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

[11] **رقم البراءة:** ١٤١٤
[45] **تاريخ المنح** ١٤٢٧/٠٩/١٨هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/١٠/١١م

[12] براءة اختراع

[72] **اســـم المختـــرع:** مـــاجنيوس ايركـــسون ، لارس جوسيفسون

[73] **مالك البراءة:** استرا اكتيبولاج
عنوانه: اس -١٥١ ٨٥ سوديرتالجي ، السويد

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

[21] **رقم الطلب:** ٩٨١٩٠٣٠٤

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤١٩/٠٣/٢٥ هـ
الموافق : ١٩٩٨/٠٧/١٩ م

[51] **التصنيف الدولي**[٧] :
Int. Cl.[7]: A61K 31/44

[56] **المراجع:**

براءة أمريكية	٤٧٨٦٥٠٥	١٩٨٨/١١/٢٢م
براءة أمريكية	٥٣٧٢٩٩٨	١٩٩٤/١٢/١٣م

اسم الفاحص : سعد بن عبدالعزيز الحديبي

[54] **اسم الاختراع:** صيغة صـــيدلانية مـــن الأوميبـــرازول omeprazole

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بـصيغة صـيدلانية مغلفة معوية يتم تناولها عن طريق الفـم تـشتمل علـى مركب، باعتباره المركب الفعال، مختار من المجموعـة المتكونة من أوميبرازول omeprazole، وملح قلـوي alkaline salt من أوميبرازول omeprazole، و(-)- متـشاكل enantiomer أوميبـرازول omeprazole وملـح قلـوي alkaline salt مـن (-)- متـشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole، حيث تشتمل الصيغة على مادة قلب core material مـن المكـون الفعال active ingredient وبشكل اختياري من مركب قلوي متفاعل، ويكون المكون الفعال في خليط مع سواغ مقبول صيدلانياً، على سبيل المثال مادة رابطة، ويكـون على مادة القلب المذكورة طبقة فـصل وطبقـة تغليـف معويـة enteric coating layer. يـتم اسـتخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ذي لزوجة منخفـضة مع نقطة تغيم معينة في تـصنيع الـصيغ الـصيدلانية. بالإضافة إلى ذلك، يصف الطلـب عمليـات تـصنيعها واستخدام الصيغ المطلوب حمايتها في الدواء.

٢١ عنصر حماية ، ٣ أشكال

صيغة صيدلانية من الأوميبرازول omeprazole

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بصيغة صيدلانية يتم تناولها عن طريق الفم تشتمل على الحمض غير الثابت H^+، ومثبط إنزيم K^+-ATP من أوميبرازول omeprazole . تكون الصيغة في صورة جرعة متعددة الوحدات تشتمل على وحدات طبقية مغلفة معوية من أوميبرازول omeprazole.

على وجه الخصوص، تشتمل الوحدات على مادة قلب core material من أوميبرازول omeprazole وتشتمل بشكل اختياري على مادة قلوية متفاعلة، في خليط مع واحد أو أكثر من السواغات excipients المقبولة صيدلانياً مثل عوامل رابطة، أو مالئة، و/أو مفتتة. بالإضافة إلى ذلك، تشتمل كل وحدة على طبقة لفصل طبقة التغليف المعوية من مادة القلب. تتألف طبقة الفصل و/أو العامل الرابط الاختياري من نوعية خاصة من هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ، وبشكل اختياري سواغات excipients صيدلانية. وعلى وجه الخصوص، يكون لنوعية HPMC نقطة تغيم خاصة.

بالإضافة إلى ذلك، يشير الاختراع الحالي إلى استخدام نوعية خاصة من HPMC في تصنيع صيغة صيدلانية تشتمل على أوميبرازول omeprazole، واستخدام تلك الصيغة الصيدلانية في الدواء.

يُستخدم كل من أوميبرازول omeprazole، وملح قلوي alkaline salt منه، و(-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole وملح قلوي alkaline salt من (-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole، وكل المركبات التي يُشار إليها فيما بعد بالتعبير

أوميبرازول omeprazole، في علاج الأمراض المتعلقة بالحمض المعدي. تم وصف أوميبرازول omeprazole والأملاح المقبولة صيدلانياً منه في EP 5129، وتم وصف بعض الأملاح القلوية الخاصة من أوميبرازول omeprazole في EP 124 495 والبراءة الدولية WO95/01977. تم وصف بعض الأملاح من متشاكلات enantiomers مفردة لأوميبرازول omeprazole وتحضيرها في WO94/27988.

من المعروف بوجه عام أن أوميبرازول omeprazole نافع في تثبيط إفراز الحمض المعدي في الكائنات الثديية والإنسان عن طريق التحكم في إفراز الحمض المعدي بالخطوة الأخيرة لممر إفراز الحمض. على ذلك، وبتعميم أكثر، يمكن استخدام أوميبرازول omeprazole لعلاج الأمراض المتعلقة بالحمض المعدي والوقاية منها في الكائنات الثديية والإنسان، وتشتمل على سبيل المثال على التهاب المريء الجزري، والتهاب المعدة، والتهاب الاثنا عشر، والقرح المعدية، وقرح الاثنا عشر. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام أوميبرازول omeprazole لعلاج اضطرابات معدية معوية أخرى حيث يكون تأثير تثبيط الحمض المعدي مرغوباً على سبيل المثال في المرضى التي تتناول عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي (NSAID)، وفي مرضى غير مصابة بالتخمة القرحية، والمرضى المصابة بمرض الجزر المعدي البلعومي العرضي، ومرضى السرطانات المعدية. كما يمكن استخدامه مع المرضى في حالات العناية المركزة، ومرضى النزف المعدي المعوي العلوي الحاد، قبل وبعد العمليات لمنع استنشاق الحمض المعدي ولعلاج قرح الضغط والوقاية منها. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يكون أوميبرازول omeprazole نافعاً في علاج الصدفية وأيضاً في علاج إصابات Helicobacter والأمراض المتعلقة بها، إلى جانب علاج الحالات الالتهابية والوقاية منها في الكائنات الثديية، وتشتمل على الإنسان.

على ذلك، يعد أوميبرازول omeprazole عرضة للتفتت أو التحول في وسط حمضي ومعادل. يتم تحفيز التفتت بواسطة مركبات حمضية ويتم تثبيته في خلائط مع مركبات قلوية. كما يتأثر استقرار أوميبرازول omeprazole بكل من الرطوبة، والحرارة، والمذيبات العضوية، وإلى حد ما بالضوء.

فيما يتعلق بخواص الاستقرار لأوميبرازول omeprazole، من الواضح أنه يجب حماية جرعة صلبة يتم إعطاؤها عن طريق الفم من التلامس مع العُصارة المعدية الحمضية وأنه يجب تحويل أوميبرازول omeprazole في صورة سليمة إلى هذا الجزء من القناة المعدية المعوية حيث يكون الرقم الهيدروچيني pH قريب من المعادل وحيث يمكن حدوث امتصاص سريع.

تتم حماية صورة جرعة صيدلانية يتم إعطاؤها عن طريق الفم بأفضل وسيلة من التلامس مع العُصارة المعدية الحمضية بواسطة طبقة تغليف معوية enteric coating layer. تم وصف تلك الصيغة المغلفة المعوية من أوميبرازول omeprazole في EP 247 983. تحتوي الصيغة على أوميبرازول omeprazole في صورة وحدة قلب تشتمل على أوميبرازول omeprazole مع ملح قلوي alkaline salt أو تشتمل على ملح قلوي alkaline salt من أوميبرازول omeprazole بشكل اختياري مع ملح قلوي alkaline salt ، يتم وضع وحدة القلب في طبقة مع طبقة فاصلة separating layer وطبقة تغليف معوية enteric coating layer. تم وصف صيغة جرعة على شكل أقراص متعددة الوحدات من أوميبرازول omeprazole في الطلب الدولي ٩٦/٠١٦٢٣.

تكون الصيغ التي يتم إعطاؤها عن طريق الفم التي تم وصفها في البراءة الاوروبية ٢٤٧٩٨٣ وصيغ الأقراص التي تم وصفها في الطلب الدولي ٩٦/٠١٦٢٣ عبارة عن صيغ مكونة من طبقات تغليف معوية تشتمل على أو يمكن أن تشتمل على طبقة فاصلة separating layer لفصل مادة التغليف المعوية الحمضية عن أوميبرازول omeprazole حيث تكون مادة قابلة للحمض.

يمكن استخدام HPMC ذي لزوجة منخفضة كمادة رابطة في مادة القلب، أو كطبقة فصل مادة القلب عن طبقة التغليف المعوية في الصيغ التي تم وصفها. يجب أن تلبي كل المكونات، وتشتمل على نوعيات HPMC، المستخدمة في مستحضرات صيدلانية المعايير الدقيقة، مثل المتطلبات المعرفَّة في مقالات دستور الصيدلة.

٥ يمكن أن يؤثر معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole من صورة جرعة صيدلانية على مدى الامتصاص الإجمالي لأوميبرازول omeprazole في الدوران العام :

(Pilbrant and Cederberg, Scand.J. Gastrnenternlngy 1985; 20 (supp 108 p. 113—120)

على ذلك، تم تقرير حدود معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole من الصيغة الصيدلانية في موافقة تسويق المنتجات.

١٠ ومن المثير للدهشة، تم الآن اكتشاف أن الفئات المختلفة من HPMC منخفض اللزوجة، والتي تلبي كل متطلبات دستور الأدوية، التي تُستخدَم كمواد رابطة عند صياغة أوميبرازول omeprazole المحتوي على مواد قلب أو كمادة لطبقة فصل صيغ التغليف المعوية في صورة طبقات من أوميبرازول omeprazole، يمكن أن تختلف فيما يتعلق بقدرتها على التأثير في معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole في المائع المعوي المتشابه، تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي، في
١٥ المختبر. وهناك متغير واحد محل الاهتمام فيما يتعلق بقدرة HPMC على التأثير في معدل الإطلاق يتمثل في ذوبان الماء.

تقل درجة الذوبان المائية لـ HPMC مع درجات الحرارة المتزايدة وفقاً لفصل طور البوليمر polymer. وتتم ملاحظة ذلك كتعتيم لمحلول البوليمر polymer عند زيادة درجة الحرارة. إن نقطة التغيم هي درجة الحرارة التي يتم عندها فصل طور البوليمر polymer المذكور. ويتم
٢٠ تحديد نقطة التغيم عن طريق قياس انتقال الضوء خلال محلول البوليمر polymer. يتم تحديد

انتقال الضوء لنظام معين حيث يذوب البوليمر polymer، والذي يكون محلول بوليمر polymer شفاف بدون تغيم، عندما يكون انتقال الضوء ١٠٠٪. في طلب البراءة الحالي، يتم تحديد نقطة التغيُّم بدرجة الحرارة حيث يكون انتقال الضوء لنظام معين هو ٩٦٪ عند استخدام أداة تجارية من Mettler. ولنظم وأدوات نقاط التغيم الأخرى، يمكن تحديد انتقال ضوء آخر لكل نظام.

وهناك مشكلة واحدة يمكن تجنبها بواسطة الصيغة الجديدة واستخدام نوعية خاصة من HPMC، تتمثل في أنه يمكن تقليل الكمية المنتبذة من المنتج. ومن ناحية اقتصادية، يكون من النافع تحديد وفحص نوعية HPMC والمحافظة على المنتبذ من المنتج الصيدلاني المُنتَج منخفضاً.

وصف عام للاختراع

تم الآن اكتشاف أن نوعية HPMC لها نقطة تغيم لا تقل عن ٤٥,٦°م التي يتم تحديدها كدرجة الحرارة حيث يكون انتقال الضوء لنظام معين هو ٩٦٪ عند قياسه بواسطة أداة Mettler FP90/FPS1C، تكون مفضلة في صيغة تغليف معوية صيدلانية مكونة من طبقات تشتمل على أوميبرازول omeprazole. بطريقة أخرى، عندما يتم استخدام أداة أخرى للتحديد، فإنه يمكن تحديد نقطة التغيم على أنها لا تقل عن ٤٤,٥°م عند تحديدها كدرجة الحرارة حيث يكون انتقال الضوء هو ٩٥٪ عند قياسه باستخدام مقياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف. تم وصف الجهازين المختلفين المستخدمين لتحديد نقطة التغيم بتفصيل أكبر في القسم التجريبي، أدناه. لا يكن الحد الأعلى لنقطة التغيم ذي أهمية وعلى ذلك لا تكن هناك حاجة لتحديده.

يتم استخدام HPMC كمادة رابطة و/أو كمكون لطبقة لفصل مادة القلب عن طبقة التغليف المعوية. تكون نوعية HPMC المحددة في طلب البراءة الحالي مفضلة لمقابلة معايير معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole ولتكن ملائمة لتناول أوميبرازول omeprazole عن طريق الفم.

شرح مختصر للرسومات

الشكل ١ عبارة عن رسمين بيانيين يمثلان فئتين مختلفتين لمركب HPMC منخفض اللزوجة يطلق عليهما النوع A والنوع B. يوضح الشكلين البيانيين تحديد نقطة التغيم لفئتي HPMC المستخدمين كمكون لطبقة الفصل التي سوف يتم وصفها في المثال ١ أدناه. ومع طبقة فاصلة تشتمل على HPMC من النوع A، لم يكن إطلاق أوميبرازول omeprazole مقبولاً لمنتج صيدلاني، ومع طبقة HPMC من النوع B، لم تحدث أي من المشكلات التي تمت مناقشتها بالنسبة إلى معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole في صيغة يتم إعطاؤها عن طريق الفم oral.

الشكل ٢ عبارة عن توضيح لنفس التجربة كما في الشكل ١ التي سيتم وصفها في المثال ٢ أدناه، ولكن يتم إجراء تحديد نقطة التغيم بأداة أخرى.

الشكل ٣ عبارة عن رسمين بيانيين يمثلان إطلاق أوميبرازول omeprazole من مادة قلب core material مع فئتين مختلفتين من HPMC منخفض اللزوجة المستخدم كمادة رابطة الذي سيتم وصفه في المثال ٣ أدناه. تمثل الخطوط خطأً معيارياً للمتوسط. تبع إطلاق أوميبرازول omeprazole التحديدات بقياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف عند ٣٠٢ نانو متر، وتوضح الرسومات البيانية أن إطلاق أوميبرازول omeprazole قد تأخر مع مادة رابطة من HPMC من النوع A مقارنة بالنوع B.

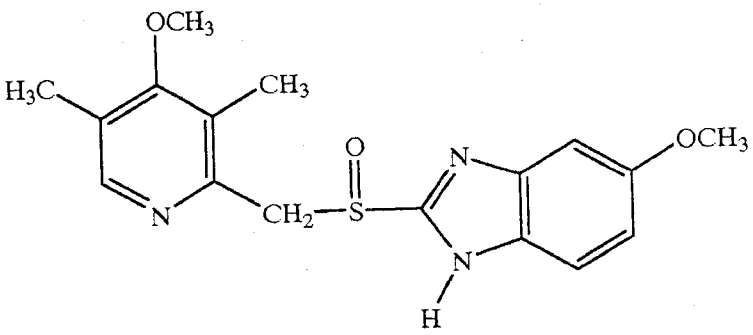
الوصف التفصيلي

مواد قلب:

يفضل صياغة أوميبرازول omeprazole ذي الصياغة Ia في تركيبة يتم إعطاؤها عن طريق الفم في صورة ملح مقبول صيدلانياً، مثل ملح قلوي alkaline salt مختار من المجموعة المتكونة من

أملاح Mg^{2+}، وCa^{2+}، وNa^{+}، وK^{+}، ويفضل أكثر أملاح Mg^{2+}. كما أنه يمكن استخدام أوميبرازول omeprazole في صورة (-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole أو ملح قلوي alkaline salt من (-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole.

(Ia)



يمكن تركيب وصياغة مادة القلب للحبيبات المكونة لطبقات التغليف المعوية وفقاً لمعايير مختلفة، كما تم الوصف في البراءة الاوروبية رقم ٢٤٧٩٨٣ و الطلب الدولي ٩٦/٠١٦٢٣ ، اللذان تم دمجهما في هذه البراءة بالإشارة. على سبيل المثال، يتم خلط أوميبرازول omeprazole مع مكونات صيدلانية للحصول على خواص معالجة وتشغيل مفضلة وتركيز ملائم لأوميبرازول omeprazole في الخليط النهائي final mixture. يمكن استخدام مكونات صيدلانية مثل مواد الملء fillers ، والرابطات binders ، والمزلقات lubricants ، وعوامل التفتيت disintegrating agents ، ومواد خافضة للتوتر السطحي surfactants، ومشتقات مقبولة صيدلانياً أخرى.

من المفضل خلط أوميبرازول omeprazole بشكل اختياري بعد الخلط مع مركبات قلوية، مع مكونات ملائمة تشتمل على مادة رابطة وتتم صياغتها إلى مادة قلب core material . يمكن إنتاج مواد القلب المذكورة عن طريق البثق extrusion /التدوير spheronization ، أو التكوير أو الضغط باستخدام معدات عملية مختلفة. يمكن أن يكون لمواد القلب المُصاغة حجماً أقل من ٢ مم

تقريباً. يمكن تكوُّن مواد القلب المصنوعة من طبقات أكثر بمكونات إضافية، وتشتمل بشكل اختياري على مادة فعالة و/أو تستخدم لمعالجة إضافية.

بطريقة أخرى، يمكن استخدام نويات التبلر الخاملة التي يتم تكوين طبقات منها مع مادة فعالة (يتم خلط المكون الفعال بشكل اختياري مع مركبات قلوية alkaline compounds) كمادة القلب للمعالجة الإضافية. يمكن أن تكون نويات core التبلر التي يتم تكوين طبقات منها مع المادة الفعالة، عبارة عن نويات core تبلر لا تذوب في الماء تشتمل على أكسيدات oxides مختلفة، وسليولوزات celluloses ، و بوليمرات polymers عضوية، ومواد أخرى، بمفردها أو في خلائط mixtures ، أو نويات core تبلر تذوب في الماء تشتمل على أملاح غير عضوية مختلفة، وسكريات، وكرات سكرية صغيرة مختلفة الألوان ومواد أخرى، بمفردها أو في خلائط mixtures.

قبل تكوين طبقات من نويات التبلر، على سبيل المثال باستخدام أداة تحبيب أو رذاذ تغليف/ تكوين الطبقات، يتم خلط أوميبرازول omeprazole مع مادة رابطة وبشكل اختياري مع مكونات components أخرى.

يمكن أن تكون تلك المكونات الإضافية عبارة عن مواد رابطة أو مواد خافضة للتوتر السطحي surfactants أو حشوات fillers أو عوامل تفتيت disintegrating agents أو مواد إضافة قلوية alkaline أو مكونات مقبولة صيدلانياً أخرى، بمفردها أو في خلائط.

تكون المواد الرابطة على سبيل المثال السليولوزات celluloses مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز (hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ، وهيدروكسي بروبيل سليولوز hydroxypropyl cellulose ، وسليولوز مركب من بلورات دقيقة microcrystalline cellulose، وكربوكسي ميثيل- سليولوز صوديوم carboxymethyl-cellulose sodium ، وبولي فينيل

trihydroxymethylaminomethane ، وأحماض أمينية قاعدية basic amino acids وأملاحها أو مواد منظمة للرقم الهيدروچيني pH مشابهة مقبولة صيدلانياً أخرى.

بطريقة أخرى، يمكن تحضير مادة القلب المذكورة سابقاً عن طريق تقنية التجفيف أو التخثر بالرش.

٥ **طبقة (طبقات) الفصل**

يجب فصل مادة القلب المحتوية على أوميبرازول omeprazole وفقاً للطلب EP 247 983، عن بوليمر polymer (بوليمرات polymers) التغليف المعوية المحتوية على مجموعات كربوكسيل حرة free carboxyl groups ، وإلا يمكن أن تسبب تغير اللون الطبيعي لأوميبرازول omeprazole أو تفتته أثناء عملية التغليف أو أثناء التخزين.

١٠ وفقاً للاختراع الحالي، تشتمل الطبقة الفاصلة على نوعية خاصة من HPMC منخفض اللزوجة، وبخاصة HPMC له لزوجة يفضل أن تكون أقل من ٧,٢ سنتي بواز cps في ٢% من محلول مائي. يفضل أن تكون تلك النوعية الخاصة لـ HPMC نقطة تغيم لا تقل عن ٤٥,٦°م محددة بواسطة أداة Mettler. يمكن إجراء تحديد نقطة التغيم بأداة ونظام أخريين كما سيتم الوصف بالتفصيل في القسم التجريبي. يتم تحديد نقطة التغيم في المادة المنظمة المخلوطة داي صوديوم ١٥ هيدروچين فوسفات disodium hydrogenphosphate بمقدار ٠,٢٣٥ مولار، والرقم الهيدروچيني Ph ١,٢ للمائع المعوي المتشابه بالنسب ٤ : ٥. يكون للمحلول المخلوط المستخدم لتحديد نقطة التغيم رقم هيدروچيني pH قدره ٦,٧٥-٦,٨٥. يكون تركيز HPMC في المحلول المخلوط هو ١,٢% (وزن/وزن) لأداة Mettler. وللحصول على معلومات بتفاصيل أكثر تتعلق بتركيبة المحلول المخلوط، انظر أدناه في القسم التجريبي.

بيروليدون polyvinyl pyrrolidone ، وسكريات sugars ، ونشا starches، ومواد مقبولة صيدلانياً أخرى لها خواص اللصق. إذا ما تم استخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز (HPMC hydroxypropyl methylcellulose) كالعامل الرابط، فمن المفضل أن يكون نوعية HPMC لها نقطة تغيم لا تقل عن ٤٥,٦°م محددة كدرجة الحرارة حيث يكون انتقال الضوء لنظام معين هو ٩٦٪ عند قياسه بواسطة أداة Mettler FP9O/FP81C، أو بطريقة أخرى يكون لنوعية HPMC نقطة تغيم لا تقل عن ٤٤,٥°م محددة كدرجة الحرارة حيث يكون انتقال الضوء هو ٩٥٪ عند قياسه بواسطة قياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف. توجد المواد الخافضة للتوتر السطحي surfactants الملائمة في مجموعات المواد الخافضة للتوتر السطحي surfactants المقبولة صيدلانياً غير الأيونية أو الأيونية un-ionic or ionic ، مثل كبريتات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulphate.

كما أنه يمكن خلط المادة الفعالة مع مادة (أو مواد) قلوية مقبولة صيدلانياً. وتشتمل تلك المواد على سبيل المثال لا الحصر، على أملاح الصوديوم sodium ، والبوتاسيوم potassium ، و الكالسيوم calcium ، والماغنسيوم magnesium، و الألومنيوم aluminium من حمض فوسفوري phosphoric acid ، أو حمض كربوني carbonic acid ، أو حمض الستريك citric acid، أو أحماض عضوية أو غير عضوية ضعيفة أخرى؛ أو هيدروكسيد الألومنيوم aluminium hydroxide /رواسب بيكربونات الصوديوم المشتركة sodium bicarbonate coprecipitate ؛ ومواد مستخدمة بشكل عادي في مستحضرات مضادة للحموضة مثل الألومنيوم aluminium ، والكالسيوم calcium، وهيدروكسيدات الماغنسيوم magnesium hydroxides ، وأكسيد الماغنسيوم magnesium oxide أو المواد المُركبَّة، مثل $Al_2O_3.6MgO.CO_{12}.12H_2O$ ، و$Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3.4H_2O$ ، و$mgO.Al_2O_3.2SiO_2.nH_2O$ أو مركبات مشابهة؛ أو مواد عضوية منظمة للرقم الهيدروچيني pH مثل تراي هيدروكسي ميثيل أمينو ميثان

بطريقة أخرى، يتم تحديد نوعية HPMC بطريقة تتوافق مع الطرق التي سبق وصفها، مثل قياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف NIR.

كما يمكن الاشتمال أيضاً في الطبقة (الطبقات) الفاصلة على مواد مضافة أخرى مثل مواد ملدنّة plasticizers ، ومكسبات لون colorants ، وصبغات pigments ، وحشوات fillers ، وعوامل مضادة anti-tacking للزوجة وعوامل مضادة للثبات مثل ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate ، و ثاني أكسيد التيتانيوم titanium dioxide ، و التالك talc talc، ومواد مضافة أخرى.

مادة (مواد) التغليف المعوية

يتم استخدام واحدة أو أكثر من مواد التغليف المعوية على طبقة القلب المغطاة بالطبقة (الطبقات) الفاصلة باستخدام تقنية تغليف ملائمة. يمكن توزيع أو إذابة طبقة التغليف المعوية في الماء أو مذيب عضوي ملائم. يمكن استخدام واحدة أو أكثر مما يلي كبوليمرات polymers طبقة التغليف المعوية، بشكل منفرد أو في توليفة: مثل محاليل أو مشتتات من البوليمرات المشتركة copolymers لحمض ميثاكريليك methacrylic acid ، وسليولوز أسيتات فثالات cellulose acetate phthalate ، وسليولوز أسيتات بيوتيرات cellulose acetate butyrate ، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose) فثالات phthalate ، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose) أسيتات سكسينات acetate succinate ، وبولي فينيل أسيتات فثالات polyvinyl acetate phthalate ، وسليولوز أسيتات تراي ميليتات cellulose acetate trimellitate ، وكربوكسي ميثيل إيثيل سليولوز carboxymethylethylcellulose ، والشيلاك shellac، أو بوليمر polymer (بوليمرات polymers) طبقة تغليف معوية enteric coating layer ملائمة أخرى. ولأسباب بيئية، فإنه يمكن

تفضيل عملية تغليف مائية. وفي تلك العمليات المائية، تكـون البـوليمرات polymers الأكثـر تفضيلاً هي البوليمرات المشتركة copolymers لحمض ميثاكريليك methacrylic acid.

يمكن أن تشتمل طبقات التغليف المعوية على مواد ملدنّة مقبولة صيدلانياً للحصول على خواص ميكانيكية مفضلة، مثل مرونة وصلابة طبقات التغليف المعوية. وتشتمل تلك المواد الملدنّة على سبيل المثال لا الحصر على تراي أسيتين triacetin ، وإسترات حمـض الـستريك citric acid esters، وإسترات حمض فثاليك phthalic acid esters ، وداي بيوتيل سيباكات dibutyl sebacate ، وكحول سيتيل cetyl alcohol ، وبولي إيثيلين جليكولات polyethylene glycols ، ومركبـات بولي سوربات polysorbates أو مواد ملدنّة أخرى. يتم تحسين كمية المادة الملدنّة لكـل صـيغة طبقة تغليف معوية enteric coating layer، بالنسبة إلى بوليمر polymer (بوليمرات polymers) طبقة التغليف المعوية المنتقاة، والمواد الملدنّة المنتقاة، والكمية المستخدمة من البوليمر polymer (البوليمرات polymers) المذكورة. كما يمكن الاشتمال على مواد مضافة مثل مشتتات، ومكسبات لوْن، وصبغات، وبوليمرات polymers مثل بـولي (إيثيـل أكـريلات ethylacrylate ، ميثيـل ميثاكريلات methylmethacrylate)، وعوامل مضادة للزوجة وعوامل مضادة لتكوُّن الرغوة في طبقة (طبقات) التغليف المعوية. يمكن إضافة مركبات أخرى لزيادة سُمك الرقاقة ولتقليل التحـام العصارات المعدية الحمضية في المادة الفعالة المعرضة للحمض.

ولحماية المادة الفعالة المعرضة للحمض، يفضل أن تكون طبقة (طبقات) التغليف المعوية سُـمكاً لا يقل عن ١٠ ميكرو متر. وبشكل عادي، يتقيد أقصى سُمك لطبقة (طبقات) التغليف المعويـة المستخدمة فقط بظروف المعالجة.

يمكن تغطية الحبيبات أو الوحدات المغطاة بطبقة (طبقات) تغليف معوية أيضاً بواحدة أو أكثـر من طبقات التغليف الإضافية. يمكن استخدام طبقات التغليف الإضافية على حبيبـات التغليـف

المعوية على شكل طبقات عن طريق إجراءات التغليف أو تكوين الطبقات في معدات ملائمة مثل وعاء التغليف، أو محبِّب التغليف أو في جهاز الطبقة المتميعة باستخدام المـاء و/أو المـذيبات العضوية لعملية تكوين الطبقات.

صورة الجرعة النهائية

٥ يمكن ملء الحبيبات التي تم تحضيرها في كبسولات جيلاتين صلبة gelatine capsules أو يـتم ضغطها باستخدام سواغات excipients أقراص ملائمة إلى صيغة أقراص متعـددة الوحـدات. تشتمل صور الجرعة النهائية على أقراص فوّارة، وأيضاً توليفات من أوميبرازول omeprazole مع مكونات فعالة أخرى، مثل المواد المضادة للبكتيريا، وعقار (عقـاقير) NSAID، وعوامـل الحركة أو مضادة للحموضة.

١٠ **القسم التجريبي**

المثالين ١ و٢: اختبار حبيبات أوميبرازول omeprazole pellets layered المكونة لطبقـة مـع نوعين مختلفين من HPMC منخفض اللزوجة المستخدم كمكوِّن لطبقة الفصل.

تم اختبار حبيبات أوميبرازول omeprazole pellets layered التي تم تحضيرها وفقاً للوصف في البراءة الاوروبية رقم ٢٤٧٩٨٣ (وتناظر الحبيبات من كبسولات Losec®) فيما يتعلق بمعـدل ١٥ إطلاق أوميبرازول omeprazole. وفقاً للموافقة على تسويق صيغة كبـسولات Losec®، فإنـه يجب إطلاق ٧٥٪ من أوميبرازول omeprazole على الأقل في جرعة في خلال ٣٠ دقيقة فـي محلول منظم.

تم تعريض الحبيبات أولاً إلى المائع المعوي المتشابه، تبعاً لدستور الأدوية الأمريكـي (بـدون إنزيم) عند ٣٧ °م لمدة ساعتين. بعد ذلك، تم تحديد إطلاق العقار في محلـول مـنظم لـه رقـم ٢٠ هيدروچيني pH ٦,٨ بعد ٣٠ دقيقة بواسطة كروماتوجراف السائل. كان المحلـول المـنظم ذي

الرقم الهيدروچيني pH ٦,٨ خليطاً من ١٠٠,٠ جزء من المائع المعوي المتشابه، تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي (بدون إنزيم) و ٨٠,٠ جزء من محلول داي صوديوم هيدروچين فوسفات disodium hydrogen phosphate ٠,٢٣٥ مولار، ويجب أن يتراوح الرقم الهيدروچيني pH بين ٦,٧٥ و٦,٨٥. تم تحضير المائع المعوي المتشابه، تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي (بدون إنزيم) عن طريق ذوبان ٢,٠ جم NaCl و٧,٠ مل HCl مركز وتتم إضافة الماء إلى ١٠٠٠ مل. تم تحضير محلول داي صوديوم هيدروچين فوسفات disodium hydrogen phosphate ٠,٢٣٥ مولار عن طريق إذابة ٤١,٨ جم $Na_2HPO_4.2H_2O$ وتتم إضافة الماء إلى ١٠٠٠ مل.

وتكون تركيبة حبيبات أوميبرازول omeprazole التي تم اختبارها كما يلي.

١- تم تحضير مادة قلب core material لها التركيبة التالية.

المادة الجوفية	
omeprazole	١٠,٤ كجم
Mannitol	٧٤,٣ كجم
hydroxypropylcellulose	٣,١ كجم
سليولوز مركب من بلورات دقيقة microcrystalline cellulose	٢,١ كجم
لاكتوز لا مائي Lactose anhydrous	٤,٢ كجم
Disodium hydrogen pbosphate	٠,٤١ كجم
Sodium lauryl sulphate	٠,٢٦ كجم
المقدار التقريبي للماء	١٩ كجم

٢- تم تكوين طبقات من مادة القلب المُحضَّرة بشكل تغليفي مع طبقة فاصلة separating layer تشتمل على HPMC، النوع A أو النوع B. تم استخدام الطبقات الفاصلة ذات التركيبة التالية بالكمية المقررة.

الطبقة الفاصلة	
حبيبات غير مغطاة من أعلى	١٢٠ كجم
٦ سنتي بواز hydroxypropyl methylcellulose cps	٤,٨ كجم
الماء	٩٦ كجم

٢- تم إجراء المزيد من تكوين الطبقات التغليفي لمادة القلب المُحضَّرة مع طبقة فاصلة separating layer باستخدام تغليف معوي له التركيبة التالية.

طبقة التغليف المعوية	
حبيبات مُحضَّرة من أعلى	١٢٠ كجم
Methacrylic acid copolyme	٢٧,٣ كجم
Polyethylene glycol	٢,٧ كجم
الماء	١٥٠ كجم

٥ تم اختبار حبيبات أوميبرازول omeprazole تم تحضيرها باستخدام طبقة فاصلة من نوعين مختلفين من ٦ سنتي بواز HPMC cps، أي من النوع A والنوع B، وفقاً للوصف المذكور أعلاه. تم تحضير الحبيبات من نفس فئة أوميبرازول omeprazole، وبنفس مادة التغليف المعوية. تم تحديد إطلاق أوميبرازول omeprazole خلال ٣٠ دقيقة في محلول منظم.

تم إجراء نقطة التغيم باستخدام جهازين مختلفين. في المثال ١، تم استخدام أداة تجارية من Mettler، وفي المثال ٢، تم استخدام مقياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف مزودة بملف تسخين وتم استخدام التقليب. تم وصف الظروف التجريبية والأجهزة المستخدمة أدناه.

الحبيبات المحتوية على HPMC	نقطة التغيم [°م]		إطلاق omeprazole من حبيبات مغلفة معوية (٪)
	المثال ١ (n = ٢)	المثال ٢ (n = ١)	
النوع A	٤٤,٤	٤٢,٥	٦٩ (٦٠-٤٨)
النوع B	٤٧,٥	٤٧,٥	٩٣ (٩٣-٩٤)

تم توضيح النتائج من تحديد نقطة التغيم لنوعي HPMC في الشكلين ١ و٢. كما هو ملاحظ في الجدول أعلاه، مع HPMC النوع A، لم يكن إطلاق أوميبرازول omeprazole مقبولاً لمنتج صيدلاني، ولكن مع HPMC النوع B، لم تحدث أي من المشكلات التي تمت مناقشتها بالنسبة إلى معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole في صيغة يتم إعطاؤها عن طريق الفم.

تشير النتائج من عدد من التجارب مع فئات مختلفة من HPMC أن HPMC ذي نقطة تغيم قدرها ٤٥,٦°م على الأقل يكون مرغوباً لتلبية متطلبات التنظيم المتعلقة بمعدل إطلاق أوميبرازول omeprazole، عندما يتم إجراء تحديد نقطة التغيم في أداة Mettler تجارية.

تم إجراء تحديد نقطة التغيم لأنواع HPMC في أداة Mettler بالطريقة التالية. تم تحديد نقطة التغيم لأنواع HPMC في محلول مخلوط من الفوسفات المنظم ٠,٢٣٥ مولار ومائع معدي

متشابه له رقم هيدروچيني pH ١,٢ بالنسب ٤: ٥. يكون للمحلول المخلوط رقم هيدروچيني pH يتراوح بين ٦,٧٥-٦,٨٥. يكون تركيز ٦ سنتي بواز HPMC في المحلول المخلوط ١,٢٪ (وزن/وزن). ومن الضروري لدقة تحديد نقطة التغيم، أن يتم استخدام هذا النظام في الأداة المنتقاة. تشتمل أداة Mettler على الأجزاء التالية: المعالج المركزي Mettler FP9O، وحدة القياس FP81C، وأنابيب درجة الغليان ME-18572. تم استخدام درجة حرارة تتراوح بين ٣٥,٠ و ٥٥,٠°م، ومعدل تسخين قدره ١,٠°م/الدقيقة. تم توضيح النتائج بالشكل ١.

بطريقة أخرى، تم استخدام مقياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف مزود بملف تسخين وإمكانية التقليب لتحديد نقطة التغيم. كان تركيز HPMC في المحلول المنظم ١,٠٪ (وزن/وزن). قامت الأداة بقياس قيم درجات الحرارة والانتقال المناظرة. تختلف الفترة الزمنية الفاصلة لدرجة الحرارة محل الاهتمام بالاعتماد على صفة HPMC الخاضع للتحليل. كان نطاق درجة حرارة يتراوح بين ٣٥-٥٠°م مناسباً لأغلب العينات. تم استخدام زمن تأخير قدره ٥ دقائق عند كل ضبط جديد لدرجة الحرارة قبل قراءة الانتقال. تم توضيح النتائج في الشكل ٢.

المثال ٣: اختبار الأنواع المختلفة من HPMC منخفض اللزوجة المستخدم كمادة رابطة لتحضير مادة قلب core material للحبيبات.

١- تم تحضير مادة القلب ذات التركيبة التالية عن طريق تكوين طبقات من الرش في طبقة متميعة. تم رش معلق مائي من ملح أوميبرازول ماغنسيوم magnesium omeprazole وHPMC على كرات السكر. تم تحضير فئتين من الحبيبات باستخدام HPMC من النوع A والنوع B، على التوالي. تم استخدام نفس فئة أوميبرازول Mg-omeprazole للتجربتين.

كرات السكر	٢٠٠ جم
Mg–omeprazole	٢٠٠ جم
٦ سنتي بواز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	٣٠ جم
الماء	٩٢٠ جم

تم اختبار الحبيبات المُحضَّرة بالنسبة إلى معدل إطلاق أوميبرازول omeprazole في محلول منظم له الرقم الهيدروچيني pH ٦,٨ له تركيبة مطابقة كما في المثال ١، ١,٣٧°م، وتكون سرعة المحراك ١٠٠ دورة في الدقيقة. تبع إطلاق أوميبرازول omeprazole تحديد قياس الشدة النسبية لأجزاء الطيف (٣٠٢ نانو متر) وقد تم توضيح النتائج في الشكل ٣. توضح الأشكال البيانية أنه قد تم تأخير إطلاق أوميبرازول omeprazole لـ HPMC من النوع A مقارنة بالنوع B. ولأنه لم تُغلَّف الحبيبات بطبقة فاصلة وطبقة تغليف معوية enteric coating layer، فإنه لم يتم تعريضها مسبقاً إلى المائع المعدي المشابه.

عناصر الحماية

١- صيغة مغلفة معوية يتم تناولها عن طريق الفم تشتمل على:

(أ) مادة قلب core material تشتمل على مكون فعال مختار من المجموعة المتكونة من أوميبرازول omeprazole، وملح قلوي alkaline salt من أوميبرازول omeprazole، و(-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole وملح قلوي alkaline salt من (-)- المتشاكل enantiomer ، وبشكل اختياري على مادة رابطة في خليط مع المكون الفعال active ingredient ؛

(ب) طبقة فاصلة separating layer ؛

(ج) طبقة تغليف معوية enteric coating layer ،

حيث يشتمل مكون أو أكثر من مكونات الصيغة المختارة من المجموعة المتكونة من العامل الرابط والطبقة الفاصلة separating layer على هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose HPMC ذي لزوجة منخفضة وله نقطة تغيم لا تقل عن ٤٥,٦°م،

وحيث يكون انتقال الضوء عند نقطة التغيم لنظام يشتمل على HPMC مذاب في تركيز ١,٢٪ (وزن/وزن) في محلول مخلوط من الفوسفات المنظم ٠,٢٣٥ مولار وموائع معدية مشابهة لها الرقم الهيدروچيني pH ١,٢ بالنسب ٤: ٥ عند رقم هيدروچيني pH يتراوح بين ٦,٧٥-٦,٨٥ هو ٩٦٪.

٢- صيغة مغلفة معوية يتم تناولها عن طريق الفم تشتمل على:

(أ) مادة قلب core material تشتمل على مكون فعال active ingredient مختار من المجموعة المتكونة من أوميبرازول omeprazole، وملح قلوي alkaline salt من أوميبرازول omeprazole، و(-)- متشاكل enantiomer أوميبرازول omeprazole،

وملح قلوي alkaline salt من (-)- المتشاكل enantiomer ، وبشكل اختياري على مادة رابطة في خليط مع المكون الفعال؛

(ب) طبقة فاصلة separating layer ؛

(ج) طبقة تغليف معوية enteric coating layer،

حيث يشتمل مكون أو أكثر من مكونات الصيغة المختارة من المجموعة المتكونة من العامل الرابط و الطبقة الفاصلة separating layer على هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ذي لزوجة منخفضة وله نقطة تغيم لا تقل عن ٤٤,٥ مْ ،

وحيث يكون انتقال الضوء عند نقطة التغيم لنظام يشتمل على HPMC مذاب في تركيز ١,٠٪ (وزن/وزن) في محلول مخلوط من الفوسفات المنظم ٠,٢٣٥ مولار وموائع معدية مشابهة لها الرقم الهيدروچيني pH ١,٢ بالنسب ٤: ٥ عند رقم هيدروچيني pH يتراوح بين ٦,٧٥-٦,٨٥ هو ٩٥٪.

٣- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث تشتمل مادة القلب core material أيضاً على مركب قلوي alkaline متفاعل.

٤- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient أيضاً في خليط مع سواغ مقبول صيدلانياً مختار من المجموعة المتكونة من مواد خافضة للتوتر السطحي surfactants، و حشوات fillers ، وعوامل تفتيت disintegrating agents ، ومواد مضافة قلوية alkaline وخلائط منها.

٥- عملية لتصنيع الصيغة الصيدلانية المغلفة المعوية التي يتم تناولها عن طريق الفم وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، وتشتمل على الخطوات التالية:

(أ) تكوين مادة القلب التي تشتمل على المكون الفعال active ingredient وتشتمل بشكل اختياري على مادة رابطة؛

(ب) الإمداد بالطبقة الفاصلة separating layer على القلب؛

(ج) الإمداد بطبقة التغليف المعوية على القلب المغلف بالطبقة الفاصلة؛

حيث يشتمل واحد أو أكثر من مكونات الصيغة المختارة من المجموعة المتكونة من العامل الرابط والطبقة الفاصلة separating layer على HPMC منخفض اللزوجة.

٦- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث يتم خلط مركب قلوي متفاعل مع المكون الفعال active ingredient وبشكل اختياري مع مادة رابطة لتكوين مادة القلب core material.

٧- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث تشتمل الطبقة الفاصلة separating layer على HPMC منخفض اللزوجة.

٨- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث تشتمل طبقة التغليف المعوية على البوليمر المشترك لحمض ميثاكريليك methacrylic acid copolymer.

٩- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون العامل الرابط هو HPMC منخفض اللزوجة low viscosity.

١٠- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون لـ HPMC منخفض اللزوجة low viscosity ، درجة لزوجة أقل من ٧,٢ سنتي بواز cps في ٢٪ من محلول مائي.

١١- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو أوميبرازول omeprazole.

١٢- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو ملح ماغنسيوم magnesium من أوميبرازول omeprazole.

١٣- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو ملح ماغنسيوم magnesium من (-)- متشاكل enantiomer لأوميبرازول omeprazole.

١٤- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث تشتمل الطبقة الفاصلة separating layer على HPMC منخفض اللزوجة low viscosity.

١٥- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١٤، حيث تشتمل طبقة التغليف المعوية على البوليمر المشترك لحمض ميثاكريليك methacrylic acid copolymer.

١٦- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون العامل الرابط هو HPMC منخفض اللزوجة.

١٧- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون لـ HPMC منخفض اللزوجة، درجة لزوجة أقل من ٧,٢ سنتي بواز cps في ٢٪ من محلول مائي.

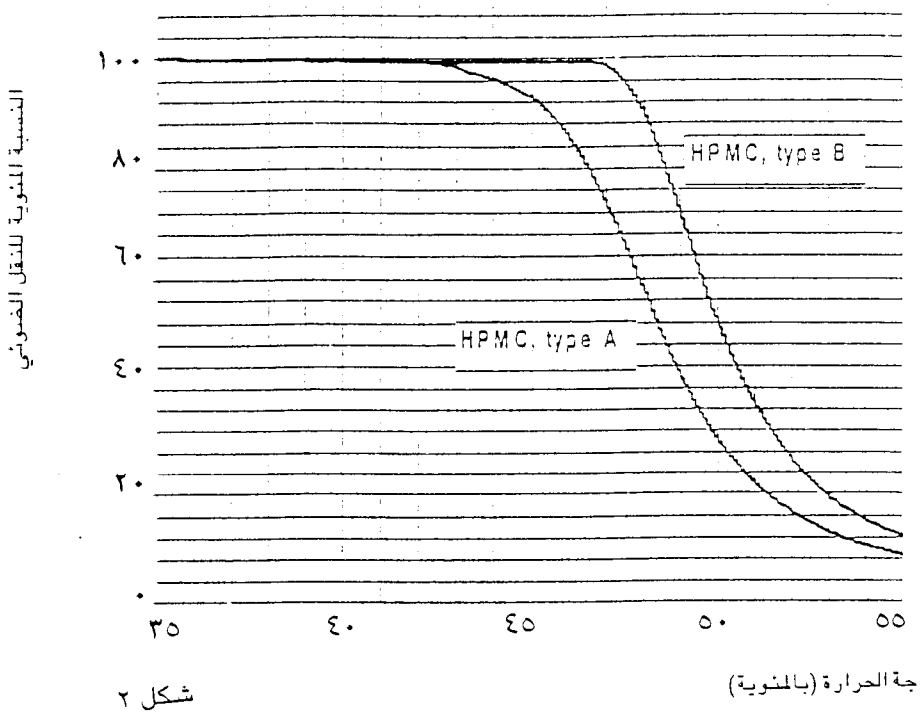
١٨- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو أوميبرازول omeprazole.

١٩- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو ملح ماغنسيوم magnesium من أوميبرازول omeprazole.

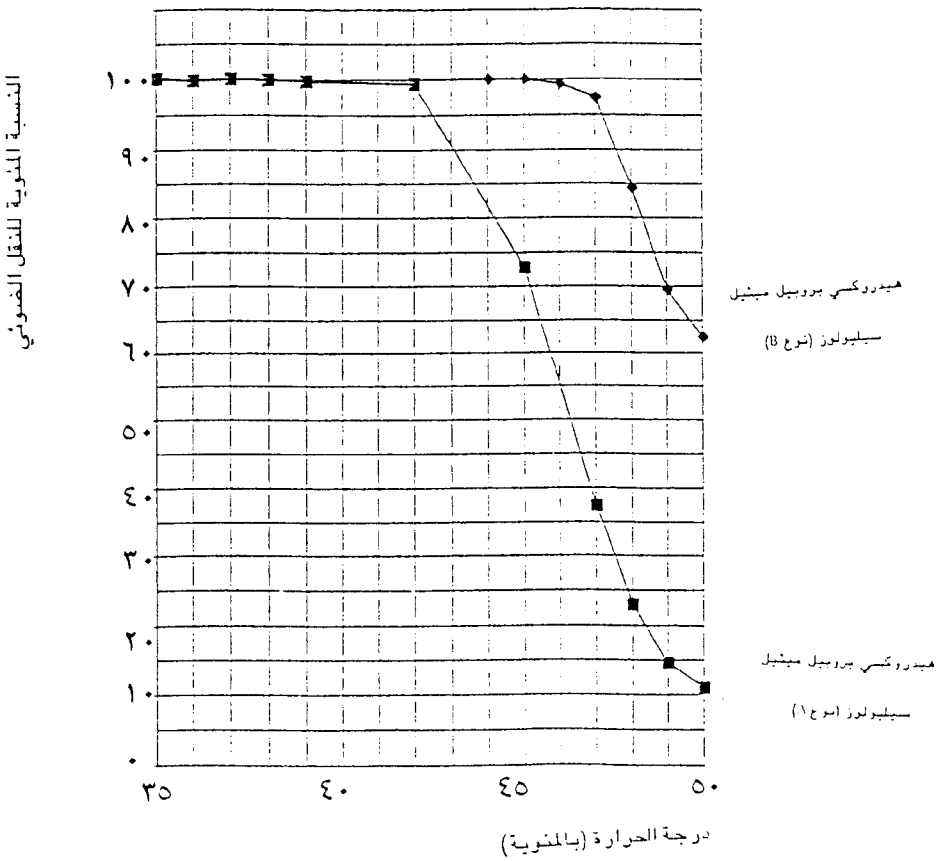
٢٠- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون المكون الفعال active ingredient هو ملح ماغنسيوم magnesium من (-)- متشاكل enantiomer لأوميبرازول omeprazole.

٢١- طريقة لعلاج الأمراض المعدية المعوية gastrointestinal diseases في الكائنات الثديية، تشتمل على إعطاء كمية فعالة صيدلانياً من الصيغة الصيدلانية pharmaceutical formulation وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ أو ٢ إلى عائل في حاجة لهذا العلاج.

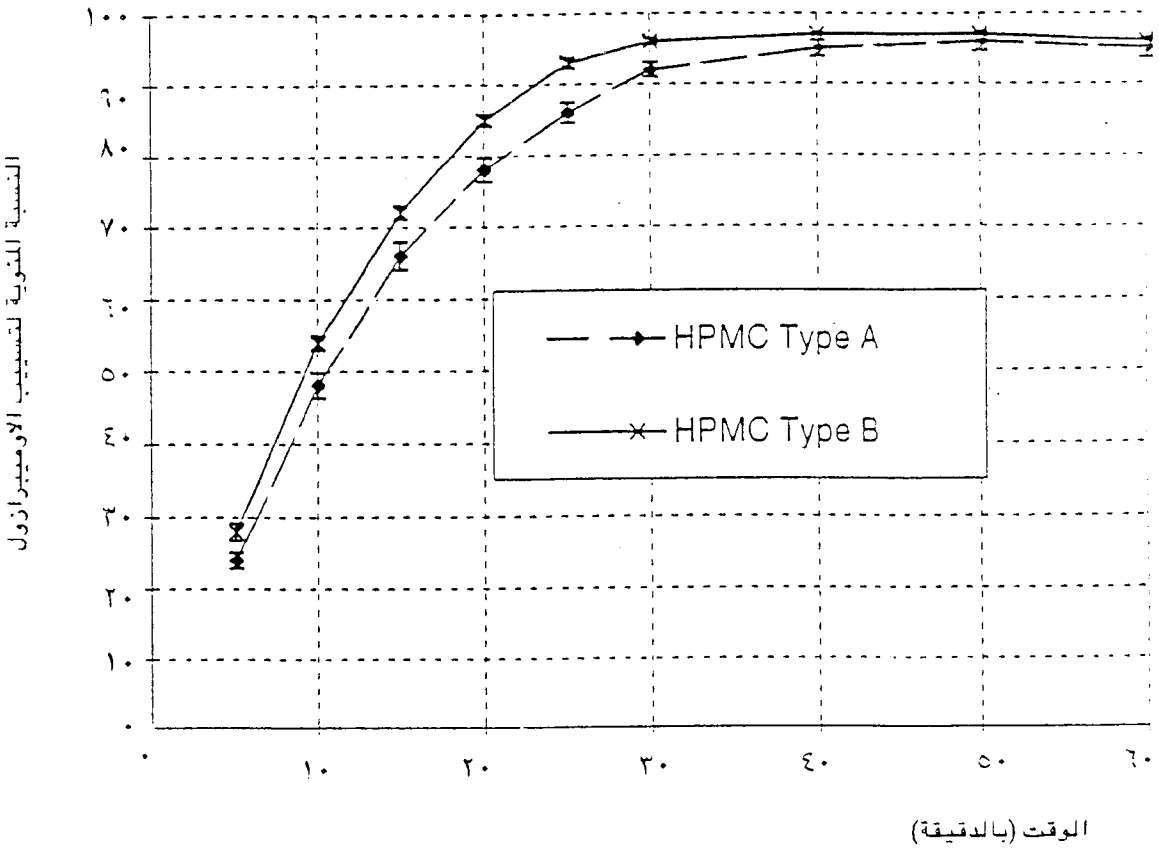
شكل ١


النسبة المئوية للنقل الضوئي
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
٠
HPMC, type B
HPMC, type A
٣٥
٤٠
٤٥
٥٠
٥٥
درجة الحرارة (بالمئوية)

شكل ٢


النسبة المئوية للنقل الضوئي
١٠٠
٩٠
٨٠
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
٠
٣٥
٤٠
٤٥
٥٠
درجة الحرارة (بالمئوية)
هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز (نوع B)
هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز (نوع A)

شكل ٣


النسبة المئوية لتسييب الاوميبرازول
١٠٠
٩٠
٨٠
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
٠
٠
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
HPMC Type A
HPMC Type B
الوقت (بالدقيقة)