



[11] رقم البراءة: ٤٥٨
[45] تاريخ المنح: ١٣/٠٩/١٤٢٦ هـ
الموافق: ١٦/١٠/٢٠٠٥ م

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

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية:	[72] اسم المخترع: بروس اللان روس، ريتشارد فيكتور فيفليشيا
٠٧/ ٥٥٧ ٢٣٤ [US] أمريكا م ١٩٩٠/٠٧/٢٥	[73] مالك البراءة: نوفارتيس ايه جي
[51] التصنيف الدولي ^٧ :	عنوانه: شوارزوالداللي ٢١٥ ، ٤٠٥٨ ، بازل، سويسرا
Int. Cl.⁷: A61K 47/02; A61K 47/18	[74] الوكيل: أحمد نجدت بازارباشي
[56] المراجع:	[21] رقم الطلب: ٩٢١٣٠١٠٦
طلب أوروبي ٩٩٢٣٩ م ١٩٨٤/٠١/٢٥	[22] تاريخ الإيداع: ١٢/٠٣/١٤١٣ هـ
طلب أوروبي ٢٨٠٩٩٩ م ١٩٨٨/٠٩/٠٧	الموافق: ١٩٩٢/٠٩/٠٩ م
طلب أوروبي ٣٠٢٧٢٩ م ١٩٨٩/٠٢/٠٨	
اسم الفاحص: ابراهيم بن محارب المطيري	

[54] اسم الاختراع: تركيبات صيدلية ثابتة

[57] الملخص: هذا الاختراع يتعلق باستخدام مانحات

حمض معينة acid donors كمثبات في

تركيبات صيدلية وللتركيبات الصيدلية

الناتجة من ذلك.

٥ عناصر حماية

تركيبات صيدلانية ثابتة

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

هذا الاختراع يتعلق باستخدام مانحات حمض معينة acid donors كمثبات في تركيبات صيدلانية وللتركيبات الصيدلانية الناتجة من ذلك.

هناك عدد من التركيبات الصيدلانية التي تعاني من مشاكل عدم الثبات نتيجة لحقيقة أن المكون النشط (active component) يكون عرضه لأنواع معينة من التحلل (degradation) وبذلك تقلل من جاذبيتها وفي بعض الحالات توصف بأنها غير مناسبة من وجه النظر التجارية.

على سبيل المثال العديد من التركيبات المحتوية مثبط ACE (أنزيم الأنجيوتنسين المحول) (Angiotensin Converting Enzyme) تعاني من هذا الترددي (drawback) لأن نظراً لمثبات ACE معينة تتحلل بسهولة وهي في أشكال جرعة صيدلانية.

وبشكل أكثر تحديداً وكما هو الحال مع مثبطات ACE أخرى مثل كينابريل (Quinapril) وإنا لابريل (Enalapril) وسبيرابريل (Spirapril) يمكن أن تتحلل وهي في أشكال الجرعة إلى ثنائي كيتوببيرازين (diketopiprazine) (ناتج التحلل الداخلي) وثنائي الحمض (diacid) ناتج التحلل المائي للإستر ester.

ووفقاً لذلك وبالنظر إلى فائدة هذه المركبات في علاج ارتفاع ضغط الدم فإن عدد من المحاولات البحثية وجهت للتغلب على مشكلة عدم الثبات المرتبطة بالتركيبات المحتوية على مثبط ACE.

تم توجيه طلب براءة الاختراع الأوروبي ٢٦٤٨٨٨ لتثبيت التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على مثبط ACE باستخدام حمض (scorbic acid) (حمض الليمون) بمفرده أو باتحاد حمض الأسكوربيك (scorbic acid) مع حمض الفيوماريك (fumaric acid) - حمض المالك (maleic acid) و/أو حامض الستريك (citric acid) كمكون (مكونات) .

تم توجيه براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٧٤٣٤٥٠ أيضاً لتثبيت التركيبات الصيدلانية المحتوية على مثبط ACE باستخدام اتحاد من قلوي (alkali) أو ملح فلز أرضي قلوي (alkaline earth metal salt) (والمفضل كربونات الماغنيسيوم magnesium carbonate) وسكر (المفضل المانيتول (manntol) أو اللاكتوز lactose) كمكون .

بالرغم من أن كل براءة من براءات الاختراع السابقة تمثل محاولة للتغلب على مشاكل عدم الثبات المرتبطة بالتركيبات التي تحتوي على مثبط ACE .

فإنه ما زال يوجد هناك حاجة ملحة لتركيبات تحتوي على مثبط ACE تظهر ثبات محسن خصوصاً في وجود الرطوبة . وللوصول لهذه النهاية فإن هذا الاختراع موجه لتركيبات صيدلانية ، وتحديداً لتركيبات تحتوي على مثبط ACE ، يقوي ثبات محسن .

الوصف التفصيلي للاختراع:

وبناءً عليه من أحد أهداف هذا الاختراع أن يوفر:

- ٢٠ أ- تركيبة صيدلانية تتضمن مثبط ACE ومانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloric . الذي يحزر حمض الهيدروكلوريد .
- ب- عملية لإنتاج تركيبة صيدلانية مثبتة والتي تتضمن خروج (warking up) مثبط ACE مع مانح حمض الهيدروكلوريد الذي يحزر حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric) . و

ج- استخدام مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloric لتثبيت مثبت ACE و/أو استخدام معطي حامض الهيدروكلوريك hydrochloric معامل مثبت في تصنيع التركيبة الصيدلانية التي تحتوي على مثبت ACE. و
 د- طريقة لتثبيت تركيبة صيدلانية كما عرفت عالية تحتوي على مثبت ACE مدمجة فيها كمية تثبيت مؤثرة من مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloric الذي يحرر حمض الهيدروكلوريد (hydrochloride).

التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي ربما تظهر مميزات كما يلي:

- (١) المثبط ACE يمكن أن يحفظ من التحلل و/أو.
- (٢) ربما تبدي فترة عجز (shelf-life) طويلة تحت ظروف تخزين عادية و/أو.
- (٣) ربما تكون أقل حساسية للرطوبة وحتى الثبات يمكن أن يتحسن مع زيادة الرطوبة و/أو.
- (٤) ربما تبدي تغير في اللون أقل (less discoloration) على إمتداد فترة زمنية معتبرة و/أو.
- (٥) ربما تظهر عدم ثبات أقل عند استخدامها في وجود الملونات (colorants).

بالمقارنة بمحمضات (acidifiers) معينة التي سبق استخدامها كمثبتات في التركيبات الصيدلانية مثل حمض الستريك (citric acid)، حمض المالك ماليك malic acid وحمض الأسكوربيك ascorbic acid إلى آخره.

فإن مانحات الحمض التي يتم اختيارها هي تلك التي تمنح حمض هيدروكلوريك (hydrochloric) أكثر تطايراً لأنه يحدث انتشار أكبر خلال القالب (matrix) الذي يشكل الجرعة.

بالرغم من أن أي مركبات تنتج حمض هيدروكلوريك (hydrochloric) تكون مناسبة في التطبيق العملي لهذا الاختراع فإن مانحات الحمض

المفضلة تتضمن هيدروكلوريد ، حمض أمينو (aminacid hydrochloride)
 مثل هيدروكلوريد الجلايسين (glycine hydrochloride) ، هيدروكلوريد حمض
 الجلوتاميد (glutamic acid hydrochlde) ، هيدروكلوريد البيتين
 (betaine hydrochloride) ، هيدروكلوريد الأئين (alanine hydrochloride) ،
 هيدروكلوريد اللايسين (Lysine hydrochloride) ، هيدروكلوريد الأرجنين
 (argininehydrochloride) ، هيدروكلوريد الأسبارتيك (aspartic acid hydrochloride)
 وكوريد حمض لويس (Lewis acid chloride) ، مثل كلوريد الحديدك
 (ferric chloride bride) ، وكلوريد الزنك (Zinc chloride) وكلوريد
 الألمنيوم (aluminium chloride) .

١٠ ومانحات الحمض المفضلة هي هيدروكلوريد الجلايسين
 (glycine hydrochloride) ، هيدروكلوريد حمض الجلوتاميك
 (glutamic acid hydrochloride) ، وهيدروكلوريد البيتين (bataine hydrochlorided)
 ومانح الحمض الأكثر تفضيلاً هو هيدروكلوريد الجلايسين (glycine hydrochloride) .

١٥ مانحات حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) الأخرى المفضلة
 يمكن اختيارها مثلاً على أساس قياسات ضغط البخار التي تعين تحرر
 حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) مثلاً أن لها صفات مشابهة
 لمانحات الحمض المفضلة المذكورة أعلاه.

٢٠ عموماً بالرغم من أن مانح حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid)
 يمكن أن يستخدم بأي كمية والتي سوف تمنع تحلل المثبط ACE مثلاً
 كالموضحة باختبارات الثبات القياسية فإن . كمية مانح حمض
 الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) المستخدمة تكون بين ١٪ أو ٢٪
 والمفضلة بين ١٪ ، ٢٠٪ والأكثر تفضيلاً بين ١٪ ، ١٥٪ مثلاً من ١٪
 إلى ١٠٪ أو ١٪ إلى ٥ ، مثلاً ٢٪ على أساس الوزن الكلي للتركيبية
 الصيدلية.

النسبة الوزنية من مثبط ACE إلى مانح حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) يمكن تعيينها بطريقة تقليدية والنسبة الوزنية المفضلة من مثبط ACE إلى مانح حمض الهيدروكلوريد تكون ٢,٥ : ١ إلى ١ : ٧ والمفضلة أكثر تكون ٢ : ١ إلى ١ : ٢.

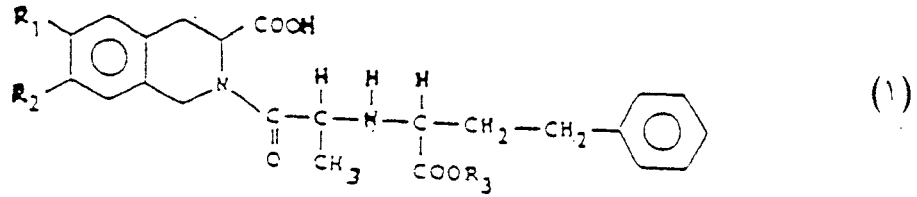
٥ في الاختراع الحالي استخدام المجموعة المختارة من مانحات حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) كمثبتات في تركيبات صيدلية ، تطبق على جميع مثبطات ACE في التركيبات الصيدلانية حيثما يراد أن تكون منظمة لأس هيدروجيني (PH) منخفض للثبات المطلوب.

١٠ من الممكن أن تكون ذات أهمية خاصة لأجل مثبطات ACE والتي تكون في صورة ملح مضاف لحمض مثل شكل ملح الهيدروكلوريك (hydrochloric acid).

ولقد وجد الاختراع أنه مفيد تحديداً عندما يستخدم في التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على مثبط ACE لأنه كما تم توضيحه سابقاً العديد من مثبطات ACE تتحلل بسرعة في أشكال الجرعة الصيدلانية.

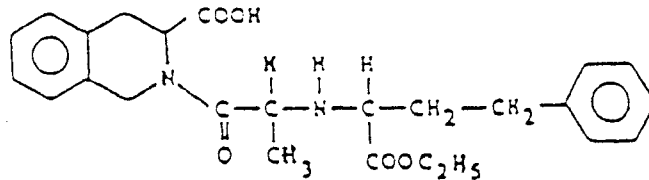
١٥ عموماً فإن التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على مثبط ACE والذي فيها مثبط الـ ACE المستخدم يكون ميال لتكوين منتجات تحلل ثنائي كيتوببيرازين (diketopiperazine) وهذه تكون مفيدة من استخدام مجموعة مانحات حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) المختارة كمثبتات من ذلك المصدر.

٢٠ على سبيل المثال أحد أصناف مثبطات ACE والتي سيستخدمها الاختراع الحالي هي مركبات من الصيغة (١).



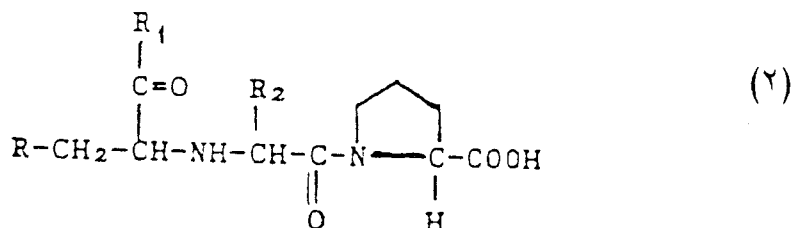
حيث أن (R₁) (R₂) بشكل مستقل عبارة عن هيدروجين أو hydrogen أو مجموعة -OCnH_{2n+1} حيث n تكون من (1) إلى (5)، (R₃) تكون هيدروجين أو hydrogen أو مجموعة -CnH_{2n+1} حيث أن الـ n كما هي معروفة عالية.

في الصيغة عالية فإن المركبات المفضلة هي التي فيها (R₁)، (R₂) تكون لهما نفس الدلالة والمركبات المفضلة أكثر من الصيغة عالية هي التي فيها (R₁)، (R₂) تكون هيدروجين (hydrogen) أو ميثوكسي (Methoxy) و R₃ تكون هيدروجين أو ميثيل (methyl) والمركبات الأكثر تفضيلاً من الصيغة عالية هو كينابريل (Quinapril) وله الصيغة.



كل المركبات عالية معروفة وهي موصوفة سابقاً مثلاً في براءة الاختراع الأمريكية ٤,٣٤٤,٩٤٩ . علاوة على ذلك فإن فائدتها في علاج ارتفاع ضغط الدم (hypertension) وكذلك طرق تحضيرها تكون موضحة في ذلك المكان.

صنف (نوع) آخر من مثبطات ACE والتي سيستخدمها الاختراع هي مركبات من الصيغة (٢).



حيث فيها (R) تكون (C₁-C₆) الكايل (C₆-C₆ alkyl) - بنزايل (benzyl) بنزايل ثيو (benzylthio) بنزايل أكسي (benzyloxy) ، فينيل ثيو (phenylthio) أو فينوأكسي (phenoxy) .

(R₁) تكون هيدروكسي (hydroxy) أو (C₁-C₆) الكوكسي (C₁-C₆ alkoxy) .

(R₂) تكون هيدروجين أو hydrogen (C₁-C₆) الكايل (alkyl) أو (C₁-C₆) أمينو الكايل (aminoalkyl) .

في الصيغة السابقة فإن المركبات المفضلة هي التي فيها (R) تكون بنزايل (benzyl) ، (R₁) تكون (C₁-C₆) الكوكسي (alkoxy) و (R₂) تكون هيدروجين (hydrogen) أو ميثيل (methyl) أو أمينوبوتائل (aminobutyl) .

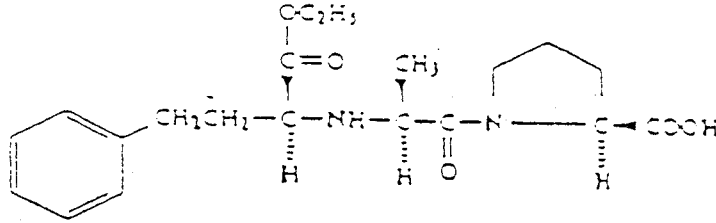
المركبات المفضلة أكثر من الصيغة السابقة هي التي فيها (R) تكون بنزايل (benzyl) .

(R₁) تكون (C₁-C₆) الكوكسي (alkoxy) ، (R₂) تكون هيدروجين (hydrogen) أو ميثيل (methyl) .

المركبات المفضلة أكثر أيضاً من الصيغة السابقة هي تلك التي فيها (R) تكون بنزايل (benzyl) .

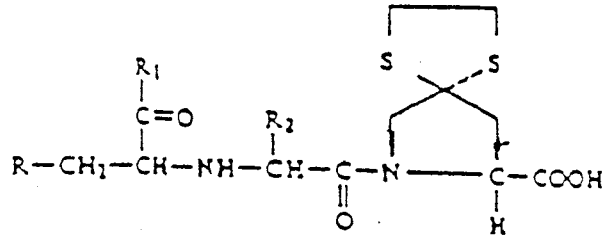
(R₁) تكون إيثوكسي (ethoxy) ، (R₂) تكون ميثيل (methyl) .

المركب الأكثر تفضيلاً من الصيغة السابقة هو الإينالبريل
(Enalapril) والذي له الصيغة.



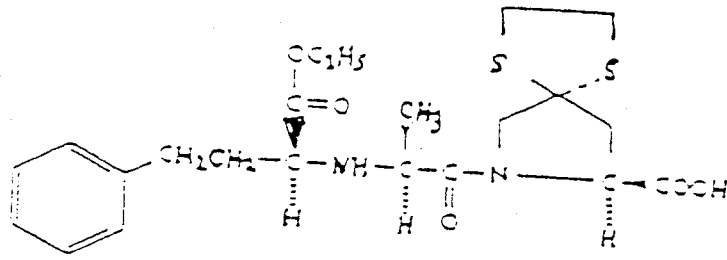
كل المركبات السابقة من الصيغة (٢) هي مركبات معروفة
وموصوفة سابقاً مثلاً في براءة الاختراع الأوروبية ١٢٤٠١ . علاوة على ذلك
فإن فائدتها في علاج ارتفاع ضغط الدم بالإضافة إلى طرق تحضيرها
موضحة في ذلك المكان.

صنف مفضل تحديداً من مثبطات ACE والتي سيستخدمها الاختراع
الحالي هي مركبات من الصيغة (٣).



حيث فيها (R) ، (R₁) ، (R₂) لها الدلالات الموضحة سابقاً فيما
يتعلق بالمركبات من الصيغة (٢).

المركب الأكثر تفضيلاً من الصيغة السابقة هو سبيرابريل
(Spirapril) الذي له الصيغة.



كل المركبات السابقة من الصيغة (٣) هي معروفة وتم وصفها سابقاً مثلاً في براءة الاختراع الأمريكية ٠٤٤٧٠٩٧٢ وأكثر من ذلك فإن فائدتها في علاج ارتفاع ضغط الدم وأيضاً طرق تحضيرها موضحة في ذلك المكان. ٥

ويجب ملاحظة أن كل المركبات من الصيغة (١) ، (٢) ، (٣) تكون أملاح مع الأحماض والقواعد العضوية والغير العضوية المختلفة وهذه الأملاح يمكن تحضيرها بالطرق التقليدية.

لذلك فيجب أن يعلم أن جميع ما هو من مثل هذه الأملاح سيستفيد أيضاً من استخدام المجموعة المختارة من مانحات حامض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) كمثبات من ذلك المصدر وفقاً للاختراع الحالي. ١٠

كمية المثبط ACE في التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي تكون ما بين ٠,٥% و ٥٠% والمفضل ما بين ٧٥% و ٢٥% مثلاً ما بين ١% و ٢٥% والمفضل أكثر ما بين ٠,٧٥% و ٢٠% مثلاً ما بين ١% و ٢٠% والأكثر تفضيلاً ما بين ٠,٧٥ و ١٥% مثلاً ما بين ١% و ١٥% بناءً على الوزن الكلي للتركيبية الصيدلانية. ١٥

كما وضح سابقاً فإن جميع المركبات من الصيغة (١) ، (٢) ، (٣) هي مركبات معروفة وفائدتها في الجرعات اليومية والتي عندها تستخدم المركبات السابق ذكرها بالإضافة إلى وحدة الجرعات النموذجية للمركبات السابق ذكرها هي موثقة جيداً في النشرات العلمية. ٢٠

وبالرغم من أن التركيبات الصيدلانية يمكن أن تكون في أي شكل إلا أن الأشكال الصلبة هي المفضلة والمفضل أكثر أن تكون على شكل أقراص - كبسولات ولبوسات (capletes).

بالإضافة إلى المثبط ACE والمكون المثبت مثل هيدروكلوريد الجليسين (glycine hyeochloride) فإن التركيبات الصيدلانية من الاختراع الحالي سوف تحتوي نموذجياً على حامل (carrier) مقبول صيدلياً.

عموماً ، هنالك مركبات لا تحتوي على مجموعات تتداخل بشكل هام مع إما المكون النشط أو المكون المثبت - على سبيل المثال ، السكريات مثل اللاكتوز (lactose) والسكروروز (sucros) والمانيتول (mannitol) والسوربيتول (sorbitol) تعتبر مركبات مناسبة تماماً وكذلك النشويات مثل نشأ القمح (corm starch) ونشأ التبيوكة (tapioca starch) والسليولوز (cellulose) ومشقات منه مثل صوديوم كاربوكسي ميثيل سليولوز (sodium carboxy methyl cellulose) و إيثيل سليولوز (ethyl cellulose) والميثيل سليولوز (methyl cellulose) وكذلك فوسفاتات الكالسيوم calcium phosphates مثل فوسفات ثنائي الكالسيوم (dicalcium phosphete) وكذلك كبريتات الصوديوم sodium sulfates وكحول البولي فينيل (poly vinyl alcohol).

وهذا النوع من المركبات يوجد عموماً بكميات ما بين ٥% و ٩٠% والمفضل بين ١٠% و ٨٠% بناءً على الوزن الكلي للتركيبية الصيدلانية.

التركيبات الثابتة للاختراع الحالي يمكن أيضاً أن تحتوي مقومات اختيارية والتي تستخدم عادة في التركيبات الصيدلانية والقيود الوحيد على استخدامها هو أنها يجب أن تتوافق (تنسجم) مع المجموعة المختارة من مانحات حامض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) لكي لا تتعارض (تتداخل) مع وظيفتها في التثبيت.

المقومات النموذجية الاختيارية تشمل المزلقات (Lubricants) مثل التالك (talc) وإستيارات فلز قلوي أرضي (alkaline earth metal stearates) مثل إستيارات الماغنيسيوم (magnesium stearate) وإستيارات الكالسيوم (calcium stearate) وزيوت النباتية المهدرجة مثل زيت بذرة القطن المهدرج (hydrogenated cotton seed oil) مواد رابطة (binders) التي تساعد على التماسك مثل البولي فينيل بيروليدون (بوتثيدون) (poly vinyl pyrrolidone (povidone) والجيلاتين (gelatine) والمواد الحالة (disintegrates) مثل السليلوز ذو البلورات الصغيرة جداً والبولي فينيل بيروليدون المترابط عرضياً (cross-linked poly vinyl pyrrolidone) وحامض الألبينيك (alginic acid).

المكونات الاختيارية الأخرى تكون عبارة عن مواد مالئة (fillers) ومواد مزيللة (كاسحة) للماء (water scavengers) والمنظمات (buffers) والمواد الحافظة (preservatives) ومضادات التأكسد anti-oxidants والملونات (colorants) والمواد المنكهة (flavoring) (المكسبة للطعم والرائحة).

الكمية الكلية للمكونات الاختيارية في التركيبات المثبتة من الاختراع الحالي هي كميات غير حرجة (not critical).

عموماً فإن الكمية الكلية للمكونات الاختيارية تتماشى مع كمية المكون النشط والمثبت والحامل المقبول صيدلياً أي أن الكمية الكلية ستكون مكافئة لما تبقى من التركيبات الصيدلية.

التركيبات المثبتة من الاختراع الحالي يمكن تحضيرها بأي من الأنماط العملية (processing techniques) المستخدمة تقليدياً مثل عملية التحبيب الرطب (wet granulation process).

من المفضل أن يتم اختيارياً الطريقة للتأكد من التوزيع المتجانس للمكون النشط والتوزيع المتجانس لمانح حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) فوق أو بين جسيمات المكون النشط.

تقليدياً فإن مالح حمض الهيدروكلوريك (hydrochloric acid) يتوزع في شكل سائل مثلاً المحلول المائي المستخدم كسائل محبب (granulating liquid).

أمثلة لمكونات نشطة أخرى متوقعة تشمل تلك المركبات التي بها الشق (-NH-CH-CO-N-COOH) كما في الصيغة السابقة (١) ، (٢) ، (٣) مثلاً شكل الحمض الثنائي للسيرابريل (Spirapril) والسيرابريلات (spiraprilate) (مثل هذه المركبات تشمل راميبيريل (ramipril) ، بيراندوبريل (perindopril) ، إندولابيريل (indolapril) ، اليسينوبريل (lisinopril) ، الأسبيريل (alacepril) ، التراندولابريل (trandolapril) ، البنزابريل (benzapril) ، ليبنزابريل (Libenzapril) الذي لا بريل (delapril) ، والسيلازابريل (cilazapril).

الأمثلة الآتية هي لغرض التوضيح فقط وليست مقصودة بأي شكل لتحديد مجال الاختراع الحالي.

مثال رقم (١):

في الجدول أدناه تركيبات مثبتة طبقاً
للاختراع الحالي في صورة قرص أبيض

المكون	الكمية (أ)	الكمية (ملغم) (ب)
هيدروكلوريد كينا بريل Quina pril hydrochloride	٤٠	-
هيدروكلوريد إينالابريل Enalapril hydrochloride	-	٤٠
هيدروكلوريد جليسين glycine hydrochloride	٤٠	٤٠
لاكتوز (lactose)	٢٧٧,٥	٢٧٧,٥
نشأ القمح (الذرة)	٢٥	٢٥
التالك (talc)	١٥	١٥
سيتارات الماغنيسيوم	٢,٥	٢,٥
magnesium stearate	٤٠٠	٤٠٠

مثال (٢):

التركيبات الآتية من (أ إلى د) تمثل تركيبات مثبتة طبقاً للاختراع
الحالي على شكل قرص أبيض في حين أن التركيبة (هـ) لا تحتوي على
مثبت من الاختراع الحالي. ٥

الكمية (ملغم)					المكون
هـ	د	ج	ب	أ	
٣,١٩	٣٠,٦	٣,٠٦	٣,٠٦	٣,٠٦	سيبرابريل هيدروكلوريد spirapril hydrochloride
٨٠,٢١	٩٤,٧٤	٩٩,٩٤	٩٤,٧٤	٩٩,٩٤	لاكتوز , NF lactose , NF
١٢	١٩,٥٠	١٩,٥٠	١٩,٥٠	١٩,٥٠	نشأ , NF starch , NF
٢	٢,٦٠	٢,٦٠	٢,٦٠	٢,٦٠	بوفيدون , USP povidone , USP
-	٢,٦٠	٢,٦٠	-	-	جليسين هيدروكلوريد glycine hydrochloride
-	-	-	٢,٦٠	٢,٦٠	هيدروكلوريد حامض الجلوتامك glucine acid hydrochloride
١,٩٠	٥,٢٠	-	٥,٢٠	-	السيليكا جيل , NF silica gel , NF
٠,١	١,٣٠	١,٣٠	١,٣٠	١,٣٠	أكسيد السلكون العزوي colloidal Sio2 , NF
٠,٦	١	١	١	١	ستيارات الماغنيسيوم magnesium stearate , NF
١٠٠	١٣٠	١٣٠	١٣٠	١٣٠	المجموع

مثال (٣):

لتوضيح مدى تأثير مثبتات الاختراع الحالي مقابل رطوبة مضافة
فإن النتائج الآتية تم الحصول عليها عندما تم تخزين تركيبات المثال من أ٢
إلى د (2D-2A) لمدة ٣ شهور عند درجة حرارة ٣٠°م ورطوبة نسبية
مقدارها ٧٥%:

ثنائي الحمض	ثنائي الكيتو	التحليل %*	التركيبية
٠,١	٠,٠-	٩٩,٦	مثال أ٢ (2A)
٠,٢	٠,٠-	١٠٠,٠-	مثال ب٢ (2B)
٠,١	٠,٠-	٩٩,٦	مثال ج٢ (2C)
٠,٢	٠,٠-	٩٩,٩	مثال د٢ (2D)

[تعني النسبة المئوية لمحتوى هيدروكلوريد سبيرابريل spirapil الأصلي.

مثال (٤):

لتوضيح مدى تأثير مثبتات الاختراع الحالي مقابل الارتفاع في درجة الحرارة فإن النتائج الآتية تم الحصول عليها عندما تم تخزين تركيبات المثال أ٢ و ج٢ عند درجة حرارة ٥٠°م لمدة ثلاثة أشهر.

ثنائي الحمض **	ثنائي الكيتو	التحليل %*	المدة (أشهر)	
Diacid	diketo			
٠,١	٠,٢	٩٩	١	مثال أ٢
٠,٣	٠,٦	١٠٠,٨	٢	
٠,٣	٠,٩	٩٩,١	٣	
٠,٢	٠,١	١٠٠,٣	١	مثال ج٢
٠,٢	٠,٨	١٠١,٣	٢	
٠,٣	١,٠-	٩٨,٤	٣	
٠,٤	٧,٣	٩١,٢	٣	مثال هـ٢

[تعني النسبة المئوية لمحتوى هيدروكلوريد سبيرابريل الأصلي.

مثال ٥:

التركيبات التالية أ ، ب ، د تمثل تركيبات مثبتة طبقاً للاختراع الحالي في هيئة أقراص ملونة بينما التركيبة ج (C) تحتوي حمض ماليك malic ومادة محمضه (acidifier) موضحة في طرق التصنيع السابقة في هذا المجال.

الكمية (ملغم)				المكون
د (D)	ج (C)	ب (B)	أ (A)	
٦	٣,٠٦	٣,٠٦	٣,٠٦	سبيرابريل هيدروكلورايد spirapril hydrochloride
٩٩,٧٧	٩٦,٩٤	٩٦,٩٤	٩٦,٩٤	لاكتوز غير أساسي , lactose NP
٢٢,٥٠	١٩,٥٠	١٩,٥٠	١٩,٥٠	نشأ , NF starch
٣	٢,٦٠	٢,٦٠	٢,٦٠	بوفيدون , USP povidone
١٣	-	-	-	حمض الجينيك alginate
٣	-	-	٢,٦٠	هيدروكلوريد جلايسين glycine hydrochloride
-	-	٢,٦٠	-	هيدروكلورايد حمض الجلوتامك glutamic acid hydrochloride
-	٢,٦٠	-	-	حامض المالك maleic acid
-	٣٠-	٣٠-	٣٠-	كارمين carmine
٠,٠٣	-	-	-	أكسيد الحديد (أحمر) iron oxide , red
١,٥	١,٣٠	١,٣٠	١,٣٠	أكسيد السلكون الغروي colloidal SiO ₂ , NF
١,٢	١	١	١	ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate , NF
١٥٠	١٣٠	١٣٠	١٣٠	المجموع

عمالة الإنتاج التوضيحية:

دفعة (تشغيله) من ١,٦ مليون قرص من مثال ٥٥ تم صنعها كما

يلي:

أ- سبيرابريل هيدروكلورايد spirapril hydrochloride (٤,٨ كجم) ،

٥ ٧٩,٥٧٦ كجم لاکتوز lactose ، نشا (١٨ كجم) وبوفيدون povidone

(٢,٤ كجم) هذه الكميات تم نخلها بشكل مفضل (نموذجياً ١٦٠٠

ميكروميتر) ومزجت مع بعضها في خلاط عالي السرعة.

ب- أكسيد حديد iron oxide (٠,٠٢٤ كجم) ولاكتوز lactose (٠,٢٤ كجم)

خلطت مع بعضها ونخلت وأضيفت إلى المخلوط الذي تم الحصول عليه

في خطوة (أ).

ج- جلايسين هيدروكلورايد hydrochloride (٢,٤ كجم) في ١٣,٤٠ كجم من

ماء منزوع المعادن ثم ضخها إلى المخلوط الذي تم الحصول عليه في

خطوة (ب) وخلطت وعجننت حتى أصبحت مناسبة للتجيب (granulation)

تجفف المادة المحببة في مجفف طبقة مسبلة (Fluidized bed drier) عند

١٥ ٦٠°م حتى تصل إلى فقد بالتجفيف (loosen drying) إلى حوالي ٢,١٪ ثم

بعد ذلك تكسّر بالنخل (نموذجياً ١٠٠٠ ميكروميتر). ينتج دفعة

وزنها ١٠٧,٤٤ كجم.

د- (دفعة) ثانية وزنها ١٠٧,٤٤ كجم تنتج باتباع الخطوات (أ، ب، ج)

ثم يتم ضم الدفعتان (٢١٤,٨٨ كجم).

هـ- في وعاء آخر ٢٠,٨ كجم حامض الألجنيك alginic acid ٢,٤ كجم

٢٠ (أكسيد سلكون (SiO₂) غروي تخلط معاً ثم تتخلل (نموذجياً ١٠٠٠

ميكرو ميتر) ثم تنخل غالباً مع كامل المادة المحببة الذي تم الحصول عليه في خطوة (د).

و- ١,٩٢ كجم ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate والجزء المتبقي من المادة المحببة الذي تم الحصول عليها في خطوة (د) يتم خلطها معاً ثم تنخل (نموذجياً ١٠٠٠ ميكرو ميتر) وتضم مع المخلوط معد لتحويله إلى أقراص (tableting) يتم الحصول عليها وهذه يتم ضغطها في أقراص.

مثال ٦:

لتوضيح فاعلية مثبتات الاختراع الحالي مقابل زيادة درجة الحرارة في وجود مواد ملونة ، فإن النتائج الآتية تم الحصول عليها عند تخزين تركيبات الكارمين الملون carmine colored من المثال (أ ، هـ) عند ٥٠°م لمدة ثلاثة أشهر.

* التحليل % (Assay %)	ثنائي الكيتو	ثنائي الحمض
مثال أ ٩٦,٣	٢,٧	**
مثال هـ ٩٦,-	١,٨	**

[تعني النسبة المئوية للمحتوى سبيرابريل هيدروكلوريد

١٥ Spirapril hydrochloride الأصلي.

** تعني : تداخل من الصيغة (الصباغ).

مثال ٧:

لتوضيح تفوق التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع فإن النتائج الآتية تم الحصول عليها عند تخزين التركيبات من مثال (أ٥ ، ج٥) عند درجة حرارة ٥٠°م لفترات مختلفة من الزمن.

مثال	الفترة (أشهر)	التحليل %*	ثنائي الكيتو	ثنائي الحمض
مثال أ٥	١	٩٨,٤	diketo	**
	٢	١٥,٢	٣,١	٢
	٣	٩٦,٣	٢,٧	٢
مثال ج٥	١	٩١,٦	٥,١	١
	٢	٨٩,٢	١٤,٨	٢
	٣	٨٤,٦	١٠,٤-	٢

[النسبة المئوية لمحتوى هيدروكلوريد سبيراپريل spirapril hydrochloride

الأصلي.

** تداخل من الصيغة.

مثال ٨:

١٠ التركيبات الآتية من (أ - د) تمثل التركيبات المثبتة طبقاً للاختراع الحالي في هيئة قرص أبيض في حين أن التركيبة (هـ) لا تحتوي على مثبت الاختراع الحالي.

الكمية (ملغم)					المكون
هـ	د	ج	ب	أ	
٣,٣	٣,٣	٣,٣	٣,٣	٣	سبيرابيريل هيدروكلورايد Spirapril hydrochloride
٣٦٠,٠-	١٦,٠-	٣٦٠,٠-	٣٦٠,٠-	٣٦٠,٠-	لاكتوز , NF lactose , NF
-	-	-	-	٢٠,٠-	جلايسين هيدروكلورايد glycine hydrochloride
-	-	-	٢٠,٠-	-	كلوريد الحديدك ferric chloride
-	-	٢٠,٠-	-	-	بيتين هيدروكلورايد betaine hydrochloride
-	٢٠,٠-	-	-	-	هيدروكلورايد حمض الجلوتامك glutamic acid hyeochloride
١,٠-	١,٠-	١,٠-	١,٠-	١,٠-	أكسيد السلكون الغروي colloidal SiO2 , NF
١٦,٠-	١٦,٠-	١٦,٠-	١٦,٠-	١٦,٠-	حمض الاستياريك , NF stearic acid , NF
٣٨٠,٣	٤٠٠,٣	٤٠٠,٣	٤٠٠,٣	٤٠٠,٣	المجموع

مثال ٩:

لتوضيح فاعلية التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي مقابل الزيادة في درجة الحرارة والرطوبة المضافة فإن النتائج التالية تم الحصول عليها عند تخزين تركيبات الأمثلة من (٨ - ٨) لمدة ٧٢ ساعة. ولغرض المقارنة فإن النتائج أدناه هي التي تم الحصول عليها عند تخزين تركيبة المثال (٨ هـ) لمدة ٧٢ ساعة تحت نفس الظروف.

ثنائي الحمض	ثنائي الكيتو	التحليل %	الماء %	درجة الحرارة (م°)	
٠,١	٠,١	٩٤	صفر	صفر	مثال ٨ أ
٠,٠٥	٠,٦	٩١	صفر	٦٥	
-	-	-	٥	٦٥	
٠,١	٠,٧	٩٢	١٠	٦٥	
٠,٨	٠,٣	٦٢	صفر	صفر	مثال ٨ ب
٠,٦	٠,٤	٦٦	صفر	٦٥	
١,٤	٠,٧	٧٢	٥	٦٥	
٣,١	١,٣	٦٦	١٠	٦٥	
٠,٤	٠,١	٩٤	صفر	صفر	مثال ٨ ج
٠,٠٣	٤,-	٩١	صفر	٦٥	
٠,٠٧	٠,٩	٩٤	٥	٦٥	
٠,١٤	٠,٨	٩٥	١٠	٦٥	
٠,٠٣	٠,٢	٩٥	صفر	صفر	مثال ٨ د
٠,٠٣	٣,٦	٩١	صفر	٦٥	
٠,١	٠,٤	٩٧	٥	٦٥	
٠,٢	٠,٤	٩٤	١٠	٦٥	
٠,٠٥	٠,١	٩٣	صفر	صفر	مثال ٨ هـ
٠,٠٤	٦,-	٨٧	صفر	٦٥	
٠,٢	٩,-	٧٩	٥	٦٥	
٠,٣	١٧,-	٦٥	١٠	٦٥	

مثال ١٠:

لتوضيح فترة حياة الرف الطويلة المثبتة طبقاً للاختراع الحالي فإن النتائج الآتية تم الحصول عليها عند تخزين تركيبة المثال (١٥) لمدة ممتدة من الزمن تحت ظروف متنوعة.

٣٠م/٧٥٪ رطوبة نسبية		٥٠م		٤٠م		٣٠م		الفترة (أشهر)
DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	
-	-	-	-	-	-	صفر	٠,٤	صفر
٠,١	٠,٤	٠,٢	٢,٥	٠,٢	١,٣	٠,١	٠,٤	٣
٠,١	٠,٥	٠,١	٣,٠	٠,٢	١,٧	٠,٢	٠,٥	٦
-	-	-	-	-	-	٠,٢	٠,٩	٩
-	-	-	-	٠,١	٢,٦	٠,٢	١,١	١٢
-	-	-	-	-	-	٠,٢	١,٥	٢٤

(DK) = ثنائي كيتو بيرازين diketopiperazine

(DA) = داي أسيد (ثنائي الحمض) diacid.

عناصر الحماية

١	١- تركيبة صيدلانية متضمنة مثبط ACE ومانح لحمض الهيدروكلوريك
٢	hydrochloride acid donor والذي يقوم بتحرير حمض الهيدروكلوريك
٣	.hydrochloride acid
١	٢- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن مثبط ACE عبارة عن
٢	سبيرابريل spirapril ، كينابريل quinapril ، أو اينالابريل enalapril .
١	٣- تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث أن مثبط ACE
٢	يكون في صورة ملح مضاف لحمض الهيدروكلوريك hydrochloride
٣	.acid addition salt
١	٤- تركيبة وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث أن المانح
٢	لحمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid addition salt عبارة عن
٣	هيدروكلوريد حمض أمينو amino acid hydrochloride أو كلوريد حمض
٤	لويس Lewis acid chlorde .
١	٥- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم ٤ ، حيث أن مانح حمض
٢	الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor عبارة عن هيدروكلوريد
٣	الجليسين glycine hydrochloride ، هيدروكلوريد حمض غلوكلويد
٤	الألانين alanine hydrochloride ، هيدروكلوريد الفالين valine
٥	hydrochloride ، هيدروكلوريد الليسين lysine hydrochloride ،
٦	هيدروكلوريد الأرجينين arginine hydrochloride ، كلوريد الحديدك
٧	ferric chlorde ، كلوريد الزنك zinc chloride أو كلوريد الألمنيوم
٨	.aluminium chloride

- ٦- ١ تركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم ٥ ، حيث أن مانح حمض
٢ الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor هو هيدروكلوريد الجلايسين
٣ .glycine hydrochloride
- ٧- ١ تركيبة وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث يتواجد
٢ مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor بكمية تتراوح ما
٣ بين ١٪ إلى ٢٥٪ ، بناءً على الوزن الكلي للتركيبة.
- ٨- ١ تركيبة وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة حيث أن النسبة
٢ الوزنية لمثبط ACE إلى مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid
٣ donor تتراوح من حوالي ٢,٥ : ١ إلى حوالي ١ : ٧.
- ٩- ١ تركيبة وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة في صورة قرص
٢ .tablet
- ١٠- ١ عملية لإنتاج تركيبة صيدلانية مثبتة كما حدد في أي عنصر من عناصر
٢ الحماية من ١ إلى ٩ حيث تشتمل على مزج مثبط ACE مع مانح
٣ حمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor.
- ١١- ١ استعمال مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor لتثبيت
٢ مثبط ACE في تركيبة صيدلانية كما حددت في أي عنصر من عناصر
٣ الحماية من ١ إلى ٩.
- ١٢- ١ استعمال مانح حمض الهيدروكلوريك hydrochloride acid donor كعامل
٢ مثبت في صنع تركيبة صيدلانية محتوية على مثبط ACE حددت في
٣ أي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ٩.