ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34729 B1

(43) Date de publication :
03.12.2013

(51) Cl. internationale :
A61K 31/24; A61K 31/80; A61K 31/43; A61P 1/00

(21) N° Dépôt :
36002

(22) Date de Dépôt :
10.06.2013

(30) Données de Priorité :
16.11.2010 MX MX/a2010/01249

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/MX2011/000138 15.11.2011

(71) Demandeur(s) :
POSI VISIONARY SOLUTIONS, LLP, 26-28 Bedford Row WC1R 4HE Londres (GB)

(72) Inventeur(s) :
BERNARDO ESCUDERO, Roberto ; SAVOIR VILBOUEF, John Claude

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE À L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE ET UTILE POUR LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE, CONSTITUÉE D'UN MODIFICATEUR DE LA MOTILITÉ INTESTINALE, D'UN AGENT EMPÊCHANT LA RÉTENTION DES GAZ ET D'ENZYMES DIGESTIVES, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE LADITE COMPOSITION**

(57) Abrégé : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE À L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE ET UTILE POUR LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE, CONSTITUÉE D'UN MODIFICATEUR DE LA MOTILITÉ INTESTINALE, D'UN AGENT EMPÊCHANT LA RÉTENTION DES GAZ ET D'ENZYMES DIGESTIVES, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE LADITE COMPOSITION

(تركيبة صيدلانية تُعطى عن طريق الفم لعلاج متلازمة تهيُّج الأمعاء، تشتمل على معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هضم، وطريقة تحضيرها)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة أو صيغة صيدلانية تمت تهيئتها للإعطاء عن طريق الفم في صورة قرص، قرص مغلف، أو كبسولة، أو مسحوق يمكن إعادة تركيبه لمنع أو علاج الاضطرابات المعوية مثل متلازمة تهيج الأمعاء، المعروفة أيضاً باسم متلازمة تهيج القولون، تقوم على معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، ومن إنزيمات هضم، وعامل ربط، وعامل تخفيف، وعامل امتصاص، وعامل تزييت، وعامل تزليق، وعامل تفكيك أو عامل تعليق، حيث تكون فعالة في معادلة الاضطرابات المعوية، لتحقيق نشاط مسكن، ولتحقيق نشاط مضاد للتشنجات، وتقليل الأعراض المرتبطة بالغازات المعوية مثل الانتفاخ، وألم البطن، وتطبُّل البطن.

(تركيبة صيدلانية تُعطى عن طريق الفم لعلاج متلازمة تهيُّج الأمعاء، تشتمل على معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هضم، وطريقة تحضيرها)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع بتركيبة صيدلانية وتحضيرها في صورة قرص، أو قرص مغلف، أو كبسولة يتم استخدامها في علاج متلازمة تهيج الأمعاء، المعروفة أيضاً باسم متلازمة تهيج القولون، تقوم على: معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغاز، وإنزيم هضم، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتزاز، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق.

الخلفية التقنية:

تتمتع الإنزيمات كأدوية بصفتين هامتين تميزهما عن أنواع العقاقير الأخرى أولاً، عادة ما ترتبط الإنزيمات بصورة طبيعية وتعمل على ركائزها مع ألفة ارتباط ونوعية عاليتين؛ ثانياً، تعبر الإنزيمات عن جزيئات حفزية، بمعنى أنها تقلل من طاقة تنشيط تفاعل محدد، والذي من خلاله تحوِّل عدة جزيئات بيضاء (ركائز) إلى المنتجات المفضلة تجعل الصفتين المذكورتين سابقاً، الإنزيمات الصيدلانية قوية ونوعية بحيث يمكن أن تنفذ نشاط حيوي كيميائي علاجي في الجسم لا تتمكن الجزيئات الصغيرة من القياسم به؛ نتيجة لذلك، عمل العلماء على تطوير إنزيمات متنوعة للاستخدام كعوامل علاجية يوجد هذا المفهوم لعلوم الإنزيمات العلاجية بالفعل كعلاج بديل للاستخدام في حالات العيوب الخلقية في 1960 في 1987، وافقت هيئة الغذاء والعقار (Food and DrugAdministration) على العقار الأول المحتوي على إنزيم ناتج من عودة الاتحاد الجيني، Activase® (ألتيبلاز، وهو منشِّط مولد بلازمين للنسيج البشري ناتج من عودة الاتحاد الجيني) أو علاج النوبات القلبية الناتجة عن سد الجلطات للشريان التاجي في 1990، تم اعتماد

Adagen®، وهو صورة من إنزيم أدينوسين دي أميناز البقري (BAD) تمت معالجته باستخدام بولي إيثيلين جلايكول للاستخدام في مرضى نوع من نقص المناعة المجمَّع الحاد (SCID)، الناتج عن نقص BAD المزمن في 1994، تم اعتماد Ceredase®، وهو أول علاج استبدال إنزيم بإنزيم ناتج من عودة الاتحاد الجيني، لعلاج مرض Gaucher، مرتبط بمرض التخزين المتعلق بالجسيم الحال الناتج عن نقص جلوكوسيريبروسيداز يتم استخدام ساركوسيداز، وهو فركتوهيدرولاز بيتا-فركتوفيورانوسيد تم الحصول عليه من خميرة السكيراء الجعوية في علاج نقص إنزيم سكراز- أيزو مالتاز الخِلقي (CSID) حيث لا يتمكن المرضى من تأيض سكروز في حالة بيلة فينيل كيتون، وهو مرض جيني ناتج عن نشاط منخفض أو غير موجود لإنزيم فينيل آلانين هيدروكسيلاز، والذي يحوِّل فينيل آلانين إلى تيروسين، يتم استخدام علاج عن طريق الفم في العلاج عن طريق الفم على أساس إنزيم فينيل آلانين أمونيالياز المشتق من خميرة، ويتسبب في تحلل فينيل آلانين في الجهاز المعدي المعوي يتم استخدام إنزيم آخر، ببتيداز، في صيغة تعطى عن طريق الفم كعلاج للأمعاء الدقيقة بواسطة تفاعل نظام ذاتي المناعة تجاه جليادين البروتين، الموجود في منتجات مشتقة من القمح (Vellard, Michael The enzyme as a drug: application of enzymes as pharmaceuticals Current Opinion in Biotechnology 2003 Vol 14: 444 - 450) يقوم إنزيم التحلل بالهيدروجين ألفا-D – جالاكتوسيداز، المستخدم في علاج الاضطرابات المعدية المعوية، بتحويل أوليجوسكاريدات غير القابلة للامتصاص في الجهاز المعدي المعوي لمنع تخمرها بواسطة الفلورا البكتيرية المعوية (عملية إنتاج غازات)؛ وفي تقليل الغازات المعوية، ويقل التمدد الحشوي وبالتالي تقليل أعراض مثل الانتفاخ، وألم البطن وتطبُّل البطن وأيضاً (http://wwwbeanogascom accessed on April 28, 2009) يقوم ألفا- D – جالاكتوسيداز بتحلل تلك الكربوهيدرات المعقدة: رافينوز، ستاكيوز، وثيبراسكوز لتحويلها إلى سكاريدات أحادية: جلوكوز، جالاكتوز وفركتوز وإلى سكاريد ثنائي: سكروز (الذي تحلل بالهيدروجين يكون

مفاجئ أثناء الهضم الطبيعي) لا يتم إنتاج إنزيم ألفا- D – جالاكتوسيداز بصورة طبيعية بواسطة البشر، ولهذا السبب يصل رافينوز، ستاكيوز، وڤيبراسكوز سليماً إلى القولون، حيث تتخمر بواسطة الفلورا البكتيرية في تفاعل كيميائي ينتج الهيدروجين والميثان (غاز) يتسبب إعطاء الإنزيم مع الطعام، في كسر تلك الأوليجو سكاريدات الثلاثة قبل وصولها عند القولون، ومنع التخمر وإنتاج الغازات يأتي إنزيم ألفا- D – جالاكتوسيداز المستخدم كدواء من فطريات على درجة غذاء غير سام *Aspergillusniger* (الرشاشيات) (http://wwwbeanogascom وتم الدخول عليه في 28 أبريل، 2009) توجد إنزيمات أخرى متنوعة يتم استخدامها كدواء لاضطرابات الهضم، ومن بينها أميلاز، بيتا- D – جالاكتوسيداز، سليولاز، نصف سليولاز، ليباز، بابابين، ببسين، روتين، كيموتريبسين، وتريبسين.

تعد متلازمة تهيج الأمعاء (IBS)، المعروفة فيما سبق باسم متلازمة تهيج القولون، اضطراب وظيفي بالأمعاء، يتميز باعراض انزعاج البطن أو الألم المرتبط بالتغيرات في عادات الأمعاء من المفهوم في الوقت الحالي أن IBS ناتج عن تفاعلات بين عدة عوامل تساهم في ظهور الأعراض، بدلاً من مرض واحد لا توجد آلية فسيولوجية مرضية يمكن أن تشرحها لكن هناك على الأقل 3 عوامل مرتبطة بينياً التي تعمل بطرق تختلف من شخص لآخر

والعوامل هي:

1) التفاعلية المعوية المتغيرة، 2) حركة وإفراز رداً على المنبهات اللمعية المحرشة (الطعام، والانتفاخ، والالتهاب، والعوامل البكتيرية) أو المنبهات البيئية (الإجهاد النفسي- الاجتماعي) التي تؤدي إلى أعراض الإسهال أو الإمساك و3) فرط حساسية الأمعاء مع زيادة الإحساس الحشوي والألم.

التغيرات في تنظيم محور "المخ- الأمعاء"

يقوم تشخيص IBS على تعريف الأعراض الإيجابية، وتسمى معيار تشخيص روما Rome III Functional bowel disorders Gastroenterology 2006Longstreth, GF) Diagnostic Criteria 91-1480:5, No 130Vol)، وعلى استبعاد أمراض الجهاز المعوي الأخرى ذات أعراض مماثلة وتلك المعايير هي:

شعور بعدم راحة أو ألم في البطن متكرر لمدة ثلاثة أيام على الأقل في الشهر في الشهور الثلاثة الأخيرة، وترتبط بحالتين أو أكثر من الحالات التالية: أ) تحسن بعد التغوط، ب) بداية مرتبطة بتغير في تكرار حركات الأمعاء و ج) بداية مرتبطة بتغير في شكل البراز.

حيث يشير الشعور بعدم الراحة إلى إحساس مزعج لا يوصف بأنه ألم.

يجب استيفاء المعايير في الشهور الثلاثة الأخيرة، مع ظهور أعراض في الشهور الستة الأخيرة قبل التشخيص .

يعد IBS واحد من الاضطرابات الطبية الأكثر شيوعاً في العالم، التي تحدث بصورة أكثر تكراراً في نساء تتراوح أعمارهن من 30 إلى 50، مع الانتشار في أمريكا اللاتينية بما يتراوح بين 9 و18% (Schmulson, Max J 2008) يمكن أن يقلل الفحص التشخيصي المحدود من التأثير الاقتصادي المباشر لمتلازمة تهيج الأمعاء (IBS) Rev Med Chile Vol 136: 1398 – 1405)

نموذج الأعراض في المكسيك هو IBS مع إمساك؛ يمثل انتفاخ بالبطن عرضاً شائعاً في هذا النموذج من المرض في الشعب المكسيكي، تم تقرير انتفاخ البطن والغازات كأعراض عالية التكرار إن متلازمة تهيج الأمعاء هي حالة مرضية حقيقية لها تأثير كبير على من يعانوا منها (حدة العرض، تلف وظيفي، صفة حياة ضعيفة)، بالإضافة إلى تشكيل عبء اقتصادي كبير على المجتمع والولاية، فيما يتعلق بتكاليف الرعاية الصحية والغياب عن العمل (مؤسسة الأمراض المعدية المعوية الأمريكية (American Gastroenterological Association) 2002؛ American

Gastroenterological Association position statement; "irritable bowel syndrome Gastroenterology" Vol 123, رقم 2105:6-7)

لا توجد أي فكرة أو معيار عن علاج لهذا المرض تم استخدام ترايميبيوتين ماليات، المعروفة بصورة عامة باسم تراي ميبيوتين، منذ 1969 كعلاج لاضطرابات الأمعاء الوظيفية، وتتضمن متلازمة تهيج الأمعاء بصورة مبدئية، تكون التأثيرات هي إعادة تنظيم الحركة المعوية وقيمة حدية مرتفعة للألم الناتج عن الاحتباس الحشوي (Roman F J, et al 1999 Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine J Pharmacol Exp Ther Vol 289، رقم 1391:3-1397)

يعبر ألم البطن، والانتفاخ، وتطبُّل البطن عن أعراض شائعة جداً في اضطرابات الأمعاء الوظيفية، وتتضمن متلازمة تهيج الأمعاء، لكن لم يتم شرح مسببات الأمراض الفسيولوجية وعلاجها بالكامل عادة ما يربط المرضى تلك الأعراض بإنتاج مفرط للغازات في الأمعاء ويمكن أن يعبر خفض الأخيرة عن استراتيجية فعالة لتحسن الأعراض في متلازمة تهيج الأمعاء، التي تم استخدام سايمثيكون لها يعد سايمثيكون، سيليكون خامل يعمل مباشرة على التوتر السطحي للغشاء المخاطي المعدي المعوي، مما يؤثر على تكوين الفقاعات في الجهاز الهضمي، وإتلافها وتشجيع احتشاد الفقاعات الصغيرة إلى فقاعات أكبر، مما يترجمها إلى منع احتباس الغازات والشعور بعدم الراحة المرتبط بها من الهام ملاحظة أنه يمكن إنتاج تلك الأعراض أو تسوء في مريض مصاب بمتلازمة تهيج الأمعاء، ليس فقط بواسطة الزيادة في إنتاج الغاز، لكن أيضاً بسبب الوجود "الطبيعي" للغاز في الأنبوب الهضمي المقترن بالحساسية الحشوية المتزايدة توجد استراتيجيات في الوقت الحالي لعلاج هذه المشكلة، مثل استخدام الكربون المنشَّط، واقتطاع النظام الغذائي وتناول معززات النمو؛ مع ذلك، لا يعد أي مما سبق مثالي وتكون النتائج المحصلة متناقضة في كل حالة في هذا السياق، يمكن أن يعبر انهيار أوليجوسكاريدات غير القابلة للامتصاص، الموجودة في

البقول، والفواكه والخضروات، قبل وصولها إلى القولون (حيث تتخمر بواسطة الفلورا البكتيرية وتنتج الغازات) عن بديل جذاب يمكن أن يحقق إعطاء ألفا- D —جالاكتوسيداز هذا التأثير (Di Stefano M, et al 2007 "The effect of oral alpha-galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms" Dig Dis Sci January Vol 52، رقم 78:1-83)

هناك منتجات صيدلية تعدِّل من الحركة المعوية للاستخدام مع الاضطرابات المعوية، مثل:

ترايميبيوتين وأملاحه

فينوفيرين

ميبيفيرين

داي سايكلوفيرين

بيناڤيريوم بروميد

ألوسيترون

تيجاسيرود

لوبيراميد

فلوروجلوسينول

ترايميتيلفلوروجلوسينول

بيوتيل سكوبولامين

بارجيڤيرين

يمكن استخدام كل ما سبق في توليفة مع سايميثيكون للحصول على صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم ليتم استخدامها في الاضطرابات المعوية، كما هو موضح بصورة خاصة في متلازمة تهيج الأمعاء

كما أن هناك عدة إنزيمات ذات نشاط فسيولوجية، مفيدة في علاج الاضطرابات المعوية مثل: ألفا- D —جالاكتوسيداز، أميلاز، سليولاز، نصف سليولاز، ليباز، باباين، روتين، كيموتريبسين، وتريبسين

يمكن استخدام كل الإنزيمات المذكورة سابقاً في توليفة مع سايميثيكون ومع معدِّلات الحركة المعوية للحصول على صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم للاستخدام في الاضطرابات المعوية، كما هو محدد بصورة خاصة في متلازمة تهيج الأمعاء

تؤدي توليفة ترايميبيوتين وأملاحه، وهو عامل تنظيم الحركة المعوية ذي خواص مسكنة، وسايميثيكون، وهو عامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيم أو توليفة إنزيم إلى علاج فعال لخفض الأعراض في مرضى متلازمة تهيج الأمعاء

باعتبار ترايميبيوتين أن يعمل على ضفيرة Auerbach (العضلية) وMeissner (تحت المخاطية) بصورة محددة، فإنه يعمل على مستقبلات إنكيفالينية المفعول مسئولة عن تنظيم الحركات التمعجية يعمل ترايميبيوتين المذكور بصورة كبيرة على فرط الحركة كما هو الحال في نقص الحركة، وكبت أو رفع التمعج والوصول بالعبور المعوي إلى مستويات طبيعية كما أن لترايميبيوتين، خواصاً مسكنة (تعدل الحساسية الحشوية)، وخواص مضادة للتقلصات والقيء (Delvaux M & Wingate Trimebutine: "Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and 1997D clinical results" J Int Med Res Vol 25، رقم 225:5-46)

من بين الحلول التي تم اقتراحها لعلاج أعراض IBS، يقرر الطلب الدولي (الطلب الدولي 047515/2001) استخدام ترايميبيوتين بمفرده، لتطوير دواء مفيد لعلاج الألم الجسدي والتهاب البطن؛ مع ذلك، هو يركز فقط على تخفيف الأعراض لهذه العلّة

على نحو مماثل، هناك مستندات كثيرة متعلقة بعلاج الالتهاب، وألم البطن، والعلل المرتبطة بـ IBS؛ مع ذلك، لم يتم حل علاج IBS من مصدره في أي من الكتب المذكورة بواسطة الاستشهادات التالية:

يشير المستند 02006376MXPA إلى استخدام ترايميبيوتين بمفرده لمنع أو علاج الألم الجسدي والالتهاب المرتبط بالعلل المعدية؛ مع ذلك، عند الحاجة إلى تخفيف الأعراض، فإنه لا يتم استئصال الألم كدالة على العامل المسبب له

تقرر براءة الاختراع الأمريكية رقم (0119903/2003US) استخدام ترايميبيوتين بمفرده لتحضير دواء لعلاج الألم الالتهابي الجسدي وأيضاً الألم المزمن المرتبط بالعلل المعدية

تقر براءة الاختراع الأمريكية (0009234/2004US) تركيبة صيدلانية وعلاج ذي صلة لمنع الاضطرابات المعدية المعوية، واستخدام ترايميبيوتين بمفرده بدون تحقيق النتيجة النهائية المطلوبة من تخفيف أصل تلك العلل

يقرر المستند A05010821PA00MX استخدام ترايميبيوتين لعلاج الإمساك، دون تحقيق النتيجة النهائية المطلوبة من تخفيف أصل تلك العلل

يقرر مستند الطلب الدولي (1995001803WO) استخدام ترايميبيوتين لعلاج الألم المعدي المعوي واضطرابات مثل عسر الهضم، وتناول كميات كبيرة من الطعام، والإرجاع المعدي المريئي، وعسر الهضم والإمساك بدون تحقيق النتيجة النهائية المطلوبة من تخفيف أصل تلك العلل

يقرر مستند الطلب الدولي (95001784WO) استخدام تركيبة صيدلانية لعلاج وتخفيف عسر الهضم، وحرقة القلب واضطرابات معدية معوية أخرى باستخدام فاموتيدين، سكرالفات، سايميثيكون وألفا- D – جالاكتوسيداز؛ مع ذلك، تفتقر تركيبة النشرة المحددة إلى عامل يعزز بفعالية من التفريغ المعدي السريع مما يجعله غير كافي لعلاج IBS، حيث أن المريض الذي لا يتمكن من التغوط بسرعة، يتطور لديه شعور بعدم الراحة

تقرر براءة الاختراع الأمريكية (0038240/2008US) استخدام إنزيمات لتحسين امتصاص كربوهيدرات في البشر، مع تجنب تكوين الغازات المعوية

تقرر براءة الاختراع الأمريكية (4447412US) تركيبة إنزيمية لعلاج الخلل الوظيفي الهضمي، مكونة من إنزيمات بنكرياس وحالة للبروتين

تقرر براءة الاختراع الأمريكية (4079125US) تركيبة إنزيمية ذات إطلاق ممتد يمكنها تحمل عدة ساعات من التعرض إلى الموائع المعدية، وحماية النشاط الحيوي للإنزيمات وإطلاقها بعد 5-30 دقيقة من التعرض إلى الموائع المعوية

يقرر مستندي براءة الاختراع (5460812US) و(324514US) استخدام إنزيمات في علاج الاضطرابات الهضمية

الكشف عن الاختراع:

من أهداف الاختراع توفير تركيبة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم مع التطبيق في اضطرابات معوية تقوم على معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هاضمة، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق

وهناك هدف آخر للاختراع وهو توفير صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم مع التطبيق في الاضطرابات المعوية على أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هاضمة، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق، تكون فعالة في جعل العبور المعوي طبيعي

كما يهدف الاختراع إلى توفير صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم مع التطبيق في الاضطرابات المعوية تقوم على أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هاضمة، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق، تكون فعالة في تحقيق نشاط مسكن في علاج العلل المعدية المعوية

كما يهدف الاختراع إلى توفير صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم مع التطبيق في الاضطرابات المعويةعلى أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هاضمة، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق، تكون فعالة في تحقيق نشاط مضاد للتقلصات

كما يهدف الاختراع إلى توفير صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم مع التطبيق في الاضطرابات المعوية تقوم على أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هاضمة، وعامل ربط، وعامل تخفيف، ومادة امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق، تكون فعالة في تقليل الأعراض المرتبطة بالغازات المعوية مثل الانتفاخ، والألم وتطبُّل البطن

الوصف التفصيلي

يتم تحضير الصيغة الصيدلانية في صورة قرص، أو قرص مغلف، أو كبسولة للاستخدام في متلازمة تهيج الأمعاء، المعروفة أيضاً باسم متلازمة تهيج القولون، على أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات وإنزيمات هاضمة

يتم خلط معدِّل الحركة المعوية، والعامل الذي يمنع احتباس الغازات، والإنزيمات الهاضمة، وعامل الربط، وعامل التخفيف، ومادة الامتصاص، وعامل التفكيك، وعامل التزييت، وعامل الترليق

يتم تحضير محلول رابط

يتم نخل معدِّل الحركة المعوية، وإنزيم ألفا- D — جالاكتوسيداز، وعامل الربط، وعامل التخفيف، وعامل التفكيك، ومادة التزييت، وعامل الترليق لكسر أي كتل

يتم خلط كل المواد المذكورة في الخطوة السابقة ثم ترطيبها بواسطة محلول رابط

يتم طحن المنتج الناتج من الخطوة السابقة، وطحنه وتجفيفه

تكون التركيبة النهائية صلبة، ويتم ضغط الخليط لتكوين قرص أو قرص مغلف؛ أو يتم تحضير كبسولات

تتم تعبئة الأقراص أو الكبسولات في مادة تعبئة

لتنفيذ عملية التصنيع المحددة، يمكن استخدام معدات مستخدمة بصورة تقليدية في إنتاج صيغة صيدلانية تتمتع بالصفات الموضحة تكون كل المواد الخام المستخدمة على درجة صيدلانية فيما يلي، سيتم توضيح بعض الأمثلة العملية لكيفية تحضير الصيغ بالتفصيل لأغراض توضيحية لكن غير مقيدة

الأمثلة

تم توضيح مثال على صيغة قرص من ترايميبيوتين ماليات/ ألفا- D – جالاكتوسيداز/ سايميثيكون تم الحصول عليها بالتجفيف في حالة الرطوبة

المكون	الكمية
ترايميبيوتين ماليات	200000 مجم
سايميثيكون	75000 مجم
ألفا-D - جالاكتوسيداز	90000 مجم*
نشا سبق تحويله إلى جل	75000 مجم
لاكتوز مائي	105000 مجم
كروس كارميلوز الصوديوم	30000 مجم
سليولوز دقيق البلورات	115000 مجم
فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة	300000 مجم
ستيارات الماغنسيوم	10000 مجم

*90 مجم مكافئة لمقدار 450 وحدة/ جالون وحدة/ جالون باعتبار مادة خام من ألفا-D - جالاكتوسيداز مع نشاط إنزيمي يبلغ 5000 وحدة/ جالون لكل جرام

إجراء تحضير أقراص من ترايميبيوتين ماليات/ألفا-D - جالاكتوسيداز/سايميثيكون بالتحبيب في حالة الرطوبة

1- قم بتحضير محلول رابط عن طريق تشتيت 20% من النشا التي سبق تحويلها إلى جل في كمية كافية من الماء

2- قم بتمرير المواد الخام التالية من خلال منخل مع حجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون:

- بقية النشا التي سبق تحويلها إلى جل (80%)

- ألفا-D – جالاكتوسيداز
- ترايميبيوتين ماليات
- لاكتوز مائي
- كروس كارميلوز الصوديوم
- فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة

3- أضف فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة والنشا التي سبق تحويلها إلى جل 80%) إلى الخلاط/ وحدة التحبيب والخلط لمدة تتراوح من 5 إلى 20 دقيقة عند 50 إلى 200 دورة في الدقيقة

4- في نهاية الخلط وبدون إيقاف التقليب، يُضاف سايميثيكون يدوياً في صورة "سلسلة" خلال فترة زمنية لا تتجاوز 15 دقيقة

5- أضف ترايميبيوتين ماليات، ألفا-D - جالاكتوسيداز، لاكتوز مائي وكروس كارميلوز الصوديوم إلى الخلاط، ويتم الخلط لمدة من 5 إلى 20 دقيقة بواقع 50 إلى 200 دورة في الدقيقة

6- قم بترطيب المحلول الرابط من الخطوة 1

7- قم بتمرير المنتج الذي تم الحصول عليه من المطحنة في الخطوة 6 خلال منخل فتحاته 3000 إلى 5000 ميكرون

8- قم بتجفيف المنتج عند درجة حرارة من 30 إلى 60° م حتى يصل إلى رطوبة متبقية 10- 30%

9- قم بطحن المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 8 من خلال مطحنة مع منخل من 0033 إلى 0094 بوصة وسرعة 500 إلى 1500 دورة في الدقيقة

10- قم بتمرير سليولوز دقيق البلورات وستيارات الماغنسيوم من خلال منخل حجم شبكته 420 إلى 2000 ميكرون

11- أضف المنتجات التالية إلى الخلاط:

الحبيبات التي تم الحصول عليها في الخطوة 9؛

سليولوز دقيق البلورات الذي تم الحصول عليه في الخطوة 10 والخلط لمدة 10 إلى 30 دقيقة عند 15 إلى 30 دورة في الدقيقة

12- أضف ستيارات الماغنسيوم التي تم الحصول عليها في الخطوة 9 إلى الخلاط والخلط لمدة من 5 إلى 10 دقائق عند 15 إلى 30 دورة في الدقيقة

13- قم بضغط المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 12

مثال على صيغة أقراص ترايميبيوتين ماليات/ألفا-D - جالاكتوسيداز/سايميثيكونالتي تم الحصول عليها بواسطة الضغط المباشر

المكون	الكمية
ترايميبيوتين ماليات	200000 مجم
سايميثيكون	75000 مجم
ألفا-D - جالاكتوسيداز	90000 مجم*
كروس كارميلوز الصوديوم	30000 مجم
سليولوز دقيق البلورات	210000 مجم
ماغنسيوم ألومينو ميتاسيليكات	310000 مجم
ستيارات الماغنسيوم	10000 مجم

*90 مجم مكافئة لمقدار 450 وحدة/ جالون وحدة/ جالون باعتبار مادة خام من ألفا-D - جالاكتوسيداز مع نشاط إنزيمي يبلغ 5000 وحدة/ جالون لكل جرام

مثال على إجراء تصنيع أقراص ترايميبيوتين ماليات/ألفا-D - جالاكتوسيداز/سايميثيكون بواسطة الانضغاط المباشر

1- قم بتمرير المواد الخام التالية خلال منخل حجم شبكته 420 إلى 2000 ميكرون:

- ألفا-D – جالاكتوسيداز

- ترايميبيوتين ماليات

- سليولوز دقيق البلورات

- كروس كارميلوز الصوديوم

- فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة

2- أضف ماغنسيوم ألومينو ميتاسيليكات إلى خلاط وابدأ التقليب عند سرعة تتراوح من 40 إلى 100 دورة في الدقيقة دون إيقاف التقليب، قم بإضافة سايميثيكون يدوياً في صورة "سلسلة" بصورة متدرجة جداً خلال فترة لا تتجاوز 30 دقيقة (الخلاط أ)

3- أضف المنتجات التالية إلى خلاط:

نصف الخليط أ من الخطوة 2

نصف سليولوز دقيق البلورات

نصف ترايميبيوتين ماليات

نصف ألفا-D – جالاكتوسيداز

كروس كارميلوز الصوديوم

بقية ترايميبيوتين ماليات

بقية سليولوز دقيق البلورات

بقية الخليط أ

والخلط لمدة 10 إلى 30 دقيقة عند معدل دوران 15 إلى 30 دورة في الدقيقة (الخليط ب)

4- قم بتمرير ستيارات الماغنسيوم خلال منخل حجم شبكته من 420 إلى 2000ميكرون

5- أضف ستيارات الماغنسيوم التي تم الحصول عليها في الخطوة 4 إلى الخليط ب وقم بالخلط لمدة من 5 إلى 10 دقائق عند معدل دوران 15 إلى 30 دورة في الدقيقة

6- قم بضغط المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 5

مثال على تصنيع أقراص ترايميبيوتين ماليات/ألفا-D - جالاكتوسيداز/سايميثيكون تم الحصول عليها بواسطة التحبيب في الحالة الجافة

المكون	الكمية
ترايميبيوتين ماليات	200000 مجم
سايميثيكون	75000 مجم
ألفا-D - جالاكتوسيداز	90000 مجم*
هيدروكسي بروبيل سليولوز	50000 مجم
لاكتوز مائي	110000 مجم
كروسبوفيدون	30000 مجم
سليولوز دقيق البلورات	125000 مجم

فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة	310000 مجم
ستيارات الماغنسيوم	10000 مجم

*90 مجم مكافئة لمقدار 450 وحدة/ جالون وحدة/ جالون باعتبار مادة خام من ألفا-D - جالاكتوسيداز مع نشاط إنزيمي يبلغ 5000 وحدة/ جالون لكل جرام

مثال على إجراء تصنيع أقراص ترايميبيوتين ماليات/ألفا-D - جالاكتوسيداز/سايميثيكون بالتحبيب الجاف

1- قم بتمرير المواد الخام التالية خلال منخل حجم شبكته 420 إلى 2000 ميكرون:

- هيدروكسي بروبيل سليولوز

- ألفا-D – جالاكتوسيداز

- ترايميبيوتين ماليات

- لاكتوز مائي

- 50% كروسبوڤيدون

- فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة

2- قم بتضمين فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة وهيدروكسي بروبيل سليولوز إلى معدات الخلط للتحبيب والخلط لمدة 5 إلى 20 دقيقة بواقع 50 إلى 200 دورة في الدقيقة

3- بعد الخلط وبدون إيقاف التقليب، قم بإضافة سايميثيكون يدوياً في صورة "سلسلة" لفترة لا تزيد على 30 دقيقة

4- أضف ترايميبيوتين ماليات، ألفا-D - جالاكتوسيداز، سليولوز دقيق البلورات، 50% من كروسبوڤيدون إلى الخلاط ويتم الخلط لمدة بين 5 إلى 20 دقيقة بواقع 50 إلى 200 دورة في الدقيقة

5- اضغط المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 4

6- اطحن المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 5 باستخدام معدات تحبيب ذات حجم مسام شبكة 1180 إلى 2000 ميكرون

7- اضغط الحبيبات التي تم الحصول عليها في الخطوة 6 مرة أخرى

8- اطحن المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 7 باستخدام معدات تحبيب ذات حجم مسام شبكة 1400 إلى 1700 ميكرون

9- قم بتمرير 50% من كروسبوڤيدون، سليولوز دقيق البلورات، وستيارات الماغنسيوم خلال منخل حجم شبكته من 420 إلى 2000 ميكرون،

10- أضف المنتجات التالية إلى الخلاط:

الحبيبات التي تم الحصول عليها في الخطوة 8

50% من كروس كارميلوز الصوديوم الذي تم الحصول عليه من الخطوة 9

سليولوز دقيق البلورات الذي تم الحصول عليه من الخطوة 9

واخلط لفترة من 10 إلى 30 دقيقة عند 10 إلى 30 دورة في الدقيقة

11- أضف ستيارات الماغنسيوم التي تم الحصول عليها في الخطوة 9 إلى الخلاط واخلط لمدة تتراوح من 5 إلى 10 دقائق عند معدل دوران 15 إلى 30 دورة في الدقيقة

12- اضغط المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 11 فيما يلي، السواغات التي يمكنها إجراء الوظائف الموضحة بصورة متكافئة

الوظيفة	السواغ
عامل ربط	هيدروكسي بروبيل سليولوز، نشا الذرة، بروبيل سليولوز، ميثيل سليولوز
عامل تخفيف	لاكتوز، سليولوز دقيق البلورات، مانيتول، سكروز
عامل الامتصاص	فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة، سيليكات الألومنيوم والماغنسيوم، ثاني أكسيد السيليكون الغروي، سليولوز دقيق البلورات
عامل تفكيك	كروس كارميلوز الصوديوم، نشا الذرة، كروسبوڤيدون
عامل تزييت	ستيارات الماغنسيوم، التلك، حمض ستياريك
عامل تزليق	ثاني أكسيد السيليكون الغروي

- يتم اختيار عامل التخفيف من السواغات التي تتمتع بوظيفة زيادة الحجم الظاهري للمسحوق، وهكذا، زيادة وزن الحبة أو الكبسولة.

- يتم اختيار عامل الامتصاص من السواغات التي يمكنها امتصاص كميات خاصة من السائل في حالة جافة ظاهرياً.

- يتم اختيار عامل التفكيك من السواغات التي يمكنها كسر (تفكيك) الحبة والحبيبات عندما تلامس سائل.
- يتم اختيار عامل التزييت من السواغات التي يمكنها خفض الاحتكاك بين الحبيبات وجدار القالب أثناء عملية الضغط أو تعبئة الكبسولات.
- يتم اختيار عامل التزليق من السواغات التي يمكنها توفير تدفق لحبيبات القادوس إلى تجويف القالب من خلال خفض الاحتكاك بين الجسيمات.

يتم اختيار عامل الربط من السواغات التي توفر تماسكاً للمواد في صورة مسحوق، وتشكيل حبيبات.

عناصر الحماية

1- تركيبة أو صيغة صيدلانية تمت تهيئتها للإعطاء عن طريق الفم في صورة قرص، أو قرص مغلف، أو كبسولة لمنع أو علاج الاضطرابات المعوية، وتتكون الصيغة من: معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، ومن إنزيمات هضم، وعامل ربط، وعامل تخفيف، وعامل امتصاص، وعامل تفكيك، وعامل تزييت، وعامل تزليق.

2- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار معدِّل الحركة المعوية من المجموعة المتكونة من: ترايميبيوتين وفينوڤيرين، وميبيڤيرين، وداي سايكلوڤيرين، وإيثيل بروميد، وألوسيترون، وتيجاسيرود، ولوبيراميد، فلوروجلوسينول، ترايميتيلفلوروجلوسينول، بيوتيل سكوبولامين، وبارجيڤيرين.

3- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن ترايميبيوتين والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

4- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن فينوڤيرين والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

5- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن ميبيڤيرين والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

6- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن داي سايكلوڤيرين والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

7- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن إيثيل بروميد والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

8- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن ألوسيترون والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

9- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن تيجاسيرود والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

10- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يمكن أن يكون معدِّل الحركة المعوية هو لوبيراميد والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

11- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن فلوروجلوسينول والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

12- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن ترايميتيلفلوروجلوسينول والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

13- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن بيوتيل سكوبولامين والأملاح المقبولة صيدلانياً منه.

14- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون معدِّل الحركة المعوية عبارة عن بارجيڤيرين والأملاح المقبولة صيدلانياً منها.

15- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يمكن أن يكون عامل الربط هو هيدروكسي بروبيل سليولوز، نشا الذرة، بروبيل سليولوز، ميثيل سليولوز.

16- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار عوامل التخفيف من لاكتوز، سليولوز دقيق البلورات، فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة ومانيتول.

17- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار عوامل الامتصاص من المجموعة التي تتضمن فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة، سيليكات الألومنيوم والماغنسيوم، ثاني أكسيد السيليكون الغروي وسليولوز دقيق البلورات.

18- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار عوامل التفكيك من كروس كارميلوز الصوديوم، نشا الذرة وكروسبوڤيدون.

19- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار عوامل التزييت من ستيارات الماغنسيوم، التلك وحمض ستياريك.

20- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون عامل التزليق هو ثاني أكسيد السيليكون الغروي.

21- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون عامل منع الغازات هو سايميثيكون.

22- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو ألفا-D – جالاكتوسيداز.

23- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو أميلاز.

24- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو بيتا -D – جالاكتوسيداز.

25- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو سليولاز.

26- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو نصف سليولاز.

27- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو ليباز.

28- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو بابايين.

29- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو ببسين.

30- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو كيموتريبسين.

31- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو روتين.

32- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإنزيم هو تريبسين.

33- الصيغة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 22، حيث يكون إنزيم الهضم هو ألفا-D – جالاكتوسيداز مع طاقة إنزيمية تبلغ 450 وحدة/ جالون.

34- عملية تحضير تركيبة صيدلانية للإعطاء عن طريق الفم في صورة قرص، أو قرص مغلف، أو كبسولة للاضطرابات المعوية، على أساس معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات، وإنزيمات هضم، وتتضمن خلط ونخل معدِّل للحركة المعوية، وعامل يمنع احتباس الغازات وإنزيمات هضم تم تحضيرها مسبقاً، ومحلول ربط لترطيب معدِّل الحركة المعوية وإنزيم الهضم؛ ويتم طحن الخليط مباشرة، وتجفيفه ونخله؛ ويتم الحصول على صيغة صيدلانية تمت تهيئتها للإعطاء عن طريق الفم.

35- العملية وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث يتم الترطيب باستخدام محلول ربط.

36- العملية وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث يتم تحضير عامل الربط على أساس عامل ربط والماء.

37- العملية وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث يتم خلط المكونات.

38- العملية وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث يتم خلط مكونات الصيغة تقريباً لمدة 5 إلى 30 دقيقة عند 50 إلى 200 دورة في الدقيقة.

39- العملية وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث يتم ترطيب معدِّل الحركة المعوية وإنزيم الهضم باستخدام محلول الربط.

40- العملية وفقاً لعنصر الحماية 39، حيث يتم تجفيف المكونات.

41- العملية وفقاً لعنصر الحماية 40، حيث يتم تجفيف المكونات عند درجة حرارة من 30 إلى 60° م.

42- العملية وفقاً لعنصر الحماية 41، حيث تصل التركيبة إلى رطوبة متبقية نهائية لا تزيد على 5%.

43- العملية وفقاً لعنصر الحماية 42، حيث يتم طحن المنتج.

44- العملية وفقاً لعنصر الحماية 43، حيث يتم طحن المنتج بحجم شبكة 420 إلى

2000 ميكرون بواقع 500 إلى 1500 دورة في الدقيقة.

45- العملية وفقاً لعنصر الحماية 44، حيث يتم نخل التركيبة.

46- العملية وفقاً لعنصر الحماية 45، حيث يتم النخل من خلال حجم شبكة يتراوح من 420 إلى 2000 ميكرون.

47- العملية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم خلط عامل التزييت مع معدِّل الحركة المعوية وإنزيم الهضم.

48- العملية وفقاً لعنصر الحماية 47، حيث يتم خلط عامل التزييت مع معدِّل الحركة المعوية وإنزيم الهضم لمدة 5 إلى 10 دقائق عند معدل دوران 15 إلى 30 دورة في الدقيقة.

49- استخدام التركيبة أو الصيغة الصيدلانية التي تمت تهيئتها للإعطاء عن طريق الفم في صورة قرص، أو قرص مغلف، أو كبسولة لمنع أو علاج الاضطرابات المعوية أو الشعور بعدم الراحة المرتبط باضطرابات تهيج الأمعاء.