



[11] رقم البراءة: ١١٨٤
[45] تاريخ المنح ١٤٢٧/٠٧/٢٨ هـ
الموافق: ٢٠٠٦/٠٨/٢٢ م

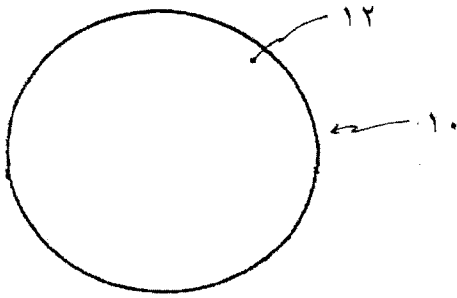
[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

<p>[51] التصنيف الدولي^٧ : Int. Cl.⁷: A61K 9/50, A61K 9/28</p>	<p>[72] اسم المخترع: روني ال. روبنسون، جيمس آر. دامون، جيمس آر. موسوب ، مايكل دي. بالمر</p>
<p>[56] المراجع: براءة أمريكية ٥٤٨٩٤٣٦ ١٩٩٦/٠٢/٠٦ م براءة أمريكية ٥٨٧٦٧٥٩ ١٩٩٩/٠٣/٠٢ م</p>	<p>[73] مالك البراءة: ماكنيل - بي بي سي، انك. عنوانه: جراندفيو رود، سكليمان، نيوجيرسي امريكا ، ٠٨٥٥٨ [74] الوكيل: سعود محمد الشواف</p>
<p>اسم الفاحص : احمد بن حمدان البشري</p>	<p>[21] رقم الطلب: ٩٩٢٠٠٦٥٥ [22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٠/٠٧/٠١ هـ الموافق : ١٩٩٩/١٠/١٠ م</p>

[54] اسم الاختراع: أقراص TABLETS لينة قابلة للمضغ CHEWABLE

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بقرص tablets مكبوس compressed قابل للمضغ chewable يحتوي على مكون فعال active ingredient واحد على الأقل، ومادة كربوهيدراتية carbohydrate قابلة للكبس compressible والتحلل في الماء water-disintegratable، ومادة رابطة binder . وتؤلف هذه المكونات في الحالة الجافة dry لتشكيل أقراص محدبة الشكل convex-shaped ذات صلادة hardness تبلغ من حوالي ٢ إلى حوالي ١١ بوند/سم^٢ وقابلية للتفتت friability تقل عن ١%.



الشكل (١)

٨ عناصر حماية ، شكلين

أقراص TABLETS لينة قابلة للمضغ CHEWABLE

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بأقراص لينة soft، مكبوسة compressed محدبة الشكل convex-shaped وبعملية process لتحضير أقراص من هذا القبيل.

يتعلق الاختراع الراهن بأقراص قابلة للمضغ chewable tablet تُستخدم على نطاق واسع في الصناعة الدوائية pharmaceutical industry لمرضى patients، مثل الأطفال، يعانون من صعوبة في بلع swallowing أقراص أو كبسولات capsules تقليدية، وأقراص تيلينول (علامة تجارية مسجلة) TEYLENOL® القابلة للمضغ والمخصصة للأطفال هي مثال على قرص أستيامينوفين acetaminophen قابل للمضغ خاص بالأطفال يباع في الولايات المتحدة الأمريكية. وتُعبأ packaged هذه الأقراص في قناني bottles وتكون ذات وجه مسطح flat face، شكل مشطوب الحافة beveled edge. وتتراوح صلادة hardnesses عينات samples من هذه الأقراص أخذت من محلات البيع بالمفرق retail locations (بمعدل ١٠ أقراص) من ٥,٣ إلى ١٣,١ بوند (kp) kilo pond أو تتراوح صلابتها المعاييرة normalized hardnesses من ١٢,٣ إلى ٣٠,٥ بوند/سم^٢ kp/cm².

وتحتوي العديد من الأقراص القابلة للمضغ والمخصصة للأطفال المتوفرة تجارياً على مكونات فعالة active ingredients مطلية coated ببوليمرات polymers لحجب mask المذاق taste غير المستحب. بيد أن القوى forces المستخدمة لكبس هذه الأقراص قد تكسّر fracture الطليبات البوليمرية polymer coatings، مما يقلل من فعالية effectiveness نظام حجب

المذاق tastemasking system.

- كذلك تتوفر أشكال جرعات سريعة التحلل disintegrating dosage، مثلاً تلك الموصوفة في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥,٤٦٤,٦٣٢، الصادرة في ٧ نوفمبر، ١٩٩٥م، للمرضى، وعلى وجه التحديد مرضى أطفال، يعانون من صعوبات في بلع الأقراص والأقراص الكبسولية الشكل caplets. بيد أن أشكال الجرعات السريعة التحلل المتوفرة حالياً تكون قابلة للتفتت friable بدرجة كبيرة، وتتطلب مداولة خاصة وتعبئة مكلفة costly packaging، مثلاً، عبوات منفطة blister packs مصممة بشكل خاص، لمنع تكسر breakage أو تشظية chipping الأقراص. وتزيد هذه المحددات من تكلفة المنتج بدرجة كبيرة. وكذلك يؤثر شكل القرص على قابلية تفتت القرص tablet friability. وقد جاء في مقالة تي. جاكرابارتي T. Chakrabarti ومعاونوه *The Indian Journal of Pharmacy*، المجلد ٣٨، العدد ٣، ص: ٦٢-٦٥ (١٩٧٥م)، أن قابلية التفتت المنخفضة تُلاحَظ في الأقراص المستوية المشطوبة ثم تأتي بعدها الأقراص المحدبة النموذجية standard convex والأقراص العادية المسطحة plain flat. وبالمثل، دوّن كيه. سوجيموري K. Sugimori ومعاونوه في مقالته بعنوان *Powder Technology*، المجلد ٥٨، ص: ٢٥٩-٢٦٤ (١٩٨٩م) حدوث التكسر capping إلى عدة أجزاء بشكل أكثر تكراراً في الأقراص المحدبة مقارنة مع الأقراص المستوية السطح flat faced.
- وبناءً على ذلك، توجد حاجة لأقراص مكبوسة، قابلة للمضغ ذات مذاق محسّن improved taste، لكنها تبدي قابلية منخفضة للتفتت بحيث يمكن صنعها processed باستخدام معدات قياسية لمناولة مواد سائبة standard bulk handling equipment وتعبئتها في قناني.
- الكشف عن للاختراع
- يقدم الاختراع الراهن قرصاً مكبوساً، قابلاً للمضغ يحتوي على مكون فعال واحد على الأقل، ومادة كربوهيدراتية carbohydrate قابلة للكبس compressible والتحلل في الماء water-disintegratable ومادة رابطة binder. وتوالف هذه المكونات في الحالة الجافة dry وتكبس على شكل قرص محدب ذي صلادة تتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١١ كيلوبوند/سم^٢. ويكون للقرص قابلية للتفتت تقل عن ١%.

وفي تجسيد مفضل وفقاً للاختراع الراهن، يتم تحضير القرص المكبوس، القابل للمضغ عن طريق موافقة المكوّن الفعال، المادة الكربوهيدراتية carbohydrate القابلة للكبس والتحلل في الماء والمادة الرابطة في الحالة الجافة، ومن ثم كبسها للحصول على قرص محدب الشكل ذي صلادة تتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١١ كيلوبوند/سم^٢. وإذا احتوى المكوّن الفعال على مذاق غير مستحب objectionable taste، يتم طليه بتركيب حجب مذاق taste masking composition.

ويقلل الكبس عند قوة منخفضة تكسر الطلية المستخدمة لحجب المذاق غير المستحب للمكوّن الفعال. وتكون هذه الأقراص المحدبة الشكل، القابلة للمضغ ألين softer من الأقراص التقليدية القابلة للمضغ، ومما يؤدي إلى تحسينات في مذاق المنتج، في الطعم في الفم mouthfeel وفي سهولة المضغ.

ويقلل الشكل الهندسي geometry للقرص المحدب من قابلية تفتت القرص إلى درجة كبيرة عند قوة كبس معينة. ويتيح هذا الانخفاض في قابلية تفتت القرص إلى تسليط قوى كبس أقل وإلى صلادة أقل للقرص، مع المحافظة في نفس الوقت على إمكانية صنع الأقراص باستخدام معدات تقليدية لمناولة مواد سائبة وتغليفها في قناني تقليدية.

١٥ شرح مختصر للرسوم

الشكلان ١١ أ و ب : يمثلان منظر أمامي front view ومنظر جانبي side views، على الترتيب، لقرص محدب الوجهين bi-convex tablet وفقاً للاختراع الراهن.

الشكل ٢ : يمثل رسم بياني graph لقابلية التفتت (% من الفقدان وزناً) مقابل

الصلادة (كيلوبوند/سم^٢) وقرص مسطح الوجه، مشطوب الحافة (ضابط

control) وقرص محدب وفقاً للاختراع الراهن.

٢٠ الوصف التفصيلي للتجسيديات المفضلة

يحتوي القرص المكبوس القابل للمضغ وفقاً للاختراع الراهن على مكوّن فعال واحد على الأقل، وعلى مادة كربوهيدراتية carbohydrate قابلة للكبس والتحلل بالماء، ومادة رابطة. وتؤلف هذه المكونات في الحالة الجافة ثم تُكبس للحصول على قرص محدب الشكل

ذي صلادة تتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١١ كيلوبوند/سم^٢، ويفضل من حوالي ٥ إلى حوالي ٨,٥، كيلوبوند/سم^٢. كذلك يفضل أن تقل قابلية تفتت القرص عن ١%.

ولكبس المكوّنات على شكل أقراص تُستخدم مكائِن تشكيل أقراص tableting machines، ويفضل تلك المكائِن القادرة على تسليط قوى كبس تمهيدي pre-compression مفصولة عن قوى الكبس الرئيسي main compression. وبالنظر لأن المكوّنات تكون موافقة في الحالة الجافة، وقابلة للذوبان في الماء water-soluble، وكذلك غير قابلة للذوبان في الماء water-insoluble، يمكن استخدام مكوّنات فعالة في القرص. وإذا كانت المكوّنات الفعالة ذات مذاق غير مستحب يمكن طليها بتركيب حاجب للمذاق.

وتشمل المادة الكربوهيدراتية carbohydrate القابلة للكبس، والتحلل في الماء، المستخدمة في الاختراع الراهن، مواد كربوهيدراتية carbohydrate materials تُستخدم بشكل تقليدي في الأقراص. وتسهّل المواد الكربوهيدراتية carbohydrate تفتت breakup الجرعة بعد الإعطاء عن طريق الفم oral administration، وقد وصفت في ما جاء عن ليبيرمان Lieberman ومعاونيه بعنوان Pharmaceutical Dosage Forms، مارسيل ديكر Marcel Dekker، إنك. Inc. مدينة نيويورك New York، الطبعة الثانية، المجلد الأول، ص: ٢٠٥-٢٠٩ (١٩٩٠م)، والذي أدمج في هذا البيان للإحالة إليه كمرجع. وتشمل المواد الكربوهيدراتية carbohydrate القابلة للكبس والتحلل في الماء المانيتول mannitol، السوربيتول sorbitol، المالتيتول maltitol، الدكستروز dextrose، السكروز sucrose، الزايليتول xylitol، اللاكتوز lactose، ومخاليط منها.

وتستخدم المادة الرابطة في الاختراع الراهن لإضافة تماسك cohesiveness إلى التركيبة formulation، وبذلك توفر الربط bonding اللازم لتشكيل كتلة متماسكة cohesive mass أو مدمجة compact عند كبسها. وتستخدم هذه المواد الرابطة بشكل تقليدي في أقراص تُشكّل بالكبس المباشر، وقد وصفت في ما جاء عن ليبيرمان Lieberman ومعاونيه بعنوان Pharmaceutical Dosage Forms، الطبعة الثانية، المجلد ١، ص: ٢٠٩-٢١٤ (١٩٩٠م) الذي أدمج في هذا البيان للإحالة إليه كمرجع. وتشمل المواد الرابطة المفضلة السليلوز cellulose، مشتقات سليلوزية cellulosic derivatives، متعدد فينيل بيروليدون ٢٥

polyvinyl pyrrolidone، النشاء starch، والنشاء المعدل modified starch، ومخاليط منها، وعلى وجه التحديد، السليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose المتوفر من شركة أف أم سي كورب FMC Corp. بالاسم التجاري المسجل أفيسل (علامة تجارية مسجلة) بي اتش ١٠١ .AVICEL® PH 101

٥ وتستخدم أقراص الاختراع الراهن في تشكيلة واسعة من المكونات الفعالة للاعطاء عن طريق الفم. وتشمل المكونات الفعالة الملائمة عقاقير pharmaceuticals، معادن minerals، فيتامينات vitamins، مواد تغذية nutraceuticals أخرى. وتشمل العقاقير المناسبة مسكنات الألم analgesics، مزيلات الاحتقان decongestants، المقشعات expectorants، مخففات السعال antitussives، مضادات الحساسية antihistamines، عوامل معوية gastrointestinal agents، مدرّرات diuretics موسّعات الشعب الهوائية bronchodilators وعوامل منومة sleep-inducing agents ومخاليط منها. وتشمل العقاقير المفضلة أستيامينوفين acetaminophen، أيبوبروفين ibuprofen، فلوربيروفين flurbiprofen، نابروكسين naproxen، الأسبيرين aspirin، سيدوافدرين pseudoephedrine، فنيل بروبانول أمين phenylpropanolamine، ماليات كلورفنير أمين chlorpheniramine maleate، دكسترومثوربان dextromethorphan، دايفينهيدرامين diphenhydramine، فاموتيدين famotidine، لوبراميد loperamide، رانيتيدين ranitidine، سيميتيدين cimetidine، أستيميزول astemizole، ترفنادين terfenadine، كربوكسيلات ترفنادين terfenadine carboxylate، ستيريزين cetirizine، مخاليط منها وأملاحها المقبولة صيدلياً.

١٠ ويتواجد المكوّن الفعال (المكوّنات الفعالة) في القرص بمقدار فعال علاجياً therapeutic effective amount، وهو المقدار الذي ينتج الاستجابة العلاجية therapeutic response المنشودة عند الإعطاء عن طريق الفم ويمكن تحديده بسهولة من قبل المتمرسين في التقنية. ولتحديد مثل هذه المقادير، ينبغي الأخذ بعين الاعتبار نوع المركب compound المعطى، خواص القدرة الحيوية للمكوّن على البقاء bioavailability characteristics، نظام الجرعات dose regime، عمر age ووزن weight المريض، وعوامل أخرى.

وإذا اتصف المكوّن الفعال بمذاق غير مستحب، يتم استخدام جسيمة مطلية coated particle تحتوي على المكوّن الفعال وهو مغلف بطلية حاجبة للمذاق. ويمكن طلي المكوّن الفعال بطليات حاجبة للمذاق معروفة في التقنية، مثلاً تلك الموصوفة في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٨٥١,٢٢٦ الصادرة في ٢٥ يوليو، ١٩٨٩م، والعائدة إلى تي. دبليو. جوليان T.W. Julian ومعاونيه؛ وفي براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥,٠٧٥,١١٤ الصادرة في ٢٤ ديسمبر، ١٩٩١م والعائدة إلى إي. جيه روش E.J. Roche؛ وفي براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥,٤٨٩,٤٣٦ الصادرة في ٦ فبراير، ١٩٩٦م، وقد أدمجت جميعها في هذا البيان للإحالة إليها كمرجع. ويمكن أيضاً استخدام مكوّنات فعالة مع حاجب للمذاق تتوفر تجارياً. فعلى سبيل المثال، يمكن في الاختراع الراهن استخدام جسيمات عقار أستيامينوفين acetaminophen مغلفة encapsulated بمركب إثيل سليولوز ethylcellulose أو بوليمرات أخرى بواسطة عملية قوصرة coaccervation process. ويمكن شراء عقار أستيامينوفين acetaminophen مغلف بواسطة القوصرة من شركة يوراند أميركا، إنك. Eurand America, Inc.، مدينة فانداليا Vandalia، ولاية أوهايو Ohio، أو من شركة سيركا إنك. Circa Inc.، مدينة دايتون Dayton، ولاية أوهايو Ohio.

ويدل مصطلح "جسيمة مطلية coated particle"، كما استخدم في هذا البيان، على مكوّن فعال صلب solid على شكل بلورة crystal أو جسيمة، تكتل agglomerate لجسيمات منفردة، أو جسيمة محببة granuled particle، تم تغليفه بتركيب حاجب للمذاق، إما بواسطة عملية تغليف غشائي film coating أو بواسطة عملية أخرى، مثلاً القوصرة. ويمكن تزويد القرص لغرض الإطلاق الفوري immediate أو الإطلاق المداوم sustained للمكوّن الفعال. ويبين الجدول أدناه تراكيب حاجبة للمذاق ملائمة للاستخدام كطليات coatings:

نظام البوليمر	مستوى الطلية (١) نسبة البوليمر (٢)
أستيات السليلوز/cellulose acetate/متعدد فينيل بيروليدون PVP	٥-٦٠% إلى ١٠/٩٠ إلى ٤٠/٦٠
بيوتيرات أستيات السليلوز cellulose acetate /متعدد فينيل بيروليدون PVP	٥-٦٠% إلى ١٠/٩٠ إلى ٤٠/٦٠

٥٠/٥٠ إلى ١٠/٩٠	%٦٠-٥	أستيات السليلوز / cellulose acetate هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC
٥٠/٥٠ إلى ١٠/٩٠	%٦٠-٥	بيوتيرات أستيات السليلوز cellulose acetate butyrate / هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC
كل النسب	%٦٠-٨	أستيات السليلوز / cellulose acetate بيودراجيت إي EUDRAGIT E100 ١٠٠
كل النسب	%٦٠-٨	بيوتيرات أستيات السليلوز cellulose acetate butyrate / بيودراجيت إي ١٠٠ EUDRAGIT E100
٤٠/٦٠ إلى ١٠/٩٠	%٦٠-٨	إثيل سليلوز ethyl cellulose / متعدد فينيل بيروليدون PVP
٥٠/٥٠ إلى ١٠/٩٠	%٦٠-٨	إثيل سليلوز ethyl cellulose / هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC
كل النسب	%٦٠-٨	إثيل سليلوز ethyl cellulose / بيودراجيت إي ١٠٠ EUDRAGIT E100
غير متوفرة	%٦٠-١٠	هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC
غير متوفرة	%٦٠-١٠	هيدروكسي إيثيل سليلوز HEC
غير متوفرة	%٦٠-١٠	بيودراجيت إي ١٠٠ EUDRAGIT E100
غير متوفرة	%٦٠-١٠	هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز HPMC
كل النسب	%٦٠-١٠	هيدروكسي إيثيل سليلوز HEC / هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز HPMC
كل النسب	%٦٠-١٠	هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC / هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز HPMC
كل النسب	%٦٠-١٠	هيدروكسي إيثيل سليلوز HEC / هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز HPMC

غير متوفرة	٦٠-١٠%	بوليمر إسهامي co-polymer من ٢-فينيل بيريدين ستيرين 2-Vinyl pyridine styrene
كل النسب	٦٠-٨%	أستيات السليلوز CA/بوليمر إسهامي من ٢-فينيل بيريدين ستيرين 2-VPS
كل النسب	٦٠-٨%	بيوتيرات أستيات السليلوز CAB/بوليمر إسهامي من ٢-فينيل بيريدين ستيرين 2-VPS
كل النسب	٦٠-٨%	إثيل سليلوز ethyl cellulose/بوليمر إسهامي من ٢-فينيل بيريدين ستيرين 2-VPS
٤٠/٦٠ إلى ١٠/٩٠	٦٠-٨%	ثلاثي أستيات السليلوز cellulose triacetate/متعدد فينيل بيروليدون PVP
٥٠/٥٠ إلى ١٠/٩٠	٦٠-٨%	ثلاثي أستيات السليلوز cellulose triacetate /هيدروكسي بروبيل سليلوز HPC
كل النسب	٦٠-٨%	ثلاثي أستيات السليلوز cellulose triacetate /يودراجيت أي ١٠٠ EUDRAGIT E100

(١) النسبة المئوية بالوزن للجسيمة المطلية في الحالة الجافة.

(٢) وزناً

PVP: متعدد فينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone

HPC: هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropyl cellulose

HEC: هيدروكسي إيثيل سليلوز hydroxyethyl cellulose

HPMC: هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز hydroxypropylmethyl cellulose

CA: أستيات السليلوز cellulose acetate

CAB: بيوتيرات أستيات السليلوز cellulose acetate butyrate

2-VP: ٢-فينيل بيريدين ستيرين 2-Vinyl pyridine styrene

١٠ يودراجيت أي -١٠٠ (علامة تجارية) EUDRAGIT™: مركب ميثيل

أمينو إيثيل-مئاكريلات methylaminoethyl-methacrylate وإسترات متعادلة لحمض

المثاكريليك neutral methacrylic acid esters، توفره شركة روهم فارما جي أم بي أتش Rohm Pharma GmbH، ألمانيا Germany.

وينبغي جوهرياً طلي كل المكوّن الفعال أو المكوّن الفعال الحبيبي بطبقة layer من تركيب حاجب للمذاق ذي سماكة thickness تتراوح من حوالي ٣ إلى حوالي ١٠ ميكرون microns. وينبغي أن تخلو الطلية جوهرياً من التشققات cracks، الثقوب holes أو غيرها من العيوب imperfections عند الفحص تحت المجهر الماسح الإلكتروني scanning electron microscope بتكبير يبلغ ١٠٠-٥٠٠ مرة.

وإذا كان حجب المذاق ضرورياً، يفضل طلي المكوّن الفعال بتوليفة من بوليمر أول first polymer يختار من المجموعة التي تشتمل على أستيات السليلوز cellulose acetate وبيوتيرات أستيات السليلوز cellulose acetate butyrate وبوليمر ثان second polymer يختار من المجموعة التي تشتمل على متعدد فينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone وهيدروكسي بروبيل السليلوز hydroxypropyl cellulose. وتكون النسبة الوزنية weight ratio للبوليمر الأول إلى البوليمر الثاني في هذه التوليفة ضمن مدى يتراوح من حوالي ٩٠:١٠ إلى حوالي ٥٠:٥٠، ويفضل من حوالي ٩٠:١٠ إلى حوالي ٧٠:٣٠.

ويمكن طلي توليفة البوليمر الأول والبوليمر الثاني بشكل مباشر على المكوّن الفعال النقي pure أو يمكن طليها على جسيمة محببة تحتوي على المكوّن الفعال. وفي حالة الجسيمة المحببة، مثلاً جسيمة محببة بقوة الدوران rotogranulated particle، يشكل المكوّن الفعال من حوالي ٥% إلى حوالي ٩٠% من وزن الجسيمة، والباقي يمثل المادة الرابطة أو المادة المألثة filler. وتشمل مواد رابطة مناسبة للجسيمات المحببة متعدد فينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone، هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز hydroxypropylmethyl cellulose، هيدروكسي بروبيل سيليلوز hydroxypropyl cellulose، وغيرها من البوليمرات المقبولة صيدلياً. وتشمل المواد المألثة المناسبة للاستخدام في جسيمات محببة من هذا القبيل اللاكتوز lactose، سكر الحلوى confectioner's sugar، المانيتول mannitol، الدكستروز dextrose، والفروكتوز fructose وغيرها من السكريات saccharides المقبولة صيدلياً والسيليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose المقبولة صيدلياً.

- ويمكن تحضير الجسيمات المطلية برش spraying محلول مذيب عضوي organic solvent solution للتوليفة البوليمرية polymeric blend على المكوّن الفعال، أو على جسيمة محببة تحتوي على المكوّن الفعال، وذلك في طبقة مميعة fluidized bed، مثلاً ماكينة ورستر للطلي Wurster coater أو جهاز تحبيب دوار rotogranulator. وبالإمكان استخدام تشكيلة واسعة من المذيبات العضوية لتحضير محلول التوليفة البوليمرية. فعلى سبيل المثال، يكون المذيب المفضل على شكل مزيج من أسيتون acetone وميثانول methanol، بيد أنه يمكن استخدام أنظمة مذبية solvent systems أخرى، بما في ذلك كلوريد الميثيلين methylene chloride، كلوريد الميثيلين-ميثانول methylene chloride-methanol، أسيتون-أسيتات الإثيل acetone-ethyl acetate، وتولوين-إيثانول toluene-ethanol وأسيتون-إيثانول acetone-ethanol. وعموماً، تكون نسبة التوليفة البوليمرية في المحلول المذيب ضمن المدى الذي يتراوح من حوالي ٥ إلى حوالي ٢٠% وزناً، ويفضل من حوالي ٨ إلى حوالي ١٥% وزناً، اعتماداً على المذيب وعلى اعتبارات مماثلة أخرى.
- وعند استخدام عملية طلي بطبقة مميعة، يمر الهواء air، الذي يمكن تسخينه heated، خلال طبقة من المكوّن الفعال الصلب لتمييعها، ويُرش محلول التوليفة البوليمرية polymeric blend على الطبقة المميعة مكوناً طلية على المكوّن الفعال. ويجفّف الهواء المار خلال الطبقة الطلية الموجودة على المكوّن الفعال، بحيث تنتج حبيبة مطلية وجافة.
- وبالإمكان استخدام معدات تقليدية في عملية الطبقة المميعة في الاختراع الراهن لطلي المكوّن الفعال أو الجسيمة المحببة الناتجة في جهاز التحبيب الدوار والتي تحتوي على المركب الصيدلي. وتشمل هذه المعدات أجهزة ووستر للطلي بالطبقة المميعة، حيث تُرش التوليفة البوليمرية من أسفل الحجرة chamber، وجهاز تحبيب دوار، حيث يرش محلول التوليفة البوليمرية بشكل مماسي tangentially sprayed. وقد وصفت هذه العمليات الطلائية بشكل إضافي في ما جاء عن ليبرمان Lieberman ومعاونيه بعنوان Pharmaceutical Dosage Forms، مارسيل ديكر، إنك. Marcel Dekker, Inc.، مدينة نيويورك New York، المجلد ٣، ص: ١٣٨-١٥٠ (١٩٩٠م)، والذي أدمج في هذا البيان للإحالة إليه كمرجع.

- وبشكل عام تحتوي الجسيمة المطلية، في الحالة الجافة dried state، على حوالي من ٥ إلى حوالي ٦٠% وزناً من توليفة البوليمر الأول والبوليمر الثاني، ويفضل من حوالي ١٠% إلى حوالي ٤٠% وزناً. بيد أنه، يمكن أن تتفاوت النسب المضبوطة exact proportions للطلية إلى المكوّن الفعال اعتماداً على المستوى المطلوب لحجب المذاق وما إذا كان المنشود إطلاق المكوّن الفعال فورياً أو بشكل مداوم. وتميل النسب الأكبر للطلية إلى توفير تأثير إطلاق مداوم وإلى تعزيز enhance حجب المذاق.
- وقد يحتوي القرص كذلك على مكوّنات غير الجسيمات المطلية، المادة الكربوهيدراتية carbohydrate والمادة الرابطة. وتشمل المكوّنات الإضافية عوامل تحلية sweeteners، مثلاً أسبارتام aspartame وأسييسولفام بوتاسيوم acesulfame potassium والسكرالوز sucralose، السكرين saccharin؛ ومواد مزلقة lubricants، مثلاً ستيرات المغنيسيوم magnesium stearate، حمض الستياريك stearic acid، الطلق talc، والشمع waxes. ويمكن أن يشمل شكل الجرعة أيضاً على إضافات مساعدة adjuvants مقبولة صيدلياً. وتشمل إضافات مساعدة من هذا القبيل، على سبيل المثال، المواد الحافظة preservatives، النكهات flavors، مضادات التأكسد antioxidants، خوافض التوتر السطحي surfactants، و/أو مواد ملونة colors.
- وعموماً تحتوي الأقراص، في الحالة الجافة، على المكوّن الفعال بنسبة تتراوح من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٦٠% وزناً، ويفضل من حوالي ١٢ إلى حوالي ٢٥% وزناً؛ وعلى المادة الكربوهيدراتية carbohydrate القابلة للكبس والانحلال في الماء بنسبة تتراوح من حوالي ٣٠ إلى حوالي ٩٠% وزناً، ويفضل من حوالي ٤٠% إلى حوالي ٦٥% وزناً؛ وعلى المادة الرابطة بنسبة تتراوح من حوالي ١ إلى حوالي ٣٠% وزناً، ويفضل من ٥ إلى حوالي ٢٠% وزناً؛ وعلى مادة مزلقة بنسبة تتراوح من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٥% وزناً، ويفضل من حوالي ٠,٥ إلى حوالي ١,٥% وزناً؛ وعلى عامل تحلية بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥% وزناً، ويفضل من حوالي ٠,١ إلى ٣,٠% وزناً؛ وعلى نكهة بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥% وزناً، ويفضل من حوالي ٠,٢ إلى حوالي ٢,٠% وزناً؛ وعلى مادة ملونة بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥% وزناً، ويفضل من حوالي ٠,٠١ إلى حوالي ٠,٤% وزناً.

وتتفاوت الوحدة الوزنية unit weight للقرص حسب جرعة المكوّن الفعال. وتتراوح الوحدة الوزنية عادة من حوالي ٢٥٠ إلى حوالي ١٠٠٠ ملغم (mg) ويمكن أن تحتوي جرعة نموذجية على ما يلي:

المكوّن	الوحدة الوزنية (ملغم)
المكوّن الفعال	٦٠٠-٠,٥
كربوهيدرات carbohydrate قابلة للكبس	٩٠٠-٨٠
مادة رابطة	٢٠٠-١٠
مادة مزلفة	١٥-١
عامل تحلية	٣٠-٠
نكهة	٢٠-٠
مادة ملونة	١٠-٠

وإذا كان حجب المذاق مطلوباً، يتم تحضير جسيمات مطلية للمكوّن الفعال باستخدام التقنيات المذكورة أعلاه. ويقل حجم الجسيمات المطلية، بالإضافة إلى المكوّنات الأخرى، عن ٦٠٠ ميكرون. ومن ثم تمزج مكوّنات القرص في الحالة الجافة لتشكيل توليفة مسحوق متجانسة uniform powder. ثم تكبس التوليفة لتشكيل قرص بالصلادة المنشودة باستخدام تقنيات تقليدية لتشكيل أقراص بالكبس.

وفي تجسيد مفضل للاختراع الراهن يكون القرص المكبوس، القابل للمضغ على شكل محدب أو محدب الوجهين ويكون ليناً نسبياً بحيث يكفل الحصول على طعم في الفم ومذاق جيدين وسهولة في المضغ. وعموماً، يتراوح قطر diameter القرص من حوالي ٧ إلى حوالي ١٩ ملم (mm) ويفضل من حوالي ٩ إلى حوالي ١٣ ملم، وبسماكة تتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١٢ ملم، ويفضل من حوالي ٣ إلى حوالي ٨ ملم.

ويمثل الشكلان ١١ و ١٢، المنظر العلوي top view والمنظر الجانبي side views، على الترتيب، لقرص محدب الوجهين ١٠ وفقاً للاختراع الراهن. وللقرص ١٠ زوج من سطحين وجهيين متقابلين opposed face surfaces ١٢ وسطح جانبي side surface ١٤. ويحدد تقاطع intersection السطحين الوجهيين ١٢ مع السطح الجانبي ١٤ الحافة edge ١٦. وللسطحين

الوجهيين ١٢ للقرص المحدب ١٠ نصف قطر تقوسي R_1 و R_2 . ويتراوح نصف قطر radius التقوس الأول R_1 عند جزء السطح الوجهي ١٢ المجاور للحافة ١٦ (نصف قطر المحور الأصغر minor axis للقبعة cup) من حوالي ٠,٧ إلى حوالي ٧,٦ ملم، ويفضل حوالي ٢,٣٦ ملم. ويتراوح نصف قطر التقوس R_2 عند مركز center سطح القرص ١٢ (نصف قطر المحور الأكبر major axis للقبعة) من حوالي ٧ إلى حوالي ٧٦ ملم، ويفضل حوالي ٢٥,٢ ملم. وبشكل بديل، يتراوح نصف قطر المحور الأصغر للقبعة R_1 من حوالي ١٠% إلى حوالي ٤٠% من قطر القرص، بينما يتراوح نصف قطر المحور الأكبر للقبعة R_2 من حوالي ١٠٠% إلى حوالي ٤٠٠% من قطر القرص. ويتراوح نصف قطر تقوس السطح الوجهي لقرص محدب بسيط وفقاً للاختراع الراهن (غير مبين في الشكل) من حوالي ٥ إلى حوالي ٦٠ ملم، أي ما يعادل من حوالي ٧٥% إلى حوالي ٣٠٠% من قطر القرص. ٥

كذلك يمكن استخدام أقراص ثلاثية التحدب Tri-convex tablets.

ويتم التحكم بالضغط الخارجي external pressure المسلط بواسطة مكبس تشكيل الأقراص tablet press أثناء خطوة الكبس بحيث تكون صلادة القرص ضمن المدى الواقع من حوالي ٢ إلى حوالي ١١ كيلوبوند kiloponds (kp) لكل سم^٢، يفضل من حوالي ٥ إلى حوالي ٨,٥ كيلوبوند لكل سم^٢. وتعتمد مقاومة القرص للكسر breaking strength، أو الصلادة، على مساحة المقطع العرضي cross-sectional area عند نقطة كسر breaking point القرص. ولغرض مقارنة قيم أقراص مختلفة الحجم size، ينبغي معايرة مقاومة الكسر لمساحة الكسر. وغالباً ما تشير هذه القيمة المعيارية normalized value، والمعبرة عنها بالكيلوبوند/سم^٢ في التقنية، بصفقتها قوة الشد tensile strength للقرص. وتقاس الصلادة بمعدات تقليدية صيدلية لاختبار الصلادة، مثل جهاز شلونيجر Schleuniger Hardness Tester. ١٥ ٢٠

ويفضل أثناء عملية تشكيل الأقراص تسليط قوى كبس في خطوتين، حيث يسلب ضغط تمهيدي يتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١٧ كيلونيوتن (KN) كيلونيوتن/سم^٢، ويفضل من حوالي ٥,٥ إلى حوالي ١١,٥ كيلو نيوتن/سم^٢. ثم يسلب ضغط الكبس الرئيسي والذي يتراوح من حوالي ٣ إلى حوالي ١٨ كيلو نيوتن/سم^٢، ويفضل من حوالي ٧ إلى حوالي ١٣ كيلو نيوتن/سم^٢ لإكمال عملية الكبس. ويمكن بشكل بديل تشكيل الأقراص في عملية كبس ٢٥

واحدة باستخدام كبس واحد فقط يتراوح حوالي ٣ إلى حوالي ١٨ كيلو نيوتن/سم^٢، ويفضل من حوالي ٧ إلى حوالي ١٣ كيلو نيوتن/سم^٢.

وتقل قابلية تفتت القرص المكبوس القابل للمضغ عن ١%، ويفضل أن تقل عن ٥,٥%. وتحدد قابلية تفتت القرص في الاختراع الراهن وفقاً للطريقة رقم ١٢١٦ في دستور الأدوية الأمريكي (USP) united state pharmacopeia رقم لقياس قابلية تفتت الأقراص، يو. أس. بي ٢٣ (١٩٩٥م)، ويعبر عنها بنسبة مئوية لفقد الوزن. وكما يظهر في الشكل ٢، تزداد قابلية التفتت مع انخفاض صلادة قرص مسطح الوجه مشطوب الحافة. بيد أن قابلية تفتت القرص المحدب وفقاً للاختراع الراهن تبقى جوهرياً ثابتة مع انخفاض الصلادة. وتعتبر هذه النتائج غير متوقعة بالنسبة لما جاء حول قابلية تفتت الأقراص المحدبة المذكورة من قبل جاكرابارتي Chakrabarti ومعاونيه، وسوجيموري Sugimori ومعاونيه في المصادر المذكورة سابقاً.

إن هذه النتائج مهمة لأنه يمكن كبس أقراص الاختراع الراهن عند قوى كبس أقل، ولكنها تبقى محافظة على قابلية تفتت مقبولة. وينتج عن ذلك قرص ألين ذي مذاق منتج محسن، طعم محسن في الفم وسهولة في المضغ. وكذلك يقلل الكبس عند قوى منخفضة من احتمال تكسر الطلية المستخدمة لحجب المذاق غير المستحب للمكوّن الفعال.

ويتم توضيح تجسيّدات محددة للاختراع الراهن بواسطة الأمثلة التالية. ولا يتحدد هذا الاختراع بالمحددات المعينة المثبتة في هذه الأمثلة، بل يتحدد بعناصر الحماية المرفقة. وقد أدرجت النسب المئوية والنسب بالوزن، ما لم يذكر خلاف ذلك.

I المثال

يقدم هذا المثال تركيباً لصنع قرص مكبوس قابل للمضغ محدب الوجهين يحتوي على عقار أستيامينوفين acetaminophen مطلي بتوليفة من أستيات السليلوز cellulose acetate ومتعدد فينيل بيروليديون polyvinyl pyrrolidone. وقد أدرجت الأوزان المذكورة فيما يلي في هذا البيان على أساس وحدة وزن للقرص تساوي ٣٨٥ ملغم.

وتم تحضير محلول طلية coating solution يحتوي على توليفة أستيات السليلوز cellulose acetate ومتعدد فينيل بيروليديون polyvinyl pyrrolidone وفقاً لبراءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٨٥١,٢٢٦، ووضع المحلول على عقار الأستيامينوفين acetaminophen حتى

نتجت جسيمات أستيامينوفين acetaminophen تحتوي على طلية بنسبة ١١% وزناً تقريباً. وبلغت نسبة أستيات السليلوز cellulose acetate إلى متعدد فينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone ٨٥ : ١٥.

وتمت موافقة جسيمات الأستيامينوفين acetaminophen المطلية مع المكونات التالية

لإنتاج الأقراص:

المكونات	الوحدة الوزنية (ملغم)
جسيمات أستيامينوفين acetaminophen مطلية بأستيات السليلوز CA/متعدد فينيل بيروليدون PVP	٨٩,٩
مانيتول (حببي) (mannitol (Granular)، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكية	٢٤٦,٠٣
سليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني (NF) National Formulary	٣٠,٠
أسبارتام aspartame، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني	٩,٠
مادة ملونة Color	١,٢٧
حمض السيتريك citric acid، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكية	٢,١
نكهة	٢,٣
ستيارات المغنيسيوم magnesium Stearate، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني	٤,٤
وزن القرص	٣٨٥,٠

الطريقة

١- دمج حمض السيتريك citric acid، الأسبارتام aspartame والمادة الملونة مع جزء من السليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose إلى أن نتج توزيع distribution متجانس اللون. ومن ثم مرّرت هذه التوليفة خلال جهاز جرش comminutor مناسب.

٢- تم دمج ستيارات المغنيسيوم Magnesium stearate وجزء من المانيتول mannitol ثم مرّرت خلال جهاز جرش مناسب.

٣- مُرّر المانيتول mannitol المتبقي خلال جهاز جرش مناسب ثم صُرف discharged بداخل جهاز موالفة blender.

٤- تم إضافة التوليفات من ١ و ٢ أعلاه، النكهة، و عفار السيتيامينوفين acetaminophen المطلي، وما تبقى من السليلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose إلى جهاز الموالفة، وجرت موالفته إلى أن تحقق التوزيع المتجانس للمكوّن الفعال.

٥- كُست التوليفة على شكل أقراص محدبة الوجهين في مكبس أقراص دوار نوع فيت ٣٠٩٠ Fette Model 3090 بالموصفات التالية:

السنايك Punches: قطر ١٠,٣ ملم، محدبة الوجهين يبلغ نصف قطر المحور الأصغر للقبعة للانحناء ٢,٣٦ ملم و يبلغ نصف قطر المحور الأكبر للقبعة للانحناء ٢٥,٢ ملم.

قوة الكبس التمهيدي: ٧,٤ - ٨,١ كيلو نيوتن (٨,٥ - ٩,٤ كيلو نيوتن/سم^٢).

قوة الكبس الرئيسي: ٨,٤ - ٩,١ كيلو نيوتن (٩,٧ - ١٠,٦ كيلو نيوتن/سم^٢).

السماكة المستهدفة: ٤,٥ ملم

الوزن المستهدف: ٣٨٥ ملغم

قابلية التففت المستهدفة*: ٠,١٤ (كنسبة مئوية للفقذ وزناً لعدد ٢٠ قرصاً)

وأجريت القياسات التالية على الأقراص:

الخواص الفيزيائية	متوسط القياس لعدد ٥ أقراص	القياس لأقراص منفردة
الوزن (ملغم)	٣٨٩-٣٨٢	٣٩١-٣٧٩
الصلادة (كيلوبوند/سم ^٢)	٧,٤-٦,٠	٨,٣-٥,٢
السماكة (ملم)	٤,٤٩-٤,٤٤	٤,٥٢-٤,٤٣
قابلية التففت* (النسبة المئوية للفقذ % وزناً، لعدد ٢٠ قرصاً)	-	٠,١٨-٠,١١

وتم بنجاح نقل أقراص سائبة Bulk tablets بين بورتوريكو Puerto Rico ونيوجيرسي New Jersey في براميل ليفية fiber drums حجمها ١٩ جالون gallon. واحتوى كل برميل على ٣٠ كغم تقريباً من الأقراص.

II المثال

يصف هذا المثال اختبار قابلية التففت المذكورة في الشكل ٢ لقرص مسطح الوجه مشطوب الحافة (FFBE) flat face beveled edge (القرص الضابط) والقرص المحدب وفق الاختراع الراهن. وتم طلي عقار أستيامينوفين acetaminophen بالطلية الحاجبة للمذاق المذكورة في المثال I.

وتم دمج جسيمات عقار أستيامينوفين المطلية مع المكونات التالية لإنتاج أقراص مسطحة الوجه مشطوبة الحافة FFBE وأقراص محدبة.

الوحدة الوزنية (ملغم)		المكونات
قرص مسطح الوجه	قرص محدب	
٩٠,٧	٩٠,٧	أستيامينوفين مطلي بأستيات السليلوز CA/متعدد فينيل بيروليدون PVP مانيتول (حبيبي)، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي
٢٢٦,٥٥	٢٤١,٥٥	سيلوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني
٣٠,٠	٣٠,٠	أسبارتام aspartame، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني
—	٦,٠	أسيلفام بوتاسيوم acesulfame potassium
٠,٣٥	٠,٣٥	مادة ملونة
٢٢,٥	٢٢,٥	نكهة
٣,٩	٣,٩	ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate، وفقاً

لدستور الوصفات الطبية الوطني

٣٨٥,٠

٤٠٠,٠

الوزن الإجمالي

وتمت موالفة المكونات وكبسها لتشكيل أقراص في جهاز مانستي بتيابريس Manesty Betapress عند مستويات صلادة مختلفة بتغيير قوى الكبس. وتم استخدام المواصفات التالية:

الأقراص المحدبة

السنايك: مدورة Round، بدون هبوط no land، ذات تحديب قياسي يساوي ٣٢/١٣ من

البوصة inch (١٠,٣ ملم) × عمق قبة يساوي ٠,٠٣٨ بوصة.

مدى الصلادة: ١,٥ - ٦,٠ كيلوبوند

الوزن (١٠ أقراص): ٤,٠ غرام (المدى ٣,٨٥ - ٤,١٥ غرام)

FFBE

السنايك: قياس ١٠ ملم ذات وجه مسطح دائري وحافة مشطوبة.

مدى الصلادة: ١,٥ - ٦,٠ كيلوبوند

الوزن (١٠ أقراص): ٣,٨٥ غرام (المدى ٣,٧٥ - ٣,٩٥ غرام).

وتم قياس قابلية تفتت الأقراص وفقاً للطريقة رقم ١٢١٦ لقياس قابلية تفتت الأقراص

في دستور الأدوية الأمريكي ٢٣ (١٩٩٥م). ومن ثم رُسمت قابلية تفتت مقاسة بالنسبة المئوية

بالوزن مقابل الصلادة المعيارية أو قوة شد القرص في الشكل ٢.

III المثل

تم دمج جسيمات عقار أستيامينوفين acetaminophen محجوبة المذاق، محضّرة

بالكيفية الموصوفة في المثل I، مع المكونات التالية لإنتاج أقراص مكبوسة، قابلة للمضغ

باستخدام العملية الموصوفة فيما يلي.

الوحدة الوزنية (ملغم)

المكونات

٩٠,٧

جسيمات عقار أستيامينوفين acetaminophen مطلية بأستيات

السليولوز CA/متعدد فينيل بيروليدون PVP

٢٤٣,٩٦

مانيتول mannitol (حبيبي)، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي

٣٠,٠	سليولوز دقيق التبلور microcrystalline cellulose، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني
١١,٠	أسبارتام aspartame، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني
٠,٠٤	مادة ملونة
٢,١	حمض السيتريك citric acid، وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي
٣,٣	نكهة
<u>٣,٩</u>	ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate، وفقاً لدستور الوصفات الطبية الوطني
٣٨٥,٠	وزن القرص

الإجراءات

١. تمت كافة المكونات باستثناء ستيرات المغنيسيوم magnesium stearate في جهاز موالفة نوع بي كيه PK، وتمت موالفة وذلك لمدة ١٠ عشر دقائق. وأضيفت ستيرات المغنيسيوم magnesium stearate إلى جهاز الموالفة واستمرت عملية الموالفة لمدة ٥ دقائق إضافية.

٢. كُـبِست الأقراص لتصبح بالمواصفات التالية في جهاز كبس من نوع مانستي بتيابريس Manesty Betapress باستخدام أداة قطر ٣٢/١٣ بوصة، مدورة محدبة الوجهين يبلغ فيها نصف قطر المحور الأصغر للقبعة ٢,٣٦ ملم ونصف قطر المحور الأكبر للقبعة ٢,٥٢ ملم:

الهدف

- قوة الكبس التمهيدي صفر-١,٠ كيلو نيوتن (٠-٠,١٢ كيلو نيوتن/سم^٢).
 قوة الكبس الرئيسي ٦,٥-٦,٩ كيلو نيوتن (٧,٥-٨,٠ كيلو نيوتن/سم^٢).
 الوزن (متوسط ١٠ أقراص): ٣٨٥ ملغم.
 السماكة (متوسط ٥ أقراص): ٤,٦٣ ملم.
 الصلادة (متوسط ٥ ٣,٠ كيلوبوند (٦,٥ كيلوبوند/سم^٢).
 أقراص):

وتم إجراء القياسات التالية على الأقراص:

الخاصية الفيزيائية المدى

الوزن (متوسط ١٠ أقراص) ٣٨٣,٥-٣٨٦,٧ ملغم

الصلادة (متوسط ٥ أقراص) ٢,٩٠-٣,٠٦ كيلوبوند (٦,٢٧-٦,٦١ كيلوبوند/سم^٢)

السماكة (متوسط ٥ أقراص) ٤,٦٢-٤,٦٦ ملم

وتم إجراء اختبار التفضيل الحسي sensory preference test لدى ١٣٠ شخص بالغ

تذوقوا هذه الأقراص، بالمقارنة مع أقراص أستيامينوفين Acetaminophen تلينول (علامة

تجارية مسجلة) TYLENOL® الخاصة بالإطفال قابلة للمضغ يبلغ وزنها ٨٠ ملغم (ذات

متوسط صلادة يبلغ ٥,٥ كيلوبوند أو ١٧,٤ كيلوبوند/سم^٢) تم الحصول عليها من مواقع البيع

بالمفروق. وقد كانت أقراص هذا المثال مفضلة على الأقراص التجارية لدى ٧٧% من المشاركين في الاختبار، بينما فضل ٢٢% منهم الأقراص التجارية. وقد شعر المشاركون الذين فضلوا أقراص هذا المثال بأنها كانت أقل مرارة *less bitter*، وأكثر حلاوة، وذات مذاق جيد وطعم مقبول في الفم مقارنة مع الأقراص التجارية.

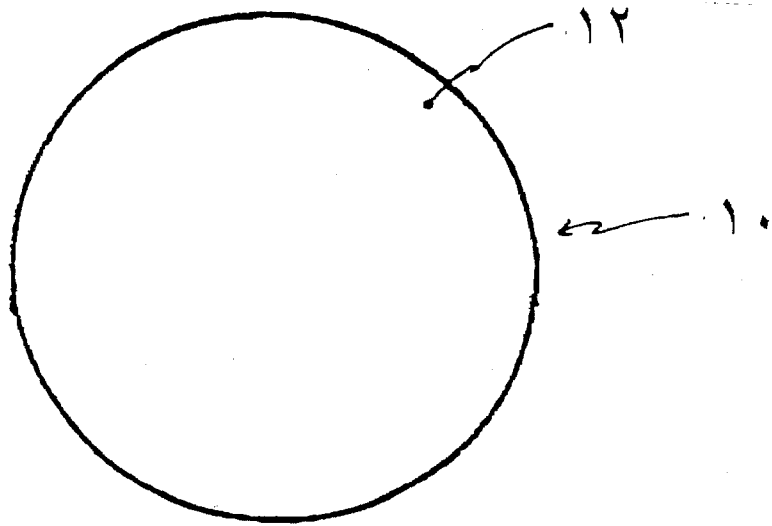
وبالإمكان إجراء تعديلات مختلفة على التجسيديات الموصوفة أعلاه دون الخروج عن مبدأ ونطاق الاختراع الراهن.

عناصر الحماية

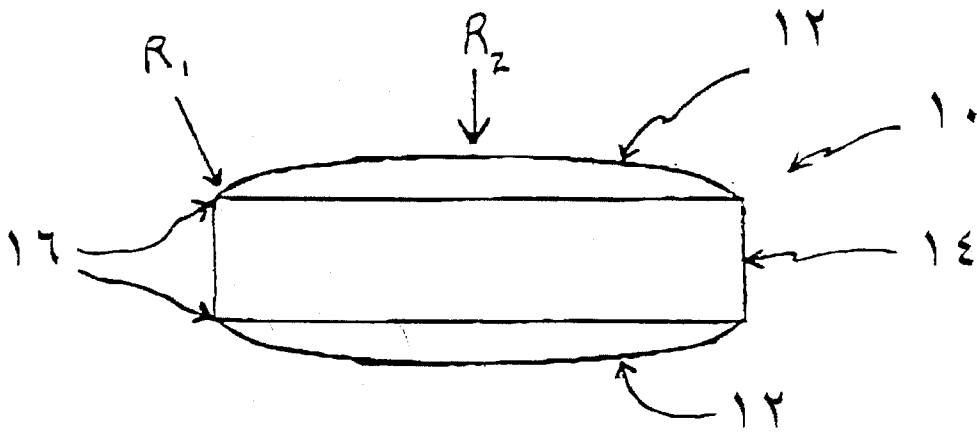
- ١ -١ قرص tablet مكبوس compressed، قابل للمضغ chewable ذو سطحين رئيسيين
 - ٢ متقابلين opposed major surfaces، يشتمل على:
 - ٣ مكوّن فعال active ingredient واحد على الأقل بنسبة تتراوح من حوالي ٠,١ إلى
 - ٤ حوالي ٦٠% مطلي coated بطلاية حاجبة للمذاق taste masking coating؛
 - ٥ مادة كربوهيدراتية carbohydrate قابلة للكبس compressible وقابلة للتحلل في الماء
 - ٦ water-disintegratable بنسبة تتراوح من حوالي ٣٠ إلى حوالي ٩٠%، تختار من
 - ٧ مجموعة تشتمل على مانيتول mannitol، سوربيتول sorbitol، مالتيتول maltitol،
 - ٨ دكستروز dextrose، سكروز sucrose، زايليتول xylitol، لاكتوز lactose، ومخاليط منها؛
 - ٩ من حوالي ١ إلى ٣٠% من مادة رابطة binder، تختار من المجموعة التي تشتمل على
 - ١٠ سليلوز cellulose، مشتقات سليلوزية cellulosic derivatives، متعدد فينيل بيروليدون
 - ١١ polyvinyl pyrrolidone، نشاء starch، نشاء المعدل modified starch، ومخاليط منها؛
 - ١٢ مادة مزلفة lubricant بنسبة تتراوح من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٥%؛
 - ١٣ عامل تحلية sweetener بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥%؛
 - ١٤ نكهة flavor بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥%؛
 - ١٥ مادة ملونة color بنسبة تتراوح من حوالي صفر إلى حوالي ٥%، من وزن القرص
 - ١٦ المذكور؛ و
 - ١٧ يكون للسطحين الوجهيين face surfaces المذكورين شكل محدب convex shape ويكون
 - ١٨ للقرص tablet المذكور صلادة hardness تتراوح من حوالي ٢ إلى حوالي ١١
 - ١٩ كيلوبوند/سم^٢ (kp/cm²) وقابلية للتفتت friability تقل عن حوالي ١%.
- ١ -٢ يكون للقرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ١ صلادة hardness تتراوح من حوالي ٥ إلى
 - ٢ حوالي ٨,٥ كيلوبوند/سم^٢.

- ١ -٣- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ١ ذو قابلية للتفتت friability تقل عن حوالي ٠,٥%.
- ١ -٤- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يكون السطحان الوجهيان face surfaces المذكوران على شكل ثنائي التحدب bi-convex أو ثلاثي التحدب tri-convex.
- ١ -٥- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ٤ ذو سطحين وجهيين محدبين -
 ٢ bi-convex shaped face ويتراوح نصف قطر المحور الأصغر minor axis للقبعة cup من
 ٣ حوالي ١٠ إلى حوالي ٤٠% من قطر القرص tablet ويتراوح نصف قطر المحور
 ٤ الأكبر major axis للقبعة cup من حوالي ١٠٠ إلى حوالي ٤٠٠% من قطر القرص
 ٥ .tablet
- ١ -٦- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يحتوي المكوّن الفعال المطلي
 ٢ coated active ingredient المذكور على مكوّن فعال active ingredient واحد على الأقل
 ٣ مطلي بتوليفة blend من بوليمر أول first polymer يختار من المجموعة التي
 ٤ تشتمل على أستيات السليلوز cellulose acetate، وبيوتيرات أستيات السليلوز
 ٥ cellulose acetate butyrate وبوليمر ثان second polymer يختار من المجموعة التي
 ٦ تشتمل على متعدد فينيل بيروليدون polyvinyl pyrrolidone وهيدروكسي بروبيل
 ٧ السليلوز hydroxypropyl cellulose، حيث تقع النسبة الوزنية weight ratio للبوليمر
 ٨ الأول first polymer إلى البوليمر الثاني second polymer ضمن مدى يتراوح من حوالي
 ٩ ٩٠:١٠ إلى حوالي ٥٠:٥٠.
- ١ -٧- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ٦، حيث يحتوي المكوّن الفعال المطلي
 ٢ coated active ingredient من حوالي ٥% وزناً إلى حوالي ٦٠% وزناً من توليفة blend
 ٣ مكونة من بوليمر أول first polymer وبوليمر ثاني second polymer.

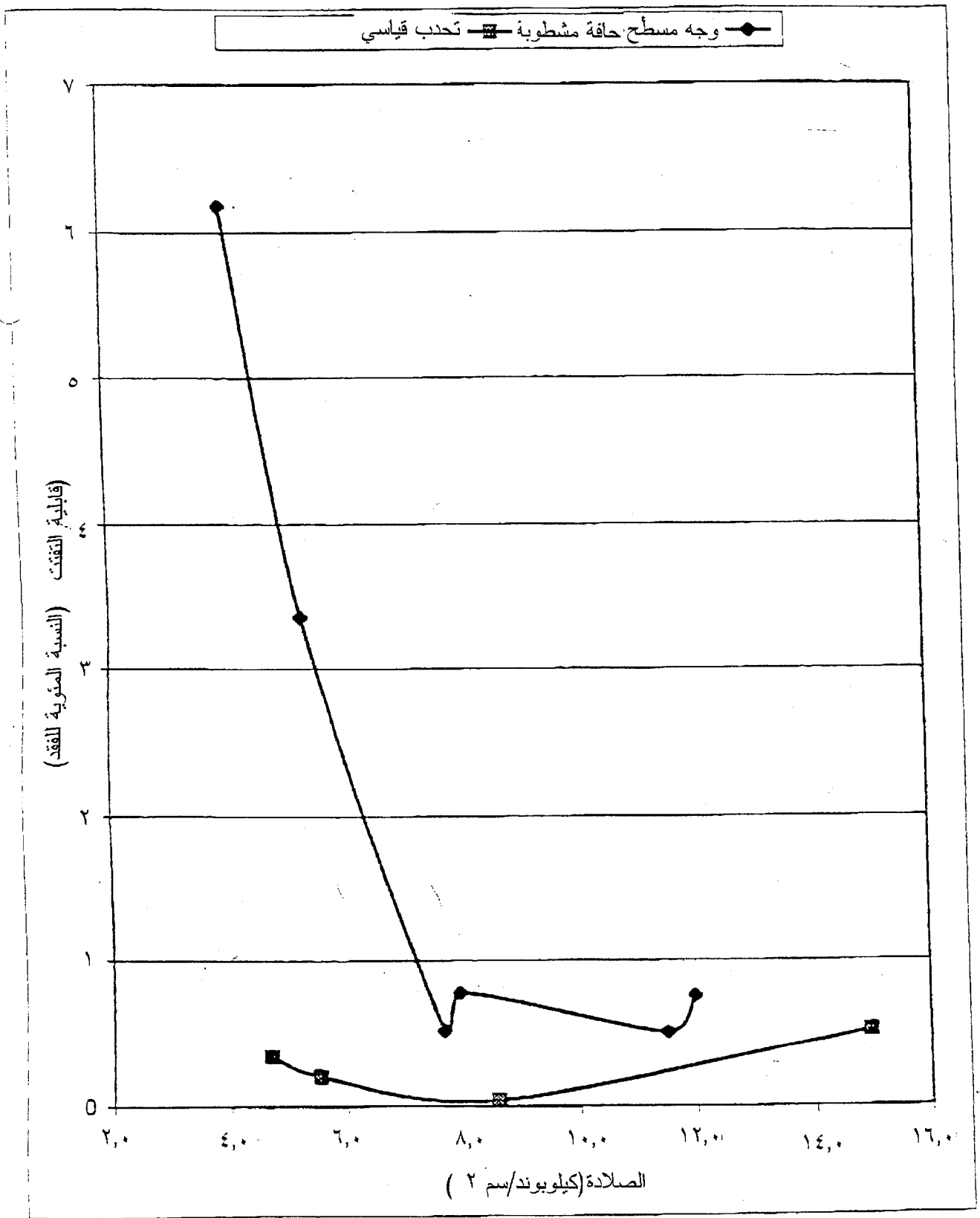
- ١ -٨- القرص tablet وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يختار المكوّن الفعّال active ingredient من
- ٢ المجموعة التي تشتمل على عقاقير أستيامينوفين acetaminophen، أيوبروفين
- ٣ ibuprofen، فلوربيروفين flurbiprofen، ونابروكسين naproxen، أسبيرين aspirin،
- ٤ سيدوافدرين pseudoephedrine، فنيل بروبانول أمين phenylpropanolamine، ماليات
- ٥ كلورفنير أمين chlorpheniramine maleate، دكسترومثورفان dextromethorphan، ثنائي
- ٦ فينهيدر أمين diphenhydramine، فاموتيدين famotidine، لوبراميد loperamide، رانيتيدين
- ٧ ranitidine، سيميتيدين cimetidine، أستميزول astemizole، ترفنادين terfenadine،
- ٨ كربوكسيلات ترفنادين terfenadine carboxylate، وستيريزين cetirizine، ومخاليط منها
- ٩ وأملاحها المقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable salts.



الشكل أ



الشكل ب



الشكل ٢