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 37880 A1

(43) Date de publication :
29.02.2016

(51) Cl. internationale :
A61K 31/415; A61K 9/00; A61K 47/32

(21) N° Dépôt :
37880

(22) Date de Dépôt :
27.02.2015

(30) Données de Priorité :
31.07.2012 US 13/562,686

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/HU2013/000080 31.07.2013

(71) Demandeur(s) :
EGIS GYÓGYSZERGYÁR ZRT., Keresztúri út 30-38. H-1106 Budapest (HU)

(72) Inventeur(s) :
MIKULÁSIK, Endre ; SPAITS, Tamás ; SZAKÁLYNÉ SINKA, Ágota

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

(54) Titre : **FORMULATION TRANSDERMIQUE CONTENANT DES INHIBITEURS DE COX**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions de gel appropriées pour l'administration topique d'un composé actif présentant une faible solubilité et une propriété de pénétration cutanée, par exemple, de composés inhibiteurs de COX-2, leurs procédés de préparation et leurs méthodes d'utilisation pour le traitement d'indications pouvant être traitées au moyen du composé actif.

(صيغة عبر الأدمة تحتوي على مثبطات COX)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات هلام تتناسب مع الإعطاء الموضعي لمركب فعال لها قابلية ذوبان ضعيفة ونفاذية للجلد, على سبيل المثال, مركبات مثبط COX-2, وعملية لتحضيرها وطرق استخدامها في علاج مؤشرات قابلة للعلاج بواسطة المركب الفعال.

(صيغة عبر الأدمة تحتوى على مثبطات COX)

الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بصيغ عبر الأدمة تحتوي على مثبطات COX. تتمتع صيغ عبر الأدمة, على سبيل المثال, الهلامات, بأهمية وتكون مفيدة في توصيل المكونات الفعالة صيدلانياً. تقدم الصيغ المذكورة إمكانية إعطاء أدوية إلى مرضى يعانون من صعوبة في بلع صيغ عن طريق الفم أو في الحالات التي يتعين فيها استبدال علاج بالحقن ممتد المدة. تقدم الصيغ المذكورة علاوة على ذلك إمكانية الإعطاء الموضعي للدواء وبالتالي منع الآثار الجانبية وتكون مناسبة لإعطاء المكونات الفعالة والتي تخضع لأيض سريع وتكون تالية على نحو موسع للإعطاء عن طريق الفم. على نحو خاص هناك حاجة إلى صيغ هلام عبر الأدمة توصل المركبات الفعالة المضادة للالتهاب و / أو المركبات الفعالة صيدلانياً التي تخفف الألم, على سبيل المثال, مثبطات COX, أو مثبطات انتقائية, على سبيل المثال, مثبطات COX-2, يُفضل, سيليكوكسيب, ديراكوكسيب, فالديكوكسيب, روفيكوكسيب, تيلماكوكسيب, أو مركبات مشابهة معروفة أخرى, خاصة سيليكوكسيب, بما في ذلك مختلف الصور البلورية المعروفة منه وأملاح مختلفة منه, على سبيل المثال, الصور البلورية I, II, وIII, وIV وN.

الخلفية التقنية

يتم توصيف الصيغ الصيدلانية عبر الأدمة بواسطة قياس نفاذية المكون الفعال عبر الأغشية الطبيعية أو الصناعية أو في الكائن الحي بواسطة دراسات النفاذية إلى الجلد. يتم الكشف عن طريقة وجهاز القياس المذكور في الطلب الدولي رقم WO2010089619 (2010089619).

يواجه توصيل مثبطات COX-2, خاصة موضعياً, الكثير من التحديات، نظراً لأن لهذه المركبات قابلية ذوبان بالغة الانخفاض, نقطة انصهار مرتفعة, واحتمال نفاذية منخفض في الصيغ الموضعية المعروفة التي لها مزايا حسية (شعورية) مقبولة.

هناك حاجة إلى أن تُظهر الصيغة نفاذية مناسبة إلى الجلد لتحقيق الهدف العلاجي المطلوب والخواص الحسية المفيدة, مثل الاتساق المناسب دون التصاق (التصاق) بالجلد أو الملابس, لزوجة مناسبة, رائحة مقبولة وقابلية انتشار جيدة.

هناك حاجة علاوة على ذلك إلى أن تشتمل الصيغة على ثبات فيزيائي كيميائي جيد, خاصة في البرودة, وثبات ميكروبيولوجي. في حالة المكون الفعال منخفض قابلية الذوبان, مثل سيليكوكسيب, يجب أن تحسن الصيغة أيضاً قابلية ذوبان المكون الفعال. علاوة على ذلك, يجب أن تكون الصيغ المذكورة قابلة للتصنيع بسهولة على المقياس الصناعي.

على سبيل المثال, في أثناء إعادة إنتاج تجارب Soliman وزملائه (S.M.Soliman, N.S.Abdel-Malak, O.N.El-Gazayerly, A.A.Abdel-Rehim: Formulation of microemulsion gel systems for transdermal delivery of celecoxib: In vitro permeation, anti-inflammatory

activity and skin irritation tests. [DrugDisc&Ther.2010; 4(6):459-471.] على الرغم من الحصول على الهلام فنياً، إلا أن المنتج غير مناسب لتطوير المنتج بسبب عدم الثبات الحراري والاتساق غير المرضي بسبب الالتصاق البالغ.

الكشف عن الاختراع

اكتشف مقدموا الطلب حل للتحديات المذكورة سابقاً لتوصيل مثبطات COX-2 موضعياً بواسطة استخدام صيغة تتمتع بمزايا حسية ممتازة, في حين يتم أيضاً توفير نفاذية جيدة للجلد وثبات مناسب.

بناء على ذلك, تكون صيغة عبر الأدمة طبقاً للاختراع الحالي عبارة عن تركيبة هلام تشتمل على مكون فعال يكون عبارة عن مثبط COX, يُفضل مثبط COX-2 انتقائي, مادة مساعدة على الذوبان, عامل ترطيب, عامل تكوين هلام, وعامل سيلوكسان متطاير ومذيب.اختيارياً, قد تحتوي الصيغة أيضاً على عامل تحسين النفاذ وعامل ترسيب.

العقاقير المفضلة في الصيغ طبقاً للاختراع الحالي تكون مثبطات COX-2 انتقائية, والتي تكون معروفة بفائدتها في علاج الالتهاب, الأورام الحميدة في القولون والمستقيم (نظراً لتأثيراتها على الانقسام الشاذ للخلايا مثل الأورام الحميدة في البنكرياس والقولون والمستقيم), تشنجات الحيض, الإصابات الرياضية, هشاشة العظام, التهاب المفاصل الروماتويدي, والألم, على سبيل المثال, الألم الحاد, وفي الحد من خطورة القرحة الهضمية. تكون نماذج الاختراع مناسبة للاستخدام مع الصور المتبلرة أو غير المتبلرة من المكونات الفعالة. العقار المفضل من الصيغ تكون سيليكوكسيب, وهو مثبط COX-2 انتقائي حوالي 7.6-مرة ألفة ارتباط أعلى باتجاه

COX-2 منها باتجاه COX-1. وهكذا النشاط المضاد للالتهاب لسيليكوكسيب نادراً ما يكون مصحوباً بالآثار الجانبية المعدية المعوية والتي يتم التعرض إليها غالباً مع المكونات الفعالة غير الانتقائية غير الاستيرويدية المضادة للالتهاب.

يشتمل الاختراع أيضاً على استخدام الصيغ مع المؤشرات المعروفة للمكون الفعال. على سبيل المثال, طريقة لعلاج الالتهاب, الأورام الحميدة في القولون والمستقيم, تشنجات الحيض, الإصابات الرياضية, هشاشة العظام, التهاب المفاصل الروماتويدي, والألم, على سبيل المثال, الألم الحاد, والحد من خطر القرحة الهضمية, بواسطة إعطاء تركيبة تم الكشف عنها في الطلب الحالي موضعياً في الاختراع.

تتجسد ميزة الصيغة طبقاً للاختراع الحالي في أنها توفر طريقة للإعطاء الموضعي المناسب لدواء مثبط COX-2 مناسب, على سبيل المثال, للتخفيف من الألم ومنع الآثار الجانبية التي قد تحدث بعد الإعطاء عن طريق الفم.

وصف النماذج

تحتوي الصيغة طبقاً للاختراع الحالي على المكونات التالية بالكميات التالية (الكميات والنسب المئوية للكميات المناقشة في الطلب الحالي هي بالوزن, استناداً إلى التركيبة ككل ما لم يوضح خلاف ذلك):

1) مركب فعال, على سبيل المثال, مثبط COX, يُفضل مثبط COX-2, على سبيل المثال, سيليكوكسيب, ديراكوكسيب, فالديكوكسيب, روفيكوكسيب, و / أو تيلماكوكسيب, خاصة

سيليكوكسيب, ولاسيما يُفضل صورة متبلرة منه. يُفضل أن يكون المكون الفعال في صورة دقائقية. على الرغم من عدم ضرورة أن يكون المكون الفعال في صورة دقائقية, بل في النماذج المفضلة، تكون الصور الدقائقية مفيدة في التحسين الإضافي لقابلية ذوبان المكون الفعال. على الرغم من ذلك يمكن إنتاج نظم توصيل طبقاً للاختراع الحالي حيث يذوب المكون الفعال جزئياً أو على نحو كامل.

كمية مركب فعال, على سبيل المثال, من سيليكوكسيب, يجب أن تتراوح من 0.5-10%, يُفضل 1-6%, يُفضل أكثر 1.5-5%, وخاصة يُفضل حوالي 2%.

2) مركب أو خليط طبيعي يمكنه تحسين نفاذية المكون الفعال, على سبيل المثال قد يوجد سيليكوكسيب, بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر مينتول, ثايمول, زيوت أساسية مثل زيت اللافندر أو زيوت لب, مثل زيت اللوز وزيوت نباتية إلخ. يكون وجود عامل تحسين النفاذية مفضلاً.

قد تكون مركبات التيربين مفيدة أيضاً كمعززات نفاذ, مثل أيزو بورنيول, أيرون, أوسيمين, كارفيول, كارفوتيناسيتون, كارفومينثون, كارفون, كارين, كارون, كامفين, كافور, جيرانيول, سيامين, سابينين, سافرانال, سيكلوسيترال, سيترال, سيترونيلال, حمض سيترونيليك, سيترونيلول, سينيول, سيلفيسترين, كحول ثيجول, ثوجون, تيربينيول, تيربينين, تيربينولين, ترايسيكلين, نيرول، بينين, بينوكامفيول, بينول, بيبريتينون, فيلاندرال, فيلاندرين, فينكين, كحول فينكيل, كحول بيرليليل, ألديهايد بيرليليل, بورنيول, ميرسين, مينتول, مينثون, أيونول, أيونين, لينالول, أو ليمونين. يمكن استخدام زيوت أساسية تحتوي على المركبات المذكورة أيضاً.

يجب أن تهتم اعتبارات اختيار المركب, زيت أساسي أو خليط طبيعي بالحساسية, الرائحة, على سبيل المثال, الرائحة السيئة مقابل الجيدة, احتمال تهييج المركب للجلد, احتمال التسبب في تأثيرات عكسية إلخ. ومن بين الخيارات المفضلة نجد المينتول وزيت اللافندر, خاصة مينتول. تتراوح كمية المركب المحسن للنفاذية على سبيل المثال, من مينتول أو زيت اللافندر, خاصة مينتول, بين 0.5-10%, يُفضل 0.7-5%, يُفضل أكثر 1-2%, وخاصة يُفضل حوالي 1%.

تشتمل مادة مساعدة على الذوبان, أو نظام مادة مساعدة على الذوبان على الأقل على اثنين من مكونات المواد المساعدة على الذوبان. تكون المواد المساعدة على الذوبان معروفة جيدة في المجال. اكتشف مقدموا الطلب أن الصيغة طبقاً للاختراع الحالي, والمواد المساعدة على الذوبان يُفضل أن يتم انتقائها من جليكول بولي إيثلين، الأحماض الدهنية مع إسترات السوربيتول, إسترات سوربيتول معالج بالبيجيل مع الأحماض الدهنية (بولي سوربات), بولي جليكول إيثيلين ألكيل إيثرات, بولي أوكسي إيثيلين وبوليمرات معيقة بولي أوكسي بروبيلين وجليكولات ألكيل سيليكون.

عند اشتمال نظام مادة مساعدة على الذوبان على استخدام اثنين من مكونات مادة مساعدة على الذوبان, تتحسن قدرة النظام على الذوبان على نحو ملحوظ مع استخدام مادة واحدة مساعدة على الذوبان. يكون للمواد المساعدة على الذوبان قيمة توازن آلفة للماء-آلفة للدهون (HLB), أي، أعلى من 10, يُفضل أعلى من 12, على سبيل المثال, 13, ويُفضل أكثر حوالي 14-20, وهي مفيدة لاسيما. كمثال على ذلك, المواد المساعدة على الذوبان

Tween 60, وBrij-58, وKolliphor P-407 يمكن استخدامها كمادة واحدة مساعدة على الذوبان أو كمكونات نظام مادة مساعدة على الذوبان في الصيغة طبقاً للاختراع الحالي.

اكتشف المخترعون أن مادة مساعدة على الذوبان معروفة باسم Brij-58, ومعروفة باسم بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر أو بولي أوكس إيثيلين (20) سيتيل إيثر, تكون لاسيما مناسبة لتحسين قابلية ذوبان مركبات مثبط COX-2, خاصة سيليكوكسيب.

كمية Brij-58 تكون في مدى 3-25%, يُفضل 4-15%, يُفضل أكثر 5-10%, وخاصة يُفضل حوالي 7%.

في أحد نماذج الاختراع, المادة المساعدة على الذوبان المستخدمة في الصيغة تكون Brij-58.

من المفيد لاسيما استخدام توليفة من Brij-58 مع Kolliphor P407, المعروف أيضاً باسم بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (جليكول إيثيلين). ينتج عن التوليفة المذكورة تحسين تأثير قابلية الذوبان, خاصة زيادة الثبات الفيزيائي للصيغة حيث يكون المكون الفعال في حالة ذوبان, وأفضل على نحو غير متوقع للصيغ المذكورة أكثر من المواد المساعدة على الذوبان بمفردها أو في توليفة, على سبيل المثال, توليفة من Tween 60 وإيثانول. التوليفات المفيدة الإضافية من المواد المساعدة على الذوبان تشتمل على سبيل المثال لا الحصر على توليفة من بولي جليكول إيثيلين 1000 (PEG 1000) وBrij-58 وPEG 1000, وBrij-58 وKolliphor P407.

تشتمل توليفات بديلة على Tween 60, والمعروف أيضاً باسم بولي أوكس إيثيلين (20) سوربيتان مونو ستيارات, مع إما Brij-58 أو Kolliphor P407, أو توليفات أخرى حيث تشتمل كل من المواد المساعدة على الذوبان على قيم HLB أعلى من 10, يُفضل أعلى من 12, على سبيل المثال, 13, ويُفضل أكثر حوالي 14-20.

تتجسد الميزة الإضافية لـ Kolliphor P407 في قدرته على القيام بوظيفة عامل زيادة السمك و / أو مادة رابطة هلامية.

المواد المساعدة على الذوبان التي يمكن تضمينها على نحو إضافي في نظام مادة مساعدة على الذوبان هي Span 60 وEmulsifier 10. تم اكتشاف أن بعض المواد المساعدة على الذوبان المعروفة في المجال السابق تكون غير مناسبة بمفردها في تعزيز قابلية ذوبان المركبات الفعالة إلى المدى المرغوب, بيد أنها قد توفر ميزة عندما تكون في توليفة مع مادة مساعدة على الذوبان لها قيمة HLB مرتفعة. عند استخدام توليفة من المواد المساعدة على الذوبان أو نظام مادة مساعدة على الذوبان, كمية المكون الفردي منها قد تتشابه تقريباً عند استخدامها بمفردها. وهكذا, تتشابه كمية Brij-58 في نظام مادة مساعدة على كما لو أنها مستخدمة بمفردها.

قد تتشابه كمية كل من المواد المساعدة على الذوبان في النظام. على سبيل المثال, كمية Kolliphor P407 في توليفة أو عند الاستخدام بمفردها تكون في مدى من 3-25%, يُفضل 4-15%, يُفضل أكثر 5-10%, ويُفضل خاصة حوالي 7%.

قد تتراوح النسبة بالوزن لكل من مادة مساعدة على الذوبان في نظام مادة مساعدة على الذوبان, على سبيل المثال, عند وجود الاثنين, من 1: 10 إلى 10: 1, يُفضل 1: 5 إلى 5: 1, يُفضل أكثر 1: 2 إلى 2: 1, وخاصة يُفضل 1: 1.

ينتج عن توليفة من Kolliphor P407 وBrij-58, على سبيل المثال, في خليط 1: 1 زيادة الثبات الفيزيائي للصيغة حيث يكون المكون الفعال في صورة مذابة.

4) عامل ترطيب أو مزلق, على سبيل المثال, بولي إيثيلين جليكول (PEG). المفضل من بين PEGs هو PEG 1000. مع ذلك, يمكن استخدام أي PEG 200 إلى PEG 20,000. مركبات بولي جليكول إيثيلين المفضلة هي تلك التي لها وزن جزيئي مكافئ أو أقل من 1000 وتكون في الحالة السائلة أو شبه الصلبة.

يحسن PEG 1000 خواص التناول لمكونات الصيغة والذت يمكن إذابتها في PEG 1000 حتى في درجات الحرارة الباردة. ومع ذلك, لا تحسن زيادة تركيز PEG 400 من, على سبيل المثال, 10% إلى 20% من الثبات ولا نفاذية الغشاء, وبالتالي يعتقد أن PEG لا يعتبر مذيب, على سبيل المثال, مادة مساعدة على الذوبان صحيحة, في الصيغ من الاختراع. الزيادة غير المتوقعة في تأثير الذوبان ونفاذية الغشاء هي النتيجة المحتملة لإضافة توليفة من Kolliphor P407 وBrij-58, والتي يمكن تحسينها علاوة على ذلك, على سبيل المثال, بواسطة PEG أو المواد المساعدة على الذوبان الأخرى و / أو عوامل الترطيب, و / أو مكون تحسين النفاذ, مثل مينتول.

يبدو أن PEG بالإضافة إلى القيام بوظيفة عامل ترطيب, يحسن أيضاً من قابلية ذوبان المكون الفعال, على سبيل المثال, سيليكوكسيب.

كمية PEG, يُفضل من PEG 1000, تكون في مدى من 2-25%, يُفضل 5-20%, يُفضل أكثر 8-15%, ويُفضل خاصة حوالي 10%.

يمكن أن يتم استخدام عوامل ترطيب أخرى إضافية أو بديلة لPEG طالما أنها توفر نتائج قابلة للمقارنة مع PEG في التركيبة.

5) عامل تكوين الجل أو إكساب القوام، بشكل مفضل مركبات Carbopol، بشكل مفضل Carbopol 980، تعد معروفة كذلك على أنها إستر حمض بروب-2-ينويك مبلمر. يعد Carbopol 980 عبارة عن بوليمر مكسب للقوام عالي الكفاءة ويعد مثالياً لتكوين جلات مائية وهيدرو-كحولية صافية. يمكن استخدام عوامل تكوين جل أخرى معروفة من حالة الفن بالإضافة إلى أو بديلة عن Carbopol 980.

يمكن أن تكون كمية عامل تكوين الجل، كافية بشكل مناسب لتحقيق تكوين الجل. على سبيل المثال، بالنسبة لـ Carbopol 980، تتراوح الكمية في مدى من 0.1-2%، بشكل مفضل 0.2-1.5%، بشكل مفضل أكثر 0.3-1%، وبشكل مفضل على نحو خاص حوالي 0.5%.

6) بشكل اختياري عامل ترسيب أو عامل ضبط رقم هيدروجيني، أي، محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم، بشرط أن هذا العامل يكون مطلوباً لضبط مدى رقم هيدروجيني

مناسب أو ترسيب الجل فيما يتعلق بعامل تكوين جل محدد. يمكن أن يكون يمكن أن تكون عوامل الترسيب الإضافية أو البديلة مفيدة في الصيغ. على سبيل المثال، عندما يتم استخدام عامل تكوين جل الكاربوبول، فإنه يمكن استخدام محلول (NaOH) هيدروكسيد الصوديوم كعامل الترسيب للحصول على الجل. في حالة عوامل تكوين الجلات الأخرى، يمكن أن يكون من الضروري وجود عامل ترسيب مختلف معروف من حالة الفن. في حالة بعض أنظمة الجل، لا تكون هناك حاجة لعامل الترسيب.

يمكن أن تختلف قوة عامل الترسيب أو عامل ضبط الرقم الهيدروجيني، لكنها بشكل مفضل تكون 10 كتلة/حجم.

ينبغي أن تكون كمية عامل الترسيب كافية للحصول على رقم هيدروجيني حوالي 5.5-7.5 لعامل تكوين الجل المنتفخ في الماء، والذي يكون عادةً في مدى 0.5-2%، بشكل مفضل 0.7-1.5%، بشكل مفضل أكثر 0.8-1.2%، وبشكل مفضل على نحو خاص حوالي 1%.

7) عامل سيلوكسان متطاير، يكون بشكل مفضل في صورة طلاء على سطح جسيمات المكون الفعال أو بشكل مفضل نظام عامل طلاء سيلوكسان به على الأقل اثنين من مكونات عامل طلاء سيلوكسان متطاير، يتم استخدامه لطلاء جسيمات المكون الفعال. ينبغي أن يكون عامل طلاء السيلوكسان المتطاير عالي التطاير ليمكنه التبخر عن الجلد عند وضعه.

يكشف الطلبان الدوليان 2009007764 و2010089617 عن صيغ جل تحت جلدية، والتي تكون عبارة عن جسيمات مكون فعال صلبة مطلية بسيلوكسان عالي التطاير أو

بخليط من مركبات السيلوكسان تلك في جلات مائية. تعد مركبات السيلوكسان كما هي محددة فيما يتعلق بتطايرها والتي يتم الكشف عنها في هذه التطبيقات، أي، هكسا ميثيل داي سيلوكسان، أو أوكتا ميثيل تراي سيلوكسان وديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان، في الاختراع الحالي لطلاء جسيمات المكون الفعال. تعد كذلك المركبات الأخرى القادرة على طلاء مكون دقائقي والتبخر عند الوضع على الجلد مفيدة بدلاً من مركبات السيلوكسان أعلاه. وتتمثل مركبات السيلوكسان المتطايرة المفيدة تحديداً في طلاء جسيمات المكونات الفعالة في مركبات السيلوكسان اللاقطبية غير الوظيفية، أي التي لا تحتوي على أي مجموعة وظيفية قطبية.

من المفضل تحديداً وجود توليفة من هكسا ميثيل داي سيلوكسان وديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان. وبذلك، في نموذج مفضل، تحتوي الصيغة على مائع من السيليكون 0.65 cSt (هكسا ميثيل داي سيلوكسان) وسيتسيكلو ميثيكون 5-NF (ديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان).

تتصف النماذج التي تتضمن St- سيكلو ميثيكون 5-NF بخواص منبهة عضوياً محسنة.

تكون كمية مائع السيليكون 0.65 cSt عند استخدامه في توليفة وحتى عند استخدامه بمفرده في مدى من 1-25%، بشكل مفضل 5-20%، بشكل مفضل أكثر 8-15%، وبشكل مفضل على نحو خاص حوالي 10%.

تكون كمية St - سيكلو ميثيكون 5-NF عند استخدامه في توليفة وحتى عند استخدامه بمفرده في مدى من 1-25%، بشكل مفضل 3-15%، بشكل مفضل أكثر 4-10%، وبشكل مفضل على نحو خاص حوالي 5%.

عندما يكون المكون الفعال في صورة معلق، ينبغي أن تكون كمية السيلوكسان المستخدمة كافية لتطلي بشكل ملائم جسيمات المكون الفعال لتجنب تخالطها المتداخل مع كتلة الجل المحتوية على المذيبات ومكونات تعزيز التغلغل قبل تبخر طلاء السيلوكسان عند وضعه على الجلد. يمكن أن تؤدي الكميات المنخفضة للغاية إلى ذوبان جزئي لجسيمات المكون الفعال وبالتالي التأثير على التغلغل بالجلد والثبات.

يمكن أن تكون نسبة وزن عوامل طلاء السيلوكسان، على سبيل المثال، عندما يوجد اثنان منها، من 1: 10 إلى 10: 1، بشكل مفضل 1: 5 إلى 5: 1، بشكل مفضل أكثر 1: 2 إلى 2: 1، بما فيها 1:1.

8) وأخيراً، ماء منقى أو في بعض النماذج، مذيب بالإضافة إلى الماء، على سبيل المثال، تتم إضافة الكحول للحصول على 100%.

في بعض النماذج، ستتضمن الصيغة أعلاه مذيبات إضافية إلى الماء، على سبيل المثال، كحولات مختلفة، وهكذا. يمكن استخدام مكونات إضافية في التركيبة، طالما أنها لا تؤثر سلبياً في خواص الفعالية أو خواص التنبيه العضوي لها.على سبيل المثال، يمكن أن تتضمن التركيبة بشكل إضافي مواد تلوين، روائح ذكية، مواد تجميل أو مواد مغذية إضافية. تعد هذه المكونات معروفة من الفن السابق.

في أحد النماذج، تحتوي تركيبة الاختراع على:

مركب مثبط COX-2 انتقائي،

مركب واحد على الأقل قادر على تعزيز قدرة المكون الفعال على التغلغل بالجلد،

مذيب واحد على الأقل،

عامل ترطيب واحد على الأقل،

عامل تكوين جل واحد على الأقل،

عامل ترسيب واحد على الأقل،

عامل طلاء لسيلوكسان متطاير واحد على الأقل، و

مذيب واحد على الأقل.

يمكن أن تكون الصيغ إما في صورة جل محلول، حيث تتم إذابة المكون الفعال في الجل، أو جل معلق/مشتت، حيث يكون المكون الفعال في صورة دقائقية معلقة ومشتتة في الجل. من الممكن، مع ذلك، إنتاج صيغة حيث يوجد المكون الفعال جزئياً في محلول وجزئياً في صورة جل تعليقي في الوقت ذاته. في هذه الصيغ، يمكن أن يتم اختيار نسبة المكون الفعال الموجود في المعلق (أي، في الصورة الدقائقية) بحرية.

في حالة جلات التعليق، يتم طلاء الجسيمات الصلبة من المكون الفعال بواحد أو أكثر من مركبات السيلوكسان وتشتيتها في الجل، وبالتالي الحصول على صيغة تحت جلدية لها خواص مشابهة لجلات المحلول وفقاً للاختراع الحالي، على سبيل المثال، ثبات البرودة والتغلغل الجلدي الجيد، لكنها توفر مزايا إضافية، أي، ثبات معزز إضافي، أي، ثبات تخزيني، خاصةً الثبات الكيميائي الطبيعي والميكروبي الطبيعي.

تحتوي تركيبة اختراع مفضلة على:

السيليكوكسيب	% 10 - 0.5
الميثانول	% 10 - 0.5
Brij 58	% 25 - 3
Kolliphor P407	% 25 - 3 , على الرغم من أن هذا المكون يمكن أن يكون غير موجود،
PEG 1000	% 25 - 2
Carbopol 980	% 2 - 0,25
محلول NaOH مائي (بتركيز 10 كتلة/ حجم %)	% 5 - % 0,1
مائع سيليكون 0.65	% 25 - 1
St- سيكلو ميثيكون 5 -NF	% 25 - 1
ماء منقى	% 100

تحتوي تركيبة اختراع مفضلة أكثر، والتي تكون عبارة عن جل في صورة محلول، على:

السيليكوكسيب	% 2
الميثانول	% 1

Brij 58	% 7
Kolliphor P407	, % 7
PEG 1000	% 10
Carbopol 980	% 0.5
محلول NaOH مائي (بتركيز 10 كتلة/ حجم %)	% 1
مائع سيليكون 0.65	% 10
ST- سيكلو ميثيكون NF-5	% 5
ماء منقى	. % 100

تحتوي تركيبة مفضلة أكثر، عبارة عن جل في صورة معلق يتضمن المكون الفعال في صورة خاصة، على:

السيليكوكسيب	% 2
الميثانول	% 1
Brij 58	% 5
PEG1000	% 10
Carbopol 980	% 0.5

محلول NaOH 10 %	1 %
سيليكون cSt 0.65	5 %
St- سيكلو ميثيكون NF-5	5 %
ماء منقى	ad 100 % .

يمكن تنوع الكميات المشار إليها هنا في هذا الطلب لكل مكون، على سبيل المثال، بنسبة 20 % ، والأكثر تفضيلاً بنسبة 10 % .

في الصيغ المذكورة أعلاه، يمكن استبدال الميثانول على سبيل المثال، بزيت اللافندر أو زيت اللوز.

في الصيغ المذكورة أعلاه، يمكن استخدام واحد من مائع السيليكون 0.65 cSt وSt- سيكلو ميثيكون NF-5 أو كلاهما، ويفضل استخدام كلاهما.

وفقًا لمتطلبات التطبيق الفعلية، من الممكن تغيير لزوجة الجل من خلال تعديل تركيز عامل تكوين الجل، وكمية عامل الترسيب حسب ما هو مطلوب. ويؤدي تقليل تركيز عامل تكوين الجل بنسبة 0.25 - 0.4 إلى انخفاض اللزوجة.

في النماذج المفضلة للاختراع الحالي، تتم إحاطة جسيمات المكون الفعال، على سبيل المثال، السيليكوكسيب بغلاف من السيلوكسان المتطاير. في هذا الغلاف، لن يكون المكون الفعال، والعوامل القابلة للذوبان والجل قابل للذوبان. وبالتالي، يتم الحفاظ على الشكل المادي للمعلق، حتى بالتلامس المباشر للسيليكوكسيب سيذوب في مادة الإذابة، وتكون الصيغ أكثر ثباتًا عما

هو عليه عند إذابة المركب الفعال.

وبمجرد انتقال الصيغة إلى الجلد، يتبخر غلاف السيلوكسان المتطاير، ويختفي مانع الذوبان، ويتلامس المكون الفعال ويذوب في السواغات، خاصة مواد الإذابة. ويعمل مثل هذا التغير في الشكل المادي للصيغة على تحسين عملية الامتصاص واختراق الجلد. وبالتالي تُظهر هذه الصيغة إطلاق متحكم فيه فضلاً عن امتصاص المكون الفعال المتحكم فيه.

عند فرد الجل المحتوي على سيليكوكسيب جسيمات المغلفة باستخدام مركبات سيلوكسان (أي، معلق جل معلق في مقابل جل المحلول) على الجلد أو سطح آخر بالجسم وزيادة درجة حرارة الصيغة، على سبيل المثال، إلى ما بين 24 و32°م، تتبخر مركبات السيلوكسان المتطايرة. وأثناء تبخر مركبات سيلوكسان المتطايرة، تصبح الصيغة محلولاً (أي تذوب جسيمات سيليكوكسيب) ويتم امتصاص المحلول بواسطة الجلد.

في نموذج مفضل من خلال استخدام سيليكوكسيب كمكون فعال في جل من نوعية المعلق، يتم تكوين أساس الجل من Carbopol 980، ماء، ومحلول NaOH (Carbopol: بوليمر مشترك مكوِّن للجل من نوعية الأكريلات). ويتم توفير المنتول لتعزيز اختراق المكون الفعال بعد تبخير مركبات سيلوكسان ويعمل كذلك كمصدر للعبير. يعمل Brij-58 كمادة مكسبة للقابلية للذوبان ويعمل PEG 1000 كعامل ترطيب. أخيراً فإن عوامل التغليف المستخدمة من سيلوكسان هي SF 0.65 و St-Cyclomethicone 5-NF.

بوجه عام، يمكن تحضير التركيبات بعملية تضم انتفاخ العامل المكوِّن للجل الواحد على الأقل في مذيب واحد على الأقل، وإن كان ذلك مطلوباً، المعادلة بعامل الترسيب الواحد على الأقل حتى الرقم الهيدروجيني 5.5-7.5، أو إنتاج أساس جل بخلاف ذلك،

تدفئة المادة الواحدة على الأقل المكسبة للقابلية للذوبان إلى حوالي 50° م وإذابة عامل الترطيب الواحد على الأقل والمركب الواحد على الأقل الذي يمكنه تعزيز اختراق المكون الفعال بها، ومن ثم تكوين صهارة، تقليب الصهارة حتى يتكون الجل،

وفي حالة وجود أكثر من واحد، يتم خلط عوامل التغليف من السيلوكسان معاً،

ويتم تشتيت المركب الانتقائي المثبِّط لـ COX-2، الذي يكون اختيارياً في صورة ميكرونية في عامل التغليف من السيلوكسان الواحد على الأقل ويتم إكسابه التجانس، اختيارياً بواسطة طاحونة غرويات، ومن ثم يتم تكوين معلق، و

يتم تقليب المعلق لتكوين الجل ويتم إكسابه التجانس، اختيارياً بواسطة طاحونة،

حيث تضم العملية تبادل المركب الواحد على الأقل القادر على تعزيز اختراق المكون الفعال والمركب الانتقائي المثبِّط لـ COX-2 في خطوات العملية المبينة أعلاه.

في نموذج مفضل، تكون طريقة تصنيع صيغة المعلق كما يلي :

(1) يتاح لـ Carbopol 980 الانتفاخ في الماء وتتم معادلته بمحلول NaOH حتى الرقم الهيدروجيني 5.5-7.5، ومن ثم يتم تكوين جل.

(2) تتم تدفئة Brij-58 إلى حوالي 40-50° م وتتم إذابة PEG-1000 والمنتول في خليطهما، ومن ثم يتم تكوين صهارة.

(3) يتم تقليب الصهارة ببطء لتكوين الجل.

(4) تتم إذابة مكوني السيلوكسان تبادلياً (أي يتم خالطهما).

(5) يتم تشتيت سيليكوكسيب مسحوق إلى حجم ميكروني في خليط من مركبات سيلوكسان ويتم إكسابه التجانس، بشكل مفضل باستخدام طاحونة غرويات.

(6) يتم تقليب معلق المكون الفعال في مركبات سيلوكسان لتكوين الجل ويتم إكسابه التجانس، بشكل مفضل بواسطة طاحونة غرويات.

ووفقاً لنموذج مفضل آخر، يتم إجراء طريقة تحضير صيغة معلق كما يلي. بعد تحضير جل بانتفاخ العامل المكوّن للجل وإضافة عامل الترسيب، يتم خلط العامل المكسب للقابلية للذوبان أو مكونات النظام المكسب للقابلية للذوبان وعامل الترطيب بأساس الجل لتكوين خليط أول. ويتم خلط مكونات سيلوكسان المتطايرة والمنتولبشكل منفصل ويتم تعليق المكون الفعال، بشكل مفضل سيليكوكسيب، في الخليط الذي يتم الحصول عليه على هذا النحو، لتكوين معلق. أخيراً تتم إضافة المعلق إلى الخليط الأول ويتم إكسابه التجانس.

في حالة تركيبات جل المحاليل، يكون المكون الفعال في حالة مذابة في الجل، حيث يحتوي على العوامل المكسبة للقابلية للذوبان. ولا توجد جسيمات من المكون الفعال. ومع ذلك، في أحد النماذج، يتم تغليف المنتول (والذي يستخدم كمعزِّز اختراق للمكون الفعال، على سبيل

المثال، سيليكوكسيب) باستخدام مركبات سيلوكسان. وبغض النظر عما سبق، من الممكن إنتاج صيغة يكون فيها المكون الفعال في حالة مذابة جزئياً وموجوداً كجسيمات جزئياً.

ويتم إنتاج تركيبات الجل من نوعية المحلول بطريقة مماثلة بشكل أساسي لإنتاج تركيبات الجل من نوعية المعلق مع بضعة تعديلات. تتم إذابة المكون الفعال، على سبيل المثال سيليكوكسيب في خليط العامل المكسب للقابلية للذوبان-عامل الترطيب مسخَّناً إلى حوالي 50° م. ويتم تشتيت مكون السيلوكسان ومكون تعزيز الاختراق، على سبيل المثال المنتول في أساس الجل المحضر وفقاً للطريقة المبينة أعلاه ويتم إكسابهما التجانس، على سبيل المثال، باستخدام طاحونة غرويات. أخيراً، يتم تقليب محلول المكون الفعال في خليط العامل المكسب للقابلية للذوبان وعامل الترطيب لتكوين أساس الجل ويتم إكسابهما التجانس، على سبيل المثال باستخدام طاحونة غرويات.

في طريقة تحضير بديلة لطريقة المعالجة التي يتم الكشف عنها أعلاه، بدلاً من تشتيت العامل الفعال في مركبات سيلوكسان، يتم تشتيت المنتول المستخدم كمعزِّز للاختراق في مركبات سيلوكسان، وتتم إذابة المركب الفعال في العوامل المكسبة للقابلية للذوبان.

في طريقة تحضير بديلة أخرى، يتم تشتيت العامل المكوِّن للجل في الماء ويتاح له الانتفاخ. تتم إذابة عامل الترسيب في مذيب مناسب، يفضل في الماء وتتم معادلة الجل المنتفخ. يتم صهر العوامل المكسبة للقابلية للذوبان Brij-58، Kolliphor P-407 وPEG-1000 معاً عند حوالي 40° م. بعد ذلك تتم إذابة المكون الفعال، على سبيل المثال، سيليكوكسيب وإن وُجِد، العامل المعزِّز للاختراق، على سبيل المثال، المنتول في الصهارة المركبة. يتم خلط مكون سيلوكسان في

الكتلة التي يتم الحصول عليها بهذه الطريقة والتي تشتمل على عوامل مكسبة للقابلية للذوبان والمكون الفعال ويتم إكسابهما التجانس. أخيراً، يتم ببطء خلط الجل المتعادل وخليط العوامل المكسبة للقابلية للذوبان، المكون الفعال ومكون سيلوكسان ويتم إكسابها التجانس.

ويمكن بشكل بديل إنتاج الصيغ من خلال التصنيع المباشر باستخدام نظام تصنيع مقنَّن مغلق.

ويمكن إعطاء الصيغ الواردة في الاختراع باستخدام لطخة. ومع ذلك، بشكل مفضل، لا يتم استخدام لطخة.

بشكل مفضل تؤدي الصيغة الواردة في الاختراع إلى تفادي استخدام مركبات الكحول الأعلى وإستراتها، على سبيل المثال، مركبات الكحول الأعلى الأليفاتية المشبعة أو غير المشبعة التي بها 8 إلى 22 ذرة كربون.

يتم تقييم نفاذية الأغشية بواسطة خلية Hanson ثابتة بسطح غشائي مغلق، ويكون الطور المستقبِل عبارة عن محلول منظِّم مائي، حيث يتم فصل العينة على الغشاء. يتم إعطاء النتائج على أساس الكمية التراكمية من المكون الفعال والتي تنفذ من الغشاء على مدى فترة الاختبار التي تستمر 6 ساعات، ويتم التعبير عنها بواسطة ميكرو جرام/ سنتيمتر مربع. كان الغشاء المستخدم في الاختبار الاختراقي عبارة عن غشاء إستر مخلوط بمادة سليولوزية وكان الطور المستقبل عبارة عن محلول منظِّم من الفوسفات.

الأمثلة

تم إنتاج مستحضرات مرجعية وفقًا للطريقة المكتشف عنها في البراءة الدولية رقم WO2009007764 (2009007764) من خلال تغليف جسيمات المكون الفعال بسيلوكسان متطاير.

المثال رقم 1

صيغة الجل حيث يكون المكون الفعال في حالة مذابة (جل من النوع المحلول)

السيليكوكسيب	% 2	مكون فعال
الميثانول	% 0.66	محسن اختراق
Brij-58	% 7	مادة إذابة
Kolliphor P407	% 7	مادة إذابة
PEG1000	% 10	عامل ترطيب
Carbopol980	% 0.5	عامل تكوين جل
محلول NaOH % 10	% 1	عامل ترسيب
سيليكون 0.65 cSt	% 5	مادة إضافة سيلوكسان
ماء منقى	% 100 ad	قاعدة، مذيب

الخصائص:

جل أبيض باتساق فائق برائحة الميثانول ونفاذية غشاء (6 ساعات) لـ 1398 ميكرو جرام/ سم مربع.

التقييم:

يكون الجل المحتوي على المكون الفعال في شكل مذاب. يمكن بسهولة صناعته في النطاق الصناعي. نفاذية الغشاء جيدة، وكذلك خصائص الاتساق والمذاق.

تم جعل المكون الفعال في حجم الميكرون باستخدام أداة الطحن Fritsch Pulverisette 14. ولا توجد بلورة. وتكون التركيبة النتيجة لها اتساق فائق وقابلية استخدام عالية. كما أن اختراق الغشاء يكون لحظيًا في المعمل.

يوفر المثال رقم 2 صيغة جل في صورة معلق من المكون الفعال الذي تم تحضيره بواسطة عملية موصوفة أعلاه.

المثال رقم 2

صيغة جل حيث يكون المكون الفعال في حالة صلبة (جل في صورة معلق)

السيليكوكسيب	2 %	مكون فعال
الميثانول	1 %	محسن اختراق
Brij 58	5 %	مادة إذابة
PEG1000	10 %	عامل ترطيب

Carbopol 980	% 0.5	عامل تكوين جل	
محلول NaOH 10 %	% 1	عامل ترسيب	
مائع سيليكون 0.65 cSt	% 5	عامل تغليف بالسيلوكسان	
ST-سيكلو ميثيكون 5-NF	% 5	عامل تغليف بالسيلوكسان	
ماء منقى	% 100 ad	قاعدة، مذيب	

الخصائص:

جل أبيض باتساق فائق برائحة الميثانول ونفاذية غشاء (تراكمية، 6 ساعات) لـ 478 ميكرو جرام/ سم مربع.

التقييم:

يكون الجل المحتوي على المكون الفعال في شكل معلق. يمكن بسهولة صناعته في النطاق الصناعي. نفاذية الغشاء فورية، وخصائص الاتساق والمذاق ممتازة.

الأمثلة المقارنة رقم 1 و2 عبارة عن تجارب بالجل، والتي يتم إجراؤها على نحو قريب للطريقة المتخذة في البراءة الدولية رقم WO2009007764 (2009007764) والبراءة الدولية رقم WO2010089617 (2010089617).

المثال المقارن 1

التركيبة:

السيليكوكسيب	3 %	مكون فعال
Carbopol 980	0.5 %	عامل تكوين جل
محلول NaOH 10 (الوزن/ الحجم)	% 1 %	عامل ترسيب
سيليكون 0.65 cSt	3.3 %	مادة تغليف بالسيلوكسان
سيليكون 100 cSt	10 %	مادة تغليف بالسيلوكسان
ماء منقى	100 ad %	قاعدة، مذيب

الخصائص:

جل قابل للانتشار بسهولة، عديم الرائحة غير لصق، بنفاذية متراكمة (6 ساعات) لـ 3.1 ميكرو جرام/ سم مربع.

التقييم:

جل عادي ثابت، يمكن تصنيعه بسهولة. على الرغم من سهولة استخدامه واتساقه الجيد، إلا أن نفاذيته للجلد ضعيفة.

المثال المقارن رقم 2

السيليكوكسيب	3 %	مكون فعال
Carbopol 980	0.5 %	عامل تكوين جل

محلول NaOH 10 (الوزن/ الحجم)	% 1 %	عامل ترسيب
سيليكون 0.65 cSt	10 %	مادة تغليف بالسيلوكسان
سيليكون 100 cSt	1 %	مادة تغليف بالسيلوكسان
ماء منقى	100 % ad	قاعدة، مذيب

الخصائص:

جل قابل للانتشار بسهولة، عديم الرائحة غير لصق، بنفاذية متراكمة (6 ساعات) لـ 4.8 ميكرو جرام/ سم مربع.

التقييم:

جل عادي ثابت، يمكن تصنيعه بسهولة. على الرغم من سهولة استخدامه واتساقه الجيد، إلا أن نفاذيته للجلد ضعيفة.

نتائج التجارب أعلاه:

يمكن زيادة نفاذية المكون الفعال إلى حد ما من خلال تغيير كميات مكونات السيلوكسان، لكن لا يمكن تحقيق المعدل المطلوب.

يتخذ المثال المقارن رقم 3 طريقة لتحسين اختراق السيليكوكسيب باستخدام الميثانول بجانب مواد إذابة مختلفة. تم اكتشاف أن خليط السيليكوكسيب والميثانول يذوب في مواد الإذابة المختبرة (ويوفر المثال المقارن رقم 3 النموذج باستخدام Tween 60)، لكن تلك المواد التي لها

قيمة HLB عالية هي فقط التي يمكن أن تحافظ عليه في الطور المائي. لم يتم اكتشاف أي مواد إذابة مناسبة لتكوين مستحلب بمفرده في هذه التجارب، حيث أن المكون الفعال يبدأ في التبلور بشكل فوري. باستخدام مصرف معقد (مواد إذابة بـ HLB عالي + منخفض)، يمكن تكوين مستحلب يتبلور بعد عدة ساعات. ويكون المحلول ثابت على المدى القصير (24 ساعة) فقط.

المثال المقارن رقم 3

التركيبة:

السيليكوكسيب	3 %	مكون فعال
الميثانول	3 %	معطر, محسن اختراق
Tween 60	12 %	مادة إذابة
الإيثانول	10 %	مادة إذابة
Carbopol980	0.5 %	عامل تكوين جل
محلول NaOH 10 %	1 %	عامل ترسيب
سيليكون 0.65 cSt	5 %	مكون السيلوكسان
ماء منقى	100 ad %	قاعدة، مذيب

الخصائص:

جل مصفر، شبيه بالعسل، لزج، لصق بنفاذية غشاء (6 ساعات) لـ 2341 ميكرو جرام/ سم مربع.

التقييم:

يمكن تصنيع هذه التركيبة بسهولة. وتكون النفاذية في المعمل فائقة. ومع ذلك، فإن الحالة المادية، والاتساق وقابلية استخدام الجل ضعيفة.

استنادً إلى التركيبة المذكورة أعلاه في المثال المقارن رقم 3، تم تحضير تركيبات مشابهة أيضًا من خلال تغيير كمية المكون الفعال بنسبة تتراوح من 3 إلى 6 %، وكمية الميثانول بنسبة تتراوح من من 1 إلى 2 %، وكمية Tween 60 بنسبة تتراوح من 12 إلى 24 %، مع استخدام 1 % Carbopol في كل مرة للحصول على اتساق جل مناسب.

وتزيد نفاذية الغشاء بزيادة محتوى المكون الفعال لكن ليس بشكل متناسب. وتعمل زيادة لزوجة الجل إلى تقليل نفاذية الغشاء إلى حد كبير.

في التركيبة الخاصة بالمثال المقارن رقم 3، وفي تلك الأمثلة المستندة عليها، تمت ملاحظة حدوث التبلور بعد 3 - 4 أيام من التخزين.

يمكن تكرار الأمثلة السابقة بنجاح مشابه من خلال استبدال المكونات الموصوفة بشكل عام أو بشكل خاص و/ أو ظروف التفاعل لهذا الاختراع بالنسبة لتلك المواد المستخدامة في الأمثلة السابقة.

بدون تفصيل إضافي، من المؤكد أنه يمكن للشخص الماهر في المجال، استخدام الوصف السابق،

للوصول إلى الاختراع الحالي بأقصى أبعاده. ولذلك تم تضمين النماذج المحددة المفضلة السابقة، كنماذج توضيحية فحسب، وليست كنماذج مقيدة لباقي الكشف بأي صورة من الصور أياً كانت.

بالنسبة للوصف السابق، يمكن للشخص الماهر في المجال أن يحقق الخصائص الأساسية لهذا الاختراع، وبدون الخروج عن روح الاختراع ونطاقه، ويمكن القيام بتغييرات وتعديلات متنوعة للاختراع لتهيئته لاستخدامات وظروف مختلفة.

تم إدراج الاختراعات الخاصة بكافة التطبيقات والبراءات والمنشورات الواردة هنا في هذا الطلب بالكامل كمرجع هنا في هذا الطلب للكشف عن المواد المذكورة هنا في هذا الطلب فيما يتعلق بالتطبيقات والبراءات والمنشورات المذكورة.

عناصر الحماية

1. تركيبة هلام تشتمل على:

مركب مثبط انتقائي COX-2,

مادة مساعدة على الذوبان واحدة على الأقل,

عامل ترطيب واحد على الأقل,

عامل تكوين هلام واحد على الأقل,

عامل ترسيب واحد على الأقل,

عامل سيلوكسان متطاير واحد على الأقل,

ومذيب واحد على الأقل.

2. تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 1, تشتمل علاوة على ذلك على مركب معزز للنفاذ.

3. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 1, تمتاز بأن مثبط COX-2 انتقائي يوجد في التركيبة في صورة مادة صلبة دقائقية.

4. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 1, تمتاز بإذابة مثبط COX-2 انتقائي في التركيبة.

5. تركيبة صيدلانية, تشتمل على:

مثبط COX-2 انتقائي, يشكل مجموعة من جسيمات صلبة;

مادة مساعدة على الذوبان واحدة على الأقل;

عامل ترطيب;

عامل تكوين هلام;

مذيب يشتمل على الماء; و

عامل سيلوكسان متطاير واحد على الأقل يغلف مثبط COX-2 انتقائي,

حيث يتم تشتيت الجسيمات الصلبة في التركيبة, و

حيث تشتمل التركيبة على هلام معلق.

6. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على إيثر بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل.

7. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل إيثر بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل على حوالي 5-10% من التركيبة.

8. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 6, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول.

9. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 8, حيث يشتمل بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول على حوالي 5-10% من التركيبة.

10. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على واحد على الأقل من إيثر بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل, بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول, بولي جليكول إيثيلين 1000, بولي أوكس إيثيلين (20) سوربيتان مونو ستيارات, Span 60, ومستحلب 10.

11. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على مشتق بولي جليكول إيثيلين يشتمل على من 2 إلى 25 مجموعة أوكس إيثيلين.

12. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث تتراوح قيمة HLB لمادة مساعدة على

الذوبان بين 14 و20.

13. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على إيثر بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل وبولي جليكول إيثيلين 1000.

14. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل عامل ترطيب على بولي جليكول إيثيلين.

15. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل عامل تكوين الهلام على حمض بروب-2-نويك إستر مبلمر.

16. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل حمض بروب-2نويك إستر مبلمر على حوالي 0.3-1% من التركيبة.

17. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل عامل سيلوكسان متطاير على واحد على الأقل من هكسا ميثيل داي سيلوكسان وديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان.

18. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 17, حيث يشتمل هكسا ميثيل داي سيلوكسان على حوالي 8-15% من التركيبة.

19. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 17, حيث يشتمل ديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان على حوالي 4-10% من التركيبة.

20. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل مثبط COX-2 انتقائي على سيليكوكسيب.

21. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يشتمل مثبط COX-2 انتقائي على حوالي 0.5-10% من التركيبة.

22. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, تشتمل علاوة على ذلك على عامل ترسيب.

23. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 22, حيث يشتمل عامل الترسيب على NaOH.

24. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 22, حيث يشتمل عامل الترسيب على حوالي 0.5-1.2% من التركيبة.

25. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, تشتمل علاوة على ذلك على عامل تحسين النفاذ.

26. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, حيث يتألف المذيب على نحو أساسي من مذيب مائي.

27. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5, تشتمل على

سيليكوكسيب بكمية تبلغ 2%;

مينتول بكمية تبلغ 1%;

بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر بكمية تبلغ 5%;

بولي جليكول إيثيلين 1000 بكمية تبلغ 10%;

حمض بروب-2-نويك إستر مبلمر بكمية تبلغ 0.5%;

محلول 10% NaOH بكمية تبلغ 1%

هكسا ميثيل داي سيلوكسان بكمية تبلغ 5%;

ديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان بكمية تبلغ 5%; و

ماء نقي.

28. تركيبة صيدلانية, تشتمل على:

مثبط COX-2 انتقائي;

مادة مساعدة على الذوبان واحدة على الأقل;

عامل ترطيب;

عامل تكوين هلام;

مذيب يشتمل على الماء; و

عامل سيلوكسان متطاير واحد على الأقل,

حيث تشتمل التركيبة على هلام محلول.

29. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر.

30. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر على حوالي 5-10% من التركيبة.

31. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 29, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول.

32. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 31, حيث يشتمل بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول على حوالي 5-10% من التركيبة.

33. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على واحد على الأقل من بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر, بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول, بولي جليكول إيثيلين

1000, بولي أوكس إيثيلين (20) سوربيتان مونو ستيارات, Span 60, أو مستحلب .10

34. تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, تمتاز بأن قيمة HLB لمادة مساعدة على الذوبان تتراوح بين 14 و20.

35. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر وبولي جليكول إيثيلين 1000.

36. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث تشتمل مادة مساعدة على الذوبان على بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر, بولي جليكول إيثيلين 1000, وبولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول.

37. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل عامل ترطيب على بولي جليكول إيثيلين.

38. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل عامل تكوين الهلام على حمض بروب-2-نويك إستر مبلمر.

39. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل حمض بروب-2-نويك إستر على حوالي 0.3-1% من التركيبة.

40. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل عامل سيلوكسان متطاير على هكسا ميثيل داي سيلوكسان واحد على الأقل وديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان.

41. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 40, حيث يشتمل هكسا ميثيل داي سيلوكسان على حوالي 8-15% من التركيبة.

42. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 40, حيث يشتمل ديكا ميثيل سيكلو بنتا سيلوكسان على حوالي 4-10% من التركيبة.

43. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل مثبط COX-2 انتقائي على سيليكسوسيب.

44. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يشتمل مثبط COX-2 انتقائي على حوالي 0.5-10% من التركيبة.

45. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, تشتمل علاوة على ذلك على عامل ترسيب.

46. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 45, حيث يشتمل عامل الترسيب على NaOH.

47. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 45, حيث يشتمل عامل الترسيب على حوالي 0.5-1.2% من التركيبة.

48. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, تشتمل علاوة على ذلك على عامل محسن للنفاذ.

49. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, حيث يتألف المذيب على نحو أساسي من مذيب مائي.

50. التركيبة طبقاً لعنصر الحماية 28, تشتمل على

سيليكوكسيب بكمية تبلغ 2%;

مينتول بكمية تبلغ 0.66%;

بولي جليكول إيثيلين هكساديسيل إيثر بكمية تبلغ 7%;

بولي (جليكول إيثيلين)-معيق-بولي (بروبيلين جليكول)-معيق-بولي (إيثيلين) جليكول

بكيمة 7%;

بولي جليكول إيثيلين 1000 بكمية تبلغ 10%;

حمض بروب-2-نويك إستر مبلمر بكمية تبلغ 0.5%;

محلول 10% NaOH بكمية تبلغ 1%

هكسا ميثيل داي سيلوكسان بكمية تبلغ 5%; و

الماء المنقى.

MA 37880A1

ROYAUME DU MAROC
****
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
****

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37880	Date de dépôt : 31/07/2013 Date d'entrée en phase nationale : 27/02/2015 Date de priorité: 31/07/2012 US
Déposant : EGIS GYÓGYSZERGYÁR ZRT.	
Intitulé de l'invention : FORMULATION TRANSDERMIQUE CONTENANT DES INHIBITEURS DE COX	

Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les documents cités par l'examinateur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales
- ☒ Cadre 1 : Base du présent rapport
- ☐ Cadre 2 : Priorité
- ☐ Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité
- ☒ Cadre 4 : Remarques de clarté
- ☒ Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- ☐ Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée
- ☐ Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

Examinateur: TELLAA REDOUANE	**Date d'établissement du rapport** : 08/02/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
  1 - 30
- Revendications
  50
- Planches de dessin
  Aucune

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/415, 47/32, 9/00
CPC : A61K31/635; A61K47/10; A61K47/32; A61K9/0014; A61K9/06

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit, PUBCHEM, PUBMED

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N°des revendications visées
Y	US2005096371 ; KRISHNAN ANANDI et al ; 05/05/2005	1 - 50
Y	WO2011149645 **;** NUVO RES INC et al **;** 01/12/2011	1 - 50
A	WO03035080 **;** RANBAXY LAB LTD et al **;** 01/05/2003	1 - 50
Y	WO2010089617 ; GYOGYSZERGYAR NYILVANOSAN**;** 12/08/2010	1 - 50

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« **X** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« **Y** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« **A** » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« **P** » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« **E** » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté.

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de clarté

a- Bien que les revendications 1, 5 et 28 aient été rédigées en tant que revendications indépendantes distinctes, elles semblent avoir le même objet et ne différer les unes des autres que par la définition de l'objet pour lequel la protection est demandée et/ou par la terminologie utilisée pour définir les caractéristiques de cet objet. Par conséquent, ces revendications manquent de concision.

b- Les revendications 5 et 28 semblent manquer une caractéristique essentielle: 'agent de précipitation', qui est nécessaire pour obtenir la formulation de gel (p 7, lignes 18-30). Cependant, il faut noter que ce terme n'est pas clair et il doit être défini comme " ajusteur de pH, ou hydroxyde de sodium, pour parvenir à un pH de 5,5 à 7,5". Dans le cas où cette fonction essentielle a été introduite dans les revendications 5 et 28, alors elles devraient être reformulées comme revendications dépendantes de la revendication 1.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 50 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 - 50	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 – 50 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : US2005096371.
D2 : WO2011149645.
D3 : WO03035080.
D4 : WO2010089617

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit des compositions topiques pour l'administration de médicaments (par [0003]), par exemple un gel comprenant un inhibiteur sélectif de COX-2, à savoir le valdécoxib, un activateur de pénétration, par exemple l'éthanol, un agent de solubilisation (par [0052]) et un agent améliorant la pénétration: le N-méthyl-2-pyrrolidone ; un agent mouillant: le propylène glycol ; un agent de précipitation: la triéthanolamine ; agent de formation de gel: le carbopol 980 et un solvant: l'eau (exemple 1). Cependant, la composition de D1 ne comprend pas un agent de siloxane volatile.

Le document D2 décrit une formulation topique d'inhibiteur de cox-2, la combinaison spécifique des composants des revendications 1, 5 et 28 ne sont pas divulgués, cependant, la liste des

composants adaptés pour cette formulation comprend: les silicones volatiles [0131], solubilisants et des agents mouillants (par [0113]-[0122] et [0130]-[0133]), les agents de formation de gel (par [0103]), des agents de précipitation (par [0136]) et des solvants tels que l'eau.

Le document D3 divulgue des compositions topiques d'inhibiteurs de COX-2 (p.1), similaire à D1, mais avec des particules solides micronisées, par exemple le célécoxib (tableau 1-5).

Le document D4 cité par le déposant ne concerne pas les inhibiteurs COX-2 et ne comprend pas un agent mouillant ou humectant.

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition telle que revendiquée dans la présente demande, Par conséquent l'objet des revendications 1 - 50 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche a pour objet une composition pharmaceutique topique hydroalcoolique renfermant une quantité thérapeutiquement efficace d'un agent thérapeutique contenant un ou plusieurs inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 par l'addition d'un agent siloxane volatil.

L'effet technique de ce composé sur le gel n'est pas clair dans la présente demande ainsi que les exemples comparatifs comprennent ce composé.

Le problème technique que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un gel alternatif inhibiteur de la COX-2.

La solution est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :
En vue de la combinaison de D1 avec D4 qui divulgue l'utilisation du siloxane volatil et dont l'enseignement est très général et ne se limite pas à un type spécifique de médicament, ou D2, où il est utilisé pour une composition de gel inhibiteurs de la COX-2 pour résoudre le problème posé l'objet de la revendication 1 ne peut pas être considéré inventive. La même argumentation s'applique également aux revendications indépendantes 5 et 28 qui ont la même caractéristique distinctive.
Les revendications dépendantes ne contiennent pas de caractéristiques supplémentaires qui satisfassent aux exigences d'activité inventive.

Par conséquent l'objet des revendications 1 – 50 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.