



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37951 B2**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/40; A61K 9/24;
A61K 9/22; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **37951**
- (22) Date de Dépôt : **30.08.2013**
- (30) Données de Priorité : **31.08.2012 KR 10-2012-0096477**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2013/007838 30.08.2013**
- (71) Demandeur(s) : **HANMI PHARM. CO., LTD., 214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Yong Il ; CHO, Jung Hyun ; CHOI, Jun Young ; CHOI, Young Keun ; PARK, Jae Hyun ; WOO, Jong Soo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORMULATION DE COMPRIMÉ COMPOSITE BICOUCHE COMPRENANT DE L'ATORVASTATINE, DE L'IRBESARTANE ET DU CARBONATE DE MAGNÉSIUM**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une formulation de comprimé composite bicouche comprenant (a) une première couche comportant de l'irbesartane ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et (b) une seconde couche comportant de l'atorvastatine ou son sel pharmaceutiquement acceptable et du carbonate de magnésium (M

المخلص

تم الافصاح عن تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة الذي يحتوي على (أ) طبقة أولى تتألف من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛ و(ب) طبقة ثانية تتألف من أتورفاستاتين أو المقبول صيدلياً منه وكربونات المغنيسيوم ($MgCO_3$) بمعدل وزني يبلغ 1:4 إلى 1:5، وتم الافصاح أيضاً عن طريقة لتحضيره. أظهرت تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة معدلات ذوبان وتوافر حيوي ممتاز، كما وأظهرت فائدتها العلاجية في علاج ارتفاع ضغط الدم وفرط كوليسترول الدم.

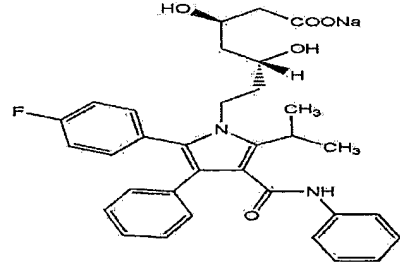
تركيبية القرص المركب ثنائي الطبقة الذي يحتوي على أتورفاستاتين وإربيسارتان وكربونات المغنيسيوم

المجال التقني للاختراع

يرتبط الاختراع الحالي بتركيبية القرص المركب ثنائي الطبقة الذي يحتوي على أتورفاستاتين وإربيسارتان وكربونات المغنيسيوم والذي يكون مطور من جانب التوافر الحيوي ومعدل الذوبان.

الخلفية التقنية للاختراع

يعتبر الأتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه مثبطاً مختزلاً (HMG-CoA) انتقائي و تنافسي. وعلى وجه الخصوص، يعمل أتورفاستاتين كالسيوم الذي يتم تمثيله في الصيغة أدناه (1) (اسم العنصر القياسي: كالسيوم (ر-، *، ر*)) -2-(4-فلورو فينيل)-بيتا، غاما- ثنائي هيدروكسي-5-1-ميثيل ايثيل)-3-فينيل-4-(فينيل أمينو) كربونيل)-1-هيدروجين - بيرول-1- هبتانوات (2:1))، على تخفيض مستوى كولسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة في الدم، حيث يعمل كعامل مخفض للشحوم والذي يكون ذات فائدة في علاج مرض اختلال مستوى الدهون البروتينية. وإضافة إلى ذلك، يعرف أتورفاستاتين كالسيوم بأنه يقلل من عدد الوفيات التي تسببها أمراض الأوعية القلبية وتقلل من فرصة الإصابة بسكتة لدى الأشخاص المهددون.



بعد إربيسارتان من ضادات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 القوية والتي تعمل على حجب تفاعل الأنجيوتنسين 2، العامل المسبب لتضييق الأوعية، مع مستقبلات أنجيوتنسين 2 (AT₁) من أجل خفض ضغط الدم. يقوم الإربيسارتان بتنشيط مستقبلات (AT₁) بشكل انتقائي، دون أن يمنع ارتباط أنجيوتنسين 2 مع مستقبلات (AT₁) وبالتالي الحد من نمو الخلية البطاني، وتضييق الأوعية وإعادة توليد الأنسجة مع الحفاظ على نشاط توسيع الاوعية.

يفصح طلب البراءة الدولي رقم WO 03/011283 عن تركيبية مركبة تحتوي على أتورفاستاتين كالسيوم وأملوديبين بيسايلايت حيث يتم استخدام العامل القلوي الذي يكون الرقم الهيدروجيني 5 أو أعلى منه كمثبت لأتورفاستاتين كالسيوم. يتم توظيف كربونات الكالسيوم وفوسفات ثنائي الكالسيوم

أو فوسفات ثلاثي الكالسيوم كعامل قلوي. يتم استخدام أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه و كربونات الكالسيوم بمعدل حوالي 1:1 إلى 1:4 (و/و). ووفقاً للطريقة المذكورة أعلاه، يضمن العامل القلوي توازن مطور لأتورفاستاتين. مع مراعاة الجانب المختبري والجانب السريري، يتطلب استخدام العامل القلوي جرعة أكبر من أتورفاستاتين من أجل الحصول على التأثير العلاجي المرغوب به.

يصف طلب البراءة الكوري المفتوح رقم 2011-123020 تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة الذي يحتوي على طبقة أولى تتألف من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه وطبقة ثانية تتألف من مثبط مختزل (HMG-CoA) وعامل قلوي، كما ويفصح الطلب عن عامل قلوي يحسن من ثبات المثبط المختزل (HMG-CoA) و CaCO_3 و MgCO_3 أو يمكن توظيف الخليط منه كعامل قلوي.

بالرغم من أن تلك العوامل القلوية تعرف بأنها توازن المثبط المختزل (HMG-CoA) بما في ذلك، أتورفاستاتين، إلا أنها تحتاج لبحث مكثف لتحسين معدل الذوبان أو التوافر الحيوي للمثبط المختزل (HMG-CoA) من خلال العوامل القلوية.

اجتهد المخترعون الحاليون لتحسين معدل الذوبان والتوافر الحيوي للتركيبية المركبة التي تحتوي على إربيسارتان وأتورفاستاتين؛ ووجدوا أنه ينجم عن التواجد المشترك لكربونات المغنيسيوم بمعدل وزني معين مع أتورفاستاتين في طبقة ما تأثير ممتاز على تحسين ذائبية العقار واستقبال الجسم له وعليه تمكنوا من تحقيق الاختراع الحالي.

الكشف عن الاختراع

ونتيجة لما سبق، إحدى أهداف الاختراع الحالي يكمن في توفير تركيبية مركبة صيدلية تحتوي على إربيسارتان وأتورفاستاتين اللذان يظهران توافراً حيوي ممتازاً ومعدل ذوبان مثالي.

ومن الأهداف الأخرى للاختراع الحالي، توفير طريقة لتحضير التركيبية الصيدلانية.

ووفقاً لإحدى جوانب الاختراع الحالي، هنالك تركيبية قرص مركب ثنائي الطبقة تتألف من:

- أ. طبقة أولى تتألف من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛ و
- ب. طبقة ثانية تتألف من أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه و كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5.

ووفقاً لإحدى جوانب الاختراع هنالك طريقة لتحضير تركيبية القرص المركب ثنائي الطبقة التي تتضمن ما يلي:

1. تكوين حبيبات تحتوي على إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛
2. تكوين حبيبات تحتوي على أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه، و كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5؛ و

3. ضغط حبيبات الإربيسارتان التي تم تكوينها في الخطوة 1 وحبيبات الأتورفاستاتين التي تم تكوينها في الخطوة 2 إلى قرص ثنائي الطبقة.

وصف موجز للرسومات

سيتم توضيح ما ذكر أعلاه والأهداف الأخرى وخصائص الاختراع الحالي من الوصف التالي للاختراع عندما يتم شرحها مع الرسومات المرفقة التي تبين على التوالي ما يلي:

الشكل 1: مقارنة بين ذاتية أقراص إربيسارتان – أتورفاستاتين ثنائية الطبقة التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة 1 إلى 3 والمنتج المتوفر تجارياً (أقراص لبيبتور).

الشكل 2: مقارنة العشر دقائق لمعدل الذوبان لأتورفاستاتين بين أقراص إربيسارتان – أتورفاستاتين ثنائية الطبقة التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة 1 إلى 3 والمنتج المتوفر تجارياً (أقراص لبيبتور).

الشكل 3: مقارنة لمستوى وزمن أتورفاستاتين في الدم بين أقراص إربيسارتان – أتورفاستاتين ثنائية الطبقة التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة 1 إلى 3 والمنتج المتوفر تجارياً (أقراص لبيبتور).

وصف مفصل للاختراع

يوفر الاختراع الحالي تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة التي تحتوي على:

أ. طبقة أولى تتألف من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛ و
ب. طبقة ثانية تتألف أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه و كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5.

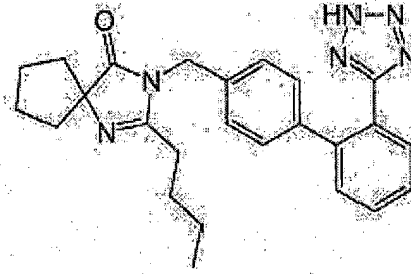
سيتم توفير وصف مفصل لخصائص وأنواع المكونات المستخدمة في تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة للاختراع الحالي أدناه.

(1) الطبقة الأولى

تتألف الطبقة الأولى لتركيبية القرص المركب ثنائي الطبقة وفقاً للاختراع الحالي من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه.

إربيسارتان (اسم العنصر القياسي: 2- بيوتيل -3-((4-2) هيدروجين-1.2.3.4- تينرازول-5- (يل) فينيل) -1.3- ديازاسبيرو (4.4) نون-1-اين-4-واحد) هو عبارة عن ضادة مستقبلات الأنجيوتنسين 2 طويل الأمد ذات النوعية العالية مع مستقبل الأنجيوستين. يعمل الإربيسارتان على حجب نشاطات الأنجيوستين بما في ذلك تضيق الأوعية وإطلاق ألدوستيرون

وإعادة امتصاص الماء والصوديوم ولذلك يكون الإربيسارتان قابل للاستخدام في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية مثل ارتفاع ضغط الدم، وفشل القلب وغير ذلك. يكون تركيب الإربيسارتان كما هو موضح في الصيغة (2) أدناه وكما هو مفصّل عنه في البراءة الأمريكية رقم 5.270.17.



يمكن في الاختراع الحالي استخدام أي من الأملاح المقبولة صيدلياً من الإربيسارتان شرط أن تكون متوفرة بسهولة لأولئك ذوي المهارات في التقنية بما في ذلك؛ الهيدروكلوريدات وأملاح الصوديوم وأملاح البوتاسيوم وأملاح المغنيسيوم وأملاح الأمونيوم.

في الطبقة الأولى وفقاً للاختراع الحالي يمكن أن يتم إضافة الإربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه إلى كمية تتراوح من 20 إلى 80% معدل وزني، مع كمية علاجية فعالة تتراوح من 8 إلى 600 مغ ويفضل أكثر أن تكون من 100 إلى 200 مغ في كل وحدة من أشكال التركيبة، دون أن تكون محصورة بها.

وإضافة إلى ذلك، تحتوي الطبقة الأولى على مادة مضافة مقبولة صيدلياً. يمكن اختيار المادة المضافة المقبولة صيدلياً من مجموعة تتألف من مادة مخففة مائية و رابط ومادة مفتتة ومادة تشحيم ومادة ذات فاعلية سطحية وخليط منه.

وفي الاختراع الحالي يمكن اختيار المادة المخففة المائية من مجموعة تحتوي على سليولوز بلوري مكروي، وسليولوز الهيدروكسي بروبيل، والنشاء قبل التجلتن والجلوكوز والسكرور واللاكتوز والسوربيتول والمانيتول والدولسيتول والريبيتول والإكسيليتول وخليط منه دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام المادة المخففة في كمية تتراوح من 5 إلى 50% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 8 إلى 30% معدل وزني.

يمكن اختيار الرابط في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من حمض الألجينيك وألجينات الصوديوم وسليولوز كربوكسي ميثيل الصوديوم وسليولوز الإيثيل وسليولوز الهيدروكسي إيثيل وسليولوز الهيدروكسي بروبيل وسليولوز الهيدروكسي ميثيل وسليولوز الميثيل والجيلاتين والبوفيدون والنشاء والنشاء قبل التجلتن وخليط منه، دون أن يكون محصور بذلك. يمكن

استخدام الرابط في كمية تتراوح من 0.5 إلى 10% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 2 إلى 5% معدل وزني.

يمكن اختيار المادة المفتتة في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من حمض الألبينيك وأجينات الصوديوم وسيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم وسيليلوز بلوري مكروي ومسحوق السيليلوز وصوديوم الكروز كارميلوز وكروسبوفيدون والنشاء قبل التجلتن وجلايكولات الصوديوم والنشاء وخليط منه، دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام المادة المفتتة في كمية تتراوح من 0.5 إلى 20% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 2 إلى 10% معدل وزني.

يمكن اختيار مادة التشحيم في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من، دون الحصر؛ ستيرات الكالسيوم وأحادي ستيرات الجليسيريل وجليسيريل بالميتوستيرات، وستيرات المغنيسيوم وسلفات لوريل الصوديوم وفومورات ستيريل الصوديوم وستيرات الزنك وحمض الستريك والزين النباتي المهدرج وجلايكول البولي ايثيلين وبنزوات الصوديوم والتلك وخليط منه. يمكن استخدام مادة التشحيم في كمية تتراوح من 0.1 إلى 10% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 0.5 إلى 2% معدل وزني.

ويمكن اختيار المادة ذات الفاعلية السطحية في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من سلفات لوريل الصوديوم وبولواكسامير وجلايكول البولي ايثيلين وخليط منه، دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام المادة ذات الفاعلية السطحية في كمية تتراوح من 0.5 إلى 20% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 2 إلى 5% معدل وزني.

(2) الطبقة الثانية

يتم في الطبقة الثانية من تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة وفقاً للاختراع الحالي دمج أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه مع كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يتراوح من 1:4 إلى 1:5.

يعمل أتورفاستاتين على خفض البروتين الدهني أو مستوى الدهون في الدم ويمكن استخدامه لمنع أو علاج فرط شحميات الدم وتصلب الشرايين.

يمكن استخدام أي من الأملاح المقبولة صيدلياً التي تتوافر بسهولة لأولئك ذوي المهارات في التقنية مثل أملاح الكالسيوم والهيدروكلوريدات وأملاح الصوديوم وأملاح البوتاسيوم وأملاح المغنيسيوم وأملاح الأمونيوم مع منح الأفضلية للأملاح الكالسيوم. ويفضل أن يكون أتورفاستاتين على شكل أنهيدريد.

في الطبقة الثانية وفقاً للاختراع الحالي يضاف أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه إلى كمية تتراوح من 0.5 إلى 20% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الثانية ويفضل أن تتراوح الكمية من 2 إلى 5% معدل وزني مع كمية علاجية فعالة تتراوح من 1 إلى 80 مغ ويفضل أكثر أن تكون من 5 إلى 50 مغ في كل وحدة من أشكال التركيبة، دون أن تكون محصورة بها.

لا تكمن فائدة كربونات المغنيسيوم المتواجدة فقط في الطبقة التي تحتوي على أتورفاستاتين، في تحسين استقرار أتورفاستاتين مع تزايد معدل ذوبانه والتوافر البيولوجي بل ويعمل على منع تفاعل أتورفاستاتين مع إريبيسارتان وفقاً للاختراع الحالي.

حسبما هو مذكور أعلاه، يتراوح معدل أتورفاستاتين الوزني إلى كربونات المغنيسيوم في الطبقة الثانية من 1:4 إلى 1:5. وفي حال كان المعدل الوزني أقل من 1:4 ينبغي حينها زيادة جرعة أتورفاستاتين لتحقيق المستوى العلاجي الفعال أو التأثير العلاجي المطلوب. ومن جانب آخر، عندما يتجاوز ذلك المعدل الوزني 1:5، لا يلاحظ وجود أي زيادة للذائبية أو تركيز الدم. وإضافة إلى ذلك، لا تكون الزيادة في كربونات المغنيسيوم ذات فائدة فيما يتعلق بالتجاوب مع العقار أو الكفاءة الانتاجية. كما وأنه عندما يبتعد المعدل الوزني عن النطاق المعروف، يكون الحد الأقصى من تركيز الجرعة ذات الشكل الصلب متجاوزاً لـ 125% من الدواء الذي تم تسويقه من قبل (مثل أقراص ليبيتور)، الأمر الذي يساعد على اعتبار هذا العقار مختلف عن العقاقير المتوفرة تجارياً من قبل. وإذا صح ذلك، يتعين تقديم تقرير حول السلامة من خلال أداء تجارب إضافية لاختبارها. وعليه، يفضل أن يكون المعدل الوزني لأتورفاستاتين إلى كربونات المغنيسيوم في الاختراع الحالي من 1:4 إلى 1:5.

وإضافة إلى ذلك، تحتوي الطبقة الثانية أيضاً على مادة مضافة مقبولة صيدلياً. ويمكن اختيار المادة المضافة المقبولة صيدلياً من مجموعة تتألف من مادة مخففة مائية ورابط ومادة مفتتة ومادة تشحيم وخليط منه.

وفي الاختراع الحالي يمكن اختيار المادة المخففة المائية من مجموعة تحتوي على سليولوز بلوري مكروي، وسليولوز الهيدروكسي بروبيل، والنشاء قبل التجلتن والجلوكوز والسكروز واللاكتوز والسوربيتول والمانيتول والدولسيتول والريبيتول والإكسيليتول وخليط منه دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام المادة المخففة في كمية تتراوح من 5 إلى 80% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 10 إلى 50% معدل وزني.

يمكن اختيار الرابط في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من، دون الحصر؛ حمض الألبينيك وألجينات الصوديوم وسليولوز كربوكسي ميثيل الصوديوم وسليولوز الإيثيل وسليولوز الهيدروكسي إيثيل وسليولوز الهيدروكسي بروبيل وسليولوز الهيدروكسي ميثيل وسليولوز الميثيل

والجيلاتين والبوفيدون والنشاء والنشاء قبل التجلتن وخليط منه، دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام الرابط في كمية تتراوح من 15 إلى 5% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 0.5 إلى 2% معدل وزني.

يمكن اختيار المادة المفتتة في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من حمض الألبينيك وأحبيبات الصوديوم وسيليلوز كربوكسي ميثيل الصوديوم وسيليلوز بلوري مكروي ومسحوق السيليلوز وصوديوم الكروز كارميلوز وكروسبوفيدون والنشاء قبل التجلتن وجلايكولات الصوديوم والنشاء وخليط منه، دون أن يكون محصور بذلك. يمكن استخدام المادة المفتتة في كمية تتراوح من 2 إلى 50% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 5 إلى 20% معدل وزني.

يمكن اختيار مادة التشحيم في الاختراع الحالي من مجموعة تتألف من، دون الحصر؛ ستيرات الكالسيوم وأحادي ستيرات الجليسيريل وجليسيريل بالميتوستيرات، وستيرات المغنيسيوم وسلفات لوريل الصوديوم وفومورات ستيريل الصوديوم وستيرات الزنك وحمض الستيريك والزين النباتي المهدرج وجلايكول البولي ايثيلين وبنزوات الصوديوم والتلك وخليط منه. يمكن استخدام مادة التشحيم في كمية تتراوح من 0.1 إلى 5% معدل وزني بالاعتماد على مجمل وزن الطبقة الأولى ويفضل أن تتراوح الكمية من 0.5 إلى 2% معدل وزني.

(3) القرص ثنائي الطبقة

تتألف تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة وفقاً للاختراع الحالي من بنية ثنائية الطبقة حيث تكون حبيبات الإربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه متواجداً في الطبقة الأولى بينما تشكل حبيبات خليط الأتورفاستاتين أو المقبول صيدلياً منه مع كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يتراوح من 1:4 إلى 1:5 ، الطبقة الثانية التي تعمل على حجب تفاعل كلا النوعين من الحبيبات بالقدر المستطاع لتحسين معدل ذوبان والتوافر الحيوي لأتورفاستاتين.

وعلى وجه الخصوص تكون تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة قادرة وفقاً للاختراع الحالي والتي تتصف بقدرتها تواجدها مع الأتورفاستاتين وكربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يتراوح من 1:4 إلى 1:5 في الطبقة الثانية، على تفادي المتاعب المتعلقة بالاستقرار ومعدل الذوبان اللذان يشكلان أهم العوامل في الجوانب المختبرية لأشكال العقاقير المركبة.

وتكون تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة قادرة على وفقاً لإحدى التجسيديات الخاصة بالاختراع الحالي على إطلاق أتورفاستاتين بمعدل 30% أو أكثر خلال 10 دقائق وهو ما يعد أكثر النطاقات الزمنية تميزاً في مخطط الذوبان (انظر الشكلين 1 و2)، والذي يكون متشابهاً أو أفضل من منتج أقراص لبيبتور المتوفرة تجارياً فيما يخص الفعالية الطبية.

يمكن تحضير تركيبة القرص المركب ثنائي الطبقة من الاختراع الحالي باستخدام طريقة تتضمن الخطوات التالية: 1. تكوين حبيبات تحتوي على إريبيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛ 2. تكوين حبيبات تحتوي على أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه، وكربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5؛ و3. ضغط حبيبات الإريبيسارتان التي تم تكوينها في الخطوة 1 وحبيبات الأتورفاستاتين التي تم تكوينها في الخطوة 2 إلى قرص ثنائي الطبقة من خلال ضاغط الأقراص ثنائية الطبقة.

يمكن تطبيق خطوات التحضير في الاختراع الحالي من خلال اللجوء إلى العمليات المتعارف عليها.

في إحدى تجسيديات الاختراع الحالي يمكن تشكيل حبيبات الإريبيسارتان أو الأتورفاستاتين وفقاً لعملية التحبيب التي تتضمن الخطوات التالية:

- أ. خلط إريبيسارتان أو أتورفاستاتين مع المادة المفتتة وجزء أو كافة المواد المضافة الأخرى الضرورية للتركيبية النهائية حسب الرغبة (قد تتضمن تلك المواد المضافة مادة مخففة ورباط وعوامل أخرى ضرورية لعملية المعالجة والميوعة والاستقرار وتكوين شكل الجرعة)؛
- ب. إضافة مادة مذيبة لعملية التحبيب إلى الخليط الناتج عن الخطوة (أ) (من المواد المذيبة لعملية التحبيب التي يمكن إضافتها؛ الماء والإيثانول وكحول الأيسوبروبيل أو خليط منه، ومكونات أخرى معروفة في التقنية (مثل الرباط، وعامل الترطيب والمادة ذات الفاعلية السطحية، وإلخ)).
- ج. تجفيف الكتلة الرطبة الناتجة عن الخطوة (ب) باستخدام مجفف الهواء أو صينية تدوير الهواء، أو مجفف المهد المميع أو مجفف الميكرويف (يمكن تنفيذ عملية التجفيف على درجة حرارة تتراوح من على سبيل المثال 40 إلى 60 سيليسيوس)؛
- د. سحق أو غربلة المادة المجففة الناتجة عن الخطوة (د) باستخدام عامل إضافي (على سبيل المثال، مادة التشحيم) وتشكيل حبيبات من ذلك الخليط.

في حال كانت المساحة تحت المنحنى (AUC) أو الحد الأقصى لتركيبية المركب الجديدة تتجاوز 125% من تركيب العقار المتوفر تجارياً من قبل، حينها تعتبر تركيبية المركب الجديدة مختلفة من حيث الاستقرار عن ذلك العقار المتوفر تجارياً من قبل. في هذه الحالة يتعين تقديم تقرير حول استقرار تركيبية المركب من أجل الحصول على موافقة رسمية. إلا أن أداء تجارب من أجل الحصول على بيانات متعلقة بسمية التركيبية لا يعد كافياً في ضوء الجوانب المؤقتة والمالية. وإضافة إلى ذلك، بالرغم من أداء تجارب سريرية لتركيبية المركب الجديدة إلا أن هذا غير كافٍ لضمان سلامة التركيبية. وعليه فإن المساحة تحت المنحنى (AUC) أو الحد الأقصى يعد عاملاً مهماً يجب مراعاته أثناء تكوين التركيبية. يتراوح معدل المساحة تحت المنحنى لتركيبية القرص المركب ثنائي الطبقة الخاص بالاختراع الحالي والذي يتواجد فيه الإريبيسارتان

والاتروفاستاتين في الطبقة الأولى والثانية على التوالي من 0.85 إلى 1.18 مع تطابق قيم الحدود القصوى لذلك المنتج المتوفر تجارياً (أقراص لبيبتور) على فترة ثقة تبلغ 90% (انظر الشكل 3 والجدول 5)، وبالتالي فإنه يظهر نسبة سلامة مساوية لنسبة ذلك المنتج المتوفر تجارياً.

وبالتالي فإن تركيبة المركب الخاصة بالاختراع الحالي مع معدل امتصاص مثالي للعقار في الجسم وخصائص أخرى متعلقة بالذائبية تكون ذات فائدة لعلاج ارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكولسترول.

فيما يلي يتم وصف الاختراع بتفصيل أكبر. الأمثلة الموضحة أدناه أعطيت فقط لغرض التوضيح ولا تحصر نطاق هذا الاختراع.

< مثال التحضير 1 > تحضير حبيبات الإربيسارتان

حسبما هو مشار إليه في الجدول 1، تم خلط إربيسارتان (Hanmi Fine Chemical Korea) مع المانيتول والنشاء قبل التجلتن وصوديوم الكروز كارميلوز (DMV International) ومن ثم أضيف إلى رابط سائل من البوفيدون (BASF, Germany) والبولو اكسامير 188 (BASF, Germany) في الماء وتم تجفيفه ونخل الكتلة الرطبة في غربال شبكي -30 للحصول على حبيبات رطبة. وعلى عقب ذلك، تم خلط الحبيبات الرطبة مع كربونات المغنيسيوم لتحضير حبيبات إربيسارتان.

الجدول (1)

تحضير حبيبات إربيسارتان

المكون (الوحدة: مغ)	مثال التحضير 1
إربيسارتان	150
مانيتول	47
نشاء قبل التجلتن	23
صوديوم الكروز كارميلوز	12
البوفيدون	8
البولو اكسامير 188	9
< ماء >	<80>
ستيرات المغنيسيوم	4
الإجمالي	25

< مثال التحضير 1-2 إلى 6-2 > تحضير حبيبات أتورفاستاتين

وفقا للبيانات المعطاة في الجدول 2، تم خلط كالسيوم الأتورفاستاتين (TEVA, India) مع اللاكتوز وسيليلوز بلوري مكروي وكروسبوفيدون (BASF, Germany) وكربونات المغنيسيوم (Tomita, Japan) وأضيف إلى الرابط السائل من محلول HPC (Nippon Soda, Japan) وبولي سوربات 80 (Croda, USA) ومن ثم تم تجفيفه ونخل الكتلة الرطبة في غربال شبكي 30- للحصول على حبيبات رطبة. وعلى عقب ذلك، تم خلط الحبيبات الرطبة مع كربونات المغنيسيوم لتحضير حبيبات أتورفاستاتين.

الجدول (2)

تحضير حبيبات أتورفاستاتين

أمثلة التحضير						المكون (الوحدة: مغ)
6-2	5-2	4-2	3-2	2-2	1-2	
10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	كالسيوم الأتورفاستاتين
(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(أتورفاستاتين لوحة)
120	120	120	120	120	120	لاكتوز
65.6	65.6	65.6	65.6	65.6	65.6	سيليلوز بلوري مكروي
36	36	36	36	36	36	كروس بوفيدون
66	57	50	45	40	35	كربونات المغنيسيوم
6.6	5.7	5	4.5	4	3.5	(نسبة المعدل الوزني إلى الأتورفاستاتين)
3	3	3	3	3	3	HPC
1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	بولي سوربات 80
<300>	<300>	<300>	<300>	<300>	<300>	<ماء>
3	3	3	3	3	3	ستيرات المغنيسيوم
305.65	296.65	289.65	284.65	279.65	274.65	الإجمالي

< مثال التحضير 1 إلى 3 > تحضير قرص إرييسارتان-أتورفاستاتين ثنائي الطبقة

كما هو موضح في الجدول 3 أدناه، تم جمع الحبيبات التي تم تحضيرها في مثال التحضير 1 وأمثلة التحضير 1-2 أو 2-5 أو 2-6 لتحضير صيغ مركبة تحتوي على إربيسارتان وأتورفاستاتين.

من خلال استخدام ضاغط الأقراص ثنائية تم ضغط حبيبات الإربيسارتان وحبيبات الأتورفاستاتين الطبقة إلى أقراص ثنائية الطبقة تتألف من طبقة أولى تحتوي على 150 مغ من الإربيسارتان وطبقة ثانية تحتوي على 10 مغ من الأتورفاستاتين في كل قرص.

<أمثلة من 1 إلى 3 > تحضير قرص إربيسارتان-أتورفاستاتين ثنائي الطبقة

كما هو موضح في الجدول 3 أدناه، تم جمع الحبيبات التي تم تحضيرها في مثال التحضير 1 وأمثلة التحضير 2-2 أو 2-3 أو 2-4 لتحضير صيغ مركبة تحتوي على إربيسارتان وأتورفاستاتين.

من خلال استخدام ضاغط الأقراص ثنائية تم ضغط حبيبات الإربيسارتان وحبيبات الأتورفاستاتين الطبقة إلى أقراص ثنائية الطبقة تتألف من طبقة أولى تحتوي على 150 مغ من الإربيسارتان وطبقة ثانية تحتوي على 10 مغ من الأتورفاستاتين في كل قرص.

الجدول (3)

تحضير تركيبات مركبة تتألف من إربيسارتان وأتورفاستاتين

أتورفاستاتين	إربيسارتان	القرص	
مثال التحضير 1-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال المقارن 1
مثال التحضير 2-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال 1
مثال التحضير 3-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال 2
مثال التحضير 4-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال 3
مثال التحضير 5-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال المقارن 2
مثال التحضير 6-2	مثال التحضير 1	قرص ثنائي الطبقة	المثال المقارن 3

<المثال التجريبي 1 > فحص ذوبان التركيبة

تم فحص الأقراص ثنائية الطبقة في الأمثلة المقارنة 1 إلى 3 والأمثلة 1 إلى 3 للتحقق من ذوبان الأتورفاستاتين. ووفقا لجهاز فحص الذوبان USP 2 (طريقة التحريك) تم أداء اختبار للذوبان باستخدام 900 مل من سائل الذوبان، والرقم الهيدروجيني 1.2 مع التحريك بسرعة 25 دورة في الدقيقة. تم أخذ العينات في الدقيقة 5 و 10 و 15 و 30 و 45 و 60 و 90 دقيقة بعد الذوبان وتم قياس

معدل ذوبان الأتورفاستاتين. تم إظهار النتائج في الجدول 1. وحسبما هو موضح في الشكل 1، لوحظ معدل الذوبان للزيادة عند ازدياد محتوى كربونات المغنيسيوم.

وإضافة إلى ذلك، تم إظهار بيانات معدل ذوبان الأقراص ثنائية الطبقة التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة 1 إلى 3 والأمثلة 1 إلى 3 في الشكل 2 وأدرجت قيم الاحتمالية للاختبار في الجدول 4 أدناه. وللمقارنة تم توظيف منتج أقراص لبيبتور المتوفر تجارياً من قبل ليكون عامل السيطرة.

تشير تلك البيانات إلى أن جميع التركيبات المركبة من الأمثلة من 1 إلى 3 متساوية من حيث السيطرة على معدل الذوبان مع نسبة هامة تبلغ 5%، نظراً لتشابه معدلات الذوبان لتلك الخاصة بعامل السيطرة، في نقاط زمنية خلال 10 دقائق، وهي أكثر النطاقات الزمنية تميزاً، ومع قيم احتمالية ≤ 0.05 . ومن الجانب الآخر، أظهرت جميع تركيبات الأمثلة المقارنة من 1 إلى 3 على أنها تختلف بشكل ملموس عن تلك الخاصة بعامل السيطرة مع قيم احتمالية > 0.05 . يشار إلى التركيبات ذات الاختلافات الملموسة في الشكل 2 بالرمز (*).

الجدول (4)

نتائج اختبار العينة - القيمة الاحتمالية

المثال المقارن 3	المثال المقارن 2	المثال 3	المثال 2	المثال 1	المثال المقارن 1	القيمة الاحتمالية
0.005	0.038	0.059	0.900	0.083	0.006	

<المثال التجريبي 2 > فحص التوافر الحيوي لأتورفاستاتين

من أجل تقييم التوافر الحيوي لأتورفاستاتين من الأقراص ثنائية الطبقة التي تم تحضيرها في الأمثلة المقارنة من 1 إلى 3 والأمثلة من 1 إلى 3، تم إعطاء التركيبات المحضرة لكلا الصيد لمراقبة مستويات الأتورفاستاتين في الدم. للمقارنة تم استخدام منتج أقراص لبيبتور المتوفر تجارياً من قبل كعامل سيطرة.

تم تقسيم إجمالي 28 كلب صيد إلى سبعة مجموعات مؤلفة من 4 كلاب. تم سحق الأقراص وبعثرتها في 0.5% من سيليلوز الكربوكسي ميثيل ومن ثم أعطيت عبر الفم بجرعة تعادل 10 مغ/كغ لكلا الصيد. تم قياس مستويات الأتورفاستاتين في الدم خلال فترات بعد إعطاء العقار ومن ثم تحليله من أجل الحصول على المؤشرات المخبرية لأتورفاستاتين. أظهرت النتائج في الشكل 3 والجدول (5).

الجدول (5)

المؤشرات المختبرية لأنورفاستاتين

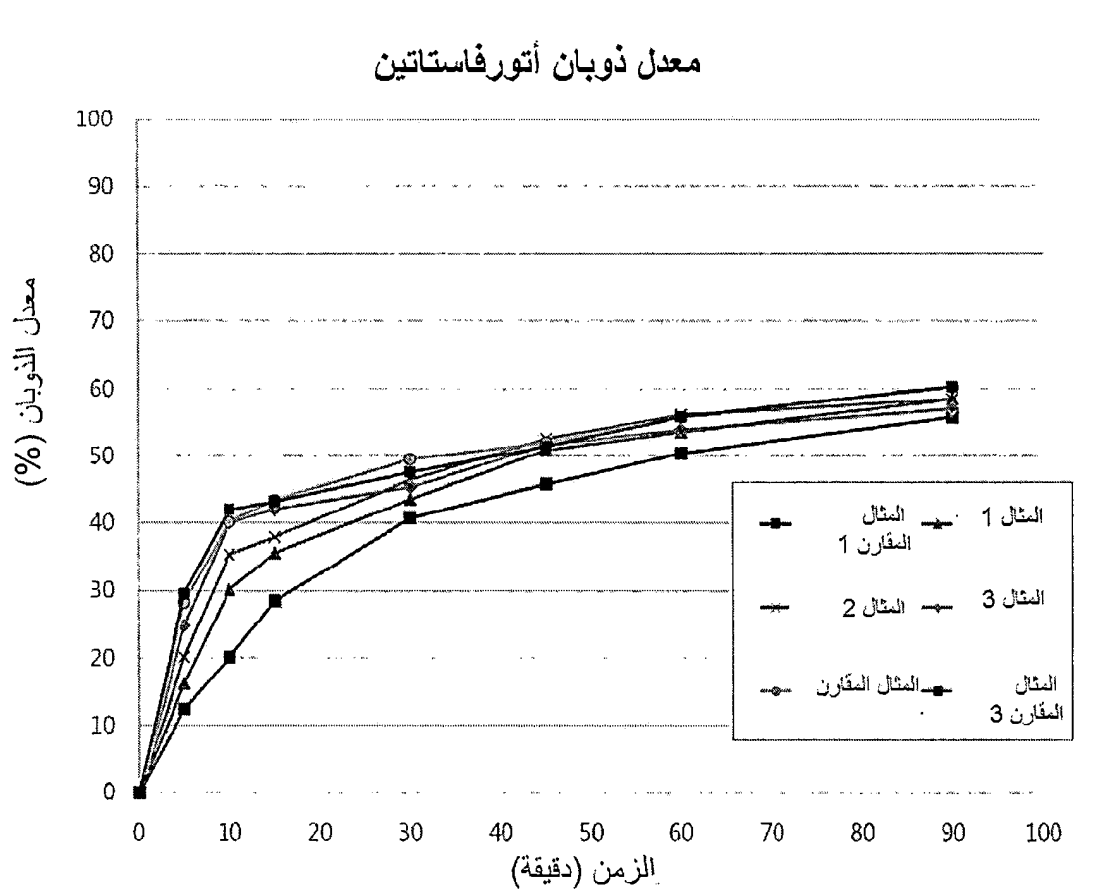
المثال المقارن 3	المثال المقارن	المثال 3	المثال 2	المثال 1	المثال المقارن 1	عامل السيطرة	
1748.8	1724.5	1587.6	1351.6	1144.8	962.3	1345.1	المساحة تحت المنحنى (AUC) نانو غرام. ساعة/ مل
1264.2	1357.2	1285.5	1102.6	982.5	824.1	1083.2	الحد الأقصى (نانو غرام/ مل)
0.7	0.7	0.7	0.8	0.6	0.7	0.8	الزمن الأقصى (ساعة)
1.300	1.282	1.180	1.005	0.851	0.715	-	معدل (AUC) (T/R)

حسبما هو واضح من البيانات في الشكل 3، والجدول (5)، وجد أن التركيبات في الأمثلة من 1 إلى 3 تتراوح في معدل (AUC T/R) من 0.85 إلى 1.18 مع تطابق قيم الحد الأقصى لقيم المنتج المتوفر تجارياً (أقراص ليبيتور) على 90% من فترة الثقة.

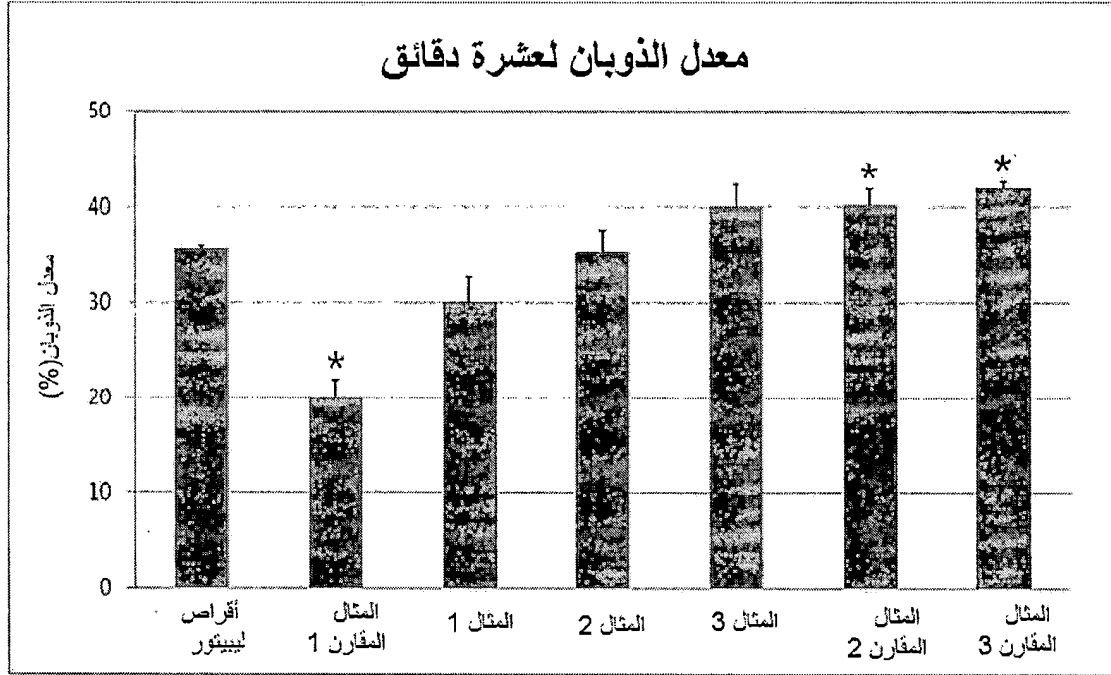
عناصر الحماية:

1. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة، يحتوي على:
 - أ. طبقة أولى تتألف من إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛ و
 - ب. طبقة ثانية تتألف أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه و كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5.
2. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، حيث يكون الأتورفاستاتين على هيئة أنهيدريد.
3. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه مشمول في مقدار يتراوح من 8 مغ إلى 600 مغ لكل وحدة من التركيبة.
4. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، حيث يكون الإربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه مشمول في مقدار يتراوح من 1 مغ إلى 80 مغ لكل وحدة من التركيبة.
5. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، حيث تتألف الطبقة الأولى أيضاً من مادة مضافة مقبولة صيدلياً مختارة من مجموعة تحتوي على مادة مخففة مائية و رابط ومادة مفتتة ومادة تشحيم ذات فاعلية سطحية وخليط منه.
6. تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، حيث تتألف الطبقة الثانية أيضاً من مادة مضافة مقبولة صيدلياً مختارة من مجموعة تحتوي على مادة مخففة مائية و رابط ومادة مفتتة ومادة تشحيم ذات فاعلية سطحية وخليط منه.
7. طريقة لتحضير تركيبة قرص مركب ثنائي الطبقة لعنصر الحماية 1، التي تتضمن الخطوات التالية:
 1. تكوين حبيبات تحتوي على إربيسارتان أو الملح المقبول صيدلياً منه؛
 2. تكوين حبيبات تحتوي على أتورفاستاتين أو الملح المقبول صيدلياً منه، و كربونات المغنيسيوم بمعدل وزني يبلغ من 1:4 إلى 1:5؛ و
 3. ضغط حبيبات الإربيسارتان التي تم تكوينها في الخطوة 1 و حبيبات الأتورفاستاتين التي تم تكوينها في الخطوة 2 إلى قرص ثنائي الطبقة.

الشكل 1

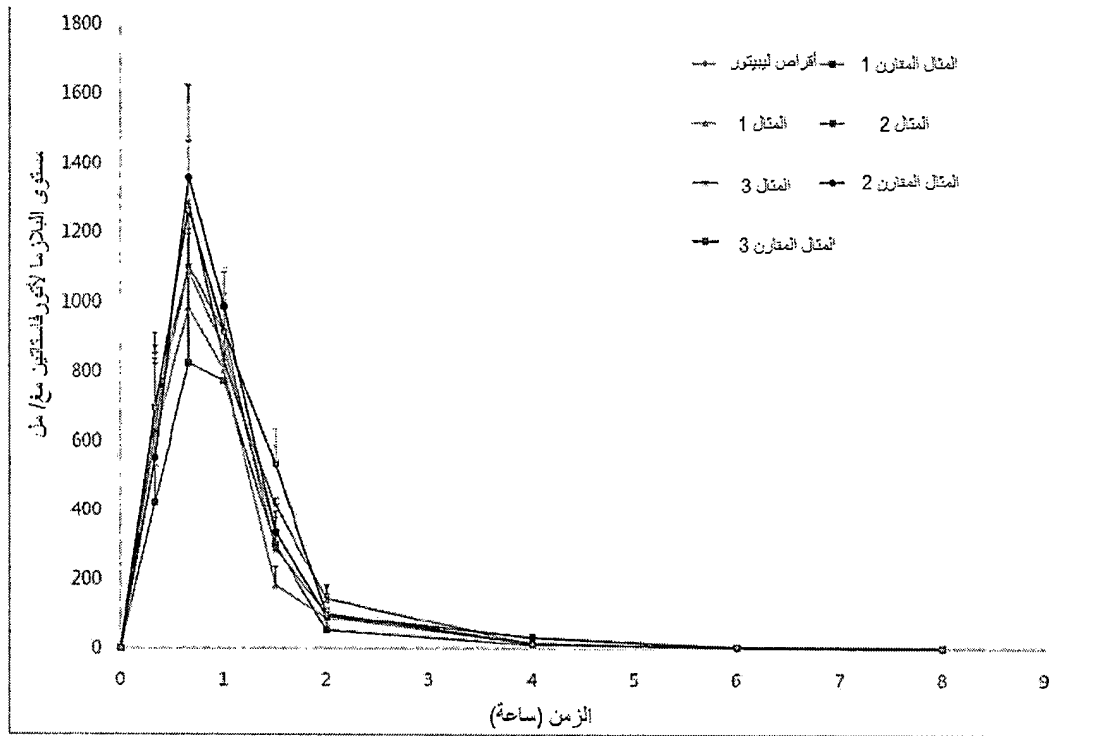


الشكل 2



9

الشكل 3



ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37951	Date de dépôt : 30/08/2013
	Date d'entrée en phase nationale : 27/03/2015
Déposant : HANMI PHARM. CO., LTD.	Date de priorité: 31/08/2012
Intitulé de l'invention : FORMULATION DE COMPRIMÉ COMPOSITE BICOUCHE COMPRENANT DE L'ATORVASTATINE, DE L'IRBESARTANE ET DU CARBONATE DE MAGNÉSIUM	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A61K31/40, A61K9/24, A61K9/22, A61K9/20	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: MESLOHI Abderrahmane	Date d'établissement du rapport : 01/09/2019
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

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

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-7 Revendications Aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-7 Revendications Aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-7 Revendications Aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : WO2011142621

1. Nouveauté

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques de la revendication 1, d'où l'objet de ladite revendication est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Par la suite, les revendications 2-7 dépendantes sont aussi nouvelles.

2. Activité inventive

Le document D1 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un comprimé composite bicouche, comprenant une première couche contenant de l'Irbésartan ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et une seconde couche contenant de l'Atorvastatine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et du carbonate de magnésium dans un rapport pondéral de 1: 2 à 1:10.

La différence entre l'objet de la revendication 1 et le document D1 réside dans le rapport pondéral de l'Atorvastatine et du carbonate de magnésium.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une formulation alternative comprenant l'Atorvastatine, l'Irbésartan ayant un profil de dissolution et une biodisponibilité améliorés.

La solution proposée dans la présente demande implique une activité inventive. En effet, il n'existe pas d'incitations dans le document D1 pour que l'homme du métier puisse arriver à la méthode décrite dans ladite revendication sans faire preuve d'inventivité.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-7 dépendent de la première revendication dont l'objet est considéré inventif pour les raisons énoncées ci-dessus. Ainsi, elles satisfont également, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 concernant l'activité inventive.

3. Application industrielle

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.