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

[11] رقم البراءة: ٩٢٣
[45] تاريخ المنح: ٢٢/٠٥/١٤٢٧هـ
الموافق: ١٨/٠٦/٢٠٠٦م

[12]طلب براءة اختراع

[72] اسم المخترع: ابراموفيسي بيرنارد، كونداميني كريستيان، جرومينيل جان- كلاود

[73] مقدم الطلب: سانوفي - سينثيلابو
عنوانه: ١٧٤، افينيو دو فرانس، ٧٥٠١٣ باريس، فرنسا

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٩٨١٩٠٠٩٥

[22] تاريخ الإيداع: ٣٠/٠١/١٤١٩ هـ
الموافق: ٢٦/٠٥/١٩٩٨م

[51] التصنيف الدولي[7]:
Int. Cl.[7]: A61K 31/415

[56] المراجع:
طلب اوروبي ٦٥٦٣٥٤ ١٨/١١/١٩٨٦م

اسم الفاحص: محمد بن ناصر الذروي

[54]اسم الاختراع: تركيبة صيدلانية لتعاطي N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide وأملاحها ومنحلاتها

[57] الملخص: تحتوي التركيبات الصيدلانية للتعاطي عن طريق الفم ، وفقاً للاختراع الحالي على ٠,٥% - ٢٠% من : N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide في شكل بلوري دقيق micronized ، وعلى سواغات excipients مقبولة صيدلانياً ، وتصاغ هذه التركيبات بواسطة التحبيب

١٠ عناصر حماية

تركيبة صيدلانية لتعاطي N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide وأملاحها ومنحلاتها

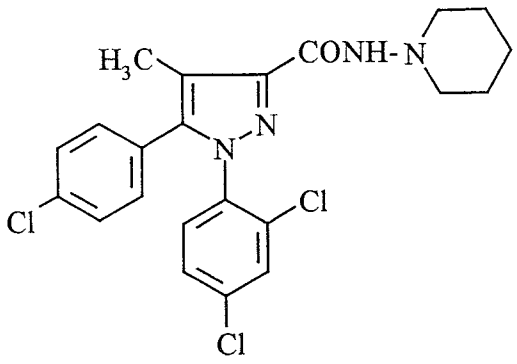
الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بتركيب صيدلاني بغية تصريفه عن طريق الفم يتكون من :

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide

٥ بالصيغة :



من أملاحه المقبولة صيدلانياً أو تذاوباته، والتي تتم الإشارة إليها من الآن فصاعداً بمركبات الصيغة (١).

تم وصف مركبات الصيغة (١) وطرق تحضيرها في طلب براءة الاختراع الأوروبية رقم ١٠ ٣٥٤٦٤٦.

يعد :

N-Piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide

والذي يعرف أيضاً بالرمز SR 141716 ويسمى المركب أ في الوصف اللاحق، تركيباً صيدلانياً مفضلاً على نحو خاص جداً وفقاً للاختراع الراهن.

تم تسجيل الخصائص الدوائية لمركبات الصيغة (١)، والتي تعتبر مضادات انتقائية لمستقبلات القنابينويد المركزية central cannabinoid (CBI)، وعلى وجه التحديد في نشرة M. Rinaldi-Carmona وآخرون، رسائل فيبز FEBS Letters، سنة ١٩٩٤، ٢٤٠- ٢٤٤.

يتطلب تصريف مثل هذه المركبات عن طريق الفم بأن تمتلك امتصاصاً جيداً، والذي يستلزم كنتيجة لذلك كلتاهما ذائبية جيدة في الوسط المائي وقدرة جيدة على المرور من خلال الغشاء المعوي :

(M. Rowland and T.N. Tozer in Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, published by Lea and Fehiger, 1989, 2nd edition, pp. 113 - 130).

يتم تقدير نفاذية ظهارة المركب باستخدام خط خلية كاكو- ٢ Caco-2 cell line ، والذي يمتلك سمة الخضوع إلى التمييز داخل جسم الكائن الحي لتشكيل طبقة ظهارية أحادية :

(Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8 (4), 105 - 330) . وفي هذا النموذج تكون نفاذية المركب أ المذاب في ثنائي ميثيل الكبريتوكسيد dimethyl sulfoxide (DMSO) عالية، مبينة بأن له قدرة جيدة لأن يتم امتصاصه من خلال المعي عندما يتواجد في محلول.

وعلاوة على ذلك، تكون صفة عدم ألفة الماء الخاصة بمركبات الصيغة (١) واضحة بشكل كبير. وبناء عليه فمن الملاحظ أن المركب أ يكون غير قابلاً للتبليل في الماء وعملياً لا يكون هذا المركب وأملاحه قابلين للذوبان في الماء، بصرف النظر عن الرقم الهيدروجيني pH. تكون هذه المركبات قابلة للذوبان في الكحولات alcohols والغليكولات glycols وبتحديد أكبر في غليكولات عديد الإيثيلين polyethylene glycols (PEG) .

وعلى أية حال فعندما يتم تخفيف المحاليل التي يتم الحصول عليها بواسطة كحول alcohol أو غليكول glycol في وسط مائي، فإن مركب الصيغة (١) يترسب نتيجة لصفته غير الآلفة للماء hydrophobic.

لا تكون مركبات الصيغة (١)، وعلى وجه التحديد المركب أ، شديدة الكهروسكونية electrostatic يمكن تنفيذ تصغير الدقائق بإنتاجية جيدة (ما يقارب ٨٥٪) ويمنح جزيئات بما يقارب ١ ميكرون micron. تظهر التحكمات التحليلية التي يتم تنفيذها بعد تصغير الدقائق بأنه ليس هناك أي تعديل على الشكل البلوري crystalline.

وعند دراسة قابلية التبليل، فقد وجد أن معدل تغلغل الماء في طبقة المسحوق التي تتم صياغتها عن طريق التحبيب الرطب تكون أعلى بكثير من تلك المقاسة في طبقة المسحوق التي يتم الحصول عليها عن طريق المزج الجاف. أظهرت دراسة تأثيرات دمج عوامل التبليل بأن تركيزاً متدنٍ من ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate يعمل على زيادة قابلية التبليل.

كما وجد أيضاً أن وجود عامل انحلال، مثل سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض، في الصياغة يجعل من الممكن تحسين حركية الانحلال.

وعلى نحو مثير للدهشة فقد وجد أنه من خلال ضم ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate مع عامل الانحلال في الصياغة ذاتها، فإن الصياغة تذوب بسرعة وبشكل كامل ويتم ذلك بقابلية توليد نتائج جيدة.

وصف عام للاختراع

وبناء عليه ووفقاً لإحدى وجهات الاختراع الراهن، فإن الاختراع يتعلق بتراكيب صيدلانية لتصريف مركب الصيغة (١) عن طريق الفم، تتألف من:

- ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من مركب الصيغة (١) في هيئة صغرية الدقائق،
- ٠,٠٥٪ إلى ٠,٥٪ بالوزن من ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate ،
- ٢,٥٪ إلى ١٠٪ بالوزن من عامل الانحلال،

و سواغات excipients صيدلانية، وتتم صياغة التركيب المذكور من خلال التحبيب الرطب.

من المفهوم بأن التحبيب الرطب يعني عملية صيدلانية يمكن من خلالها زيادة كثافة مزيج من المساحيق المحتوية على العنصر الأساسي بمساعدة سائل التحبيب، المزيج المذكور المتكون من الطور الداخلي للصياغة، ويتم تجفيف الكتلة الرطبة الناتجة ومن ثم تصنيفها قبل أن تتم إضافة المكونات المحتوية على الطور الخارجي للصياغة المذكورة.

ووفقاً للاختراع الراهن، من المفهوم بأن ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate تعني (C_{12}-C_8) ألكيل كبريتات alkylsulfate ، على سبيل المثال أوكتيل كبريتات الصوديوم sodium octylsulfate أو يفضل لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate.

وفقاً للاختراع الراهن، من المفهوم بأن عامل الانحلال يعني السيليلوز cellulose أو مشتقات السيليلوز cellulose مثل سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose أو سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose مرتبط بشكل مستعرض، أو كروسبوفيدون ، أو نشا مجلتن مسبقاً أو نشا كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl، ويعتبر سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض عامل الانحلال المفضل.

يمكن أن يتم تقديم التراكيب الصيدلانية وفقاً للاختراع الراهن على هيئة كبسولات جيلاتينية gelatin capsules ، أو أقراص، أو أكياس صغيرة، أو مساحيق، ويفضل أن تكون على هيئة كبسولات جيلاتينية gelatin capsules .

وتشتمل السواغات excipients الصيدلانية التي يمكن استعمالها للتراكيب الصيدلانية وفقاً للاختراع الراهن بشكل خاص على مخفف، ومادة رابطة، ومزلّق. كما يمكن أيضاً إضافة عامل تدفق وعامل مضاد للالتصاق، وبشكل اختياري عامل تلوين أو عامل منكّه أو كليهما.

يمكن أن يكون المخفِّف المستخدم في تراكيب الاختراع الراهن واحد أو أكثر من المركبات القادرة على زيادة كثافة العنصر الفعال لإعطاء الكتلة المرغوبة. إن المخفِّفات المفضلة هي الفوسفاتات phosphates غير العضوية مثل فوسفاتات الكالسيوم calcium phosphates ؛ والسكرات sugars مثل اللاكتوز المميَّه anhydrous lactose أو غير المميَّه، أو المانيتول mannitol ؛ والسيليلوز أو

مشتقات السيليلوز مثل، على سبيل المثال، السيليلوز مجهري البلورات، أو النشا، أو نشا الذرة، أو النشا المجلتن مسبقاً. ويفضل بشكل خاص أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate، و المانيتول mannitol ، والسيليلوز مجهري البلورات، ونشا الذرة، والتي تستخدم بحد ذاتها أو في مزيج، على سبيل المثال مزيج من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate ونشا الذرة.

يمكن أن تكون المادة الرابطة التي يتم توظيفها في التركيب الخاص بالاختراع الراهن واحدة أو أكثر من مركبات قادرة على زيادة كثافة مركب الصيغة (١) من خلال تحويله إلى جزيئات أكبر وأكثر كثافة بخصائص تدفق أفضل. إن المواد الرابطة المفضلة هي حمض الألجينيك alginic acid أو ألجينات الصوديوم sodium alginate ؛ والسيليلوز cellulose ومشتقات السيليلوز cellulose مثل سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose ، أو سيليلوز الإيثيل ethyl cellulose ، أو سيليلوز هيدروكسي الإيثيل hydroxyethyl cellulose ، أو سيليلوز هيدروكسي البروبيل hydroxypropyl cellulose ، أو سيليلوز هيدروكسي بروبيل الميثيل hydroxypropyl methyl cellulose، أو سيليلوز الميثيل methyl cellulose ؛ والجيلاتين gelatin ؛ ومبلمرات حمض الأكريليك acrylic acid polymers ؛ والبوفيدون povidone ، على سبيل المثال بوفيدون كيه povidone K ٣٠، والذي يعتبر مادة رابطة مفضلة على نحو خاص جداً. تتواجد المادة الرابطة بنسبة ١٪ إلى ١٠٪ بالوزن في التركيب الصيدلاني وفقاً للاختراع الراهن.

يمكن أن يكون المزلِّق الذي يتم توظيفه في تركيب الاختراع الراهن واحداً أو أكثر من المركبات القادرة على منع المشاكل المرافقة لتحضير الهيئات الجافة، مثل الالتصاق و/ أو مشاكل اللصب (الالتصاق لنقص التزليق) التي تحدث في الآلات أثناء الضغط أو التعبئة. إن المزلِّقات المفضلة هي الأحماض الدهنية أو مشتقات الأحماض الدهنية مثل إستيارات الكالسيوم calcium stearate ، أو أحادي إستيارات الغليسيريل glyceryl monostearate ، أو بالميتو إستيارات الغليسيريل

glyceryl palmitostearate ، أو إستيارات المغنيسيوم magnesium stearate ، أو لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate، أو ستيريل فورمات الصوديوم sodium stearylfumarate ، أو إستيارات الزنك zinc stearate، أو حمض الإستياريك stearic acid ؛ أو الزيوت النباتية المهدرجة، على سبيل المثال زيت الخروع المهدرج؛ أو غليكولات عديد الألكيلين polyalkylene glycols ، وبشكل خاص غليكول عديد الإيثيلين polyethylene glycol ؛ أو بنزوات الصوديوم sodium benzoate ؛ أو الطلق (التالك talcum). يتم تفضيل إستيارات المغنيسيوم Magnesium stearate وفقاً للاختراع الراهن. يتواجد المزلّق بنسبة تتراوح بين ٠,٢٪ إلى ٥٪ بالوزن في التركيب الصيدلاني وفقاً للاختراع.

يمكن أن يكون مضاد الالتصاق الذي يتم توظيفه في تركيب الاختراع الراهن واحداً أو أكثر من المركبات القادرة على تخفيض سمة التصاق الصياغة، على سبيل المثال منع التصاقها بالأسطح المعدنية. إن المواد المضادة للالتصاق المفضلة هي مركبات محتوية على السيليلكون silicon ، على سبيل المثال السيليكا silica أو التالك. تتواجد المادة المضادة للالتصاق بنسبة تتراوح بين ٠٪ إلى ٥٪ بالوزن في التركيب الصيدلاني وفقاً للاختراع.

يمكن أن يكون عامل التدفق الذي يتم توظيفه في تركيب الاختراع الراهن واحداً أو أكثر من المركبات القادرة على تيسير تدفق الصياغة المحضرة. إن عوامل التدفق المفضلة هي مركبات محتوية على السيليكون، على سبيل المثال سيليكا silica غروانية لا مائية أو سيليكا silica مترسبة. يتواجد عامل التدفق بنسبة تتراوح بين ٠٪ إلى ١٥٪ بالوزن في التركيب الصيدلاني وفقاً للاختراع.

يتم تحضير التراكيب الصيدلانية وفقاً للاختراع الراهن بواسطة عملية التحبيب الرطب. وبناء عليه، للطور الداخلي، يتم مزج العنصر الفعال، والمخفِّف، والمادة الرابطة، وعامل الانحلال، و

ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate ، وبشكل اختياري عامل التلوين عند درجة حرارة الغرفة ومن ثم يتم ترطيبها بواسطة سائل التحبيب. يتم تجفيف الكتلة الرطبة ومن ثم يتم تصنيفها. وفيما بعد تتم إضافة المكون أو المكونات الخاصة بالطور الخارجي، وبالتحديد المزلِّق، وبشكل محتمل المادة المضادة للالتصاق، وعامل التدفق، وإن كان ملائماً عامل تلوين أو عامل منكِّه أو كليهما إلى الحبيبات الجافة المصنَّفة.

يتم استخدام الماء المنقَّى كسائل التحبيب.

وتتم في أحد النماذج إضافة ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate إلى الماء المنقَّى حتى يتم تنفيذ التحبيب الرطب.

ويتعلق الاختراع الراهن على وجه التحديد بتراكيب صيدلانية لتصريفها عن طريق الفم تتألف من:

- ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من المركب أ في هيئة صغرية الدقائق،

- ٠,٠٥٪ إلى ٠,٥٪ بالوزن من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate،

- ٢,٥٪ إلى ١٠٪ بالوزن من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض،

وسواغات excipients صيدلانية، وتتم صياغة التركيب المذكور من خلال التحبيب الرطب.

ويفضل أن يتعلق الاختراع الراهن بتراكيب صيدلانية لتصريفها عن طريق الفم والتي تتم صياغتها عن طريق التحبيب الرطب والتي تحتوي على:

- ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من المركب أ في هيئة صغرية الدقائق،

- ٠,١٪ بالوزن من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate،

- ٥٪ بالوزن من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض،

- ١٪ إلى ١٠٪ بالوزن من مادة رابطة،

- ٠,٢٪ إلى ٥٪ بالوزن من مزلِّق،

ومخفِّف بكمية كافية للوصول إلى ١٠٠٪.

الوصف التفصيلي

ويتعلق الاختراع الراهن على نحو خاص جداً بتراكيب صيدلانية على هيئة كبسولات جيلاتينية gelatin capsules والتي يتم تحضيرها عن طريق التحبيب الرطب والتي تمتلك واحد أو أكثر من الصياغات التالية، ويتم التعبير عنها بالنسب المئوية بالوزن:

١) الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	٠,٥٩٪
نشا الذرة	٣٠٪
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٦٠,٧٨٪

povidone K 30	٪٢,٥٣
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٪٥

التحبيب

sodium laurylsulfate	٪٠,١
ماء منقّى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	٪١

٢) الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	٪٥,٨٨
نشا الذرة	٪٣٠
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٪٥٥,٤٩
povidone K 30	٪٢,٥٣
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٪٥

التحبيب

sodium laurylsulfate	٪٠,١
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	٪١

٣) الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	٪١٧,٦٤
نشا الذرة	٪٣٠
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٪٤٣,٧٣
povidone K 30	٪٢,٥٣
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٪٥

التحبيب

sodium laurylsulfate	٪٠,١
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate ٪١

ستتجلى سمات وفوائد التراكيب المتوافقة مع الاختراع الراهن على ضوء الوصف اللاحق من التراكيب المعطاة كأمثلة.

٥ **الاختبارات**

دراسة ذائبية مركبات الصيغة (١)

يتم قياس ذائبية مركبات الصيغة (١) بأوساط مائية مختلفة. يتم تقدير الذائبية اللحظية عند درجة حرارة الغرفة عن طريق التحليل الكمي. تتم المقارنة بين النتائج، والتي يتم التعبير عنها بالميكروغرام لكل مل، في الجدول ١ أدناه:

١٠ الجدول ١

مركب الصيغة (١)	وسط الانحلال			
	ماء	ماء + ١٠٪ إيثانول	محلول أسيتك منظّم الرقم الهيدروجيني ٧,٥ pH	محلول فوسفات منظّم الرقم الهيدروجينيpH ٧,٥
مركب أ (قاعدة)	١	١,٢	١,٩	١,٦
Hydrochloride متذاوب	٣٧	١٠	٥٤	٠,٥
Methanesulfonate (متذاوب)	٣٩	٤٨	٥٤	٠,٩
Hydrogensulfate	١٣	٣٨	٣٠	٠,٩
Paratoluenesulfonate	٣,٩	٧,٣	٢,٤	٠,٢
Phosphate	١,٣	٧,٥	٠,٩	٠,٧
Solvated compound A	٠,٧	٠,٩	١,٢	٠,٩

كما تم أيضاً إجراء قياسات ذائبية المركب أ في مذيبات مختلفة (الجدول ٢) وبعد التخفيف في ماء المحاليل المتشكلة (الجدول ٣).

الجدول ٢

المذيب	ذائبية المركب أ
Ethanol	٣٥ ملغم/ مل
Polyethylene glycol 400	٥٠ ملغم/ مل
lyethylene glycol 1500 at 60°C	٨٠ ملغم/ غم

الجدول ٣

المذيب	ذائبية المركب أ	التخفيف في الماء	كمية المركب أ المذابة	
			النظرية	المقاسة
Ethanol	٣٥ ملغم/ مل	١٠٪	٣,٥ ملغم/ مل	١,٢ × ١٠$^{-٣}$ ملغم/ مل
Polyethylene glycol 400	٥٠ ملغم/ مل	٣٠٪	١٥ ملغم/ مل	٣ × ١٠$^{-٣}$ ملغم/ مل
Polyethylene glycol 1500 at 60°C	٨٠ ملغم/ غم	غير قابل للتخفيف		

دراسة قابلية التبليل

تمت دراسة قابلية التبليل في صياغات مختلفة باستخدام طريقة إتش محمد وآخرون، لابو فارما بروبليمز تيكنيكس Labo Pharma. Problèmes techniques، سنة ١٩٨٤، ٣٢ (٣٤٦)، ٢٨٤-٢٨٩.

٢.١ تأثير عملية التحبيب

تمت مقارنة صياغة تم الحصول عليها من خلال المزج البسيط (الصياغة ١) مع صياغة تم الحصول عليها من خلال التحبيب الرطب (الصياغة ٢).

الصياغة ١

المركب أ	٣٠ ملغم
نشا ذرة معدَّل	٤٨ ملغم
extrafine crystals of lactose monohydrate	٧٠,١ ملغم
سيليكا غروانية لا مائية anhydrous colloidal silica	٠,٤ ملغم
magnesium stearate	١,٥ ملغم
كبسولات جيلاتينية gelatin capsules	١٥٠ ملغم

الصياغة ٢

المركب أ	٣٠ ملغم
نشا ذرة معدّل	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٨٣ ملغم
povidone K 30	٤,٣ ملغم
magnesium stearate	١,٧ ملغم
كبسولات جيلاتينية gelatin capsules	١٧٠ ملغم

تكون قابلية التبليل المقاسة وفقاً لطريقة إتش محمد ٢٢ ملغم^{٢}/ ثانية للصياغة ١ و١١٠ ملغم^{٢}/ ثانية للصياغة ٢.

وبالتالي تقوم عملية التحبيب الرطب بتحسين قابلية التبليل بخمسة أضعاف.

٢. ٢. تأثير محتوى العنصر الفعال

ولأغراض المقارنة، تم تحضير الصياغات التي كان محتوى العنصر الفعال فيها ١٠ ملغم (الصياغة ٣) و١ ملغم (الصياغة ٤) على التوالي عن طريق التحبيب الرطب.

الجدول ٤

	الصياغة ٣	الصياغة ٤
المركب أ	١٠ ملغم	١ ملغم
نشا الذرة	٥١ ملغم	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	١٠٣ ملغم	١١٢ ملغم
povidone K 30	٤,٣ ملغم	٤,٣ ملغم
magnesium stearate	١,٧ ملغم	١,٧ ملغم
كبسولات جيلاتينية gelatin capsules	١٧٠ ملغم	١٧٠ ملغم

تبلغ قابلية التبليل ٥٠٠ ملغم^{٢}/ ثانية للصياغة ٣.

تبلغ قابلية التبليل ١٠٠٠ ملغم^{٢}/ ثانية للصياغة ٤.

وبالتالي فإن قابلية التبليل تتناسب عكسياً مع كمية العنصر الفعال المحتواة في الصياغة. ويوضح

٥ هذا سمة عدم ألفة الماء الخاصة بالمركب أ.

٣. ٢. تأثير السواغات excipients

تم تحضير العديد من الصياغات من خلال التحبيب الرطب وتمت مقارنتها مع صياغة مرجعية تم الحصول عليها أيضاً عن طريق التحبيب الرطب.

الجدول ٥

	الصياغة				
		٤	٥	٦	٧
المركب أ	٣٠	٣٠	٣٠	٣٠	٣٠
نشا الذرة	٥١	٥١	٥١	٥١	٥١
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٨٣	٨٣	٨٣	٨٣	٨٣
povidone K 30	٤,٣	٤,٣	٤,٣	٤,٣	٤,٣
sodium laurylsulfate		٠,١٧	٠,٨٥		
polyethylene glycol 6000				١,٧	٨,٥
magnesium stearate		١,٧	١,٧	١,٧	١,٧
قابلية التبليل	٦٠٠	١٢٠٠	٢٣٠٠	١١٠٠	١١٠٠
ملغم/ ثانية^{٢}	± ١٥٠	± ٣٠٠	± ٣٠٠	± ٢٠٠	± ٢٠٠

تعمل ٠.٥٪ فقط من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate على تحسين قابلية التبليل على نحو كبير.

لا تعتبر قياسات قابلية التبليل مناسبة لدراسة تأثير عامل انحلال مثل سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض.

٣) دراسة الانحلال في الوسط المعدي

تمت دراسة حركيات الانحلال لصياغات مختلفة في الوسط المعدي عند ٣٧ ?س في محلول فوسفات- سيترات منظّم برقم هيدروجيني ٣ لمدة ٣٠ دقيقة.

عندما يتم وضع ٤٠ ملغم من المركب أ في لتر واحد من وسط الانحلال دون إضافة أي شيء آخر، من الملاحظ أنه لا يحدث انحلال.

ولتمكين انحلال الصياغات المفحوصة، تمت إضافة ٠,٢٪ من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate إلى الوسط كمادة خافضة للتوتر السطحي.

الجدول ٦

الصياغة	أ	ب	ج	د
	ملغم	ملغم	ملغم	ملغم
الطور الداخلي				
المركب أ	٣٠,٠	٣٠,٠	٣٠,٠	٣٠,٠
نشا الذرة	٥١,٠	٥١,٠	٥١,٠	٥١,٠
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٨٣,٠	٨٣,٠	٨٣,٠	٨٣,٠
povidone K 30	٤,٣	٤,٣	٤,٣	٤,٣
sodium laurylsulfate	٠,١٧	٠,٨٥		
polyethylene glycol 6000			١,٧	٨,٥
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض				
ماء منقّى للتبليل	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية
الطور الخارجي				
magnesium stearate	١,٧	١,٧	١,٧	١,٧
محتوى الكبسولة الجيلاتينية gelatin capsules	١٧٠,١٧	١٧٠,٨٥	١٧١,٧	١٧٨,٥
	ملغم	**ملغم**	**ملغم**	**ملغم**

الجدول ٦ (تابع)

الصياغة	هـ	و	ز
	ملغم	ملغم	ملغم
الطور الداخلي			
المركب أ	٣٠,٠	٣٠,٠	٣٠,٠
نشا الذرة	٥١,٠	٥١,٠	٥١,٠
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٨٣,٠	٨٣,٠	٨٣,٠
povidone K 30	٤,٣	٤,٣	٤,٣
sodium laurylsulfate		٠,١٧	
polyethylene glycol 6000			
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط	٨,٥	٨,٥	٤,٢٥
بشكل مستعرض			
ماء منقّى للتبليل	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية
الطور الخارجي			
magnesium stearate	١,٧	١,٧	١,٧
محتوى الكبسولة الجيلاتينية gelatin capsules	**١٧٨,٥ ملغم**	**١٧٨,٦٧ ملغم**	**١٧٤,٢٥ ملغم**

تم إجراء ٦ اختبارات لكل صياغة وتم قياس كمية المركب أ المذابة في الوسط كل ٥ دقائق.

يشير الجدول ٧ إلى القيمة المتوسطة للنسبة المئوية للمركب أ المذاب والانحراف المعياري نسبة إلى هذه القيمة لصياغات مختلفة موصوفة في الجدول ٦.

الجدول ٧

المركب أ المذاب بـــ ٪ (الانحراف المعياري)				
الزمن بالدقائق	أ	ب	ج	د
٥	٦٣,٤ (١٢,٨)	٦٣,٥ (٢٤,٦)	٥٦,٣ (٢٠,١)	٦١,٩ (١٧,٠)
١٠	٨٧,٩ (١٣,٦)	٨٧,٦ (١٣,٥)	٧٦,٢ (١٥,٦)	٧٤,٧ (١٥,٦)
١٥	٩٦,٧ (٧,٩)	٩٤,٦ (٩,٧)	٨٦,٩ (١٣,٥)	٨١,٦ (١٦,٠)
٢٠	١٠٠,٧ (٥,٤)	٩٦,٦ (٧,٧)	٩٣,٨ (١١,٣)	٨٨,١ (١٦,٠)
٢٥	١٠٢,١ (٤,٢)	٩٨,٦ (٥,٦)	٩٧,٨ (٧,٧)	٩٢,١ (١٥,٢)
٣٠	١٠٣,٠ (٣,٢)	٩٩,٨ (٣,٧)	١٠٠,٢ (٥,١)	٩٤,٨ (١٤,٢)

الجدول ٧ (تابع)

المركب أ المذاب بـــ ٪ (الانحراف المعياري)			
الزمن بالدقائق	هـــ	و	ز
٥	٦٢,١ (٨,٥)	٦٤,٩ (٦,٤)	٦٩,٨ (٧,٢)
١٠	٨٥,٩ (١٠,٠)	٩٦,٧ (٤,٥)	٩٥,٦ (٨,٨)
١٥	٩٧,٦ (٥,٩)	٩٩,٨ (٢,٣)	١٠٠,٤ (٥,٢)
٢٠	١٠٠,٩ (٢,٨)	١٠٠,٧ (٢,١)	١٠٢,٩ (٢,٨)
٢٥	١٠١,٦ (٢,٧)	١٠١,٣ (١,٩)	١٠٣,٨ (١,٧)
٣٠	١٠٢,١ (٢,٨)	١٠١,٧ (١,٥)	١٠٤,٢ (١,٦)

للصياغتين ج و(د)، واللتين تحتويان على ١٪ و٥٪ على التوالي من غليكـــول عديـــد الإيثيليـــن polyethylene glycol ٦٠٠٠، فقد وجد أنه يتم الوصول إلى أقصى انحلال بعد ٣٠ دقيقة فقط.

للصياغتين أ و(ب)، واللتين تحتويان على ٠,١٪ و٠,٥٪ على التوالـــي مـــن لوريـــل كبريتـــات الصوديوم sodium laurylsulfate، فقد تمت ملاحظة أنه يتم الوصول إلى القيمة القصوى بعـــد ٢٠ دقيقة و٣٠ دقيقة على الترتيب.

بالإضافة إلى أن النتائج المقاسة تكون متفرقة للصياغات أ و(ب) و(ج) و(د).

تُظهر النتائج التي تمت ملاحظتها للصياغات هـ و(و) و(ز) أهمية تواجد سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض في تعزيز الانحلال.

وللصياغتين هـ و(و)، واللتين تحتويان على ٥٪ و٢,٥٪ على التوالي من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض، فقد وجد أنه يتم تذويب ١٠٠٪ من المركب أ بعد ٢٠ دقيقة أو ١٥ دقيقة على الترتيب، وبأن النتائج تكون متفرقة نسبياً في الدقائق ١٥ الأولى.

تعطي الصياغة (و) التي تحتوي على ٠,١٪ من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate و٥٪ من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض أفضل النتائج. وفي الواقع، يذوب المركب أ بشكل كامل بعد ١٥ دقيقة؛ وعلاوة على ذلك، يكون الانحراف ما بين نتائج الاختبارات المختلفة منخفضاً جداً (انحرافاً يعادل ٢,٣ إلى ١.٥ ما بين ١٥ و٣٠ دقيقة).

٥. تقييم مرور المركب أ المعوي عبر الظهارة.

يتم استزراع خلايا كاكو- ٢ على أداة عديد الكربونات للترشيح مجهرية المسامات مغطاة بالكولاجين. وفيما بعد تجعل الطبقة الأحادية الخلوية المتشكِّلة على أداة الترشيح من الممكن فصل جزء مستقل قممي (يشبه التجويف المعوي) عن جزء مستقل قاعدي (يشبه دوران الدم).

يوضع التركيب المحتوي على المركب المراد دراسته في الجانب القممي ويتم تقييم مـــرور هـــذا المركب متشتتاً أو مذوباً في وسط هانك من خلال الحاجز الخلوي عن طريق قيـــاس حركيـــات ظهوره في الجانب القاعدي. يمتلك هذا الوسط المائي، بالرقم الهيدروجيني ٦,٥، التركيب التـــالي: NaCl= ٨,٠ غم/ لتر؛ وKCl= ٠,٤ غم/ لتر؛ و$CaCl_2$= ٠,١٩ غم/ لتر؛ و$MgCl_2$= ٠,١ غـــم/ لتر؛ و$MgSO_4$= ٠,١ غم/ لتر؛ و$Na2HPO_4$= ٠,٠٩ غم/ لتر؛ وKH_2PO_4= ٠,٠٦ غـــم/ لـــتر؛ و$NaHCO_3$= ٠,٣٥ غم/ لتر؛ وغلوكوز= ١ غم/ لتر؛ وفينول أحمر= ٠,٠١ غم/ لتر.

فيما يلي تم تحديد معامل النفاذية P، مقاساً بـــ (سم/ ثانية)؛ ويصف هذا معدل مرور الجزيئات من خلال الغشاء، أي:

$$P = (\text{دم/ دن}) \times (١/ \text{م} \times \text{ت})$$

حيث:

دم/ دن= التغير في كمية المركب المفحوص المار من خلال الطبقة الأحادية الخلوية بالاقتران مع الزمن (مول/ ثانية)

م= المساحة السطحية للطبقة الأحادية (سم^٢)

ت= التركيز الابتدائي للمركب المفحوص (مول/ لتر)

١. ٣. معامل نفاذية المركب أ، يتم تقديمه في وسط هانك، في محلول DMSO

$P = ٩٦ \times ١٠^{-٧}$ سم/ ثانية

تشير نفاذية المركب أ المقاسة بهذه الطريقة في المحلول (في DMSO) إلى خاصية أصيلة لـــــهذا المركب. تشير هذه النتيجة إلى قدرة جيدة جداً للمركب أ على المرور من خلال الظهارة عندمـــــا يتواجد في محلول.

٢. ٣. المعدل النسبي لمرور المركب أ المعوي عبر الظهارة

٥ تم قياس معدل مرور المركب أ في الصياغة س ومقارنته بذلك للمركب أ في محلول معلَّق.

الصياغة س

المركب أ	٣٠ ملغم
نشا ذرة معدّل	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٨٣ ملغم
povidone K 30	٤,٣ ملغم
sodium laurylsulfate	٠,١٧ ملغم
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٨,٥ ملغم
magnesium stearate	١.٧ ملغم
كبسولات جيلاتينية gelatin capsules	١٧٨,٦٧ ملغم

صياغة المركب أ	معدل المرور النسبي
المركب أ في محلول معلَّق في وسط هانك	١
المركب أ مصاغ في س	٧

المثال ١: كبسولة جيلاتينية من ١ ملغم

كبسولة جيلاتينية محضرة بواسطة التحبيب الرطب ولها التركيب التالي:

الطور الداخلي

٥	مركب أ صغري الدقائق	١ ملغم
	نشا الذرة ٥١ ملغم	
	شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	١٠٣,٣٣ ملغم
	povidone K 30	٤,٣ ملغم
	sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٨,٥ ملغم

١٠ التحبيب

لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate	٠,١٧ ملغم
ماء منقَّى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	١,٧ ملغم
للحجم ٣ يتم استيفاء كبسولة جيلاتينية بيضاء غير شفافة إلى	١٧٠ ملغم

المثال ٢: كبسولة جيلاتينية من ١٠ ملغم

٥ كبسولة جيلاتينية محضرة بواسطة التحبيب الرطب ولها التركيب التالي:

الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	١٠ ملغم
نشا الذرة	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٩٤,٣٣ ملغم
povidone K 30	٤,٣ ملغم
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٨,٥ ملغم

١٠

التحبيب

sodium laurylsulfate	٠,١٧ ملغم
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	١,٧ ملغم
للحجم ٣ يتم استيفاء كبسولة جيلاتينية بيضاء غير شفافة إلى	١٧٠ ملغم

المثال ٣: كبسولة جيلاتينية من ٣٠ ملغم

٥ كبسولة جيلاتينية محضرة بواسطة التحبيب الرطب ولها التركيب التالي:

الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	٣٠ ملغم
نشا الذرة	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٧٤,٣٣ ملغم
١٠ povidone K 30	٤,٣ ملغم
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٨,٥ ملغم

التحبيب

sodium laurylsulfate	٠,١٧ ملغم
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	١,٧ ملغم

للحجم ٣ يتم استيفاء كبسولة جيلاتينية بيضاء غير شفافة إلى ١٧٠ ملغم

المثال ٤: كبسولة جيلاتينية من ٣٠ ملغم

٥ كبسولة جيلاتينية محضرة بواسطة التحبيب الرطب ولها التركيب التالي:

الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	٣٠ ملغم
نشا الذرة	٥١ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٧٣,٦٥ ملغم
povidone K 30	٤,٣ ملغم
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٨,٥ ملغم

التحبيب

sodium laurylsulfate	٠,٨٥ ملغم
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	١,٧ ملغم
للحجم ٣ يتم استيفاء كبسولة جيلاتينية بيضاء غير شفافة إلى	١٧٠ ملغم

المثال ٥: قرص من ١ ملغم

٥ الطور الداخلي

مركب أ صغري الدقائق	١ ملغم
نشا الذرة	٥٠ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	١٣٠ ملغم
6 cP hydroxypropyl methyl cellulose	٦ ملغم
١٠ sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	١٠ ملغم

التحبيب

sodium laurylsulfate	١ ملغم
ماء منقًى	كمية كافية

الطور الخارجي	
magnesium stearate	٢ ملغم
لقرص يتم الاستيفاء إلى	٢٠٠ ملغم

المثال ٦: قرص من ١٠ ملغم

الطور الداخلي	
مركب أ صغري الدقائق	١٠ ملغم
نشا الذرة	٥٠ ملغم
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٢١١,٥ ملغم
6 cP hydroxypropyl methyl cellulose	٩ ملغم
sodium carboxymethyl	١٥ ملغم
sodium laurylsulfate	١,٥ ملغم
التحبيب	
ماء منقّى	كمية كافية
الطور الخارجي	
magnesium stearate	٣ ملغم
لقرص يتم الاستيفاء إلى	٣٠٠ ملغم

المثال ٧: قرص من ٣٠ ملغم

الطور الداخلي	
مركب أ صغري الدقائق	٣٠ ملغم
نشا الذرة	٨٠ ملغم

شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate		٢٥٢ ملغم
povidone K 30		١٢ ملغم
sodium carboxymethyl cellulose	المرتبط بشكل مستعرض	٢٠ ملغم
sodium laurylsulfate		٢ ملغم

٥ التحبيب

ماء منقّى	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	٤ ملغم
لقرص تم الاستيفاء إلى	٤٠٠ ملغم

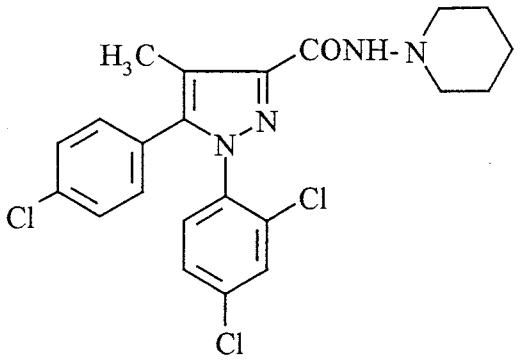
عناصر الحماية

١ ١ - تركيب صيدلاني بغية تصريفه عن طريق الفم يتكون من :

٢ N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl

٣ pyrazole-3-carboxamide

٤ بالصيغة



٥ ،

٦ من أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً أو أحد تذاوباته، (العنصر الفعال فيما يلـــي)،

٧ يتألف من:

٨ - ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من مركب الصيغة (١) فـــي هيئـــة صغريـــة

٩ الدقائق،

١٠ - ٠,٠٥٪ إلى ٠,٥٪ بالوزن من ألكيـــل كبريتـــات الصوديـــوم sodium

١١ alkylsulfate ،

١٢ - ٢,٥٪ إلى ١٠٪ بالوزن من عامل الانحلال،

١٣ وسواغات excipients صيدلانية، وتتم صياغة التركيب المذكـــور مـــن خـــلال

١٤ التحبيب الرطب.

١ ٢ - تركيب صيدلاني وفقاً لعنصر الحماية ١ والذي يتألف من:

٢ ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من :

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl - pyrazole-3-carboxamide

في هيئة صغرية الدقائق،

٠,٠٥٪ إلى ٠,٥٪ بالوزن من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate،

٢,٥٪ إلى ١٠٪ بالوزن من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض.

٣ - تركيب صيدلاني وفقاً لعنصر الحماية ١ والذي يحتوي على ٠,٥٪ إلى ٢٠٪ بالوزن من

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl - pyrazole-3-carboxamide

في هيئة صغرية الدقائق micronized،

٠,١٪ بالوزن من لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate،

٥٪ بالوزن من سيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض،

١٪ إلى ١٠٪ بالوزن من مادة رابطة،

٠,٢٪ إلى ٥٪ بالوزن من مزلِّق،

ومخفِّف بكمية كافية للوصول إلى ١٠٠٪.

٤ - تركيب صيدلاني وفقاً لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٣ حيث تتم إضافة ألكيل كبريتات الصوديوم sodium alkylsulfate إلى الماء المنقّى للتحبيب الرطب.

٥ – تركيب صيدلاني وفقاً لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٤ في هيئة كبسولات جيلاتينية gelatin capsules ، أو أقراص، أو أكياس صغيرة، أو مساحيق.

٦ – تركيب صيدلاني وفقاً لعنصر الحماية ١ في هيئة كبسولة جيلاتينية gelatin capsules وله الصيغة التالية، والذي يتم التعبير عنه بالنسب المئوية بالوزن:

الطور الداخلي	
N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl - pyrazole-3-carboxamide في هيئة صغرية الدقائق micronized	٠,٥٩٪
نشا الذرة	٣٠٪
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٦٠,٧٨٪
povidone K 30	٢,٥٪
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٥٪
التحبيب	
لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate	٠,١٪
ماء	كمية كافية
الطور الخارجي	
magnesium stearate	١٪

٧ – تركيب صيدلاني وفقاً لعنصر الحماية ١ في هيئة كبسولة جيلاتينية gelatin capsules وله الصيغة التالية، والذي يتم التعبير عنه بالنسب المئوية

بالوزن:

الطور الداخلي

N- بايبيريدينو -٥- (٤- كلورو فينيل) -١- (٢، ٤- ثنائي كلورو فينيـــل) -

٤- ميثيل بيرازول -٣- كربوكساميد

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl -

pyrazole-3-carboxamide

في هيئة صغرية الدقائق micronized ٥,٨٨٪

نشا الذرة	٣٠٪
شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٥٥,٤٩٪
povidone K 30	٢,٥٣٪
sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٥٪

التحبيب

لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate	٠,١٪
ماء	كمية كافية

الطور الخارجي

magnesium stearate	١٪

٨ - تركيب صيدلاني وفقاً لعنصر الحماية ١ فـــي هيئـــة كبســـولة جيلاتينيـــة gelatin capsules وله الصيغة التالية، والذي يتم التعبير عنه بالنســـب المئويـــة بالوزن:

الطور الداخلي

N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl -

pyrazole-3-carboxamide

٧	في هيئة صغرية الدقائق micronized	١٧,٦٤٪
٨	نشا الذرة	٣٠٪
٩	شبيكة ٢٠٠ lactose monohydrate	٤٣,٧٣٪
١٠	povidone K 30	٢,٥٣٪
١١	sodium carboxymethyl cellulose المرتبط بشكل مستعرض	٥٪
١٢	التحبيب	
١٣	لوريل كبريتات الصوديوم sodium laurylsulfate	٠,١٪
١٤	ماء	كمية كافية
١٥	الطور الخارجي	
١٦	magnesium stearate	١٪

١ ٩ - عملية لتحضير تركيب صيدلاني وفقاً لأي واحد من عناصر الحماية من ١
٢ إلى ٥، تتسم بأن:
٣ أ) يتم مزج العنصر الفعال، وعامل الانحلال، وألكيل كبريتات الصوديوم
٤ sodium alkylsulfate عند درجة حرارة الغرفة مع المخفِّف، ومادة رابطة
٥ ب) وبشكل اختياري وعامل تلوين؛ ويتم ترطيب المزيج مع ماء منقًّى؛
٦ ج) ويتم تجفيف الكتلة الرطبة الناتجة ويتم تصنيفها؛
٧ د) وتتم إضافة المزلِّق وبشكل اختياري مادة مضادة للالتصاق، أو عامل تدفق،
٨ أو عامل تلوين أو عامل منكِّه أو كل منهما إلى الحبيبات الجافة المصنَّفة الناتجة

١ ١٠ - عملية وفقاً لعنصر الحماية ٩ لتحضير تركيب صيدلاني وفقاً لأي واحد
٢ من عناصر الحماية من ٦ إلى ٨، تتسم بأنه يتم دمج ألكيل كبريتات الصوديوم
٣ sodium alkylsulfate في الخطوة ب).