



[12] طلب براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي : Int. CL.: A61K 000/000	[72] اسم المخترع : جوبادي أم. فينكاتيش، ناجيسوارا آر. باليو
[30] بيانات الأسبقية : US 068258 /60 1997/12/19	[71] مقدم الطلب : سميثكلين بيتشام كوربوريشن العنوان : وان فرانكلين بلازا الرمز البريدي : بنسلفانيا 19103 فيلادلفيا، أمريكا الجنسية : أمريكية
	[74] الوكيل : المحامى سليمان ابراهيم العمار
	[21] رقم الطلب : 99191111
	[22] تاريخ الايداع : 1419/11/07 هـ
	الموافق : 1999/02/23 م

[54] اسم الاختراع : طريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ

PROCESS FOR MANUFACTURING
BITE-DISPERSION TABLETS

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بطريقة لتصنيع أقراص مضغ (تفتيت خفيف) تنتشر بسهولة وسرعة في فراغ الفم، بعد مضغ خفيف، بدون مساعدة الماء، وحسب الضرورة يمكن أن تحتوى على غلاف حاجب للمذاق المر للمادة الدوائية. وتتضمن الطريقة تحضير حبيبات جافة من واحدة أو أكثر من المواد الدوائية مخلوطة مع إضافات مناسبة ونكهات وتركيبات من مادة شمعية ودهون فسفورية (BMI-60) أو مواد تحلية شديدة تشتق من نكهات الفواكه (Neohesperidine) لإخفاء المذاق، ثم كبس الحبيبات إلى أقراص والتي يمكن تعبئتها بعد ذلك في زجاجات أو على شكل كريات صغيرة باستخدام معدات تقليدية.

بسم الله الرحمن الرحيم

طريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ

الملخص

يتعلق هذا الاختراع بطريقة لتصنيع أقراص مضغ (تفتيت خفيف) تنتشر بسهولة وسرعة في فراغ الفم ، بعد مضغ خفيف ، بدون مساعدة الماء ، وحسب الضرورة يمكن أن تحتوى على غلاف حاجب للمذاق المر للمادة الدوائية .

وتتضمن الطريقة تحضير حبيبات جافة من واحدة أو أكثر من المواد الدوائية مخلوطة مع إضافات مناسبة ونكهات وتركيبات من مادة شمعية ودهون فسفورية ٥ (BMI-60) أو مواد تحلية شديدة تشتق من نكهات الفواكه (Neohesperidine) لإخفاء المذاق ، ثم كبس الحبيبات إلى أقراص والتي يمكن تعبئتها بعد ذلك في زجاجات أو على شكل كريات صغيرة باستخدام معدات تقليدية .

طريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

- يتعلق هذا الاختراع بطريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ (سريعة الانتشار)
تحتوى على مواد دوائية تم إخفاء مذاقها للتناول عن طريق الفم بدون ماء .
تعتبر الأقراص العلاجية المستخدمة في علاج العديد من الأمراض من أفضل
أشكال الجرعة على أساس سهولة تناولها ومناسبتها للمرضى . ومن ناحية أخرى ،
يكون لغالبية الأدوية طعم أو مذاق مر ، وبالتالي يعاني الأشخاص الذين يتناولون
تلك الأدوية عن طريق الفم بعض التعب أو الألم . ولتجنب هذا الطعم المر ، فإنه
يتم بلع تلك الأدوية . وهكذا ، فإننا نكون في مواجهة مشكلتان : إخفاء المذاق المر
والتفتت أو التحلل السريع للأقراص في التجويف الفمى لتجنب صعوبة البلع .
وتتم استخدام الطرق التالية لإخفاء مذاق الأدوية، عن طريق إضافة مواد
تحلية أو نكهات ، وتغليف وحفظ الأدوية بمواد ، تكون على وجه العموم بوليمرات
قابلة للذوبان في المعدة . وأوضحت البراءة الأمريكية رقم ٥٠٧٢٠٠٢٦ ر ٥ طريقة
لعمل أقراص قابلة للمضغ لدواء تم إخفاء مذاقه ، حيث تمت عملية إخفاء المذاق عن
طريق التحبيب الدوار للمادة الفعالة مع مادة رابطة ومادة حاملة ثم تغليف الحبيبات
بيوليمر مثل خللات السليولوز ، أو بوتيرات خللات السليولوز مع بولى فينيل
بيروليدون . ومن بدائل الفن السابق (البراءة الأمريكية رقم ٥٠٨٤٢٧٨ ر ٥)
تغليف القرص المحتوى على المواد الفعالة ذات المذاق المر ببوليمرات مثل إيثيل سليولوز
وبوليمرات تساهمية من ميثا ميثاكريلات . وقد إقترحت أيضا مواد إمتصاص الأدوية
مع متراكبات السيليكات مثل سيليكات الألومنيوم والمغنسيوم وثالث سيليكات
المغنسيوم أو راتنج التبادل الأيونى . (البراءات الأمريكية رقم ٥٠٨٤٢٧٨ ر ٣ ،
٥٠٩٧٨ ر ٣١٤٠ ، ٥٠٧٧٤ ر ٤٧١١ ، ٥٠٥٦٣ ر ٢١٩٥ والبراءة الدولية رقم
٩٦/٣٩١٢٦) وأوضحت البراءة الدولية رقم ٩٦/٢٣٤٩٤ طريقة لإخفاء المذاق

عن طريق التحبيب الجاف للمادة الفعالة ومادة الإمتصاص السيليكاية وقاعدة ضعيفة مثل كربونات الكالسيوم ، والتي تعمل كعامل تحلل ثم كبس الحبيبات إلى أقراص . وأوضحت البراءة الأمريكية رق ٨٢٣ر٢٧٥ر٥ طريقة لتحضير أقراص قابلة للمضغ تحتوى على دواء له مذاق غير طيب مثل السيميتدين بواسطة التغليف مع Eudraezit E100 ، وإدخال مواد معينة ماصة للرطوبة وغير قابلة للذوبان في الماء مثل مضادات الحموضة لو/مغ كإضافات خارجية . ومن العيوب الرئيسية للطرق السابقة أن الأقراص تكون في حاجة للبلع ويتم الإنطلاق الكامل للدواء الفعال بعد حوالى ساعتين وفقا للبوليمر المستخدم .

وأوضحت البراءة اليابانية رقم ٨٩٦٦-٥٥ و ٢٦٥٢٣٤-٦٢ إضافة الليسثين (فوسفاتيديل كولين) أو سيفالين منفردا ، أو مشتركا مع الليسثين وإقترحت البراءة اليابانية رقم ١٠٨٢٥٤-٥٥ استخدام مادة إمتصاص . وأوضحت البراءة الأمريكية رقم ٩٢١ر٩٠٧ر٥ طريقة لخفض وإخفاء المذاق المر بإضافة ليبيد فوسفورى حمضى أو ليبيد فوسفورى حمضى ليزو وفى العادة تكون المواد ذات المذاق المر طاردة للماء ومن المعتقد أن التفاعلات الطاردة للماء مع مواضع الاستقبال تؤدى إلى ارتباطها . وأوضحت المقالات ،

Y . Katsuragi and coworkers [Pharm Research Vol . 12,658-662 ,1995 ; Nature , 365: 213 214 ,1993 ; Brain Research , 713 ,240 245 , 1996 ; Biochimica et Biophysica Acta , 1289 , 322 328 , 1996

[استخدام ليوبروتينات PA - L G أو PA - L A والذى يتكون من حمض فوسفاتيديك (P A) و P - لاكتوجلوئين (L G) و PA و ب- لاكتالبومين ، على الترتيب .

وتكون تلك الليوبروتينات طاردة للماء . وتخدم عكسيا إستجابة المواقع المستهدفة للمواد المرة . وأوضحت البراءة الأمريكية رقم ٩٢١ر٩٠٧ر٥ إضافة الفوسفوليبيدات الحمضية و ليزوفوسفوليبيد لإخفاء أو التقليل من المذاق المر . وقد

وجد أن هذه الطرق ، غير كافية لتعطي الإخفاء المطلوب للمذاق المر في بعض المواد الصيدلانية .

- وقد وصفت أيضا أساليب إنتاج الأقراص التي تتحلل بسرعة في تجويف الفم في عدد من المقالات . وتشتمل تلك على الأقراص فورية التحلل (WOW T A B) (علامة تجارية) لشركة Yamanouchi Pharmaceuticals company في اليابان
- ٥ والأقراص سريعة الذوبان (البراءة الدولية رقم ٩٥/٣٣٤٤٦) لشركة Proctor & Gamble Company و Jyoc (علامة تجارية) من Laboratoire Farmalyo ، وأقراص OraSolv سريعة الذوبان ومحسنة الطعم من Cima Iabs Inc. ، أقراص Flash Tab من Progra Pharm ، وأشكال الجرعة المجففة بالتجميد سريعة الذوبان في كريات صغيرة (Zydie علامة تجارية) من R P Scherrer والأقراص سريعة الذوبان من Fuisz Technologies وتستلزم جميعها عمليات تصنيع شاقة ومرهقة وبالإضافة إلى ذلك فإن تلك الأقراص تتطلب تعبئتها في عبوات خاصة .
- ويتضمن أسلوب (WOW T A B) الذي سبق ذكره (البراءات اليابانية أرقام ٦٠٠١٠١١٢ ، ٦٠٠٨٦٦٥٢ ، ٦٠٠٦١٦٦) تغليف مكون فعال ومانيتول/لاكتوز مع مالتوز ، حيث يتم أولا تحويلها بلوريا إلى حالة غير متبلرة ثم التحبيب . ويتم كبس تلك الحبيبات إلى أقراص مسامية عند قوى كبس منخفضة جدا . وعند تعريضها لرطوبة عالية ، يقوم بامتصاص الرطوبة لإعادة البلورة ، وبالتالي يتم إزالة الرطوبة المتبقية في التشكيل قبل التعبئة . وقد وجد أن الأقراص التي تم الحصول عليها ذات الصلابة ٣ ٥ ك ب تتطلب عبوات خاصة لتجنب التآكل أثناء التخزين/النقل .
- ٢٠

وتتضمن التكنولوجيا التي وصفت في براءة Proctor & Gambles الدولية ٩٥/٣٣٤٦ تكوين قالب من الدواء أولا بإذابة/إنتشار في الماء عامل لإخفاء المذاق مثل صمغ أكسانثان ، مثيل ميثاكريلات بوليمر تساهمي إلخ . وعامل فعال صيدلي مثل دفع الرطوبة ومزجها مع مادة حاملة مقبولة صيدليا (فوارة) مثل بيكربونات

الصدوديوم ثم الكبس إلى أقراص . ولا يمكن تشغيل أو تصنيع المواد الفعالة الحساسة للرطوبة والحرارة وتكون العملية مستهلكة للوقت ومكلفة .

وتعتمد تكنولوجيا الانتشار المتوهج من Cima على كبس مزيج من مواد فوارة متاحة تجاريا وأدوية مغلفة إلى أقراص لينة سهلة التفطيت . وهكذا تكون العملية معقدة وباهظة التكاليف وتحتاج إلى تحكم في البيئة المحيطة ($< 20\% \text{ م}^2 / 10\%$ رطوبة نسبية وصلابة أقراص من ١-٢ ر ك ب) وأيضا تعبئة خاصة .

وتستلزم تكنولوجيا ليوك التحفيف بالتجميد لمعلق من الدواء الإضافات إلى كريات سابقة التجهيز . ومن الواضح أن تلك التكنولوجيا غير مناسبة للعديد للمكونات الفعالة . وبالإضافة إلى ذلك تتطلب تلك التكنولوجيا معدات خاصة غالية الثمن . ١٠

وتكون تكنولوجيا Flash Tab نظام الانتشار الوميض الذى يستلزم تغليف الدواء أو العقار ببوليمر Eudragit (بوليمر تساهمى مثل ميثاكريلات) للحصول على إنطلاق سريع الدواء فى المعدة ، وتشكيل ذلك الدواء مع مادة فوارة لإنتاج قرص ووميض الانتشار . ويستخدم نظام التغليف حاليا طريقة تصنيع باستخدام مذيب غير مرغوب فيه ، وتكون تكلفة المنتج عالية . ١٥

ووصفت البراءة الأمريكية رقم ٩٢١٩٠٧٤٠٥ طريقة لخفض وإخفاء المذاق المر للمواد التى توضع فى فراغ الفم مثل الأطعمة والمشروبات والأدوية .

وتتكون الطريقة التى وصفت فى البراءة الدولية رقم ٩٤/٦٧٥٨٠ (Glaxo Group Limited) من تغليف الراتيتيدين أو ملح مناسب فى قالب من البوليمر مثل إيثيل سليولوز أو استخدام مادة شمعية مصهورة مثل شمع كارنوبا وثلاث سترات أو ثالث بالميتات جليسريل (احماض دهنية غير مشبعة أو مشبعة مستقيمة السلسلة عالية الوزن الجزيئى ، إسترات وكحولات) للحصول على حبيبات تيتيدين عديمة الطعم مع محتوى دوائى حوالى ٢٠% و/أو ، تحبيب تلك الحبيبات مع الزيليتول) ونكهة إلخ ، ثم كبسها إلى أقراص مضغ أو إنتشار فى قاعدة من أقمع ٢٠

ثالث جليسريد منصهرة وزيت ثيوبروما وتحضير قوالب تشكيل الأقراص . وفى أى من الحالتين ، تكون العملية مجهددة ومكلفة .

وما زالت هناك حاجة لعملية تشغيل سريعة وغير مكلفة لإنتاج أقراص تحتوى أدوية ، والتي تقدم لتسهيل التناول عن طريق الفم (تحلل سريع فى الفم بدون ماء) وإخفاء المذاق فى أى مكون مر . ٥

وصف عام للاختراع

ويتعلق هذا الاختراع بأقراص سريعة الانتشار ، يشار إليها أيضا بأقراص تنتشر بالمضغ ، تحتوى على المكون الفعال . ويكون للشكل المقبول صيدليا سريع الانتشار للقرص موضوع هذا الاختراع تركيب يتضمن حبيبات مضغوطة ، وتستعمل تلك الحبيبات على الدواء مع تركيبة من مادة شمعية ، ومادة تحلية و/أو عامل إخفاء المذاق ، وإضافات مقبولة صيدليا يتم اختيارها من الزيليتول ، المانيتول ، المالتودكسترين ، أماليسوربيتول ، أو تركيبة منها ، واختياريا عامل نكهة وعوامل تحليل وتفتيت ، ويتم انضغاط الحبيبات مع بعضها إلى أقراص مع مكونات حبيبات خارجية تعتبر مواد تحلل وتفتيت ، ومادة تحلية و/أو عامل إخفاء المذاق ، وإضافة مقبولة صيدليا يتم اختيارها من الزيليتول ، المانيتول ، المالتودكسترين ، أو السوربيتول ، أو تركيبة منها . ١٥

وهناك سمة أخرى لهذا الاختراع وهى طريقة لتحضير أقراص سريعة الانتشار أو تنتشر بالمضغ للتناول عن طريق الفم ، حيث تتضمن تلك الطريقة :
أ . تصنيع حبيبات ثم إخفاء طعمها :

٢٠ (١) خلط على الأقل مكون واحد فعال صيدليا مع إضافة أو أكثر مقبولة صيدليا يتم اختيارها من المجموعة التى تتكون من الزيليتول ، والمانيتول القابل للانضغاط المباشر ، والمالتودكسترين أو السوربيتول ، ومادة شمعية ، ومادة تحلية مكثفة أو عامل إخفاء الطعم اختياريا مادة محللة أو مفتتة ونكهة .

- ٢ (تحضير مخلوط الخطوة (١) للانضغاط بالتحبيب الجاف] مثلا بواسطة التكتل أو الانضغاط الأسطوانى] ، ثم الطحن والغرلة .
- ب . تصنيع أقراص تنتشر بالمضغ
- ٣ (مزج منتج الخطوة (٢) مع إضافات أخرى مقبولة صيدليا وتشمل الزيليتول ، المانيتول ، المالثودكسترين ، أو السوربيتول ويشتمل اختياريًا على نكهة ، ومادة
- ٥ تحلية /وعامل إخفاء الطعم تحلل أو تفتيت .
- ٤ (كبس المخلوط فى الخطوة (٣) إلى أقراص

الوصف التفصيلي

- ووفقا لهذا الاختراع ، فإنه توضح هنا طريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ
- ١٠ تحتوى على واحد أو أكثر من الأدوية أو المكونات والعوامل الفعالة حيث يتم انتشارها وتحللها بسهولة وسرعة بعد المضغ الخفيف عند تناولها عن طريق الفم .
- وقد وجد الآن أنه باختبار تركيبة من الإضافات شائعة الاستخدام ، مثل الزيليتول والمانيتول ، و المالثودكسترين ، أو السوربيتول ، وتحضير حبيبات جافة لها ثم مزج تلك الحبيبات مع مزيد من الإضافات فى مخلوط تحبيب خارجى فإنه يمكن
- ١٥ الحصول على قرص ينتشر بالمضغ يتحلل بسرعة فى فراغ الفم بدون ماء . وسوف يلاحظ من المشتغلين فى المجال أن نسبة الإضافات السابقة قد تتطلب تغييرها بدرجة بسيطة لكل دواء أو تركيبة الدواء .
- وتشتمل الطريقة على :
- ١ (مزج مكونات حبيبية مع بعضها حيث تشتمل دواء أو أكثر (يشار إليها أيضا
- ٢٠ بعوامل أو مكونات فعالة) منفردة أو مشتركة مع أى إضافات مناسبة مرغوب فيها ، وتركيبية من مادة شمعية وعامل لإخفاء المذاق ، والذي يمكن أن يشتمل على مادة تحلية مكثفة يفضل B M I - GO أو نيوهيسبريدين ، واختياريًا يمكن أن تشتمل على نكهات إضافية واحدة أو أكثر وعامل تحلل وتفتيت .

٢ (تحضير مخلوط حبيبات جافة بأساليب معروفة جيدا في المجال ، مثل الإنضغاط الأسطوانى أو التكتل ، والطحن والغربلة كما هو مطلوب ،

٣ (تحضير مخلوط إنضغاط بمزج الحبيبات الجافة الداخلة من الخطوة (٢) مع أى إضافات محبة خرزية كما سيتم وصفه .

٥ (٤) كبس المخلوط فى الخطوة (٣) إلى أقراص

وقد وجد أن الأقراص الناتجة لها قابلية منخفضة للتفتت بحيث يمكن تعبئتها بسهولة فى زجاجات أو كريات باستخدام معدات عادية تقليدية .

ويمكن اختياريا معالجة الجزء المطلوب من مخلوط الحبيبات الجافة حراريا (عملية انتشار حرارى TIP Ped) باتباع خطوات معروفة جيدا فى المجال ، مثل تلك التى وصفت فى البراءة الأمريكية رقم ٥٩٠٩٠٦٩٠ قبل المزج مع إضافات أخرى وكبس المزيج إلى أقراص .

وتحتوى الخطوتان ١ و ٢ السابقتان بالحبيبات التى تم إخفاء طعمها فى الدواء ، بينما ينتج عن الخطوتين ٣ و ٤ القرص الذى ينتشر بالمضغ المطلوب وفى نموذج بديل لهذا الاختراع ، يمكن بدلا من استخدام الحبيبات التى تم إخفاء طعمها الناتجة فى الخطوة ٢ ، استخدام حبيبات دوائية ثم إخفاء طعمها متاحة تجاريا مثل حبيبات البوليمر المغلفة من Eurand America أو حبيبات Descote المغلفة بكبسولات ، أو أى دواء آخر مناسب مغلف ببوليمر يتم مزجها مع الإضافات والنكهات وتكبس إلى أقراص تنتشر بالمضغ وفقا للخطوتين ٣ و ٤ .

ومن الملاحظ أن هناك العديد من الوسائل لإنتاج أدوية حبيبات داخلية تم إخفاء مذاقها للاستخدام فى مخلوط مكون الحبيبات الداخلة . وعادة تكون الحبيبات المغلفة ببوليمر أو الحبيبات المغلفة بكبسولات للمكونات الفعالة ، عبارة عن عوامل فعالة لها مذاق مر أو غير محبب . ويمكن تغليف تلك الأدوية ، على سبيل المثال مع طبقات منفصلة من البوليمر ، مثل البوليمرات التساهمية مثاكريلات إستر ،

كما ذكر في البراءة الأمريكية رقم ٣١٦٨٥٧٨٥ ر ٥ . وتشمل مواد التغليف المناسبة التي وصفت في هذا الاختراع مدى واسع من البوليمرات التساهمية مثل تلك المتاحة تحت الاسم التجارى Eudragit . ويتم تصنيع تلك البوليمرات التساهمية وتسويقها بواسطة Rohm Pharma of Darmstadt - ألمانيا .

٥ وقد لوحظ أن تلك المنتشرات البوليمرية المائية يمكن أن تحتوى على إضافات مثل ، مواد تلدين ، صبغات التلك ، وما شابه ذلك ، والتي يمكن أن تستخدم في مخلوط التحبيب الداخلى . وتستخدم تلك الإضافات ومنها مواد التلدين للمساعدة في خواص تكوين الغشاء الرقيق للغلاف البوليمرى وأيضاً التزويد بتكامل ومرونة أكثر للغلاف الرقيق . ومن أمثلة مواد التلدين التي يمكن أن تستخدم في التغليف موضوع هذا الاختراع ، ثالث إيثيل سترات ، ترباكتين ، ثالث بوتيل سترات ، أسثيل ثالث إيثيل سترات ، أسثيل ثالث بوتيل سترات ، ثانى بوتيل فثالات ، ثانى بوتيل سبياكات ، ثنيل بيروليدون وبروبيلين جليكول . ويمكن أن تكون كمية مادة التلدين الموجودة في المنتشر المائى من ٥% إلى حوالى ٣٠% من وزن البوليمرات الجافة .

١٥ ومن المناسب أن تشتمل الإضافات المستخدمة في المخلوط داخلى التحبيب في الخطوة (١) التي سبق ذكرها ولا تقتصر على الزيليتول ، المانيتول القابل للانضغاط ، المالتودكسترين أو السوربيتول ، أو تركيبة منها ، ويفضل الزيليتول . ومن ناحية أخرى ، يتطلب مخلوط التحبيب الخارجى استخدام بعض الإضافات المقبولة صيدليا ، ويمكن اختيارها من الزيليتول ، المانيتول القابل للانضغاط المباشر ، المالتودكسترين أو السوربيتول ، أو تركيبة منها ويفضل الزيليتول .

٢٠ ويتطلب هذا الاختراع في المخلوط داخلى التحبيب مكون يكون على شكل مادة شمعية ، ومكون آخر يكون إما مادة تحلية ، مثل تلك التي تشتق من نكهات الفواكه أو عامل لإخفاء الطعم مثل لبيو بروتينات وفوسفوليبيدات تشتق من ليسيثي الصويا ، والتي سيتم وصفها مرة أخرى هنا . وكما لوحظ سابقا يمكن أن يشتمل

المخلوط اختياريًا على عوامل نكهة إضافية وتحلل . ومن ناحية أخرى ، إذا استخدم المخلوط داخلى التحبيب حبيبات مغلفة بالبولىمر لعامل فعال صيدليا أو استخدام حبيبات إخفاء طعمها متاحة تجاريا ، لمكون فعال صيدليا بدلا منها فإنه من الملاحظ أن المادة الشمعية والمكون الثانى غير ضرورية ، ويمكن أن يكون وجودها اختياريًا .

٥ وتشتمل المواد الشمعية المستخدمة هنا ولا تقتصر على ، أحادى ، ثانى - أو ثالث - ك. ٣.١- استرات اليفاتية من الجليسرول ، ويفضل جليسرول بالميتوسيتيرات أو جليسريل بها نات ، الكحولات الأليفاتية (ك. ٣.١-) مستقيمة السلسلة عالية الوزن الجزيئى مثل كحول ستريلى أو كحول ستيلى ومخاليط من أحماض اليفاتية عالية الوزن الجزيئى وإسترات ، أو تركيبات منها . ويفضل ، أن تكون المادة الشمعية كحول سثريل أو كحول سثيل أو يكون جليسرول بالميتو - سثيرات أو جليسريل بهنات .

١٥ ويفضل أن تشتمل عوامل إخفاء المذاق التى يمكن أن تدخل فى التشكيلات داخلية التحبيب الليبوبروتينات وفوسفوليبيدات المشتقة من ليسثين الصويا ، مثل B M T - 60 ، منتج من ليسثين الصويا من Kao Corporation ومن ناحية أخرى تشتمل المكونات المناسبة الأخرى لإخفاء مذاق المكونات الفعالة ولا تقتصر على الشموع الطبيعية أو المخلقة مثل Compritolar Preciral (جليسريل بهانات أو جليسرول بالميتوسيتيرات من Gallefosse S . a . , France) وكحول ستيل أو شمع كرنوبا . ومن الملاحظ أن المادة الشمعية وعوامل إخفاء الطعم يمكن أن تكون نفس العوامل للاستخدام فى المخلوط الداخلى المحبب كما فى حالة استخدام الشموع الصناعية أو الطبيعية التى سبق ذكرها أو يمكن أن تكون تركيبة منها : ٢٠

ويفضل أن تشتمل عوامل التحلية للاستخدام فى التشكيلات المحببة مواد التحلية المشتقة من نكهات الفاكهة ، مثل نيوهسبيريدى دى سى من

ومن المناسب ، يمكن أن يكون المكون الثاني في المخلوط الحبيبي إما عامل من عوامل إخفاء الطعم السابق ذكرها أو مادة التحلية أو تركيبة منها ٩٠ ويفضل أن يكون المكون الثاني BMI - 60 أو نيوهسبيريدين دى سى ، أو تركيبة من هذان المنتجان .

٥ ومن المناسب ، أن تتواجد المادة الشمعية مشتركة مع BMI - 60 أو نيوهسبيريدين دى سى بمعدل من حوالى ١% إلى حوالى ٣٠% ويفضل من حوالى ٣% إلى حوالى ٢٠% من وزن التركيب . وفي المخلوط الحبيبي الداخلى إذا كان المكون الأول والثاني موجودان فإنه يفضل أن يكونا بنسبة من حوالى ٥ر- إلى حوالى ٢% و/و من وزن التشكيل . وكبديل ، سوف تتغير نسبة المادة الشمعية إلى مادة إخفاء الطعم /التحلية في تلك الأشكال من حوالى ١:٢٠ إلى حوالى ٥ : ١ (التشكيل الكلى) .

ويمكن أيضا أن تستخدم المادة الشمعية وعوامل إخفاء الطعم وعوامل التحلية التي ذكرت هنا للاستخدام في مخلوط المكونات الحبيبية الداخلية في مخلوط الحبيبات الخارجى .

١٥ وتشتمل المكونات الفعالة المناسبة التي تدخل في الأقراص التي تنتشر بالمضغ موضوع هذا الاختراع على التأثيرات العديدة المرة ، ذات الطعم غير المرغوب فيه ، للأدوية والعقاقير وتشمل ولا تقتصر على ، مضادات الهستامين يد ، مثل سيميتيدين ، رانتيتيدين ، ماموتيدين ، نيبيروتيدين ، روكساتيدين ، سلفوتيدين ، ثيوفاتيدين وزالتيدين ، والمضادات الحيوية مثل ، البنسلين ، الأمبيسيلين ، أموكسيسيلين ، وإرثروميسيسين ، والأسيتامينوفين ، الأسبرين ، الكافيين ، وديكستروميثورفان ، وثاني فيهيديرامين ، وبرومونفيرامين ، وكلوورو فينيرامين ، وثيوفيللين ، وسبيرو نولاكتسن ، و NSAIDS'S مثل إيبوبروفين ، و كيتوبروفين ، ونابروسين ، وتابوميتون ، ومثبطات ه يد ت ، مثل جرانيسترون ، أو أوندانيسيترون ، ومثبطات إعادة إمتصاص السيتراتونين مثل ، بارزكستين ،

فلوكستين ، وسيرترالين ، والفيتامينات مثل حمض الأسكوربيك ، فيتامين أ ، و
فيتامين د ، والمعادن والمواد الغذائية ، مثل كربونات الكالسيوم ، ولاكتات
الكالسيوم إلخ أو تركيبات .

ولا تقتصر العقاقير على ما سبق ولكنها أمثلة فقط للعقاقير ذات المذاق غير
المحبب التي يمكن أن تستخدم في هذا الاختراع . وبالإضافة إلى ذلك ، من النماذج
المفضلة لهذا الاختراع المركبات الأخرى مثل ، العقاقير المضادة للألتهاب غير الجسم
(NSAIDs) مثل النابروستين ، مشتقات حمض البروبيونيك . ومن المناسب أن
تشارك تلك العوامل خاصة العوامل المضادة للألتهاب مع عوامل علاجية نشطة
أخرى مثل السيترودات المختلفة ، ومضادات الهستامين ومزيلات الاحتقان ، حسب
الحاجة . ١٠

وتشتمل العوامل غير الفعالة أو الإضافات الحاملة المستخدمة اختياريًا في
المخلوط داخلي الحبيبات والمخلوط الحبيبي الخارجي ، الإضافات الحاملة المقبولة
صيدليًا مثل الزيليتول [عامل تحلية (تحلية مرتان ونصف تحلية المانيتول) مع حرارة
محلول سالبة كبيرة - ١٥٣ جى/جم] والفراكتوز ، والسوربيتول (حرارة المحلول :
١١١ - ١١١ جى/جم) ، المانيتول (حرارة المحلول : - ١٢١ جى/جم)
والمالتودكسترين . ١٥

وتشتمل عوامل النكهة للاستخدام هنا ، ولا تقتصر على ، البرتقال ، الجريب
فروت ، والتوت . وإذا لم يحتوى المخلوط الحبيبي الداخلي على مكون فعال مغلف
ببوليمر فإنه يفضل أن يشتمل المخلوط على عامل نكهة . وبالإضافة إلى ذلك ، إذا
وجد عامل النكهة في المخلوط الحبيبي الخارجي فإنه يجب أن يتواجد بنسبة ٥ر- إلى
حوالي ٣% و/و من الشكل الكلى للقرص . ٢٠

ويمكن أن يشتمل تشكيل القرص اختياريًا على مواد تحلل مناسبة (لكل من
الحبيبات الداخلية والخارجية) مثل ولا تقتصر على جليكولات نشا الصوديوم
[EXPLOtab] وبولى فينيل بيروليدون مرتبط عرضيًا [Croapowidoneb] ونشا

الذرة ، والأكاسيا ، كروسكرميلوز الصوديوم [- Ac - di - SOL] ، كربوكسى
مثيل سليولوز الصوديوم ، فيجم ، والجينات . ويفضل أن يكون عامل التحلل
جليكولات نشا الصوديوم أو نشا الذرة .

وعلى الرغم من أن مواد التحلل تكون مكون اختياري في مخلوط الحبيبات
الداخلية ، فإنه يفضل نشا الذرة أو الأكاسيد مع العقار بنسبة تحلل حوالى ٥٠ : ١
إلى ٢٠ : ١ .

وعلى الرغم من أن عامل التحلل يكون اختياريًا في المخلوط الحبيبي الخارجى ،
فإنه يفضل جليكولات نشا الصوديوم (EXPLOtab) ، كروسى كارميلوز
الصوديوم [- Ac - di - SOL] ، أو بولى فينيل بيروليدون [Croaponidone]
١٠ ويتواجد بنسبة ١-٤% وزنا من التشكيل .

ويمكن أن يحتوى التشكيل اختياريًا على مواد تزييت مناسبة (لكل من الحبيبات
الداخلية والخارجية) مثل ولا تقتصر على سترات المغنسيوم ، حمض ستيريك ،
وأملح المعدن القلوى المقبول صيدليا له ، وسترات الكالسيوم و وسترات
الصوديوم ، Cab - O - Sil والسيلويد ، وكبريتات لوريل الصوديوم ، وكلوريد
١٥ الصوديوم ، كبريتات لوريل المغنسيوم ، أو التلك . ويفضل ، أن يكون عامل التزييت
المناسب هو سترات المغنسيوم أو حمض الستريك . ويمكن أن تكون كمية عامل
التزييت الموجودة فى التشكيل الكلى من حوالى ٥ر٠ إلى حوالى ٢ر٠ وزنا من وزن
التركيب . ومن المناسب أن يتواجد عامل التزييت فى مخلوط الحبيبات الخارجية .

وبالإضافة إلى الإضافات الحاملة التى سبق ذكرها يمكن أن يحتوى التشكيل
٢٠ أيضا على مكونات لزيادة مساحة السطح مثل التلك ، الأكاسيا ، نشا الذرة ، ثالث
سيليكات المغنسيوم أو سيليكات ألومنيوم مغنسيوم . ومن المناسب أن تتواجد المواد
عالية مساحة السطح عند مستوى من حوالى ١% إلى حوالى ١٠% وزنا من
التركيب ، ويفضل من حوالى ٢% إلى حوالى ٦% وزنا من وزن التركيب .

ويمكن أن يشتمل التشكيل أيضا على عوامل تلوين أو صبغات ، مثل FD&C أو D & C ألوان وصبغات مجازة وأكسيد الحديد وثاني أكسيد التيتانيوم . ويمكن أن تتراوح نسبة الصيغة الموجودة من حوالى ٠.١% إلى حوالى ٢.٠% من وزن التركيب .

٥ ويمكن أن يشتمل التشكيل أيضا على مواد تزييت مناسبة في مخاليط الحبيبات الداخلية والخارجية ، مثل ولا تقتصر على سترات المغنسيوم أو حمض سيتريك . ومن المناسب أن يتواجد عامل التزييت في مخلوط الحبيبات الخارجية .

ويمكن أيضا استخدام إضافات أو مخففات أخرى مقبولة صيدليا ، حسب الحاجة ، في كل من المخلوط داخلي أو خارجي الحبيبات . وتشمل الإضافات الخاملة المناسبة التي يمكن أن تستخدم على سبيل المثال ، مواد مالئة ، مواد ربط ، مواد تزييت ، مواد تساعد على الكبس ، والانضغاط وعوامل ترطيب . ولتحقيق مزيد من الراحة والملائمة للمريض ، يمكن أن يشتمل التشكيل أيضا على مواد تحلية مثل الاسبارتام ، وسيكلامات الصوديوم ، وسكهارينات الصوديوم ونكهات مثل تلك التي سبق وصفها .

١٥ ويقدم هذا الاختراع طريقة لتصنيع أقراص تنتشر بالمضغ تكون قادرة على التشغيل السريع ، ومناسبة إقتصاديا وتكون مناسبة على وجه الخصوص للأدوية الحساسة للرطوبة والحرارة .

وهناك سمة أو ميزة أخرى لهذا الاختراع بالمقارنة بالاساليب التكنولوجية الأخرى السريعة الانتشار ، وهي أنه لا تكون هناك حاجة لمعدات تصنيع وتعبئة لتصنيع تلك الأقراص .

ومن المناسب أن تشتمل الأقراص موضوع هذا الاختراع

أ (١-٦٠ جزء من دواء أو مادة فعالة واحدة على الأقل

ب (١٠-٩٠ جزء ويفضل ١٥-٨٥ جزء من الزيليتول

جـ) ٠.٥ - ٢.٠ جزء ويفضل ١-٢ جزء من من مادة شمعية مثل جليسريل بهنات (Compritol) ، أو جليسريل بالميتوسيترات (Preciral) ،
د) إختياريا ٥-٧ إلى ٧ أجزاء ويفضل أكثر ١٠.١ - ٢٠.٤ أجزاء من مادة
تحلية/إخفاء طعم مثل Neohesperidin أو BMI-60 (يعتمد المدى الفعلى على
٥ مدى مرارة طعم الدواء) .

ويتغير محتوى الزيليتول فى التشكيلات على أساس الدواء نفسه على سبيل
المثال ، جزء واحد هيدروكلوريد جرانيسترون إلى ٩٠ جزء من الزيليتول ويفضل
إلى ٤٠-٧٠ جزء من الزيليتول ، على أساس الجرعة المطلوبة ، وجزء واحد من
هيدروكلوريد باروكستين إلى ١٥ جزء من الزيليتول ، ويفضل ٤-١٠ أجزاء من
الزيليتول ، وجزء واحد من أسيتامينوفين إلى ٦ أجزاء من الزيليتول ، ويفضل ٢-٤
أجزاء زيليتول ، وجزء واحد إيبوبروفين إلى ٦ أجزاء زيليتول ، ويفضل ٢-٤
أجزاء من الزيليتول ، وجزء واحد من سيميتيدين قاعدة حرة إلى ٦ أجزاء من
الزيليتول ، ويفضل ٢-٤ أجزاء من الزيليتول ، و ٥ أجزاء من كربونات الكالسيوم
إلى جزء واحد من الزيليتول ، ويفضل ٢ جزء من كربونات الكالسيوم إلى ٣-٢
١٥ جزء من الزيليتول ، للوزن الكلى للتشكيل . ويفضل أن تكون الأجزاء نسب تحدد
بالنسب المئوية الوزنية من التشكيل الكلى .

ويتم مزج الدواء ، والمادة الشمعية وعامل التحلية وإخفاء الطعم معاً مع
إضافات خاملة أخرى مناسبة ، ويفضل إنضغاطها باسطوانات وتطحن ، لإنتاج
حببيات ويسمى هذا المخلوط أيضاً بالمكون الحبيبي الداخلى . ويتم بعد ذلك مزج
٢٠ تلك المكونات الحبيبية الداخلية ، أو الحبيبات المغلفة فى كبسولات المتاحة تجارياً
للدواء ، مع مزيد من الإضافات وتشمل الزيليتول ، ونكهات وعوامل تزييت (يشار
إليها هنا أيضاً بمكون حبيبي خارجي) ويضغط إلى أقراص سريعة الانتشار .

- وتتغير نسبة حبيبات الدواء التي تم إخفاء طعمها إلى الزيليتول في المكون الحبيبي الخارجي لشكل القرص من حوالى ١ : ١٠ إلى ٣ : ١ ، ويفضل من حوالى ١ : ٥ إلى ٢ : ١ ، على أساس قوة شكل الجرعة و/أو مدى مرارة طعم الدواء .
- وتتغير نسبة الدواء إلى الزيليتول ، إن وجد في المكون الحبيبي الداخلى في شكل القرص من حوالى ١ : ٣٠ إلى ١ : ١٠ ، ويفضل من حوالى ١ : ٢٠ إلى ٣ : ٥ على أساس قوة شكل الجرعة و/أو مدى مرارة طعم الدواء .
- وتتغير نسبة الدواء إلى المادة الشمعية (إن وجدت) في التركيب داخلى الحبيبات من حوالى ١ : ١٠ إلى ١ : ٣٠ ويفضل من حوالى ١ : ٥ إلى ١ : ٢٠ ، على أساس الجرعة ومرارة الدواء . وتتغير نسبة الحبيبات التي تم إخفاء طعمها (الخطوة ١ و ٢) الى الزيليتول في مخلوط الحبيبات الخارجية من حوالى ١ : ١٠ الى ٣ : ١ ، ويفضل من حوالى ٤ : ١ الى ١ : ١ .
- وهناك سمة أخرى لهذا الاختراع وهى التشكيل الحديد للقرص الصيدلى السريع الانتشار للتناول عن طريق الفم حيث يكون لذلك القرص تركيب يتضمن حبيبات مضغوطة ويتم إنضغاط التى تشتمل على دواء مع تركيبة من مادة شمعية وعامل (إخفاء الطعم ، واختياريا مع مادة تحلية و/أو نكهة واختياريا مع مادة إضافية يتم اختيارها من المجموعة التى تتكون من الزيليتول ، المانيتول ، المالتودكسترين / أو السوربينول ، أو تركيبة منها ، ويتم إنضغاط الحبيبات معا إلى شكل قرص مع مكونات حبيبات خارجية تكون عبارة عن مواد تحلل مواد تحلية و/أو عامل إخفاء الطعم وإضافة مقبولة صيدليا يتم اختيارها من الزيليتول ، المانيتول ، المالتودكسترين / أو السوربينول ، أو تركيبة منها .
- ويفضل أن يكون الدواء فى القرص الذى سبق ذكره مسكن ، مضاد للقيء ، مضاد للحموضة ، ومضاد للإلتهاب ، وعلاج للإلتهاب المفاصل ، ومكمل للكالسيوم فى الجسم ، ومضاد للهستامين ، مزيل للإحتقان ، أو مخاليط منها .

ويفضل ، أن تشتمل حبيبات القرص أيضا على إضافات داخلية الحبيبات مقبولة صيدليا مثل الزيليتول ، وإضافة خارجية الحبيبات مثل الزيليتول .
ويفضل أن تشتمل الحبيبات على مادة تحلية تشتق من نكهات الفواكه أو عوامل إخفاء النكهة من ليبيروثين أو فوسفوليبيدات حامضية تشتق من ليسثين الصويا . ٥

ويفضل أكثر أن يشتق فوسفوليبيد من منتج مجزأ يشتق من ليسثين الصويا .
ويفضل أن تشتمل المادة الشمعية في الحبيبات على شمع طبيعي أو صناعي أو أحادي ثنائي أو ثلاثي ك. ١-٣. إستر اليفاتي للجليسرول ، مثل جليسرول بالميتو سترات أو جليسريل بهانات . أو يمكن أن تشتمل المادة الشمعية على كحول أليفاتي على الوزن الجزيئي (ك. ١٠ ك. ٣) مستقيم السلسلة ، أو مخاليط من أحماض اليفاتية عالية الوزن الجزيئي وإسترات ، مثل كحول ستريلي أو كحول ستيلي . ١٠

ويفضل ، أن تتواجد المادة الشمعية مشتركة مع BMI-60 أو Neohesperidine D C بمعدل من حوالي ١% إلى ٣٠% ويفضل من حوالي ٣% إلى ٢٠% وزنا من وزن التركيب . ١٥

ويمكن أن تشتمل الحبيبات أيضا على مادة لها مساحة سطح كبيرة مثل الأكاسيا أو نشا الذرة ، أو تركيبة منهما بمعدل من حوالي ١% إلى حوالي ١٠% في مكون الحبيبات الخارجى للتشكيل ، ويفضل عندما تكون المادة كبيرة مساحة السطح هي الأكاسيا .

ويمكن أن تشتمل الحبيبات أيضا على عامل نكهة ، أو يمكن أن تتضمن مكونات الحبيبات الخارجية عامل نكهة ، أو تركيبة منها . ٢٠
وفي عملية تصنيع الأقراص يفضل ، أن تعرض الحبيبات إختياريا إلى معالجة حرارية قبل كبسها أو إنضغاطها مع مكونات الحبيبات الخارجية .
أمثلة لتشكيلات الأقراص التى تنتشر بالمضغ

وتوضح أمثلة تشكيلات الأقراص التي تنتشر بالمضغ في الأجزاء التالية. ولا يقتصر هذا الاختراع على تلك الأمثلة .

مثال ١

تم مزج ٨ جم من جرانيسترون . يد كل مع ٦٨ جم من الزيليتول و ٤ جم من Neohesperidin و ٨ جم من Compritol (جليسريل بهانات) وطحن المزيج باستخدام ساققة دقيقة . وتم تحضير تشكيل الحبيبات الجاف التالي بواسطة مزج :

مكونات مخلوط حبيبات داخلي	و/و%
زيج جرانيسترون مطحون	١١ر٢
الزيليتول	٧١ر-
١٠ مالتودكسترين	١٥ر-
عامل نكهة	١ر-
أسبارتام (عامل تحلية)	٢ر-
Compritol (جليسريل بهانات)	١ر٦

وتم إنضغاط ذلك المزيج ، وطحنه وغربلته لإنتاج حبيبات لها حجم ٣٠ ٨٠ فتحة شبكية . وتم تحضير المخلوط المنضغط وكبس الأقراص ١ ر جم (جرانيسترون قاعدة حجرة) ، وأقراص وزن ١٠٠ مجم وصلابة ١-٢ ك ب :

المكونات	و/و%
الحبيبات التي غربلتها	٢٠ر-
الزيليتول	٦٤ر٦
٢٠ مالتودكسترين	١٠ر-
جليكولات نشا الصوديوم	٣ر-
عامل النكهة	٥ر-

أسبارتام	٣-ر
Compritole	٦-ر
إجمالي	١٠٠

٥ وقد وجد أن الأقراص التي تم إنتاجها بهذه الطريقة تنتشر بسهولة في الفم مع إحساس بالبرودة بعد مضغ خفيف . وتتطابق تلك الأقراص مع متطلبات تجانس المحتويات USP وأيضا تبدو قابلة ممتازة للتفتت (٣-ر % ف ٣ دقائق ، أو ٧٥ لفة) ولا تتطلب عبوات خاصة للنقل والتوزيع .

مثال ٢

١٠	تحضير مزيج الإنضغاط الأسطوانى التالى :
	<u>مكونات مخلوط الحبيبات الداخلة</u>
و/و %	باروكستين يد كل
٥٠-ر	زيليتول
٥١-ر	عامل نكهة
١-ر	١٥ B M I-60 (فوسفو ليبيد)
٥١-ر	أسبارتام
٥٢-ر	Preasol (جليسيرول بالميتوستيرات)
١٠٠-ر	إجمالي

٢٠ وتم إنضغاط المزيج أسطوانيا ، وطحنه وغربلته لإنتاج حبيبات ٣٠ ٨٠ فتحة شبكية وعولج حراريا عند ٤٥ ٤٨ م° . وتم تحضير المخلوط المنضغط التالى وتم كبسه إلى أقراص ٣٠ حجم قوية تنتشر بالمضغ وزن ٢٠٠ حجم :

المكون	و/و %
الحبيبات المعالجة	١٨٣

٣٩١	الزلييتول
١٣٨	رذاذ المانيتول المجفف
٥-	أكاسيا
١-	عامل نكهة
١-	B M I-60 ٥
١-	أسبارتام
١-	Preasol
١٠٠-	إجمالي

١٠ وتنتشر تلك الأقراص التي تم إخفاء طعمها السابقة بسرعة في الفم مع إحساس البرودة بعد مضغ خفيف ولا تحتاج الأقراص التي لها صلابة ١-٤ ك ب وقابلية تفتت مقبولة لتعبئة خاصة للنقل .

مثال ٣

تحضير مزيج الإنضغاط الأسطوانى التالى :

١٥	مكونات مخلوط الحبيبات الداخلى	و/و %
	أستامنيوفين	٦٠ر-
	زلييتول	١١٥
	عامل نكهة	١ر-
	B M I-60	١٥
٢٠	أسبارتام	١ر-
	بريسيرول	٢٥ر-
	إجمالي	١٠٠ر-

تم إنضغاط المزيج أسطوانيا ، وطحنه وغربلته لإنتاج حبيبات ٤٠-٨٠ فتحة شبكية ومعالجتها حراريا عند ٤٥-٤٨ م° لمدة ١٥ ق ٠ وتم تحضير مخلوط الإنضغاط التالى وتم كبسه إلى أقراص قوية تنتشر بالمضغ ٨٠ مجم وزن ٣٥٠ مجم :

المكون	و/و%
٥ الحبيبات المعالجة	٣٨ر١
الزلييتول	٣٩ر١
رذاذ المانيتول المجفف	١٢ر-
نشا الذرة	٥ر-
AC - Di - Sol (كروسكاريلوز الصوديوم)	١ر٨
١٠ عامل نكهة	١ر-
B M I-60	١ر-
أسبارتام	١ر-
Preasol	١ر-
١٥ إجمالى	١٠٠ر-

وتنتشر هذه الأقراص التى تم تحضيرها وإخفاء طعمها بسرعة فى الفم مع إحساس بالبرودة ، بعد مضغ خفيف ٠ وكان لتلك الأقراص صلابة ١-٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتت (٠٤ ر % فى ٣ دقائق) ولا تتطلب تعبئة خاصة للنقل ٠

مثال ٤

٢٠ تم وزن المكونات وغربلة الإضافات ، وتحضير مخلوط الإنضغاط التالى للإنضغاط الأسطوانى :

مكونات مخلوط الحبيبات الداخلية	و/و%
سيميتدين قاعدة حرة	٥٥ر-
الزلييتول	١٤ر٥

٢ر-	نكهة البرتقال	
٢ر-	B M I-60	
٢٥ر-	Preasol	
-ر٥	أسبارتام	
١ر-	نكهة النعناع الفلفلى	٥
١٠٠ر-	إجمالى	

تم وزن المكونات وغريلة الإضافات وتحضير مخلوط الإنضغاط التالى ثم كبس مخلوط الحبيبات الداخلى مع مخلوط الحبيبات الخارجى المنضغطة) إلى أقراص سيميتيدىن قوية ٢٠٠ مجم تنتشر بالمضغ وزن ٧٥٠ مجم .

<u>و/و%</u>	<u>مكونات حبيبات خارجى</u>	
٤٨ر٥	حبيبات تم غربلتها	
٣١ر٨	الزلييتول	
٩ر١	منيتول S D	
١ر-	B M I-60	١٥
٥ر-	نشا الذرة	
١ر٨	AC - Di - Sol	
-ر٥	أسبارتام	
١ر-	نكهة نعناية فلفلية	
-ر٨	ComPritol	٢٠
١٠٠ر-	إجمالى	

وتنتشر الأقراص السابقة التي تم إخفاء طعمها بسرعة في الفم مع إحساس بالبرودة ، بعد مضغ خفيف . ويكون للأقراص صلابة ٢ - ٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتيت (٥٠ - % في ٣ ق) ولا تتطلب تعبئة خاصة للنقل .

مثال ٥

٥ تم وزن المكونات ، وغرلة الإضافات ، وتحضير مخلوط الإنضغاط التالي

وكبسها إلى أقراص أسيتامينوفين ٢٥٠ مجم قوية تنتشر بالمضغ وزن ٨٠٠ مجم :

مكونات مخلوط الحبيبات الداخلي	و/و %
حبيبات Descote	٥٢ر١
الزيليتول	٢٦ر-
١٠ منيتول S D	١٢ر١
B M I-60	٢ر-
نشا الذرة	٣ر-
AC - Di - Sol	١ر٨
أسبارتام	٥ر-
١٥ عامل نكهة	١ر٧
ComPritol	٨ر-

إجمالي ١٠٠ر-

* Descote تم إخفاء طعمه ٦٠% حبيبات أسيتامينوفين مصنعة بواسطة Particle

٢٠ Dgnamice, St . Jouis MO63144 وتنتشر هذه الأقراص الناتجة والتي تم إخفاء

طعمها بسرعة في الفم مع إحساس بالبرودة بعد مضغ خفيف وكان للأقراص صلابة

٢-٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتيت (٥٠ . % في ٣ ق) ، ولا تتطلب تعبئة خاصة

للتنقل .

مثال ٦

تم وزن المكونات ، وغرلة الإضافات ، وتحضير مخلوط الإنضغاط التالى
للإنضغاط الأسطوانى :

<u>مكونات مخلوط الحبيبات الداخلى</u>	<u>و/و%</u>
٥ كربونات الكالسيوم	٧٠ر-
الزلييتول	١٦ر-
Precirol	١٠ر-
B M I-60	١ر٥
Asportam	١ر-
١٠ عوامل نكهة	١ر٥
إجمالى	١٠٠ر-

تم إنضغاط المزيج أسطوانيا وطحنه وغرلته لإنتاج حبيبات ٣٠-٨٠ فتحة
شبكة ٥٠. وتم تحضير المخلوط المنضغط التالى وتم كبسه إلى أقراص قوية ٥٠٠ مجم
١٥ تنتشر بالمضغ وزن ١ر١ جم :

<u>المكون</u>	<u>و/و%</u>
حبيبات تم غرلتها	٦٤ر٩
الزلييتول	١٦ر٢
منيتول S D	٩ر١
B M I-60	٥ر-
نشا الذرة	٣ر-
AC - Di - Sol	١ر٨
أسبارتام	٥ر-

عامل نكهة	١٧ر
ComPritol	٨ر-

إجمالي	١٠٠ر-

٥ وتنشر الأقراص الناتجة التي تم إخفاء طعمها بسرعة في الفم مع إحساس بالبرودة بعد مضغ خفيف . ويكون للأقراص صلابة ٢ - ٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتت (٥٠ ٪ في ٣ ق) ولا تتطلب تعبئة خاصة للنقل .

مثال ٧

١٠ في مثال لنموذج بديل باستخدام حبيبات تم إخفاء طعمها مسبقا تم تحضير المثال التالي . وتم وزن المكونات وغرلة الإضافات وتحضير مخلوط الانضغاط التلي ثم كبسه إلى أقراص إيوبروفين ٢٥٠ مجم قوية تنتشر بالمضغ وزن ١٠ جم :

المكونات	و/و %
حبيبات سيميتيدين *	٣٥٧ر
الزلييتول	٢٠٤ر
١٥ منيتول S D	٥١١ر
B M I-60	٢ر-
نشا الذرة	٥ر-
AC - Di - Sol	٨١ر
أسبارتام	١ر-
٢٠ عامل نكهة	٢ر-
ComPritol	٨ر-

إجمالي	١٠٠ر-

Microcap* تم إخفاء طعمه ٦٠% حبيبات سيميتيدين مصنعة بواسطة
Evsand American , Vandalia

وتنتشر الأقراص التي تم إخفاء طعمها بسرعة في الفم مع إحساس بالبرودة بعد
مضغ خفيف . ولا تتطلب الأقراص ذات الصلابة ٢-٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتت
٥ تعبئة خاصة للنقل .

مثال ٨

تم تحضير التشكيل التالي باستخدام ضاغط أسطوانى

مكونات مخلوط الحبيبات الداخلة	و/و%
باروكستين يد كل	٨٠ر-
١٠ زيليتول	١١ر-
عامل نكهة	٢ر-
B M I-60 (فوسفو-ليبيد)	٢ر-
أسبارتام	١ر-
Preasol (جليسيرول بالميتوستيرات)	٤ر-
١٥	
إجمالى	١٠٠ر-

تم إنضغاط المزيج أسطوانيا ، وطحنه وغربلته لإنتاج حبيبات ٣٠ ٨٠ فتحة
شبكة ٠ وتم تغليف تلك الحبيبات المغرلة في جهاز تحبيب مائع المهد /جهاز تغليف
الجسيمات مع محلول من بوليمر Eudsagit , E100 مذاب في مخلوط من كحول
٢٠ إيثيلي والماء النقى ٠ وتم تحضير مخلوط الإنضغاط التالى وكبس إلى أقراص ٣٠ مجم
قوية تنتشر بالمضغ وزن ١٢٥ مجم :

المكونات	و/و%
الحبيبات المعالجة	٣٨ر١
الزلييتول	٣٩ر١
رذاذ منيتول مجفف	١٣ر٨
٥ أكاسيا	٥ر-
عامل نكهة	١ر-
B M I-60	١ر-
أسبارتام	١ر-
ComPritol	١ر-
١٠	
إجمالي	١٠٠ر-

وتنتشر الأقراص الناتجة التي تم إخفاء طعمها بسرعة في الفم مع إحساس بالبرودة ، بعد مضغ خفيف . وكان للأقراص قوة ١-٣ ك ب وقابلية مقبولة للتفتيت ولا تتطلب تعبئة خاصة للنقل .

- ١٥ ويتم هنا ذكر جميع المنشورات مثل البراءات وطلبات البراءة كمراجع . ويوضح الوصف السابق كاملا الاختراع ويشمل النماذج المفضلة له . وتقع التعديلات والتغييرات في النماذج المفضلة في إطار هذا الوصف والعناصر التالية . وبدون مزيد من الإيضاح ، فإنه من المعتقد أن المشتغلين في المجال يمكنهم استخدام الوصف السابق واستخدام هذا الاختراع إلى أقصى مدى . وبالتالي ، تكون الأمثلة المذكورة بغرض الإيضاح ولا يقتصر عليها الاختراع وتحمي النماذج المفضلة ٢٠ للاختراع والتي يتمتع فيها المخترعون بحق إستثنائي كما سيتم ذكره .

عناصر الحماية

- ١ - طريقة لتحضير أقراص سريعة الانتشار للتناول عن طريق الفم حيث
- ٢ تتضمن تلك الطريقة :
- ٣ (١) خلط معا مكونات مخلوط داخلي تشتمل على الأقل مكون واحد فعال
- ٤ صيدليا مع إضافة أو أكثر مقبولة صيدليا يتم اختيارها من المجموعة التي
- ٥ تتكون من الزيليتول ، والمانيتول القابل للانضغاط المباشر ، والمالتودكسترين
- ٦ أو السوربيتول ، ومادة شمعية ، ومادة تحلية مكثفة أو عامل إخفاء الطعم
- ٧ اختياريًا مادة محللة أو مفتتة ونكهة .
- ٨ (٢) تحضير مخلوط الخطوة (١) للانضغاط بالتحبيب الجاف [مثلا بواسطة
- ٩ التكتل أو الانضغاط الأسطواني] ، ثم الطحن والغرلة .
- ١٠ ب . تصنيع أقراص تنتشر بالمضغ
- ١١ (٣) مزج منتج الخطوة (٢) مع مكون حبيبات خارجي يشتمل على
- ١٢ إضافات أخرى مقبولة صيدليا وتشمل الزيليتول ، المانيتول ، المالتودكسترين
- ١٣ ، أو السوربيتول أو تركيبة منها ويشتمل اختياريًا على نكهة ، ومادة تحلية
- ١٤ /وعامل إخفاء الطعم تحلل أو تفتيت .
- ١٥ (٤) الكبس إلى أقراص

- ١ - ٢ الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث تكون الإضافة داخلية الحبيبات المقبولة
- ٢ صيدليا هي الزيليتول .

- ١ - ٣ الطريقة وفقا للعنصر ١ أو ٢ حيث تكون إضافة الحبيبات الخارجية هي
- ٢ الزيليتول .

- ١ ٤- الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث يكون الدواء مضاد للإكتئاب ، أو مسكن
- ٢ أو مضاد للحموضة ، أو مضاد للقيء أو مضاد للإلتهاب ، أو لعلاج ألتهاب
- ٣ المفاصل ، أو مزيل للإحتقان ، أو مثبط لإعادة إمتصاص الثيراتونين ، أو
- ٤ مثبط 5HT₄ ، أو مخلوط منها .

- ١ ٥- الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث تشتق مادة تحلية المخلوط الداخلى من
- ٢ نكهات الفواكه .

- ١ ٦ - الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث يكون المكون الحبيبات الداخلية هو عامل
- ٢ لإخفاء الطعم من ليوبروتين أو فوسفوليبيدات الحمضى المشتق من ليسيتين
- ٣ الصويا .

- ١ ٧ - الطريقة وفقا للعنصر ٦ حيث يشتق الفوسفوليبيد من منتج مجزأ يشتق
- ٢ من ليسيتين الصويا .

- ١ ٨ - الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث تتضمن المادة الشمعية شمع طبيعى أو
- ٢ صناعى ، أو أحادى - ، ثانى - ، أو ثالث ك. ١. ك. ٣. إستر إلفاتى
- ٣ للجليسيرول .

- ١ ٩- الطريقة وفقا للعنصر ٨ حيث تكون المادة الشمعية سترات جليسرول
- ٢ بالميتو أو جليسريل بهانات .

- ١ ١٠- الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث تشتمل المادة الشمعية على كحول
- ٢ إلفاتى مستقيم السلسلة على الوزن الجزيئى أو مخاليط من الأحماض عالية

- ٣ الوزن الجزئى وإسترات .
- ١ ١١- الطريقة وفقا للعنصر ٩ حيث تكون المادة الشمعية كحول ستيرلى أو
- ٢ كحول ستيلى
- ١ ١٢- الطريقة وفقا لأى من العناصر ١ أو ٧ إلى ١١ حيث تكون المادة
- ٢ الشمعية فى تركيبة مع MI-60 B أو Naolespesidine D C وتتواجد
- ٣ بمعدل من حوالى ١% إلى حوالى ٣٠% ويفضل من حوالى ٣% إلى حوالى
- ٤ ٢٠% من وزن التركيب .
- ١ ١٣- الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث تتعرض الحبيبات الداخلية الجافة إلى
- ٢ معالجة حرارية قبل الخلط مع المكونات التحبيب الخارجى .
- ١ ١٤- الطريقة وفقا للعنصر ١ أو ١٣ حيث يتم مزج الحبيبات الداخلية
- ٢ الجافة مع الزيليتول كإضافة حبيبات خارجية ثم تكبس إلى أقراص سريعة
- ٣ الانتشار .
- ١ ١٥- الطريقة وفقا للعنصر ١٤ حيث يتم مزج الحبيبات الجافة إختياريا مع
- ٢ مادة لها مساحة سطح كبيرة تتضمن الأكاسيا أو نشا الذرة ، أو تركيبة منها
- ٣ بمعدلات من حوالى ١% إلى حوالى ١٠% .
- ١ ١٦- الطريقة وفقا للعنصر ١٥ حيث تتواجد المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة وتشمل الأكاسيا أو نشا الذرة أو تركيبة منها بمعدل ٢% إلى حوالى
- ٣ ٦% وزنا من وزن التركيب .

- ١ ١٧ - الطريقة وفقا للعنصر ١٦ حيث تتواجد المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة في مخلوط الحبيبات الخارجى .
- ١ ١٨ - الطريقة وفقا للعنصر لأى من العناصر ١٥ إلى ١٧ حيث تكون المدة
- ٢ ذات السطح الكبيرة هى الأكاسيا .
- ١ ١٩ - الطريقة وفقا للعنصر ١٥ حيث تكون المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة هى نشا الذرة وتوجد في مخلوط الحبيبات الداخلى بمعدل من حوالى
- ٣ ١% إلى حوالى ١٠% وزنا من الوزن الكلى للتركيب .
- ١ ٢٠ - الطريقة وفقا للعنصر ١٥ حيث تكون المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة هى سيليكات ألومنيوم مغنسيوم أو ثالث سيليكات وتوجد بمعدل من
- ٣ ١% إلى حوالى ٤% من وزن التركيب .
- ١ ٢١ - الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث يشتمل المكون الحبيبي الداخلى على
- ٢ عامل نكهة .
- ١ ٢٢ - الطريقة وفقا للعنصر ١ حيث يشتمل المكون الحبيبي الخارجى على
- ٢ عامل نكهة .
- ١ ٢٣ - طريقة لتحضير أقراص سريعة الإنتشار للتناول عن طريق الفم تتضمن
- ٢ (١ خلط مكونات الحبيبات الداخلية معا وتشمل على الأقل مكون فعال
- ٣ صيدلى مغلف بكبسولات ، وإختياريا واحدة أو أكثر من الإضافات الخاملة

- ٤ المقبولة صيدليا ومادة شمعية ومادة تحلية مكثفة أو عامل إخفاء الطعم ومادة
٥ تحلل أو تفتيت .
- ٦ (٢) تحضير مخلوط الخطوة (١) للانضغاط بالتحبيب الجاف [مثلا بواسطة
٧ التكتل أو الانضغاط الأسطواني] ، ثم الطحن والغربلة .
- ٨ ب . تصنيع أقراص تنتشر بالمضغ
- ٩ (٣) مزج منتج الخطوة (٢) مع مكون حبيبات خارجي يشتمل على
١٠ إضافات أخرى مقبولة صيدليا وتشمل الزيليتول ، المانيتول ، المالثودكستريين
١١ ، أو السوربيتول أو تركيبة منها ويشتمل اختياريًا على نكهة ، ومادة تحلية
١٢ /وعامل إخفاء الطعم تحلل أو تفتيت .
- ١٣ (٤) الكبس إلى أقراص
- ١ ٢٤- الطريقة وفقا للعنصر ٢٣ حيث يتم تغليف المكونات الفعالة الكبسولية
٢ ببوليمر قابل للذوبان والبلع وإطلاق الدواء في المعدة .
- ١ ٢٥- الطريقة وفقا للعنصر ٢٤ حيث يكون المكون الفعال هو حمض
٢ بروبيونيك INSAID أو مضادات مستقبل يد٣ أو مثبط إندفاع البروتون .
- ١ ٢٦- الطريقة وفقا لأي من العناصر ٢٣ إلى ٢٥ حيث تكون الإضافة في
٢ الحبيبات الخارجية المقبولة صيدليا هي الزيليتول .
- ١ ٢٧- الطريقة وفقا لأي من العناصر ٢٣ إلى ٢٦ حيث يشتمل المخلوط على
٢ عامل إخفاء الطعم من ليو بروتين أو فوسفوليبيدات حمضية تشترك من
٣ ليسثين الصويا .

- ١ ٢٨- الطريقة وفقا للعنصر ٢٧ حيث يشتق الفوسفوليبيد من منتج مجزأ يشتق
- ٢ من ليسثين الصويا .
- ١ ٢٩- الطريقة وفقا للعنصر ٢٦ حيث يشتمل المخلوط على BMI - 60 .
- ١ ٣٠- تشكيل قرص صيدلى سريع الانتشار له تركيب يتضمن حبيبات
- ٢ مضغوطة ، وتتضمن الحبيبات على دواء مع تركيبة من مادة شمعية وعامل
- ٣ لإخفاء الطعم أو مادة تحلية مكثفة ، وإختياريا مع عامل نكهة ، وإضافة
- ٤ مقبولة صيدليا يتم إختيارها من الزيليتول ، المانيتول ، الماتالودكسترين ، أو
- ٥ السوربيتول ، أو تركيبة منها ، ويتم إنضغاط الحبيبات معا على شكل قرص
- ٦ مع المكونات الحبيبية الخارجية والتي تكون مادة تحلل وتفتت، ومادة تحلية
- ٧ و/أو عامل لإخفاء الطعم أو إضافة مقبولة صيدليا يتم إختيارها من الزيلول ،
- ٨ المانيتول ، الماتالودكسترين ، أ، السوربيتول ، أو تركيبة منها
- ١ ٣١- تشكيل القرص كما فى العنصر ٣٠ حيث يكون الدوار مضاد
- ٢ للإكتئاب ، أو مسكن ، أو مضاد للحموضة ، أو مضاد للقيء أو مضاد
- ٣ للإلتهاب ، أو لعلاج ألتهاب المفاصل ، أو مزيل للإحتقان ، أو مثبط لإعادة
- ٤ إمتصاص الثيراتونين ، أو مثبط 5HT₄ ، أو مخلوط منها .
- ١ ٣٢- القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث تشتمل الحبيبات أيضا على إضافة
- ٢ داخلية مقبولة صيدليا وهى الزيليتول .

- | | |
|---|--|
| ١ | ٣٣- القرص وفقا لأى من العناصر ٣٠ إلى ٣٢ حيث تكون إضافة الحبيبات |
| ٢ | الخارجية هى الزيليتول . |
| ١ | ٣٤- القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث تكون مادة التحلية مشتقة من نكهات |
| ٢ | الفاكهة . |
| ١ | ٣٥ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث يكون المكون الحبيبي هو عامل إخفاء |
| ٢ | الطعم من ليبو بروتين أو فوسفوليبيدات حمضية تشتق من ليسثين الصويا . |
| ١ | ٣٦ - القرص وفقا للعنصر ٣٥ حيث يشتق الفوسفوليبيد من منتج مجزأ |
| ٢ | يشتق من ليسثين الصويا . |
| ١ | ٣٧ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث تتضمن المادة الشمعية شمع طبيعى أو |
| ٢ | صناعى ، أو أحادى - ، ثانى أو ثالث ك.١ ك.٣ إستر اليفاتى جليسرول |
| ١ | ٣٨ - القرص وفقا للعنصر ٣٧ حيث تكون المادة الشمعية جليسرول بلميتو |
| ٢ | سيترات أو جليسريل بهنات . |
| ١ | ٣٩ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث تتضمن المادة الشمعية كحول اليفاتى |
| ٢ | على الوزن الجزيئى (ك.١ ك.٣) مستقيم السلسلة ، أو مخاليط من |
| ٣ | أحماض اليفاتى وإسترات عالية الوزن الجزيئى . |
| ١ | ٤٠ - القرص وفقا للعنصر ٣٩ حيث تكون المادة الشمعية هى كحول |
| ٢ | سيتريلى أو كحول ستيلي . |

- ١ ٤١ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث تكون المادة الشـمعية مشتركة
- ٢ مع B M I - 60 أو Neoheepudine D C وتتواجد بمعدل من حوالى ١%
- ٣ إلى حوالى ٣٠% ، ويفضل من حوالى ٣% إلى حوالى ٢٠% من وزن
- ٤ التركيب .

- ١ ٤٢ - القرص كما فى العنصر ٣٠ حيث تتعرض الحبيبات إختياريا إلى معالجة
- ٢ حرارية للتنضغط وتتكتل مع مكونات الحبيبات الخارجة .

- ١ ٤٣ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ أو ٢٤ حيث تشتمل الحبيبات أيضا على
- ٢ مادة لها مساحة سطح كبيرة مثل الأكاسيا أو نشا الذرة ، أو تركيبة منها ،
- ٣ بمعدلات من حوالى ١% إلى حوالى ١٠% .

- ١ ٤٤ - القرص وفقا للعنصر ٤٣ حيث تكون المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة من حوالى ٢% إلى حوالى ٦% من وزن التركيب .

- ١ ٤٥ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ يتضمن أيضا مادة لها مساحة كبيرة مثل
- ٢ الأكاسيا أو نشا الذرة أو تركيبة منها ، بمعدل من حوالى ١٠% فى
- ٣ مكونات الحبيبات الخارجة فى التشكيل .

- ١ ٤٦ - القرص وفقا للعنصر ٤٥ حيث تكون المادة ذات مساحة السطح
- ٢ الكبيرة هى الأكاسيا .

- ١ ٤٧ - القرص وفقا للعنصر ٤٦ حيث تشتمل الحبيبات أيضا على عامل
٢ النكهة .
- ١ ٤٨ - القرص وفقا للعنصر ٣٠ حيث يتضمن مكون الحبيبات الخارجية على
٢ عامل النكهة .
- ١ ٤٩ - قرص مقبول صيدليا سريع الانتشار للتناول عن طريق الفم يتضمن :
٢ أ (١-٦٠ جزء من دواء أو مادة فعالة واحدة على الأقل
٣ ب (١٠ - ٩٠ جزء ويفضل ١٥-٨٥ جزء من الزيليتول
٤ ج (٥-٢٠ جزء ويفضل ١-٢٠ جزء من من مادة شمعية مثل
٥ جليسريل بهنات (Compritol) ، أو جليسريل بالميتوسيترات (Preciral)
٦ د (إختياريا ٥-١٠ إلى ٧ أجزاء ويفضل أكثر ١ - ٤ أجزاء من مادة
٧ تحلية/إخفاء طعم مثل Neohesperidin أو BMI-60 (يعتمد المدى الفعلى
٨ على مدى مرارة طعم الدواء) .
- ١ ٥٠ - القرص وفقا للعنصر ٤٩ حيث تكون مادة التحلية و/أو عامل إخفاء
٢ الطعم هو Neohesperidine أو BMI - 60 .
- ١ ٥١ - القرص وفقا للعنصر ٤٩ حيث يتواجد الزيليتول بكمية من ١٥ ٨٥
٢ جزء .
- ١ ٥٢ - القرص وفقا للعنصر ٤٩ حيث تتواجد المادة الشمعية بكمية
٢ من ١٠ ٢٠ جزء .

- ١ ٥٣- القرص وفقا لآى من العناصر ٤٩ إلى ٥٢ حيث يكون الدواء مضاد
- ٢ للإكتئاب ، أو مسكن ، أو مضاد للحموضة ، أو مضاد للقيء أو مضاد
- ٣ للإلتهاب ، أو لعلاج ألتهاب المفاصل ، أو مزيل للإحتقان ، أو مثبط لإعلاة
- ٤ إمتصاص الثيراتونين ، أو مثبط $5HT_4$ ، أو مخلوط منها أقراص .