



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٥٦

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٣/٠٣/٠٣ هـ

الموافق: ٢٠٠٢/٠٥/١٥ م

[12] براءة اختراع

<p>[24] بداية سريان حقوق الملكية الفكرية: ١٤٢٣/٠٣/٠٣ هـ الموافق: ٢٠٠٢/٠٥/١٥ م</p> <p>[30] بيانات الأسبقية: ٨٦١٠٥٧٢ [GB] بريطانيا ١٩٨٦/٠٤/٣٠ م</p> <p>[51] التصنيف الدولي^٧: Int. Cl.⁷: A61K-009/20; A61K-009/22 A61K-009/32</p> <p>[56] المراجع: براءة أمريكية ٢٥٤٠٩٧٩ ١٩٥١/٠٦/٠٦ م براءة أوروبية ٥١٢٩ ١٩٨١/٠٤/٢٩ م</p>	<p>[72] اسم المخترع: كورت انجمار لافجرين، آكي جونار بيلبرانت، ميتسورو ياسومورا، ساتوشي موريجاكى مينورو اودا ، ناوهيري اوهيشي</p> <p>[73] مالك البراءة: أكتيبيولاجيت هاسلي عنوانه: مولندال ، اس ٤٣١ ٨٣، السويد</p> <p>[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار</p> <p>[21] رقم الطلب: ٩٢١٢٠٥٤١</p> <p>[22] تاريخ الإيداع: ١٤١٢/١١/٢٣ هـ. الموافق: ١٩٩٢/٠٥/٢٥ م.</p>
--	--

[54] اسم الاختراع: مستحضر صيدلي جديد يحتوي على

الامبيرازول كمكون فعال.

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بمستحضر صيدلي

يحتوي على الامبيرازول Omeprazole مع

مركب قلوي التفاعل أو ملح قلوي للامبيرازول

ومع مركب قلوي اختياري، يدخل ضمن مواد اللب،

كما يحتوي على طبقة أو أكثر من الطبقات الطلائية

المبطنة Subcoating layers التي تتضمن

مركبات خاملة التفاعل Inert reacting

compounds قابلة للذوبان أو التفتت السريع في

الماء ، أو مركبات مكونة للغشاء filmforming

compounds قابلة للذوبان في الماء مع المركبات

البوليمرية، ويحتوي اختياريًا على مركبات قلوية

منظمة للأس الهيدروجيني pH-buffering

alkaline compounds وعلى غلاف معوي،

enteric coating ، كما يتعلق الاختراع بعملية

لتحضير المستحضر وباستخدامه في علاج

الامراض المعدية المعوية.

مستحضر صيدلى جديد يحتوى على الاوميبرازول كمكون فعال

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمستحضر صيدلى ثابت وجديد يحتوى على الاوميبرازول ، للإستخدام عن طريق الفم ، وبطريقة لتصنيع ذلك المستحضر وتأثيره على افراز حمض المعدة ووقاية المعدة والامعاء باستخدام ذلك المستحضر .

٥ لقد اكتشف الاوميبرازول فى البراءة الاوروبية (EP-A1- ٥١٢٩ ..) وهو عبارة عن ٥ - ميثوكسى - ٢ (((٤ - ميثوكسى - ٣ و ٥ - ثنائى ميثيل - ٢ - بيريدينيل) ميثيل (سلفينيل) -IH- بنزايميدازول،

5-methoxy-2 (((4-methoxy-3,5- dimethyl-2- pyridinyl) methyl) sulfinyl)- 1H -benzimidazole

الفعال فى اخماد افراز حمض المعدة . وللاوميبرازول فعالية شديده مضادة

١٠ لإفراز حمض المعدة (لانست ، نوفمبر ٢٧ ، ١٩٨٢ ، ص ١٢٢٣ - ١٢٢٤) ،

(Lancet, Nov 27 , 1982, p. 1223-1224) كما يمكن ان يستخدم فى علاج القرحة

المعدية والاثنى عشرية (gastric and duodenal ulcers) . ومع ذلك فإن الاوميبرازول

معرض للتحلل والتحول فى الاوساط الحمضية والمتعادلة . ويقل العمر

النصفى (half-life) للاوميبرازول فى المحاليل المائية عند أس هيدروجيني

١٥ pH تقل عن ٤ ، في أقل من ١٠ دقائق ويمضى التحلل بمعدل سريع فى الاوساط

المتعادلة أى انه عند أس هيدروجيني ٧ يبلغ العمر النصفى للاوميبرازول ١٤

ساعة بينما تزيد استقراريته فى المحلول عند الدرجات الاعلى للاس الهيدروجيني (بيلبرانت وسيدر برج ، سكاند . جيه جاستروانترولوجى ١٩٨٥ ؛ ٢٠ (عدد ١٠٨) ص ١١٣

— ١٢٠ (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p. 113-120)

ويشبهه جانب الاستقراريه نظيره فى الحالة الصلبة . ويزداد تحلل الاوميبرازول
٥ المركبات الحمضية الفعالة ، كما يثبت فى مخاليط المواد القلوية الفعالة . وتؤثر
الرطوبة والمذيبات العضوية كذلك على استقراريه الاوميبرازول .

مما سبق يتضح ان من الواجب وقاية شكل الجرعة الفموية للاوميبرازول عندما
تتلامس مع العصارة المعدية الحمضية لى تصل الى الامعاء دون تحلل .

ولقد وجد من الدراسات الدوائية الأدميه ان معدل اطلاق الاوميبرازول من
١٠ اشكال الجرعات الصيدلية يمكن أن يؤثر على درجة امتصاص الاوميبرازول
الى الدورة الدموية العامة (بيلبرانت و سيدربرج ، سكاند ، جيه .
جاستروانترولوجى ١٩٨٥ ؛ ٢٠ (عدد ١٠٨) ص ١١٣ - ١٢٠) ،

(Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p. 113-120) .

ولذلك يجب ان تطلق وحدة الجرعة المتوفرة حيويًا من الاوميبرازول بسرعة فى
١٥ الجزء الاول (Proximal part) من القناة الهضمية .

وللحصول على شكل جرعة صيدلية من الاوميبرازول لا تجعله يتلامس مع العصارة
المعدية الحمضية ، يتعين تغليف الحبوب معويا (enteric coated). وتصنع الغلافات
المعوية المعتادة من مركبات حمضية بالرغم من ذلك ، ولهذا فإن الاوميبرازول
يتحلل بالطبع اذا غلف بتلك الغلافات التقليدية سواء تلامس معها بشكل مباشر او
٢٠ غير مباشر مما يؤدى الى تغير لون المستحضر وانخفاض محتواه من
الاوميبرازول مع مرور الوقت .

ولتحسين الاستقرار مع التخزين فإن الحبوب المحتوية على الاوميبرازول يجب ان تحتوى على مكونات قلوية التفاعل . وعندما تغلف تلك الحبوب معويا بكمية من البوليمر التقليدى المستخدم فى التغليف المعوى ، مثل فثالات و خلات السيليلوز ، (cellulose acetate and phthalate) الذى يسمح بتذويب الغلاف والدواء الفعال الموجود فى الحبوب ، فى القسم الأول من الامعاء الدقيقة ، فانه سوف يسمح ايضا بتسرب الماء من العصارة المعدية خلال الغلاف المعوى الى الحبوب اثناء الوقت الذى تبقى فيه اشكال الجرعة فى المعدة وقبل تفريغ محتوياتها فى الامعاء الدقيقة . وبعدئذ يذوب الماء المنتشر من العصارة المعدية بعض اجزاء من الحبوب فى طبقة الغلاف المعوى مكونا محلولاً قلوياً داخل شكل الجرعة المغلف ، فيتداخل المحلول القلوى مع الغلاف المعوى ويذيبه تبعاً لذلك . ١٠

ولقد ذكر بيليبرانت وسيدربرج شكلاً لجرعة مغلفة معويا ، في المجلة السالفه الذكر ، سكاند جيه جاستروانترولوجى ١٩٨٥ ، ٢٠ (عدد ١٠٨) . ص ١١٣ - ١٢٠ .
(Scand . J. Gastroenterology 1985; 20 (suppl. 108) p. 113-120 .

وقد وصفت الورقة البحثية المنشورة شكلاً لجرعة مغلفة معويا وذكرت بأنها تتصف باستقرارية تخزين مقبولة بالنسبة للدراسات الطبية السريرية (clinical studies) ١٥ ولقد وجد فيما بعد ان استقرارية ذلك الشكل من الجرعات كانت غير كافية للتخزين على المدى الطويل الذى يحدث عندما تسوق اشكال الجرعات الصيدلية .

وعندما تصنع صياغة تقليدية من الاوميبرازول ، فإن الاستقرار الخاصة بها تكون غير جيدة وخاصة فيما يختص بمقاومة الرطوبة ولذلك فقد تم تخصيص عبوات محكمة ضد الرطوبة للحد من تلك المتاعب . ومع ذلك فإن ذلك ليس هو الحل النهائى لتلك المشكلات فى نظام توزيع الادوية فى ايامنا هذه حيث انه يتسبب فى زيادة ٢٠

التكاليف . وتحت تلك الظروف ، فقد نشأت الحاجة الى تطوير مستحضرات معوية جديدة من الاوميبرازول تتصف باستقرارية افضل .

تصف البراءة ٣٠٤٦٥٥٩ - A1- DE طريقة لتغليف شكل جرعة . يغطى شكل الجرعة بطبقة قابلة للذوبان فى الماء تحتوى على سيليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose ثم بغلاف معوى ثانٍ بغرض التوصل الى شكل جرعة يطلق الدواء الفعال فى القولون . وتلك الطريقة لا تؤدى الى الاطلاق المطلوب للاوميبرازول فى الامعاء الدقيقة .

وتصف البراءة الامريكية ٩٧٩.٢٥٤٠ ر شكل جرعة مغلف معويا ، حيث يرتبط الغلاف المعوي مع الغلاف الثانى و / أو الاول من الطبقة الشمعية التى لا تذوب فى الماء . ولا يمكن استخدام طريقة التحضير تلك فى حالة الحبوب المحتوية على الاوميبرازول نظرا لأن التلامس المباشر بين الاوميبرازول والسيليلوز دقيق التبلور يتسبب فى تلف الاوميبرازول وتغير لونه .

وتصف البراءة ٢٣٣٦٢١٨ - B2 - DE طريقة لإنتاج غشاء ديلزه dialysis membrane يتكون من خليط من الطلاءات المعوية التقليدية من البوليمرات ، وواحد أو أكثر من مشتقات السيليلوز التى لا تذوب فى الماء . وذلك الغشاء لا يضيف وقايه مناسبة للاوميبرازول فى العصارة المعدية الحمضية .

وتصف البراءة ١٢٠٤٣٦٣ - A1 - DE طريقة لتكوين ثلاث طبقات تغليفية . تذوب الطبقة الأولى فى العصارة المعدية ولكنها لا تذوب فى العصارة المعوية . وتذوب الطبقة الثانية فى الماء بصرف النظر عن الأس الهيدروجيني ، بينما تكون الطبقة الثالثة مغلفة معويا . يذوب ذلك المستحضر وكذلك الذى يحضر كما وصف فى البراءة ١٦١٧٦١٥ - A1 - DE ، ببطء فى الامعاء ولكنهما لا يذوبان فى العصارة

المعدية . وذلكما المستحضران لا يمكن استخدامهما مع الاوميبيرازول نظرا لأن انطلاق الدواء بسرعة فى الامعاء الدقيقة مطلوب .

تصف البراءة ١٢.٤٣٦٣ DE - AI ١٢.٤٣٦٣ غلاف ثلاثى الطبقات للتوصل الى اطلاق الدواء فى المعى ، وذلك الغرض يخرج عن نطاق هذا الاختراع .

٥ وتصف البراءة ١٤٨٥٦٧٦ GB - A - ١٤٨٥٦٧٦ طريقة للحصول على مستحضر يفور فى الامعاء الدقيقة وذلك بتغليف الحبوب المحتوية على الدواء الفعال بغشاء معوى ونظام فوار يحتوى على ملح كربونات و / أو بيكربونات carbonate and / or bicarbonate salt وحمض مقبول صيدلانيا . ولا يمكن استعمال تلك التركيبة فى اشكال الجرعة المحتوية على الاوميبيرازول نظرا لان وجود الحمض وتلامسه مع الاوميبيرازول فى الحبوب يؤدى الى تحلل الاوميبيرازول .

١٠ كما تصف البراءة ٨٥/٠.٣٤٣٦ WO ٨٥/٠.٣٤٣٦ مستحضراً صيدلياً ، تغلف فيه حبوب محتوية على ادوية فعالة مع مكونات تنظيمية للأس الهيدروجيني مثلاً ، كثنائى هيدروجين فوسفات الصوديوم sodium dihydrogenphosphate بغرض تثبيت الأس الهيدروجيني ومعدل الانتشار rate of diffusion ، بطبقة أولى تسيطر على الانتشار .

١٥ ولا يمكن استخدام تلك الصياغة فى حالة الاوميبيرازول حيث ان الانطلاق السريع لذلك الدواء فى الامعاء الدقيقة مطلوب . كما ان الطلاء المباشر للغلاف المعوى على الحبوب يؤثر تأثيراً ضاراً على استقرارية تخزين تلك الاشكال الجرعية المحتوية على الاوميبيرازول.

وصف عام للإختراع

يستهدف هذا الاختراع اتاحة اشكال جرعية dosage forms مغلفة معويا من الاوميبرازول ، تستطيع مقاومة الذوبان فى محلول حمضى ولكنها تذوب فى الوسط المعوى القلوى بسرعة وتحفظ باستقراره جيده اثناء التخزين لفترات طويلة .

- ٥ تخلط الحبوب المحتوية على الاوميبرازول مع مركبات قلوية او ملح قلوى للاوميبرازول اختياريا ، مع مركبات قلوية ، ثم تغلف بطبقتين او اكثر حيث تكون الطبقة او الطبقات الاولى قابلة للذوبان او للتفتت السريع فى الماء ، وتتضمن موادا خاملة غير حمضية مقبولة صيدليا . تفصل تلك الطبقات مادة الحبوب عن الطبقة الخارجية التى تغلف معويا . تعالج الجرعة المغلفة معويا بطريقة مناسبة لخفض المحتوى المائى الى مستوى ضئيل للحصول على استقرارية جيدة لشكل الجرعة اثناء التخزين لفترات طويلة .
- ١٠

الوصف التفصيلى

اللب Core

- يخلط الاوميبرازول مع مكونات خاملة صيدلية تقليدية يفضل ان تقبل الذوبان فى الماء للحصول على التركيز المفضل من الاوميبرازول فى المخلوط النهائى ، ومع مادة قلوية التفاعل او خاملة ، مقبولة صيدلانيا (أو عدة مواد) تنتج " طبقة دقيقة ذات أس هيدروجيني محدد" حول كل جزئ من الاوميبرازول لا تقل عن ٧ ، ويفضل الا تقل عن ٨ ، عندما يمتز الماء فى تلك الجزيئات بالمخلوط او عندما يضاف الماء بكميات قليلة الى المخلوط . ويمكن اختيار تلك المواد من بين املاح الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنسيوم والالومينيوم من حمض الفسفور phosphoric acid او
- ٢٠

- الكربون carbonic acid أو الليمون citric acid ، أو أية أحماض غير عضوية أو عضوية ضعيفة أخرى ، دونما أن تقتصر عليها فقط ، أو المواد التي تستخدم عادة في المستحضرات المضادة للحموضة كهيدروكسيدات الألومينيوم والكالسيوم والمغنسيوم ، aluminium , calcium and magnesium hydroxides أو
- ٥ أكسيد المغنسيوم magnesium oxide ، أو المركبات المعقدة مثل أكسيد الألومينيوم والمغنسيوم اثني عشرى المائيات $A_{12}O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_3 \cdot 12H_2O$ ورباعي المائيات ، $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ ، وأكسيد المغنسيوم والألومينيوم والسيليكون المائى $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ n أو المركبات المشابهة ، أو المواد المنظمة للأس الهيدروجيني مثل ثلاثى هيدروكسى ميثيل امينو ميثان trihydroxymethylaminomethane ، أو المواد المشابهة الأخرى المنظمة للأس
- ١٠ الهيدروجيني والمقبولة صيدلانيا . كما يمكن التوصل الى درجة أس هيدروجيني مرتفعة مستقرة فى مخلوط المساحيق بأستخدام ملح قلوى التفاعل من الأوميبرازول مثل ملح الصوديوم أو البوتاسيوم أو المغنسيوم أو الكالسيوم الخ ...
- أو املاح الأوميبرازول التى وصفت فى البراءة ٤٩٥ ١٢٤ - A2 - EP سواء بمفردها أو
- ١٥ بصحبة مادة منظمة تقليدية كما سبق وصفه .
- يصاغ المخلوط المسحوق بعدئذ على شكل حبيبات صغيرة small beads أى كريات pellets أو أقراص tablets أو كبسولات رخوة أو صلبة من الجيلاتين hard or soft gelatine capsules بالطرق الصيدلية التقليدية .
- وتستخدم الكريات والحبيبات والكبسولات الجيلاتينية كحبوب فى التشغيل
- ٢٠ الإضافى .

الطبقة الفاصلة

من الضروري فصل اللب core المحتوى على الاوميبرازول القلوى التفاعل عن البوليمر المغلف المعوى المحتوى على مجموعات كربوكسيل طليقة والا حدث تحلل للاوميبرازول وتغير فى لونه اثناء عملية التغليف والتخزين . كما تعمل الطبقة الغلافية المبطنه والتي يشار اليها فيما بعد بالطبقة العازلة او الطبقة الفاصلة ، ٥ كمنطقة منظمة للأس الهيدروجيني يمكن ان تتفاعل فيها ايونات الهيدروجين hydrogen ions المنتشرة من الخارج الى الداخل نحو اللب القلوى مع ايونات الهيدروكسيد الموجودة بالللب القلوي نحو سطح الحبوب المغلفة . كما يمكن تقوية الخصائص المنظمة للأس الهيدروجيني للطبقة الفاصلة بادخال مواد تختار من مجموعة المركبات التى تستخدم عادة فى الصياغات المضادة للحموضة ، مثل اكسيد ١٠ المغنسيوم وهيدروكسيده او كربوناته ، وهيدروكسيد الالومينيوم او الكالسيوم وكربوناتهما او سيليكاتهما ، ومركبات الالومينيوم / المغنسيوم المعقدة مثل $MgO.A1_2O_3.2SiO_2.nH_2O$ أو $Mg_6A1_2(OH)_{16}CO_3.4H_2O$ أو $A1_2O_3.6MgO.CO_2.12H_2O$ او المركبات المماثلة ، او ايه مركبات منظمة للأس الهيدروجيني ، مقبولة ١٥ صيدلانيا ، مثل املاح الصوديوم او البوتاسيوم او الكالسيوم او المغنسيوم او الالومينيوم لحموض الفسفور والليمون او ايه حموض غير عضوية او عضوية ضعيفة ملائمة اخرى .

تتكون الطبقة الفاصلة من طبقة خاملة واحدة أو أكثر تقبل الذوبان فى الماء وتحتوى اختياريًا على مركبات منظمة للأس الهيدروجيني .

٢٠ ويمكن تغليف الاقراص او الكريات اللبية cores pellets بطبقة فاصلة بطرق التغليف التقليدية فى إناء تغليف ملائم أو فى جهاز مسيل المهذ fluidized bed apparatus

باستخدام الماء و / أو المذيبات العضوية التقليدية فى محلول التغليف . تختار مادة الطبقة الفاصلة من بين المركبات الخاملة التى تذوب فى الماء والمقبولة صيدلانيا أو البوليمرات المستخدمة فى الطلاءات الغشائية مثل السكر وعديد الايثيلين جليكول polyethylene glycol وعديد-فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone

٥ وعديد فينيل الكحول polyvinyl alcohol وهيدروكسى بروبيل سيليلوز hydroxypropyl cellulose وميثيل سيليلوز methylcellulose وهيدروكسى ميثيل سيليلوز hydroxymethyl cellulose وهيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropyl methylcellulose وعديد فينيل اسيتال ثنائى ايثيل امينو خلات polyvinyl acetal diethylaminoacetate أو ما شابهها . ولا يقل سمك الطبقة الفاصلة عن ٢ ميكرومتر ، وبالنسبة الحبيبات الصغيرة لا تقل عن ٤ ميكرومتر ، وبالنسبة ١٠. للاقراص لا تقل عن ١٠ ميكرومتر .

وبالإمكان اجراء طريقة اخرى لتغليف الاقراص بتقنيه التغليف الجاف . تضغط الاقراص المحتوية على الاوميبرازول او لا كما سبق وصفه ، ثم تضغط طبقة حول تلك الاقراص باستخدام آلة تقريص مناسبة . تتكون الطبقة الفاصلة الخارجية من ١٥ سواغات مقبولة صيدلانيا تقبل الذوبان فى الماء أو تتفتت بسهولة فيه . ولا يقل سمك تلك الطبقة الفاصلة عن ١ مم . كما يمكن اضافة الملدنات الطبيعية plasticizers والملونات colorants والصبغات pigments وثانى اكسيد التيتانيوم titanium dioxide والتلك talc والمواد الاضافية الاخرى الى الطبقة الفاصلة .

وفى حالة الكبسولات الجيلاتينية فان الكبسولة الجيلاتينية تعمل كطبقة فاصلة بحد ذاتها . ٢٠

طبقة التغليف المعوى

- تستخدم طبقة التغليف المعوى فى تغليف اللب المغطى بتقنيات التغليف التقليدية مثل التغليف فى الاوانى pan coating او فى مهد مسيل باستخدام محاليل البوليمرات فى الماء و/أو المذيبات العضوية المناسبة او باستخدام معلق اللاتكس latex suspensions من تلك البوليمرات . كما يمكن استخدام بوليمرات التغليف المعوى مثل فثالات خلات السيليلوز cellulose acetate phthalate ، وهيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات hydroxypropyl methylcellulose phthalate ، وعديد فينيل خلات فثالات polyvinyl acetate phthalate ، وكربوكسى ميثيل ايثيل سيليلوز ، carboxymethylethylcellulose واسترات الميثيل المبلعمة المشاركة من حمض الميثاكريليك co-polymerized methacrylic methyl ester / و بوليمرات حمض الميثاكريليك methacrylic acid polymers ، كالمركبات المعروفة تحت العلامة التجارية يودراجيت ® L 12,5 Eudragit او يودراجيت ® L 100 (روم فارما Rohm pharma) او المركبات المشابهة المستخدمة فى الاغلفة المعوية . كما يمكن استخدام التغليف المعوى باستعمال معلقات ذات قاعدة بوليمرية - مائييه مثل الاكواتيريك ® Aquateric (شركة FMC) واليودراجيت ® L100 - 55 (روم فارما) ، وغلاف CE 5142 (باسف BASF) كما يمكن ان تحتوى الطبقة الطلائية المعوية اختياريًا على ملدن مقبول صيدلانيا مثل السيتانول cetanol وثلاثى اسيتين triacetin واسترات حمض الليمون مثل التى تعرف بالاسماء التجارية ستروفلكس ® Citroflex (فايزر Pfizer) ، واسترات حمض الفثاليك phthalic acid esters ، وثنائى بيوتيل سكسينات dibutyl succinate او الملدنات المماثلة .وتحدد كميات الملدن القصوى لكل بوليمر مغلف

- معوى كما تتراوح عادة بين ١ و ٢٠ ٪ من البوليمر المغلف المعوى . كما يمكن اضافة المواد الانتشارية والمعلقة كالتلك والمواد الملونة والصبغات الى طبقة التغليف المعوى. وهكذا فإن المستحضر الخاص وفقا لهذا الاختراع يتضمن لببيبات تحتوى على الاوميبرازول مختلطة مع مركب قلوى التفاعل ، او لببيبات تحتوى على ملح قلوى للاوميبرازول مختلطة مع مركب قلوى التفاعل . يحسن المركب القلوى التفاعل فى مادة اللب و / أو الملح القلوى للمركب الفعال ، الاوميبرازول ، من استقراريته . تكون الحبوب المعلقة فى الماء محلولاً او معلقاً تزيد من أسه الهيدروجيني عن نظيره المحلول الذى يستعمل فيه البوليمر للتغليف المعوى . وتغلف اللبيبات بغلاف خامل التفاعل يقبل الذوبان او التفتت السريع فى الماء ، ويحتوى اختياريًا على مادة منظمة للأس الهيدروجيني ، تقوم بفصل الحبوب القلوية عن الطلاء المعوى . وبدون تلك الطبقة الفاصلة فإن المقاومة ضد العصارة الحمضية تصير قصيرة كما تصبح استقرارية شكل الجرعة عند التخزين قصيرة بدرجة غير مقبولة . وفى النهاية تغلف اشكال الجرعة المبطنه بغلاف معوى يجعلها لا تقبل الذوبان فى الاوساط الحمضية وتذوب او تتفتت بسرعة فى الاوساط المتعادلة او القلوية كالسوائل المتواجدة فى الجزء الامامى للامعاء ، وهو المكان المرغوب حدوث الذوبان فيه .

١٥

شكل الجرعة النهائى

يتخذ شكل الجرعة النهائى صورة قرص مغلف او كبسولة او حبيبات معبأة فى كبسولات جيلاتينية صلبة ، فى حالة الحبيبات المغلفة معويا ، او اكياس او حبيبات مصاغة فى هيئة اقراص .

ومن الضروري ان يظل المحتوى المائى منخفضا فى شكل الجرعة النهائى ضمانا للحصول على استقرارية تخزين طويلة الامد (اقراص مغلفة معويا او كبسولات أو حبيبات محتوية على الاوميبرازول) ، ويفضل الا تزيد عن ١٥ ٪ بالوزن .

ويفضل بالتالى ان تحتوى العبوة النهائية المحتوية على كبسولات جيلاتينية صلبة معبأة بحبيبات مغلفة معويا ، على مادة مجففة desiccant تخفض المحتوى المائى فى الجدار الجيلاتينى للكبسولات ، الى مستوى بحيث لا تزيد كمية الماء فى الحبيبات المغلفة معويا والمعبأة فى الكبسولات ، عن ١٥ ٪ بالوزن .

العملية

تمثل عملية تصنيع شكل الجرعة الفموية جانبا آخر من هذا الاختراع . فبعد تصنيع الحبوب ، يتم تغليفها اولا بطبقة فاصلة ثم بطبقة مغلفة معويا ويجرى التغليف كما سبق وصفه .

يفيد المستحضر وفقا لهذا الاختراع بنحو خاص فى تثبيط افراز حمض المعدة و / أو احداث تأثير واق لخلايا المعدة والامعاء . وهو يتناول من مرة الى عدة مرات يوميا . وتختلف الجرعة اليومية من المادة الفعالة ، حيث تعتمد على عدة عوامل منها المتطلبات الشخصية للمرض وطريق تناول ونوع المرض . وعموما فإن الجرعة اليومية تتراوح بين ١ و ٤٠٠ مجم من الاوميبرازول . وتشكل طريقة علاج الحالات بشكل الجرعة المستحدث جانبا آخر من هذا الاختراع .

توضح النماذج التالية هذا الاختراع بالتفصيل .

النماذجالنموذج ١

قيم تأثير مركبات مختلفة للمغنسيوم فى شكل اقراص مغلفة معويا . صنعت لب
الاقراص اولا بالتقنيات المعروفة وفقا للصياغات الواردة فى قائمة جدول ١ ، ثم
٥ غلفت بطبقات فاصلة ثم بطبقة تغليف معوى كما هو موضح فى جدول ٢ .

جدول ١ صياغات لب الاقراص (مجم)

رقم الصياغة	١	٢	٣	٤	٥	٦	٧
اوميبرازول	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.
لاكتوز Lactose	١٣٤ر.	١١٩ر.	١١٩ر.	١١٩ر.	١١٨ر٨	١١٨ر٨	١١٩ر.
١٠ هيدروكسى بروبيل سيليلوز							
منخفض الاستبدال low substitution	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.
هيدروكسى بروبيل سيليلوز	١ر.	١ر.	١ر.	١ر.	١ر.	١ر.	١ر.
١٥ تلك	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.	٥ر.
فوسفات الصوديوم	-	١٥ر.	-	-	٢ر.	-	-
سلفات لوريل الصوديوم	-	-	-	-	-	٥ر.	-
اكسيد المغنسيوم	-	-	١٥ر.	-	-	-	-
هيدروكسى المغنسيوم	-	-	-	١٥ر.	١٥ر.	١٥ر.	-
٢٠ هيدرو تالسيت اصطناعى Synthetic hydrotalcite	-	-	-	-	-	-	١٥ر.
المجموع	١٦ر.	١٦ر.	١٦ر.	١٦ر.	١٦ر.	١٦ر.	١٦ر.

جدول ٢ صياغات للتغليف (مجم)

رقم الصياغة	I	II	III	IV
الطبقة الفاصلة (الداخلية) :				
هيدروكسى بروبيل سيليلوز -	٢ر٠	٢ر٠	٢ر٠	٢ر٠
هيدروكسيد المغنسيوم -	-	-	٠ر٣	-
هيدروتالسيت اصطناعى -	-	-	-	٠ر٣
الطبقة الفاصلة (الخارجية) :				
هيدروكسى بروبيل سيليلوز -	٢ر٠	٢ر٠	٢ر٠	٢ر٠
الطبقة المغلفة معويا :				
١٠ هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز	٧ر٠	٧ر٠	٧ر٠	٧ر٠
كحول سيتيل	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥	٠ر٥

تم تخزين الاقراص التى حصل عليها فى عبوة مكشوفة تحت ما يسمى بالظروف المعجلة ، أى ٤٠°م ورطوبة نسبية ٧٥ ٪ ، ولوحظت التغيرات فى المظهر مع مرور الوقت . يقابل التخزين تحت تلك الظروف لمدة ستة اشهر ، التخزين عند درجة حرارة عادية لمدة ثلاثة سنوات . ويعنى ذلك ان بالامكان ضمان استقرارية مرتفعة تكفى للإستخدام العملى اذا ظل الدواء بدون تحليل لمدة اسبوع تحت الظروف المعجلة . والنتائج ملخصة فى جدول ٣ . ومن الجدول يمكن ملاحظة امكانية التوصل الى تأثير واضح يتمثل فى استقراريه ملحوظة عندما اضيف مركب مغنسيوم الى طبقة الفصل الداخلية .

جدول ٣ التأثير المحسن للاستقرارية (مظهر المستحضرات)

مادة الحبوب

الطبقة الطلائية Coating Layer						
١	٢	٣	٤	٥	٦	٧
عند البداية						
ج	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٥ I ٦. م ، بعد ٧ أيام						
هـ	د	ج	ج	ج	ج	د
٤. م ، ٧٥٪ رطوبة نسبية ، بعد ٧ أيام						
و	هـ	ب	ب	ب	ب	هـ
II عند البداية						
أ	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٦. م ، بعد ٧ أيام						
هـ	ب	أ	أ	أ	أ	ج
٤. م ، ٧٥٪ رطوبة نسبية ، بعد ٧ أيام						
هـ	د	أ	أ	أ	أ	د
١. III عند البداية						
أ	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٦. م بعد ١٥ يوم						
ب	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٤. م بعد ٣٠ يوم						
أ	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٤. م ، ٧٥٪ رطوبة ، بعد ١٥ يوم						
ب	أ	أ	أ	أ	أ	أ
IV عند البداية						
أ	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٦. م بعد ١٥ يوم						
ب	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٤. م بعد ٣٠ يوم						
أ	أ	أ	أ	أ	أ	أ
٤. م ، ٧٥ رطوبة ، بعد ١٥ يوم						
ب	أ	أ	أ	أ	أ	أ

أ : أبيض ، ب : أبيض بني ، ج : بني فاتح ،

د : بني خفيف ، هـ : بني ، و : بني داكن .

قيمت كافة العينات على انها (ابيض) فى الجدول السالف عندما لم تبد اية تغييرات لونية حتى على اسطح الفواصل . وقيمت العينات على أنها ابيض بنى عندما ظهر تغيير طفيف على مظهرها ، مع ملاحظة التغييرات اللونية فوق اسطح الفواصل .

يوضح جدول ٤ نتائج اختبار الاستقرار على مستحضر الاوميبرازول وفقا للنموذج ١ (الصياغة رقم ٤ - IV) . خزنت الصياغة فى قارورة زجاجيه مغلقة عند درجة حرارة الغرفة للفترة الزمنية المحددة . يوضح ذلك أنه قد تم الحصول على مستحضرات ذات استقراره فوق المعتادة .

جدول ٤ استقرارية مستحضرات الاوميبرازول المغلفة معويا

(اقراص الصياغة رقم ٤ - IV)

فترة التخزين	المظهر	محتوى الاوميبرازول
١٠ عند بداية الاختبار	ابيض	١٠٠.٠
عام واحد عند حرارة الغرفة	ابيض	٩٩.٩
عامان عند حرارة الغرفة	ابيض	١٠٠.٠

النموذج ٢

١٥	حبيبات غير مغلفة	
	مسحوق مانيتول	١٦١٥. جم
I	لاكتوز غير مائى	٨٠. جم
	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	٦٠. جم
	سيليلوز دقيق التبلور	٤٠. جم

٢٠٠٠ جم	اوميبرازول	
٥٠ جم	لوريل سلفات الصوديوم	II
٨٠ جم	ثنائى هيدروجين فوسفات الصوديوم	
٤٤٠٠ جم	ماء مقطر	
٥ خلطت المكونات الجافة (I) فى خلاط مسبقا . اضيفت سوائل التحبيب (II) التى تحتوى على الاوميبرازول المعلق ثم خلطت الكتلة ابتلايا wet mixed حتى صار قوامها مناسباً . ضغطت الكتلة الرطبة فى جهاز بثق extruder وكورت على شكل كريات . جففت الكريات وصنفت الى احجام مناسبة .		
كريات مبطنة بطلاء		
٦٠٠٠ جم	كريات اوميبرازول غير مغلفة	١٠
٢٤٠ جم	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	III
٤٨٠٠ جم	ماء مقطر	
رش محلول البوليمر (III) فوق الكريات غير المغلفة فى جهاز مسيل المهدب Fluidized bed apparatus . كما وضعت مسدسات الرش spray guns فوق المهد المسيل.		
١٥ كريات مغلفة معويا		
٥٠٠ جم	كريات مبطنة	
٥٧ جم	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	
٣ جم	كحول سيتيل	IV
٥٤٠ جم	اسيتون	
٢٣١ جم	ايتانول	٢٠

رش محلول البولييمر (IV) فوق الكريات المبطننة فى جهاز مسيل المهد ووضعت مسدسات الرش فوق المهد . وبعد التجفيف حتى بلغ المحتوى المائى ٥.٠ ٪ صنفت الكريات المغلفة معويا ، وعبئت فى كبسولات جيلاتينية صلبة بكمية قدرها ٢٢٥ مجم ، تكافئ ٢٠ مجم من الاوميبرازول . غلفت ٣٠ كبسولة فى عبوة واحدة محكمة مع مادة مجففة . ٥

النموذج ٣

يوضح ذلك النموذج ان بالامكان استخدام مجموعة متنوعة من البولييمرات فى التبطين مثل هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز وهيدروكسى بروبيل سيليلوز وعديد فينيل بيروليدون عديد ايثيلين جليكول وعديد فينيل كحول .

١٠ كريات غير مغلفة

١٦٢٠.ر جم	مسحوق مانيتول	
٨٠.ر جم	I لاكتوز لامائى	
٦٠.ر جم	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	
٤٠.ر جم	سيليلوز دقيق التبلور	
٢٠٠.ر جم	اوميبرازول	١٥
١٠.ر جم	II لوريل سلفات الصوديوم	
٩٣.ر جم	ثنائى هيدروجين فوسفات الصوديوم	
٥١٥.ر جم	ماء مقطر	

حضرت الكريات غير المغلفة كما فى النموذج ٢ .

كريات مبطنة

كريات اوميبرازول غير مغلفة ٥٠٠ جم

III عديد فينيل بيروليدون ٢٠ جم

ايثانول ٤٠٠ جم

٥ حضرت الكريات المبطنة كما وصف فى النموذج ٢ .

كريات مغلفة معويا

كريات مبطنة ٥٠٠ جم

هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات ٤٥ جم

IV كحول سيتيل ٥ جم

١٠ اسيتون ٢١٩ جم

ايثانول ٦٨٠ جم

حضرت الكريات المغلفة معويا كما وصف فى النموذج ٢ .

النموذج ٤

كريات غير مغلفة

١٥ مسحوق مانيتول ١٦١٠ جم

I لاكتوز غير مائى ٨٠ جم

هيدروكسى بروبيل سيليلوز ٦٠ جم

سيليلوز دقيق التبلور ٤٠ جم

اوميبرازول ٢٠٠ جم

II	بلورونيك pluronc F68	١٠	جم
	هيدروجين فوسفات ثنائى صوديوم	٢٤	جم
	ماء مقطر	٤٥٠	جم

حضرت الكريات غير المغلفة كما وصف فى النموذج ٢ .

٥ كريات مبطنة

	كريات غير مغلفة	٥٠٠	جم
III	عديد فينيل بيروليدون	٣٠	جم
	ايتانول	٤٠٠	جم

حضرت الكريات المبطنة كما وصف فى النموذج ٢ .

١٠ كريات مغلفة معويا

	كريات مبطنة	٥٠٠	جم
	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	٤٥	جم
IV	كحول سيتيل	٥	جم
	كلوريد الميثيلين	٣٧١	جم
١٥	ايتانول	٦٨٠	جم

حضرت الكريات المغلفة معويا كما وصف فى النموذج ٢ .

النموذج ٥

يوضح ذلك النموذج ان بالامكان استخدام عدد انواع من البولييمرات كمواد تغليف معوى مثل فتالات خلات السيليلوز وعديد فينيل خلات / فتالات فينيل كحول (وهيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فتالات وعديد (حمض الميثاكريليك / استرات ميثيل حمض الميثاكريليك) . وبالامكان استخدام البولييمرات مع الملدن او بدونه ، مثل جليكولات عديده الايثيلين وثلاثى اسيتين وثنائى ميثيل بولى سيلوكسان وسيتروفلكس® وكحول سيتيل وكحول ستياريل وثنائى ايثيل فتالات كما يمكن تصنيع الكريات المغلفة معويا من معلقات بوليمر نى قاعدة مائيه مثل الاكواتيريك (شركة FMC) واليودراجيت® 55 - 100 L ، ومغلف CE 5142

١٠. (باسف) .

كريات غير مغلفة

٢٧٧	جم	مسحوق لاكتوز	
١١٨	جم	I لاكتوز غير مائى	
٢٥	جم	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	
٢٥	جم	سيليكات غروية	١٥
٥٠.ر.	جم	اوميبرازول	
٥.ر.	جم	لوريل سلفات الصوديوم	
٢.ر.	جم	II هيدروجين فوسفات ثنائى صوديوم	
٠.ر.	جم	ثنائى هيدروجين فوسفات الصوديوم	
١٧٠.ر.	جم	ماء مقطر	٢٠

حضرت الكريات غير المغلفة كما وصف من قبل .

كريات مبطنة

بطنت الكريات غير المغلفة كما وصف فى النموذج ٢ .

كريات مغلفة معويا

٥	كريات مبطنة	٥٠٠ ر. جم
II	يودراجيت L 100	٤٥ ر. جم
	كحول ستياريل	٤٥ ر. جم
	ايتانول	١٣٢٠ ر. جم

حضرت الكريات المغلفة معويا كما وصف سلفا .

١٠. النموذج ٦

صياغات مع ملح صوديوم للاوميبرازول

كريات غير مغلفة

	اوميبرازول ملح صوديوم	٣٣٩ جم
	مسحوق مانيتول	٢٤٢٢ جم
١٥	لاكتوز غير مائى	١٢. جم
I	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	٩. جم
	سيليلوز دقيق التبلور	٦. جم
II	لوريل سلفات الصوديوم	٧ جم
	ماء مقطر	٦٥. جم

تم تحضير المستحضر كما وصف فى النموذج ٢ فيما عدا ان ملح الصوديوم
للاوميبرازول قد اضيف مع المكونات الاخرى فى المخلوط ١ .

كريات مبطنة

جم	٥٠٠	كريات غير مغلفة	
جم	٢٠	هيدروكسيد بروبيل ميثيل سيليلوز	III ٥
جم	٤	هيدروكسيد الالومينيوم / كربونات المغنسيوم	
جم	٤٠٠	ماء مقطر	
جم	٥٠٠	كريات مبطنة بـ III	
جم	٢٠	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز	IV
جم	٤٠٠	ماء مقطر	١٠

غلقت الكريات غير المغلفة بطبقتين مبطنتين III و IV فى جهاز مسيل المهد على
التوالى كما سبق وصفه .

الكريات المغلفة معويا

جم	٥٠٠	كريات مبطنة	
جم	٥٧	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	١٥
جم	٣	كحول سيتيل	
جم	٥٤٠	اسيتون	V
جم	٢٣١	ايتانول	

تم تحضير الكريات المغلفة معويا كما وصف فى النموذج ٢ .

النموذجان ٧ و ٨

صياغات من ملح المغنسيوم للاوميبرازول

رقم النموذج			
٨	٧	كريات غير مغلفة	
٢٢٢ جم	٢٢٢ جم	ملح مغنسيوم للاوميبرازول	
١٤٧٣ جم	١٦٧٣ جم	I مسحوق مانيتول	
١٠٠ جم	١٠٠ جم	سيليلوز دقيق التبلور	
٢٠٠ جم	-	هيدروكسى المغنسيوم	
٥ جم	٥ جم	١٠ لوريل سلفات الصوديوم	
٣٧٥ جم	٥٠٠ جم	II ماء مقطر	

صنع المستحضر كما وصف فى النموذج ٢ فيما عدا ان ملح المغنسيوم للاوميبرازول

قد اضيف مع المكونات الاخرى فى المخلوط I .

النموذج

٨	٧ و	١٥ كريات مبطنة	
٥٠٠ جم		كريات غير مغلفة	
٢٠ جم		هيدروكسى ميثيل بروبيل سيليلوز	
٤٠٠ جم		ماء مقطر	

حضرت الكريات كما وصف فى النموذج ٢ .

النموذجان

٨	و	٧	كريات مغلقة معويا
٥٠٠	جم		كريات مبطنة
٥٧	جم		هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات
٣	جم	٥	IV كحول سيتيل
٥٤٠	جم		اسيتون
٢٣١	جم		ايتانول

حضرت الكريات المغلفة معويا كما وصف فى النموذج ٢ .

النموذجان ٩ و ١٠

رقم النموذج	١٠	٩	١٠	تصنيع الاقراص
				حبوب
		٤٠٠ جم	-	اوميبرازول
				ملح صوديوم للاوميبرازول يكافئ ٤٠٠ جم
			-	اوميبرازول
		١٤٢٠ جم	١٤٠٩ جم	I ١٥ لاكتوز غير مائى
		١٠٠ جم	١٠٠ جم	عديد فينيل بيروليدون مرتبط معبريا
		١٥ جم		كربونات صوديوم لامائيه
		١٢ جم	١٢ جم	II ميثيل سيليلوز
		٢٠٠ جم	٢٠٠ جم	ماء مقطر
		٣٠ جم	٣٠ جم	٢٠ ستيارات المغنسيوم

خلط المخلوط المسحوق I بحرص ليتجانس ثم حبيب بواسطة المحلول II .
 جففت الكتلة المبتلة فى مجفف مسيل المهد باستخدام هواء داخل حرارته ٥٠° م لمدة
 ٣٠ دقيقة . ضغط المخلوط الجاف بعدئذ خلال منخل حجم فتحته ٥٠ مم . وبعد الخلط
 مع ستيارات المغنسيوم ، كبس الناتج الحبيبي فى آلة صنع اقراص باستخدام
 ٥ قوالب قطرها ٦ مم . وقد بلغ وزن القرص ١٠٠ مجم .

التبطين Subcoating

بطنت الاقراص المحتوية على الاوميبرازول بحوالى ١٠ ٪ وزنا من هيدروكسى
 بروبيل ميثيل سيليلوز من محلول مائى باستخدام جهاز تغليف مثقب
 perforated coating pan apparatus .

١٠ وقد بطنت الاقراص المحتوية على ملح الصوديوم للاوميبرازول باستخدام تقنية
 التغليف الجاف . وقد حضرت حبيبات الاقراص المحتوية على ما يلى :-

لاكتوز غير مائى	٤٠٠٠	جم
عديد فينيل بيروليدون ، (PVP)	١٨٠	جم
ايتانول ٩٥ ٪	٤٢٠	جم
١٥ ستيارات المغنسيوم	٤٢	جم

وذلك بتحبيب اللاكتوز مع محلول PVP فى الايتانول ثم تجفيف الحبيبات .
 وبعد التجفيف خلطت الحبيبات مع ستيارات المغنسيوم .

غلقت كتله الحبيبات على الجاف حول حبوب الاقراص الخاصة بالنموذج ٩ باستخدام
 آلة تقريص جاف مانستى كوتا ® Manesty Dry Cota . بلغ وزن القرص المغلف الجاف
 ٢٠ ٤٧٥ مجم . وقد احتوى القرص على ٢٠ مجم من الاوميبرازول .

التغليف المعوى

غلقت الاقراص المبطننة الناتجة مما سبق ، تغليفا معويا باستخدام محلول التغليف ذاته .

جم	١٥٠٠	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	
جم	١٠٥	كحول سيتيل	٥
جم	١٥٠٠٠	كلوريد ميثيلين	
جم	١٥٠٠٠	ايزوبروبانول	
جم	٣١٥٠	ماء مقطر	

اجرى التغليف فى جهاز تغليف مثقوب الوعاء . وقد استخدم حوالى كيلو جرام واحد من محلول التغليف لكل كيلو جرام من الاقراص .

نماذج مقارنة

النماذج I و II و III

توضح تلك النماذج ان الملح المنظم buffer salt المستخدم يؤثر على صفات اقراص الاوميبرازول المغلفة معويا عندما لا يتم تبطينها . وللحصول على منتج يتحمل التخزين لمدة طويلة ، تستخدم كميه كبيره من الملح المنظم . وفى الوقت ذاته تبدى تلك الاقراص صفات رديئة فى مقاومة الحموض ، وهى تختلف كذلك عن النموذج ٤ السالف .

أرقام النماذج

كريات غير مغلفة	I	II	III
مسحوق مانيتول	١٦١. جم	١٦١. جم	١٦١. جم
لاكتوز غير مائى	٨. جم	٨. جم	٨. جم

I	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز	٦. جم	٦. جم	٦. جم
	سيليلوز دقيق التبلور	٤. جم	٤. جم	٤. جم
	اوميبرازول	٢٠٠ جم	٢٠٠ جم	٢٠٠ جم
II	بلورونيك F68	١. جم	١. جم	١. جم
٥	هيدروجين فوسفات ثنائى صوديوم	٢ جم	٨ جم	٢٤ جم
	ماء مقطر	٤٥. جم	٤٥. جم	٤٥. جم

حضرت الكريات غير المغلفة كما وصف فى النموذج ٢ السالف .

كريات مغلفة معويا

	كريات غير مغلفة	٥٠٠ جم	
١٠	III هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	٤٥ جم	
	كحول سيتيل	٥ جم	
	كلوريد الميثيلين	٣٧١ جم	
	ايتانول	٦٨. جم	

حضرت الكريات المغلفة كما وصف فى النموذج ٢ من قبل

١٥ النموذج IV

تتماثل تلك الصياغة مع نظيرتها فى النموذج ٦ السالف ، ولكنها بدون طبقة مبطنة .

كريات غير مغلفة

	ملح الصوديوم للاوميبرازول	٣٣٩ جم	
٢٠	مسحوق المانيتول	٢٤٢٢ جم	

I	لاكتوز غير مائى	١٢٠	جم
	هيدروكسى بروبيل سيليلوز	٩٠	جم
	سيليلوز دقيق التبلور	٦٠	جم
	لوريل سلفات الصوديوم	٧	جم
II	ماء مقطر	٦٥٠	جم

صنع المستحضر كما وصف فى النموذج ٦ السالف .

كريات مغلفة معويا

	كريات غير مغلفة	٥٠٠	جم
	هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	٥٧	جم
III	كحول سيتيل	٣	جم
	اسيتون	٥٤٠	جم
	ايتانول	٢٣١	جم

حضرت الكريات المغلفة معويا كما وصف فى النموذج ٢ السالف .

النموذج V

١٥ تتماثل تلك الصياغة مع نظيرتها فى النموذج ٨ السالف ولكنها بدون طبقة مبطنه

كريات غير مغلفة

	ملح مغنسيوم للاوميبرازول	٢٢٢	جم
	مسحوق مانيتول	١٤٧٣	جم
I	سيليلوز دقيق التبلور	١٠٠	جم
٢٠	هيدروكسيد المغنسيوم	٢٠٠	جم

لوريل سلفات الصوديوم	٥	جم
II ماء مقطر	٣٧٥	جم
كريات مغلفة معويا		
كريات غير مغلفة	٥٠٠	جم
هيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات	٥٧	جم
III كحول سيتيل	٣	جم
اسيتون	٥٤٠	جم
ايتانول	٢٣١	جم

حضرت الكريات كما وصف فى النموذج ٢ السالف .

١٠. خصائص الكريات المغلفة معويا

بالنسبة للمستحضرات التابعة للنماذج ٢ - ٨ والنماذج المقارنة I - V السالفة ، تم

اجراء واحدة من الدراستين التاليتين او كليتهما معا .

مقاومة الهواء

تمت دراسة مقاومة الصياغات للهواء باضافتها الى المحلول المعدى وفقا لدستور

١٥ الادوية الامريكى (بدون انزيم) مع تقليبها بمعدل ١٠٠ دورة / دقيقة عند ٣٧° م .

وبعد ساعتين حسبت كمية الاوميبرازول التى ظلت بدون تغيير فى الصياغات .

معدل الذوبان فى محلول المنظم

للتعرف على معدل الذوبان فى الامعاء الدقيقة ، اضيفت الصياغات الى محلول

المنظم فى جهاز تذويب ، طبقا لدستور الادوية الامريكى ، رقم ٢ (paddle)

٢٠ وقلبت بمعدل ١٠٠ دورة / دقيقة عند ٣٧° م . وبعد ١٠ دقائق او ٣٠ دقيقة حسبت كميته

الاوميبرازول التى ذابت . ودونت النتائج فى جدول ٥ التالى : -

رقم	محتوى الاوميبرازول	مقاومة الحمض ،	% المذابه من الاوميبرازول عند		
النموذج	مجم/جم	كمية الاوميبرازول	ارقام هيدروجينية مختلفة بعد ١٠ و ٢٠ دقيقة		
		غير المتغير (%) بعد ساعتين	%	الرقم الهيدروجيني الزمن	
٥	٢	٨٩٫٢	٩٥	١٠٠	٦٫٨ ١٠
	٣	٩٠	٩٦	٩١	٦٫٠ ١٠
	٤	٨٨	٨٩	*	
	٥	٨٢	٩٣	٧٠	٧٫٥ ٢٠
	٦	٨١٫٣	٨٧	٩٣	٦٫٨ ١٠
١٠	٧	٩١	٩٥	**	
	٨	٨٩	٩٨	**	
	I	٩٣	٩٧	*	
	II	٩٢	٩٤	*	
	III	٩٤	٥٨	*	
١٥	IV	٨٦٫٥	٤		
	V	٩١	٩٣	**	

* تمت دراسة استقرارية الصياغة اثناء التخزين فى قوارير زجاجيه تحتوى على اداه مجففة . وبعد شهر من التخزين عند + ٥° م كانت الصياغة وفقا للنموذج ٤ سليمة حقيقة ودون اى تغيير فى المظهر او المواصفات الفيزيائية الكيميائية ، وقد تغير لون كريات النموذجين I و II فصارت بنه بسبب التحلل ، بينما ظلت

الكريات التابعة للنموذج III محتفظة بلونها الابيض الاصلى .

** كانت الصياغات التابعة للنموذجين ٧ و ٨ ، بيضاء اللون ولم تتأثر بعملية التغليف . وقد تغير لون الكريات المغلفة معويا وفقا للنموذج ٧ ، حيث وضع الغلاف المعوى على الحبوب مباشرة طبقا للنموذج ٨ ، وذلك اثناء عملية التغليف المعوى بالفعل .

٥

اختبار مقارن آخر

يوضح ذلك النموذج تأثير المحتوى من الرطوبة فى المستحضرات التابعة لهذا الاختراع على الاستقرارىه خلال التخزين .

قورنت استقرارىه كريات الاوميبرازول وفقا لهذا الاختراع مع استقرارىه كريات اوميبرازول محتواها المائى مرتفع . حضرت حبيبات الاوميبرازول طبقا لهذا الاختراع بمحتوى مائى يبلغ ١ ٪ . كيفت عينتان أخريتان من الصياغة ذاتها الى محتوى مائى يبلغ ٢ ٪ و ٥ ٪ على التوالى . خزنت الصياغات الثلاثة بعد تعبئتها فى اوعية محكمة لا تحتوى على مادة مجففة ، وذلك لمدة شهر عند ٥٠° م .

١٠

وبعد تلك الفترة فتحت العبوات ، وعويرت الكريات لحساب كمية الاوميبرازول بها بالفصل اللونى السائل على الاداء . بلغت النسبة المئوية لمحتوى الاوميبرازول فى الصياغة الموافقة لهذا الاختراع ٩٨.٥ من القيمة الاصلية . وقد تحللت الصياغتان الاخريتان اللتان كانتا تحتويان على ٢ و ٥ ٪ من الماء ، بصفة تامه ولم يتبقى بهما سوى آثار من الاوميبرازول السليم .

١٥

الناقشة

- من النتائج المدونة فى جدول ٥ ، يمكن ملاحظة ان الصياغة المحتوية على الوميبرازول والتي تقاوم الحمض بدرجة مقبولة ، يمكن تحضيرها باستخدام تقنية التغليف المعوى التقليدية (انظر النماذج I و II و V على سبيل المثال) . ومع ذلك
- ٥ يمكن ملاحظة ان استقرارية الصياغات وفقا للنماذج I و II و III خلال التخزين غير مقبولة ، نظرا لحدوث التغيير اللونى مما يدل على تحلل الوميبرازول اثناء التخزين لمدة قصيره عند درجات حرارية مرتفعة (النموذجان I و II) او حتى خلال عملية التغليف المعوى ايضا .
- وعندما تزداد كميته المواد القلوية فى الحبوب الى مستوى يبلغ الوميبرازول عنده
- ١٠ الى استقراريه مقبولة عند التخزين (النموذج III) ، او اذا استخدم ملح من الوميبرازول قلوئى التفاعل ، فى تحضير الحبوب (النموذج IV) ، فان مقاومة الذوبان فى الاوساط الحمضية تنخفض الى درجة غير مقبولة ، ما لم تستخدم طبقة فاصلة وفقا لهذا الاختراع ، مما يؤدي الى تحلل المادة الفعالة فى المعدة بالفعل ، وبالتالي لا تحدث ايه فعالية خامدة لإفراز حمض المعدة .
- ١٥ وعندما يتم التحضير وفقا للإختراع باتباع النموذج ٤ مثلا ، يمكن الحصول على مقاومة جيدة ضد حمض المعدة بالاضافة الى استقرارية جيدة اثناء التخزين على المدى البعيد . يتعارض ذلك مع صياغات النماذج I و II و III حيث يمكن التوصل الى إما مقاومة مقبولة ضد الاحماض ، او استقراريه جيدة عند التخزين فقط ،
- اي لا يحصل عليهما معا . وبالامكان اجراء المقارنة ذاتها بين الصياغات التابعة
- ٢٠ للنموذج V التى الغيت فيها الطبقة الفاصلة . ويختلف النموذجان من ناحية اضافة

هيدروكسيد المغنسيوم كمادة منظمة الى الحبوب التابعة للنموذج ٨ . يؤدي ذلك ايضا الى تحسين المقاومة ضد الحموض ، والاستقرارية عند التخزين فى النموذج ٨ مقارنة بالنموذج ٧ .

ويوضح الاختبار الاضافى المقارن الاهمية العظيمة لخفض محتوى الماء فى المستحضرات .

وهكذا ، يصنع المستحضر بالطريقة التالية للحصول على صياغات صيدلية للإستخدام الفموى ، حيث تتميز باستقرارية جيدة اثناء تخزينها على المدى البعيد ، واستقرارية جيدة اثناء بقائها فى المعدة بعد تناولها فمويا .

(أ) يخلط الاوميبيرازول المصحوب بمركب قلوئى التفاعل ، او المركبات القلوية التفاعل ، او الملح القلوئى من الاوميبيرازول مع مركب قلوئى التفاعل ، اختياريا ، ثم يشكل على هيئة حبوب .

(ب) تغلف اللبيلات بغلاف مبطن او اكثر من الطبقات الخاملة القابلة للذوبان أو التفتت السريع فى الماء ، وذلك لفصل اللبيلات القلوية التفاعل عن الغلاف المعوى . وقد تحتوى الطبقة المبطنة اختياريا على مركبات منظمة للرقم الهيدروجيني .

(ج) تغلف اللبيلات المبطنة بغلاف معوى لا يذوب فى الاوساط الحمضية ، ويحتوى اختياريا على ملدنات .

الدراسات الحيوية الصيدلانية

اعطيت كبسولات جيلاتينية صلبة وفقا للنموذج ٢ لشباب ذكور من المتطوعين يبلغ عددهم اثنى عشر ، بالطريقة التالية :

حضر المتطوعين الى المختبر فى الصباح بعد امتناعهم عن الطعام من الساعة العاشرة مساء فى الليلة السابقة ليوم الاختبار . اخذت عينة صفيرية من الدم zero time blood sample ، ثم تناول كل شخص كبسولة اوميبيرازول وفقا للنموذج ٢ مع ١٥٠ مل من الماء . اخذت عينات اخرى من الدم خلال النهار .

وفى تجربة اخرى تناول المتطوعون ذاتهم ٢٠ مجم من الاوميبيرازول على هيئة معلق من الاوميبيرازول الدقيق فى محلول بيكربونات الصوديوم فى الماء .

١٠. تناول الاشخاص محلول بيكربونات الصوديوم قبل تناولهم للاوميبيرازول مباشرة ثم اربعة مرات على فترات كل منها ١٠ دقائق بعد تناول الدواء ، لخفض تحليل الاوميبيرازول فى المعدة . عويز تركيز الاوميبيرازول فى الدم بالفصل اللونى السائل على الاداء (برسون ولاجرستروم و جرنديفيك . سكاند جيه جاستروانترول ١٩٨٥ ، ٢٠ (عدد ١٠٨) ، ٧١ - ٧٧

١٥. (Persson, Lagerstorm and Grundevik . Scand J Gastroenterol 1985. 20, (supl 108) , 71-77. .

ومتوسطات التركيز فى البلازما مدونه فى جدول ٦ .

جدول ٦.

تركيز الاوميبرازول فى البلازما (ميكرومول / لتر) بعد جرعة فموية وحيدة قدرها ٢٠ مجم من الدواء على شكل كبسولة جيلاتينية صلبة وفقا للنموذج ٢ ، وعلى هيئة معلق من الاوميبرازول الدقيق فى محلول بيكربونات الصوديوم .

المعلق	الكبسولات	الزمن (دقيقة)	٥
٠.٨٤		١٠	
٠.٩٠		٢٠	
٠.٨٤	٠.٣	٣٠	
٠.٦٤		٤٥	
٠.٤٤	٠.٢٢	٦٠	١٠
٠.٢٤	٠.٣٦	٩٠	
٠.١٣	٠.٣٩	١٢٠	
	٠.٢٩	١٥٠	
٠.٠٤	٠.٢٠	١٨٠	
	٠.١٠	٢١٠	١٥
٠.٠١	٠.٠٥	٢٤٠	
صفر	٠.٠٢	٣٠٠	
	٠.٠١	٣٦٠	
	صفر	٤٢٠	

وبالرغم ان اقصى كمية فى البلازما قد تواجدت بعد فترات مختلفة ، فان الصياغتين متكافئتان حيويًا Bioequivalent . وكانت الكمية النسبية المتوسطة المتوافرة حيويًا من الكبسولات هي $85\% \pm 23\%$ (خطأ قياسي) (S . D.) مقارنة بالمعلق . اعتمدت المقارنة على المساحة الكلية تحت منحنيات تركيز البلازما لكل عينه مقابل الزمن .

وهكذا امكن الحصول على مستحضر له توافر حيوى موحد من شكلين صيدليين ، هما الكبسولات والمعلق وفقا لهذا الاختراع ، حيث احتويا على المركب الفعال فى هيئته المسحوقة بدقة . ومع ذلك ، يجب ملاحظة انه عندما يتم تناول المعلق ، يتوجب على المريض تناول بيكربونات الصوديوم على دفعات لخفض تحليل الاوميبرازول فى المعدة قبل ان يمتص فى الامعاء .

عناصر الحماية

- ١ - مستحضر صيدلاني يتم تناوله بالفم يشتمل على :
- ٢ أ - منطقة لب تشتمل على كمية فعالة من مادة منتقاة من مجموعة تتكون
- ٣ من أوميبرازول omeprazole مع مركب قلوي فعال ، وملح أوميبرازول قلوي
- ٤ alkaline omeprazole salt مع مركب قلوي فعال ، وملح أوميبرازول قلوي
- ٥ alkaline omeprazole salt فقط
- ٦ ب - طلية تحتية خاملة inert subcoating قابلة للذوبان في الماء أو تتحلل بسرعة في
- ٧ الماء الموجود في منطقة اللب المذكور ، وتشتمل الطلية التحتية على طبقة واحدة أو
- ٨ أكثر من مواد منتقاة من بين أسوغة excipients للاقراص ومركبات تشكيل طبقة
- ٩ بوليمرية رقيقة ، و
- ١٠ ج - طبقة خارجية توجد على الطلية التحتية المشتملة على غلاف معوي enteric coating
- ١ ٢ - مستحضر وفقا لعنصر الحماية (١) حيث فيه تشتمل طبقة الطلية التحتية
- ٢ على واحد أو أكثر من أكسيد ماغنسيوم magnesium oxide ، أو هيدروكسيد
- ٣ ماغنسيوم magnesium hydroxide او مادة مركبة من :
- ٤ $[Al_2O_3.6MgO.CO_2. 12H_2O]$ أو $[MgO.Al_2O_3. 2SiO_2. nH_2O]$ ، حيث فيها n
- ٥ ليست عدداً صحيحاً وأقل من ٢ .
- ١ ٣ - مستحضر وفقا لعنصر الحماية (١) حيث فيه تشتمل الطلية التحتية على
- ٢ طبقتين تحتيتين أو أكثر.

- ١ ٤ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (٣) حيث فيه تشتمل الطلية التحتية على
- ٢ هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose ، أو
- ٣ هيدروكسي بروبيل سليولوز hydroxypropyl cellulose ، أو بولي فينيل بيروليدون
- ٤ polyvinylpyrrolidone .

- ١ ٥ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) حيث فيه يشتمل اللب القلوي على
- ٢ أوميبرازول Omeprazole ومركب قلوي منظم للأس الهيدروجيني يجعل الأس
- ٣ الهيدروجيني في البيئة المجهرية (Micro - environment) للاوميبرازول من ٧ إلى ١٢ .

- ١ ٦ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (٥) حيث فيه يشتمل المركب القلوي على
- ٢ واحد أو أكثر من أكسيد الماغنسيوم magnesium oxide ، هيدروكسيد أو كربونات
- ٣ hydroxide or carbonate ، هيدروكسيد الألومنيوم aluminium hydroxide ،
- ٤ الألومنيوم aluminium ، كالسيوم calcium ، كربونات صوديوم أو بوتاسيوم
- ٥ sodium or potassium carbonate ، فوسفات phosphate أو سترات citrate ،
- ٦ مركبات الألومنيوم / ماغنسيوم composite aluminium / magnesium مركب
- ٧ $[Al_2O_3.6MgO.CO_2.12H_2O]$ أو $[MgO.Al_2O_3.2SiO_2.nH_2O]$ حيث n ليست
- ٨ عدداً صحيحاً وأقل من ٢ .

- ١ ٧ - مستحضر وفقاً لعنصر (١) حيث فيه تشتمل منطقة اللب على ملح
- ٢ أوميبرازول Omeprazole salt منتقى من أملاح الصوديوم sodium ، البوتاسيوم
- ٣ potassium ، المغنسيوم magnesium ، الكالسيوم calcium والامونيوم ammonium .

- ١ - ٨ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) حيث فيه يشتمل الغلاف المعوي على هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز فثالات hydroxypropyl methylcellulose phthalate سليولوز استيات فثالات cellulose acetate phthalate ، حامض ميثاكريليك مبلر بالاشتراك / حامض ميثاكريليك ميثيل إستر co-polymerized methacrylic acid / methacrylic acid methyl ester او بولي فينيل اسيتات فثالات polyvinyl acetate phthalate واختيارياً تحتوي على مادة ملدنة Plasticizer .

- ١ - ٩ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) حيث فيه لا يتعدى محتوى الماء الخاص بشكل الجرعة النهائي المحتوي على اوميبرازول Omeprazole ١٥ ٪ بالوزن .

- ١ - ١٠ - طريقة لعلاج مرض معدي معوي تشتمل على أن يتم إعطاء مريض في حاجة إلى هذا العلاج كمية فعالة علاجياً من المستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) .

- ١ - ١١ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) حيث فيه تشتمل الطلية التحتية أيضاً على مركب منظم قلوي alkaline buffering compound .

- ١ - ١٢ - مستحضر وفقاً لعنصر الحماية (١) حيث فيه يشتمل القلب على اوميبرازول omeprazole وهيدروجين فوسفات ثنائي الصوديوم disodium hydrogen phosphate ، وتشتمل الطلية التحتية على هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methyl cellulose .

- ١ ١٣ - مستحضر وفقا لعنصر الحماية (١) حيث فيه يشتمل اللب القلوي على
- ٢ اوميبرازول omeprazole وهيدروكسيد ماغنسيوم magnesium hydroxide ، وتشمل
- ٣ الطلية التحتية المتضمنة طبقة واحدة على سليلوز هيدروكسي بروبيل
- ٤ hydroxypropyl cellulose وهيدروتالسيت hydrotalcite ، وتشمل الطبقة الخارجية على
- ٥ سليلوز هيدروكسي بروبيل hydroxypropyl cellulose .
- ١ ١٤ - طريقة لتحضير مستحضر صيدلاني يتم تناوله بالفم يحتوي على اوميبرازول
- ٢ omeprazole ، تشمل على :
- ٣ أ - تحضير لب يشتمل على كمية فعالة من مادة منتقاة من مجموعة تتكون
- ٤ من اوميبرازول omeprazole مع مركب قلوي فعال ، وملح اوميبرازول قلوي
- ٥ alkaline omeprazole salt مع مركب قلوي فعال ، وملح اوميبرازول قلوي
- ٦ alkaline omeprazole salt فقط
- ٧ ب - تغليف اللب بطبقة واحدة أو أكثر من مادة طلية تحتية خاملة منتقاة من بين
- ٨ أسوغة excipients للأقراص ومركبات تشكيل طبقة بوليمرية رقيقة لتشكيل قلب
- ٩ مغلف بطلية تحتية ، و
- ١٠ ج - تغليف اللب المغلف بطلية تحتية بغلاف معوي .