون من'. ويتم تضمين كل التعليمات السابقة المعترف بها أعلاه هنا كمراجع. ولا يجب التعامل مع أي

اعتراف بأي وثيقة منشورة سابقة هنا على أنها اعتراف أو تمثيل بأن التعليمات الواردة فيها معرفة عامة شائعة في أستراليا أو أي مكان آخر في وقت تقديم هذا الطلب.

عناصر الحماية

١- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation للإعطاء الفموي لتوصيل العقار إلى أمعاء intestine خاضع، حيث تشمل الصيغة:

لب core يتضمن العقار المذكور؛

طبقة عزل isolation layer تغلف اللب core المذكور؛

٥ تغليف خارجي لتوفير الإطلاق المعوي للعقار المذكور، يتضمن التغليف الخارجي المذكور طبقة خارجية وطبقة داخلية؛

حيث تتضمن الطبقة الخارجية مادة بوليمرية قابلة للذوبان معتمدة على الرقم الهيدروجيني pH والتي لها قيمة حدية للرقم الهيدروجيني عند ٥ أو أعلى،

حيث تتضمن الطبقة الداخلية (١) بوليمر غير أيوني قابل للذوبان soluble non-ionic

١٠ polymer والذي يكون قابل للذوبان في السائل المعوي intestinal fluid أو السائل المعدي المعوي gastrointestinal fluid ، (٢) عامل منظم buffer agent ، و(٣) قاعدة base ،

بحيث تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان المذكورة الخاصة بالطبقة الخارجية والمعتمدة على الرقم الهيدروجيني pH عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل polycarboxylic acid polymer،

وفيه تكون ذوبانية البوليمر غير الأيوني non-ionic polymer المذكور على الأقل ١ جرام

١٥ بوليمر polymer لكل ١٠٠٠ مل من الوسط المحيط ، و

حيث يتم تسريع الإطلاق المعوي للعقار المذكور من الصيغة المذكورة مقارنة بصيغة مكافئة دون طبقة العزل isolation layer المذكورة.

٢- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية

٢٠ ١، للاستخدام في تسريع إطلاق عقار في قولون colon الخاضع المذكور.

٣- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يتم تقليل الفاصل الزمني lag time (Tlag) في المعمل في المحلول المنظم لكريبس Krebs buffer عند الرقم الهيدروجيني pH ٧,٤ بعد ساعتين في ٠,١ مولار من حمض

الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (HCl) بقيمة ١٠٪ على الأقل، بشكل مفضل ٢٠٪ على الأقل، بشكل مفضل أكثر ٣٠٪ على الأقل وبالشكل الأكثر تفضيلاً ٤٠٪ على الأقل.

٤- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم تقليل الفاصل الزمني lag time(Tlag) في المعمل في المحلول المنظم لكريبس Krebs buffer عند الرقم الهيدروجيني pH ٧,٤ بعد ساعتين في ٠,١ مولار من حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (HCl) بزمن ١٠ دقائق على الأقل، بشكل مفضل ٢٠ دقيقة على الأقل، بشكل مفضل أكثر ٣٠ دقيقة على الأقل، وبالشكل الأكثر تفضيلاً ٤٥ دقيقة على الأقل.

٥- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ١، للاستخدام في تسريع إطلاق عقار في الأمعاء intestine الدقيقة للخاضع المذكور.

٦- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ١، للاستخدام في تسريع إطلاق عقار في الأمعاء intestine الدقيقة القريبة للخاضع المذكور.

٧- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون للطبقة العازلة مقدار تغليف من ١ مجم من بوليمر polymer /سم٢ إلى ٥ مجم من بوليمر polymer /سم٢، بشكل مفضل من ٢ مجم من بوليمر polymer /سم٢ إلى ٤ مجم من بوليمر polymer /سم٢، بشكل مفضل أكثر من ٢,٥ مجم من بوليمر polymer /سم٢ إلى ٣,٥ مجم من بوليمر polymer /سم٢، وبالشكل الأكثر تفضيلاً ٣ من بوليمر polymer /سم٢.

٨- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون للطبقة العازلة سمك من ٥ ميكرومتر إلى ١٠٠ ميكرومتر،

بشكل مفضل من ١٠ ميكرومتر إلى ٦٠ ميكرومتر، وبشكل مفضل أكثر من ٢٠ ميكرومتر إلى ٤٠ ميكرومتر.

٩- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتضمن طبقة العزل isolation layer المذكورة بوليمر واحد على الأقل يتم اختياره من المجموعة المتكونة من ميثيل سليلوز methylcellulose (MC)؛ هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropyl cellulose (HPC) ؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)؛ كحول بولي ڤينيل مطعم ببولي (أكسيد إيثيلين)، بولي ڤينيل بيروليدينون polyvinylpyrollidone (PVP) ؛ وكحول بولي ڤينيل (PVA) polyvinyl alcohol .

١٠- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل طبقة العزل isolation layer المذكورة على هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).

١١- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل طبقة العزل isolation layer المذكورة على كحول بولي ڤينيل polyvinyl alcohol (PVA).

١٢- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عنصري الحماية ١٠ أو ١١، حيث يوجد البوليمر اللاأيوني non-ionic polymer المذكور في طبقة العزل isolation layer في صورة مادة بوليمرية مكونة لغشاء رقيق.

١٣- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون اللب core المذكور حمضياً acidic.

١٤- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث العقار المذكور، أو أي مكون آخر في اللب core ، يتضمن مجموعة حمضية acidic واحدة على الأقل.

١٥- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث العقار المذكور يكون عبارة عن عقار مضاد للالتهاب anti-inflammatory.

١٦- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث العقار المذكور يكون عبارة عن 5ASA.

١٧- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم اختيار البوليمر اللاأيوني من الطبقة الداخلية المذكورة من هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)؛ كحول بولي ڤينيل polyvinyl alcohol (PVA) ؛ ميثيل سليلوز methylcellulose (MC)؛ هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropyl cellulose (HPC) ؛ كحول بولي ڤينيل مطعم ببولي (أكسيد إيثيلين) poly(ethylene oxide)-graft-polyvinyl alcohol ؛ و كحول بولي ڤينيل (PVA) polyvinyl alcohol.

١٨- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث أنه يتم اختيار العامل المنظم من المجموعة المتكونة من حمض كربوكسيل به من ١ إلى ١٦ من ذرات الكربون، ملح فلز قلوي alkali metal salt، ملح فلز أرضي قلوي alkali earth metal salt، ملح أمونيوم ammonium salt وملح فلز قابل للذوبان soluble metal salt.

١٩- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون العامل المنظم عبارة عن ملح فوسفات phosphate.

٢٠- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون العامل المنظم عبارة عن ثنائي فوسفات هيدروجين البوتاسيوم potassium dihydrogen phosphate .

٢١- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد العامل المنظم في الطبقة الداخلية بإجمالي كمية من ٠,١ بالوزن٪ إلى ٥٠ بالوزن٪ على أساس الوزن الجاف للمادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material من الطبقة الداخلية.

٢٢- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد العامل المنظم في الطبقة الداخلية بإجمالي كمية من ٠,١ بالوزن٪ إلى ٢٠ بالوزن٪ على أساس الوزن الجاف لحمض عديد الكربوكسيل polycarboxylic acid المتعادل جزئياً على الأقل من الطبقة الداخلية.

٢٣- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة من ١ إلى ٢٤، حيث يوجد العامل المنظم في الطبقة الداخلية بإجمالي كمية من ١٠ بالوزن٪ إلى ٣٠ بالوزن٪ على أساس الوزن الجاف من البوليمر اللا-أيوني non-ionic polymer من الطبقة الداخلية.

٢٤- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم اختيار القاعدة base من قواعد هيدروكسيد hydroxide bases ، بيكربونات فلز قلوية alkali metal bicarbonates ، كربونات فلز قلوية alkali

metal carbonates، مركبات فوسفات فلز قلوية alkali metal phosphates، سيترات فلز قلوية alkali metal citrates، أو مركبات أمين amines مقبولة فسيولوجياً.

٢٥- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون القاعدة base عبارة عن قاعدة هيدروكسيد hydroxide base.

٢٦- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون القاعدة base عبارة عن هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide .

٢٧- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون المادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH للطبقة الخارجية عبارة عن مزيج من اثنين من البوليمرات polymers المختلفة على الأقل والتي لها قيمة حدية للرقم الهيدروجيني pH ٥ وأعلى.

٢٨- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ٢٧، حيث تعد البوليمرات polymers في المزيج عبارة عن بوليمرات بولي ميث أكريلات polymethacrylate polymers مختلفة.

٢٩- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ٢٧ أو ٢٨، حيث توجد اثنتان من البوليمرات polymers في المزيج بنسبة من ٤٠: ٦٠ إلى ٦٠: ٤٠، وبشكل مفضل ٥٠: ٥٠.

٣٠- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث توجد المادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH المذكورة في الطبقة الخارجية في صورة مادة بوليمرية polymeric مكونة للغشاء الرقيق أحادية.

٣١- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة من ١ إلى ٢٩، حيث توجد المادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH المذكورة في الطبقة الخارجية في مزيج مع مادة بوليمرية قابلة للاهتضام digestible polymeric material عرضة للهجوم من البكتيريا القولونية colonic bacteria.

٣٢- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ٣١، حيث توجد المادة البوليمرية القابلة للاهتضام digestible polymeric material المذكورة والمادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH المذكورة في الطبقة الخارجية بنسبة تصل حتى ٦٠: ٤٠.

٣٣- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ٣١ أو ٣٢، حيث توجد المادة البوليمرية القابلة للاهتضام digestible polymeric material المذكورة والمادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH المذكورة في الطبقة الخارجية بنسبة من ٢٥: ٧٥ إلى ٣٥: ٦٥، بشكل مفضل ٣٠: ٧٠.

٣٤- صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation وفقًا لعنصر الحماية ٣١ أو ٣٢، حيث توجد المادة البوليمرية القابلة للاهتضام المذكورة والمادة البوليمرية القابلة للذوبان soluble polymeric material بشكل معتمد على الرقم الهيدروجيني pH المذكورة في الطبقة الخارجية بنسبة من ٤٠: ٦٠ إلى ٦٠: ٤٠، بشكل مفضل ٥٠: ٥٠.

٣٥- طريقة لتسريع إطلاق عقار في أمعاء intestine خاضع للعلاج من صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation لإعطاء فموي إلى خاضع للعلاج المذكور؛ وتشتمل الصيغة المذكورة على ما يلي:

لب core يشتمل على العقار المذكور؛ و

غلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية،

حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان soluble polymeric material معتمدة على الرقم الهيدروجيني pH والتي تكون عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل polycarboxylic acid polymer له قيمة حدية للرقم الهيدروجيني عند ٦ أو أعلى ،

حيث تشتمل الطبقة الطبقة الداخلية على (١) بوليمر غير أيوني قابل للذوبان soluble non-ionic polymer والذي يكون قابل للذوبان في السائل المعوي intestinal fluid أو السائل المعدي المعوي gastrointestinal fluid ، (٢) عامل منظم buffer agent ، و(٣) قاعدة base ، و

حيث تكون ذوبانية البوليمر غير الأيوني non-ionic المذكور على الأقل ١ جرام بوليمر لكل ١٠٠٠ مل من الوسط المحيط ، و

تشمل الطريقة المذكورة توفير طبقة عزل بين اللب core المذكور والغلاف الخارجي المذكور.

٣٦- طريقة إنتاج صيغة عقار متأخرة الإطلاق delayed release drug formulation للإعطاء الفموي، حيث تقدم الصيغة المذكورة إطلاق متسارع لعقار في أمعاء intestine خاضع للعلاج، حيث تشتمل الطريقة المذكورة على:

توفير لب core يشتمل على العقار المذكور؛

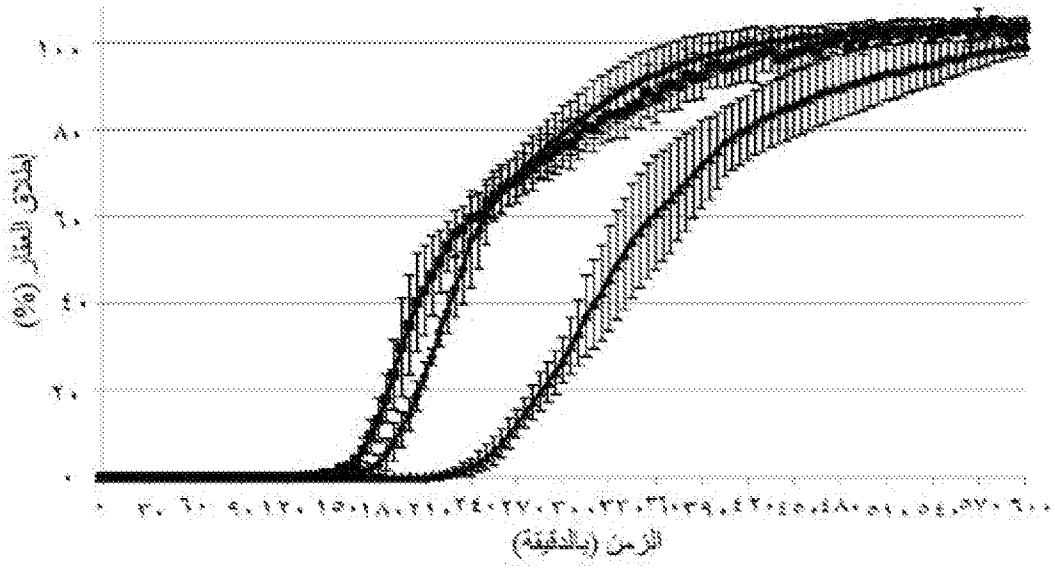
تغليف اللب core المذكور بطبقة عزل isolation layer لإنتاج لب مغطى بطبقة عزل isolated core ؛ و

تغليف اللب المغطى بطبقة العزل isolated core المذكور بغلاف خارجي يوفر إطلاق معوي للعقار المذكور، حيث يشتمل الغلاف الخارجي المذكور على طبقة خارجية وطبقة داخلية،

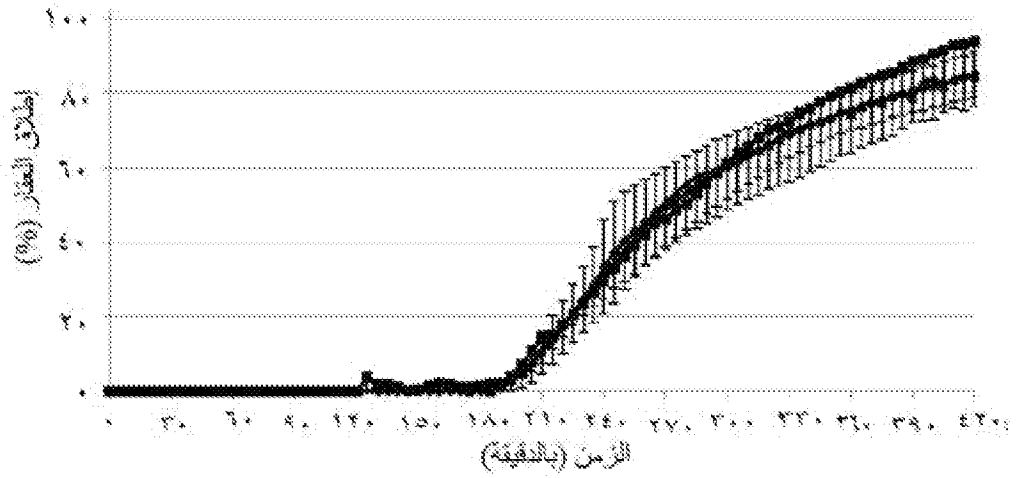
حيث تشتمل الطبقة الخارجية على مادة بوليمرية قابلة للذوبان soluble polymeric material معتمدة على الرقم الهيدروجيني pH والتي تكون عبارة عن بوليمر حمض عديد الكربوكسيل polycarboxylic acid polymer له قيمة حدية للرقم الهيدروجيني عند ٦ أو أعلى،

حيث تشتمل الطبقة الداخلية على (١) بوليمر غير أيوني قابل للذوبان soluble non-ionic polymer والذي يكون قابل للذوبان في السائل المعوي intestinal fluid أو السائل المعدي المعوي gastrointestinal fluid ، (٢) عامل منظم buffer agent ، و(٣) قاعدة base ، و حيث تكون ذوبانية البوليمر غير الأيوني non-ionic المذكور على الأقل ١ جرام بوليمر لكل ١٠٠٠ مل من الوسط المحيط.

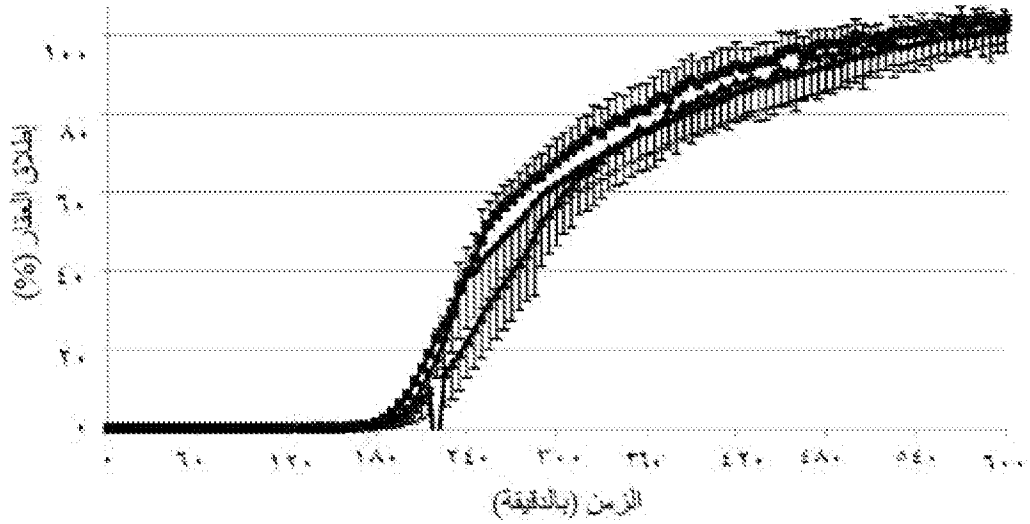
٣٧- طريقة وفقاً لعنصر الحماية ٣٥ أو عنصر الحماية ٣٦، حيث تكون الصيغة كما هو محدد في أي من عناصر الحماية من ١ إلى ٣٤.


١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
٠
إطلاق الغاز (%)
٠ ٣٠ ٦٠ ٩٠ ١٢٠ ١٥٠ ١٨٠ ٢١٠ ٢٤٠ ٢٧٠ ٣٠٠ ٣٣٠ ٣٦٠ ٣٩٠ ٤٢٠ ٤٥٠ ٤٨٠ ٥١٠ ٥٤٠ ٥٧٠ ٦٠٠
الزمن (بالدقيقة)

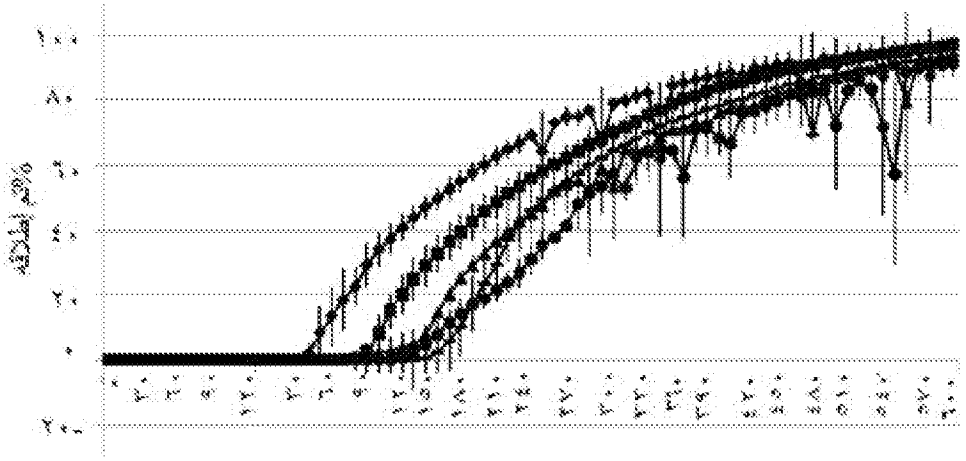
الشكل ١



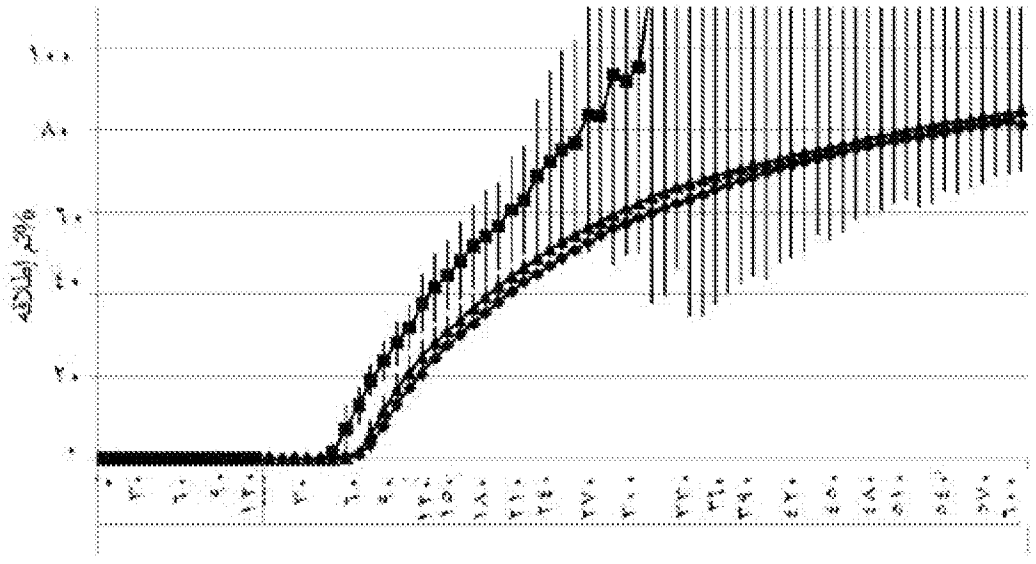
الشكل ٢



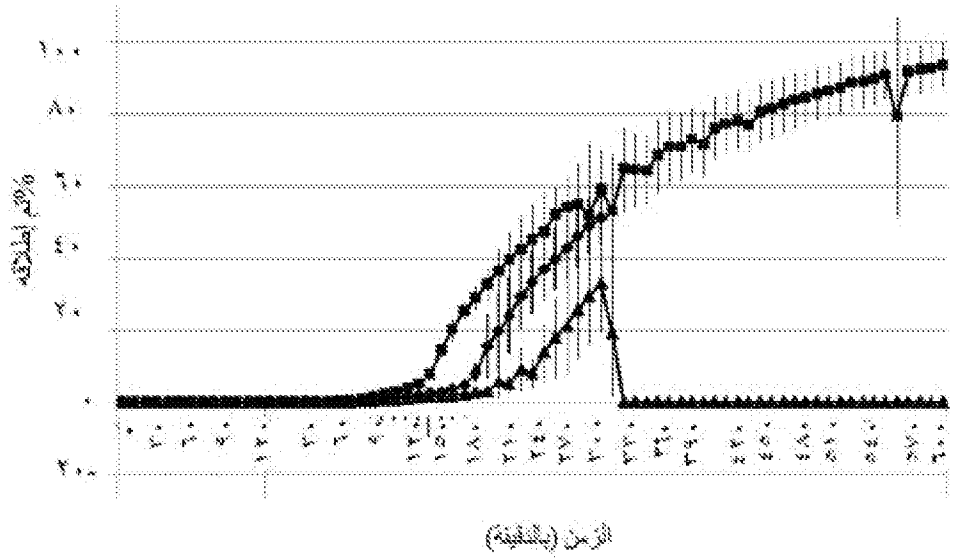
الشكل ٣



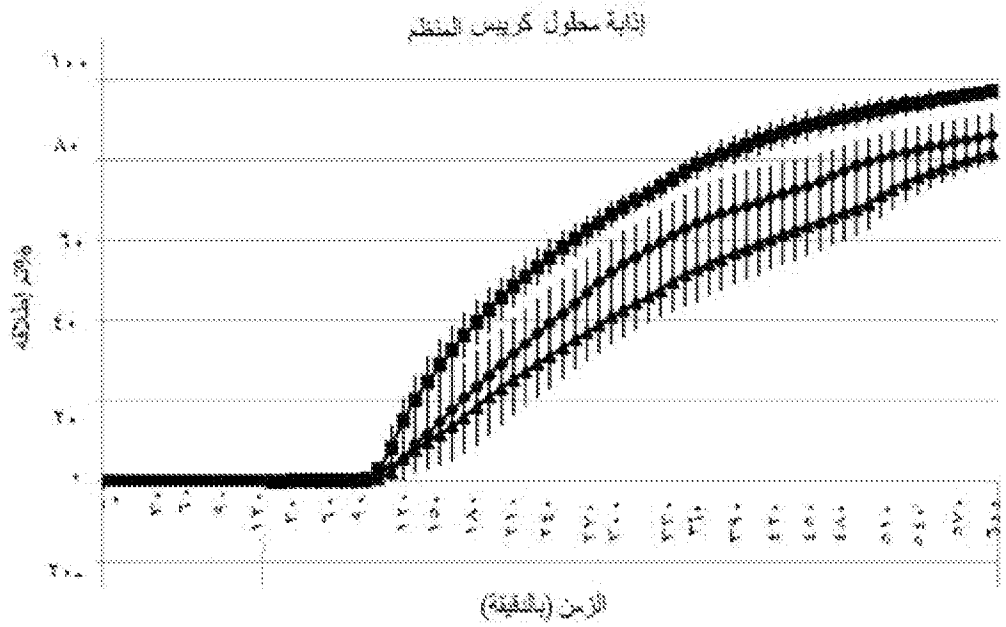
الشكل ٤



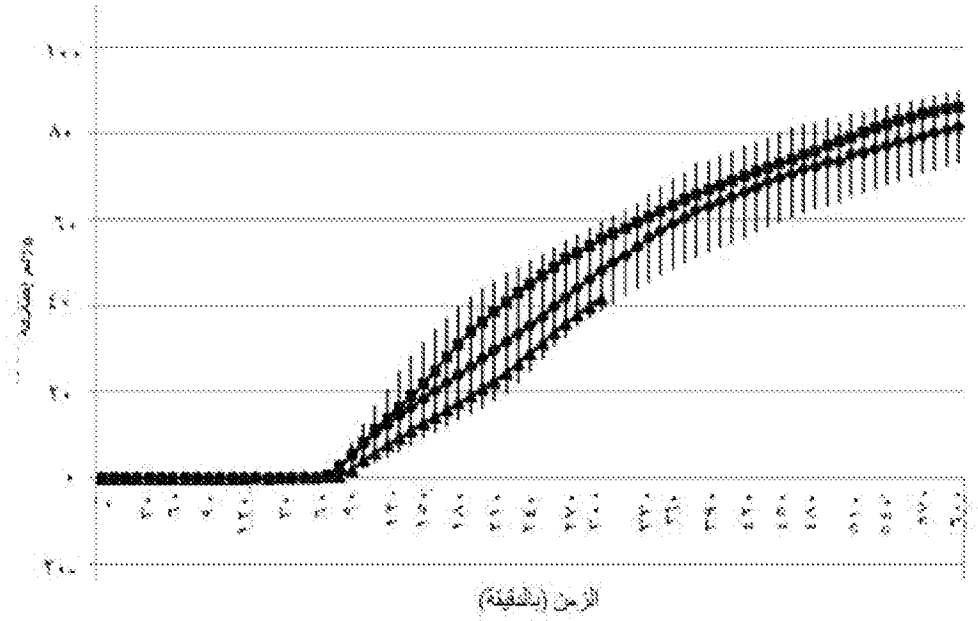
الشكل ٥



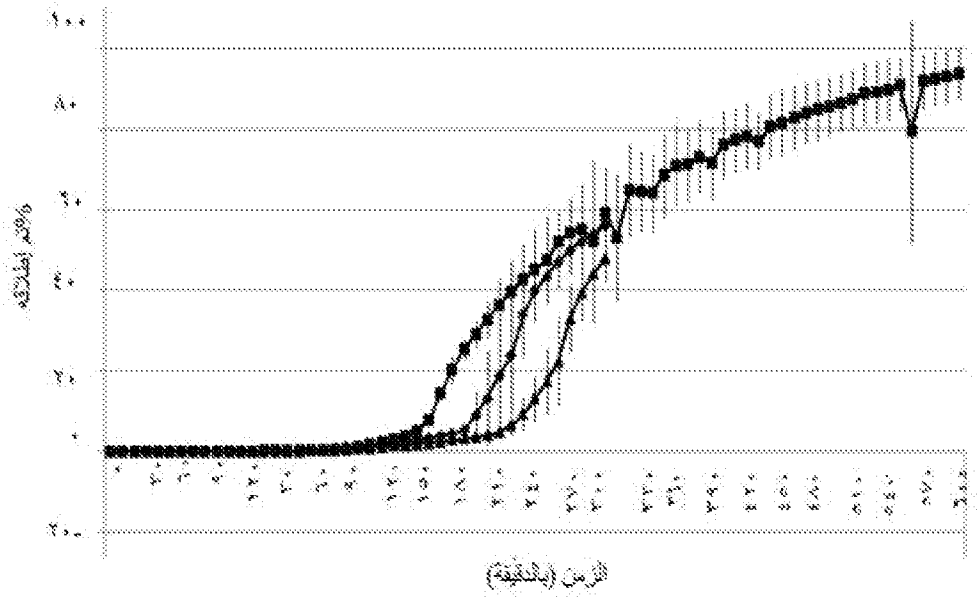
الشكل ٦



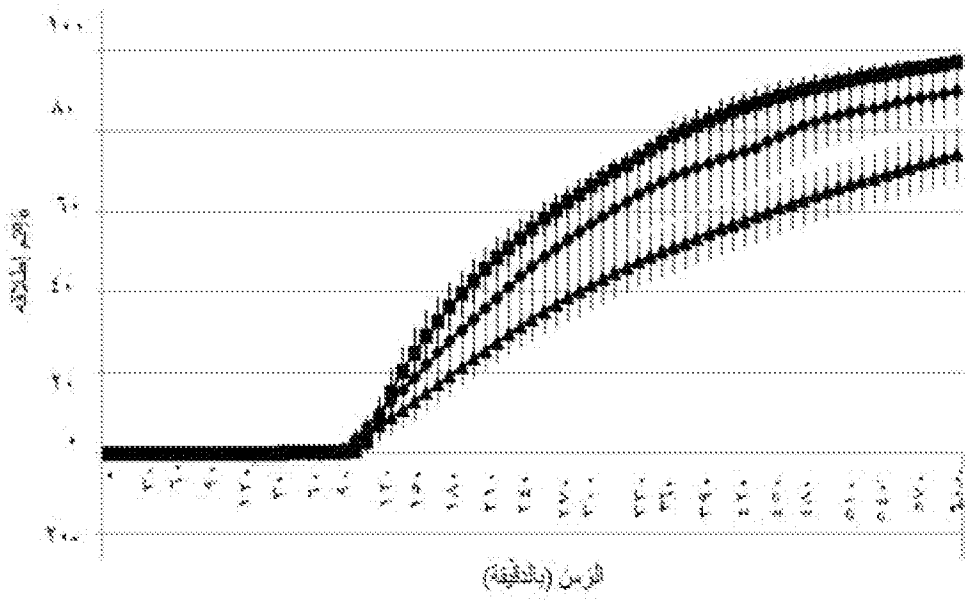
الشكل ٧



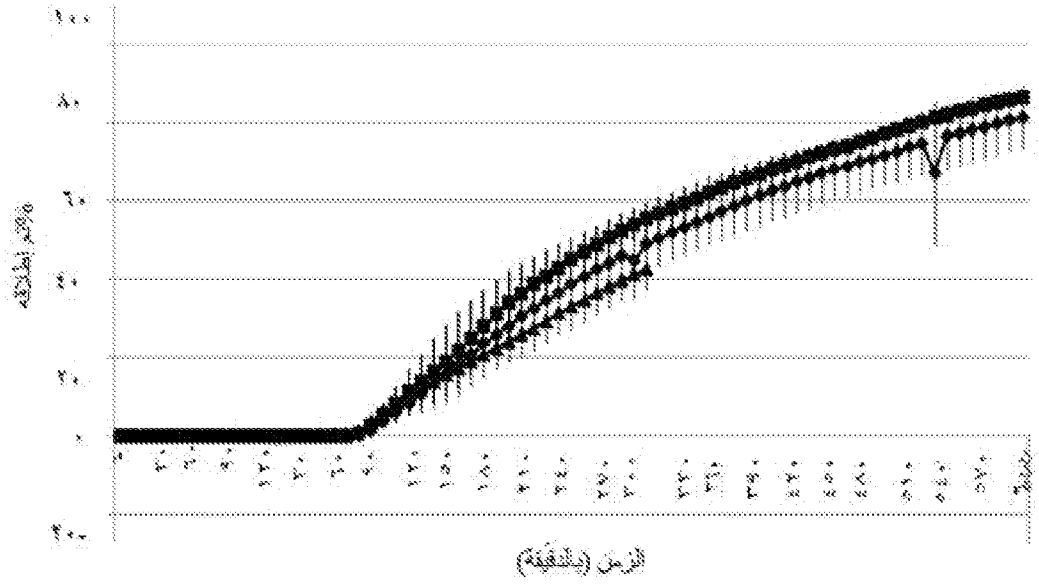
الشكل ٨



الشكل ٩



الشكل ١٠



الشكل ١١

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa