



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38310 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/135; A61K 31/137;
A61P 11/12; A61P 11/02;
A61K 31/167**
- (43) Date de publication : **30.12.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **38310**
- (22) Date de Dépôt : **07.01.2014**
- (30) Données de Priorité : **04.02.2013 NZ 606659**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/NZ2014/000001 03.08.2015
- (71) Demandeur(s) : **AFT PHARMACEUTICALS LIMITED, Level 1, Neilsen Building 129 Hurstmere Road, Takapuna Auckland, 0740 (NZ)**
- (72) Inventeur(s) : **ATKINSON, Hartley Campbell**
- (74) Mandataire : **CABINET ABEIS**
-
- (54) Titre : **COMBINAISON MÉDICAMENTEUSE COMPRENANT LA PHÉNYLÉPHRINE ET LE PARACÉTAMOL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'hydrochlorure de phényléphrine (ou une forme alternative pharmaceutiquement acceptable de phényléphrine) et de paracétamol dans la production d'une combinaison médicamenteuse destinée à traiter la congestion des muqueuses des voies respiratoires supérieures, le procédé consistant à combiner lesdites substances avec des excipients, et caractérisé en ce que le médicament comprend l'hydrochlorure de phényléphrine (ou la forme alternative pharmaceutiquement acceptable de phényléphrine) et le paracétamol dans des proportions appropriées pour l'administrer à un adulte, ledit médicament étant destiné à un adulte, qui sont : a) de 4 mg à 7,5 mg d'hydrochlorure de phényléphrine, (ou une quantité équivalente d'une forme alternative pharmaceutiquement acceptable de phényléphrine) en combinaison avec une quantité de 950 mg à 1000 mg de paracétamol ; ou b) de 5 mg à 7,5 mg d'hydrochlorure de phényléphrine (ou une quantité équivalente d'une forme alternative pharmaceutiquement acceptable de phényléphrine) en combinaison avec une quantité de 600 mg à 700 mg de

paracétamol ; ou c) de 6 mg à 8 mg d'hydrochlorure de phényléphrine (ou une quantité équivalente d'une forme alternative pharmaceutiquement acceptable de phényléphrine) en combinaison avec une quantité de 500 mg à 550 mg de paracétamol.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) وباراسيتامول في إنتاج دواء توليفي لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي، يشتمل على الجمع بين هذه المواد وسواغات، ويتميز بأن الدواء يشتمل على فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو الصورة البديلة المقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) وباراسيتامول بنسب مناسبة له، ويكون الدواء بغرض، تزويد شخص بالغ بـ:

(أ) 4 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول؛ أو

(ب) 5 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 600 مجم - 700 مجم من باراسيتامول؛ أو

(ج) 6 مجم - 8 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 500 مجم - 550 مجم من باراسيتامول.

المجال التقني للاختراع

تتعلق صورة مفضلة للاختراع بدواء لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي، يشتمل على باراسيتامول وفينيل إفرين هيدروكلوريد كمكونات فعالة. في بعض التجسيديات، يمكن استبدال فينيل إفرين هيدروكلوريد بصورة كيميائية بديلة لفينيل إفرين.

الخلفية التنبئية للاختراع

يمكن أن يتسبب الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي الناتج بسبب حالات عدوى مثل البرد والأنفلونزا في عددٍ من الأعراض غير المريحة. وهي تتضمن احتقان الدمورات الأنفية، فرط إفرازات الجيوب، السعال، ألم العضلات، الحمى والتوعك. وتهدف الصورة المفضلة للاختراع نحو توفير توليفة من باراسيتامول + فينيل إفرين هيدروكلوريد والتي تخفف بعضًا على الأقل من الأعراض المذكورة أعلاه لدى بعض الأشخاص على الأقل.

الفن السابق

إن الباراسيتامول مسكن معروف متوفر دون وصف من الطبيب ويتم تناوله عادةً بجرعات تبلغ 650 مجم أو 1000 مجم، يتم إعطاؤها في صورة قرصين كلٍ منهما بجرعة قدرها 500 مجم أو 325 مجم. إن فينيل إفرين هيدروكلوريد مزيل احتقان معروف ويتم تناوله عادةً بجرعات قدرها 10 مجم، ويتم إعطاؤه في صورة قرص واحد عند إعطائه بمفرده أو في صورة قرصين كلٍ منهما بجرعة قدرها 5 مجم عند إعطائه في توليفة مع العوامل الأخرى مثل الباراسيتامول.

كما تُعرّف التوليفات المحتوية على باراسيتامول وفينيل إفرين هيدروكلوريد. على سبيل المثال، يشتمل *Codral™ PE Cold & Flu + Cough* على 500 مجم من باراسيتامول + 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 10 مجم من ديكسترو ميثورفان هيدرو بروميد في صورة كبسولة. ويتم تناول المنتج أيضًا في صورة كبسولتين في المرة الواحدة لإعطاء البالغ جرعة قدرها 1000 مجم من باراسيتامول + 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 20 مجم من ديكسترو ميثورفان هيدرو بروميد كل 4-6 ساعات.

يتمثل مثال آخر في *Lemsip™ Cold & Flu* المتوفر في كبسولات، يشتمل كلٌّ منها على 25 مجم من كافيين + 500 مجم من باراسيتامول + 6.1 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (بما يكافئ 5 مجم من قاعدة فينيل إفرين حرة). ويتم تناول المنتج في كبسولتين في المرة الواحدة لإعطاء البالغ جرعة تفوق هذه الكميات بمعدل الضعف كل 4-6 ساعات. 5

يتمثل مثال آخر في *Panadol™ PE Sinus Relief* المتوفر في أقراص مكبسلة يحتوي كلٌّ منها على 500 مجم من باراسيتامول + 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد. بالنسبة لجرعة معطاة لبالغ، يتم تناول قرصين مكبسليين كل 4-6 ساعات. وهناك مثال آخر معروف لبعض البلدان الآسيوية وهو *No DrowseDecolgen™* الذي يأتي في أقراص تحتوي كلٌّ منها على 500 مجم من باراسيتامول + 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد. بالنسبة لجرعة معطاة لبالغ، يتم إعطاء قرص واحد كل 6 ساعات. 10

مثلما هو مشار إليه أعلاه، تكون الجرعة العادية المعطاة لبالغ من فينيل إفرين هيدروكلوريد هي 10 مجم يتم توصيلها في وحدتي جرعة مثل كبسولات أو أقراص (على سبيل المثال، أقراص مكبسلة). توفر الجرعة البالغة 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد 8.1 مجم من قاعدة فينيل إفرين الحرة. ومع ذلك، فمن المعروف أنه يتم إعطاء جرعات أعلى مثل 12.2 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد للحصول على متكافئ قدره 10 مجم من القاعدة الحرة. وبالتالي، تكون الجرعة المقبولة بوجه عام هي الكمية الكافية للحصول على متكافئ يتراوح من 8.1 مجم إلى 10 مجم من القاعدة الحرة. ويكون عدد المرات الموصى به للجرعات 3-4 مرات يوميًا (*Martindale 28th Edition*) أو كل 4 ساعات (*Drug Tx, 4th Edition*). 20

تتضمن مواصفة براءة الاختراع رقم WO 2009/012590 (Kingsway) الصفحات 21 و29 إشارة إلى أقراص تحتوي على 50 مجم من إيبوبروفين + 80 مجم من باراسيتامول + 5 مجم من فينيل إفرين. ومع ذلك، لم يتم الكشف عما إذا كان من المفترض استخدامه مع البالغين أو الأطفال أو ما إذا كان لاستخدام قرصين في المرة الواحدة لتوصيل 10 مجم من فينيل إفرين. 25

بينما يُعرَف أنه يتم إعطاء جرعة قدرها 10 مجم من فينيل إفرين في توليفة مع 1000 مجم من باراسيتامول، فلم يكن معروفاً من قبل أن الباراسيتامول يحسن من امتصاص فينيل إفرين هيدروكلوريد إلى المدى أنه يمكن تقليل جرعة فينيل إفرين إلى حدٍ كبير. يساعد هذا الاكتشاف المهم العديد من المرضى على الأقل في تناول جرعات أقل إلى حدٍ كبير من فينيل إفرين هيدروكلوريد دون الإضرار بالعلاج، ودون خطورة التأثيرات الجانبية العكسية نفسها التي تصاحب الجرعات الأعلى إلى حدٍ كبير.

الكشف عن الاختراع

- وفقاً لجانب أول للاختراع، يتم توفير استخدام فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو صورة بديلة مقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين) وباراسيتامول في إنتاج دواء توليفي لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي، حيث يشتمل على الجمع بين هذه المواد وسواغات، ويتميز بأن الدواء يشتمل على فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو الصورة البديلة المقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين) وباراسيتامول بنسب مناسبة لـ، ويكون الدواء بغرض، تزويد شخص بالغ بـ:
- 10 (أ) 4 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين)، في توليفة مع 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول؛ أو
- 15 (ب) 5 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين)، في توليفة مع 600 مجم - 700 مجم من باراسيتامول؛ أو
- 20 (ج) 6 مجم - 8 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين)، في توليفة مع 500 مجم - 550 مجم من باراسيتامول. بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5 مجم إلى 6.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانياً من فينيل إفرين) و950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول.
- 25

- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5 مجم إلى 6.2 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول.
- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول. 5
- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5.8 مجم إلى 7.1 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 625 مجم - 675 مجم من باراسيتامول.
- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 5.8 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 625 مجم - 675 مجم من باراسيتامول. 10
- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 6.25 مجم إلى 7.6 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 500 مجم من باراسيتامول. 15
- بشكل اختياري، يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 6.25 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 500 مجم من باراسيتامول.
- بشكل اختياري، يتم إنتاج الدواء الوارد في الجزء أ) أو الجزء ب) في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين المذكورين الكافيين لوحديتي جرعة لتوفير الجرعات المذكورة في الجزء أ) أو ب). 20
- بشكل اختياري، يتم إنتاج الدواء الوارد في الجزء ج) في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين الكافيين لكل وحدة جرعة لتوفير الجرعات المذكورة في الجزء ج).

بشكل اختياري، يتم إنتاج الدواء في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين المذكورين الكافيين لوحدي الجرعة لتوفير الجرعات المذكورة في أي من عناصر الحماية من 2 إلى 6 على التوالي.

بشكل اختياري، يكون الدواء في صورة قرص، كبسولة، مسحوق أو سائل.
5 وفقاً لجانب آخر للاختراع، يتم توفير دواء منتج وفقاً للاستخدام وفقاً لأي من البيانات السابقة، أو دواء به الجرعة أو الجرعات المذكورة أعلاه ويكون لعلاج الحالة أو الحالات المرضية المذكورة أعلاه.

10 وفقاً لجانب آخر للاختراع، يتم توفير طريقة لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي في شخص بالغ، تشتمل على إعطاء الشخص البالغ، أو الإنسان الذي يتناول، دواء توليفي منتج أو موجود وفقاً لأي من البيانات الواردة أعلاه حيث يتم إعطاء الدواء أو تناوله بالجرعات المناظرة.

الوصف المختصر للرسومات

الشكل 1 عبارة عن رسم بياني يوضح الامتصاص المتزايد لفينيل إفرين هيدروكلوريد عند تناوله في توليفة مع باراسيتامول؛ 15

الشكل 2 عبارة عن رسم بياني خطي لوغاريتمي للبيانات المعروضة في رسم بياني في الشكل 1؛

الشكل 3 عبارة عن رسم بياني يوضح أيضاً الامتصاص المتزايد لفينيل إفرين هيدروكلوريد عند تناوله في توليفة مع باراسيتامول؛

20 الشكل 4 عبارة عن رسم بياني خطي لوغاريتمي للبيانات المعروضة في رسم بياني في الشكل 3؛ و

الشكل 5 عبارة عن رسم بياني للبيانات السريرية التي تشير إلى أن 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد و1000 مجم من باراسيتامول جرعة مقارنة لـ 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد بمفرده.

25

الوصف التفصيلي للاختراع

سيتم الآن وصف بعض الصور المفضلة للاختراع على سبيل المثال. ويجب إدراك أنه لا يقصد بها أن تحد مجال الاختراع بل بالأحرى لتوضيح تجسيديات اختيارية له. في صورته المفضلة، يتم تجسيد الاختراع بواسطة دواء توليفي فموي به مسكن الباراسيتامول ومزيل الاحتقان فينيل إفرين هيدروكلوريد كمكونات رئيسية. يكون الدواء لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي لدى البالغين، على سبيل المثال، النوع الناتج في الغالب بسبب البرد. وبشكل أكثر تحديداً، يمكن أن يكون الدواء في صورة أقراص أو كبسولات يشتمل كلٌّ منها على:

- 500 مجم من باراسيتامول + 2.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد؛ أو
 - 325 مجم من باراسيتامول + 3 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد.
- 10 يجب تناول الأقراص بواسطة شخص بالغ قرصين في المرة الواحدة، كل 4-6 ساعات أو على أساس أربع مرات في اليوم، لتوصيل الكميات التالية عند كل حدث جرعة:
- 1000 مجم من باراسيتامول + 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد؛ أو
 - 650 مجم من باراسيتامول + 6 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد.
- 15 في تجسيديات بديلة، تتم صياغة إجمالي كميات الجرعة المشار إليه في الفقرة السابقة على الفور في صورة قرص أو كبسولة واحدة ليتناولها شخص بالغ، مرة وفقاً لكل حدث جرعة، كل 4-6 ساعات أو على أساس أربع مرات في اليوم، يشتمل القرص أو الكبسولة على:

- 500 مجم من باراسيتامول + 6.25 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد.
- 20 لقد وُجد على نحوٍ مثير للاهتمام أنه عند إعطاء الباراسيتامول بشكل مشترك مع جرعات منخفضة من فينيل إفرين هيدروكلوريد، يزيد امتصاص فينيل إفرين هيدروكلوريد في تيار الدم بشكل تآزري وكبير. بينما لم يتم بعد استيعاب الآلية التي تقف وراء ذلك، فيعتقد أن الامتصاص المحسن قد يرجع إلى التنافس الأيضي بين الباراسيتامول وفينيل إفرين هيدروكلوريد في المعدة والأمعاء الدقيقة. وبطبيعة الحال، عند تناول فينيل إفرين يتم فقدان كمية معقولة بسبب العمليات الأيضية التي تتم في المعدة والأمعاء الدقيقة (تأبيض الإمرار 25 الأول). يعتقد أن التنافس يقلل هذا، للمساعدة في امتصاص المزيد من فينيل إفرين في تيار الدم. وتم تحديد أنه باستخدام جرعة قدرها 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000

مجم من باراسيتامول على الأقل فتمنص العديد من أجسام البالغين بشكل ذي صلة علاجياً
فينيل إفرين هيدروكلوريد كما هو الحال مع 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد بمفرده.
عند جرعات أقل من باراسيتامول مثل 500 مجم، فقد تم تحديد أنه لا يزال هناك
تأثير كبير، إلا أنه تم تقليله. لقد وُجد أنه باستخدام 6.25 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد
+ 500 مجم من جرعة الباراسيتامول سيمتص الجسم البالغ بشكل ذي صلة علاجياً فينيل
إفرين هيدروكلوريد كما هو الحال مع الجرعة البالغة 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد
بمفرده.

يساعد الاختراع على صياغة المنتج بالقليل من فينيل إفرين هيدروكلوريد دون
فقدان الفعالية العلاجية. فهو مميز نظراً لأنه يعني أن المرضى أقل عرضة لخطورة
التأثيرات الجانبية العكسية. بالنسبة لفينيل إفرين هيدروكلوريد، فهي تتضمن تفاقم ارتفاع
ضغط الدم الأساسي، تفاقم فرط تنسج البروستاتا الأساسي، التبيغ الارتدادي، خطورة أكبر
للتشنجات، اضطراب المعدة، تشنج البطن والقيء. وهذا أمر مهم حيث اتضح أن هناك زيادة
ملحوظة في الآثار العكسية مع زيادة جرعة فينيل إفرين هيدروكلوريد¹.

| معدل الأثر العكسي | جرعة فينيل إفرين HCL |
|-------------------|----------------------|
| 12.5% | 10 مجم |
| 43.8% | 15 مجم |
| 81.3% | 25 مجم |

بما أن مقدم الطلب اكتشف أن إعطاء جرعة من فينيل إفرين في توليفة مع
باراسيتامول على نحوٍ مثير للاهتمام يتسبب في زيادة فعالة في كمية فينيل إفرين في تيار
الدم، فمن المتوقع أن تؤدي 10 مجم من جرعة فينيل إفرين في توليفة إلى بدء آثار جانبية
عكسية مع الجرعة المرتفعة بشكل كبير. ومن المتوقع أن الجرعة البالغة 10 مجم من فينيل
إفرين عند إعطائها مع 500-1000 مجم من باراسيتامول تتماثل مع الجرعة البالغة 16-20
مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد بمفرده. مثلما هو مشار إليه في الجدول أعلاه، فيكون
فينيل إفرين هيدروكلوريد عند مستوى الجرعة المذكور يكون بمعدل الأثر العكسي الذي

¹ Cohen BM (1972) Clinical and Physiologic Significance of Drug-Induced Changes in
.Nasal Flow/Resistance. Eur J ClinPharmacol, 5: 81-86

يتراوح إلى حدٍ ما بين 43.8% - 81.3% مقارنةً بـ 12.5% لـ 10 مجم. وبالتالي، يساعد الاكتشاف على تحضير الصيغ التوليفية المكونة من فينيل إفرين /باراسيتامول بخطورة منخفضة لحدوث الآثار الجانبية العكسية دون الإضرار بالسلب على العلاج الذي يوفره فينيل إفرين.

5 في الصور المفضلة، تتضمن الأقراص أو الكبسولات مكونات غير فعالة، على سبيل المثال، مواد رابطة، عوامل تلوين، طبقات تغليف غشائية، وهكذا، حسب الحاجة. تتضمن أمثلة المكونات غير الفعالة العامة لتحضير أقراص نشا الذرة، نشا معالجة مسبقاً بالجيلاتين، سليولوز دقيق البلورات، حمض ستياريك مسحوق، ستيرات المغنسيوم، صوديوم ميتا بيسلفيت، داي صوديوم إديتات وماء نقي. وتكون هذه المكونات وطرق تحضيرها في صورة قرص أو كبسولة، معروفة جيداً للشخص أو فريق يتمتع بالمهارات العادية في المجال. 10

عندما يكون الدواء في صورة أقراص، يفضل وجودها كجزء من عبوة، على سبيل المثال، شريط دواء. يمكن أن تشمل العبوة على عدد زوجي من الأقراص وتعليمات لتناول 2 منها حتى 4 مرات في اليوم، أو 2 من الأقراص بما لا يزيد عن كل 4-6 ساعات. في بعض التجسيديات، يمكن تعبئة الأقراص سائبة في زجاجة بتعليمات مماثلة. 15

في تجسيد آخر، يشتمل الدواء على شراب توليفي لإعطائه إلى المرضى الذين يعانون من صعوبة في بلع الأقراص أو الكبسولات. إن طرق إنتاج هذه الأشربة معروفة جيداً لأصحاب المهارة في المجال ويمكن استخدامها بسهولة. يتم وضع الشراب في زجاجة، قنينة أو حاوية مشابهة ويتم تحضيره بطريقة مناسبة لتوصيل ما يتراوح من حوالي 4 مجم إلى حوالي 7.5 مجم (الأكثر تفضيلاً على الإطلاق حوالي 5 مجم) من فينيل إفرين 20 هيدروكلوريد ومن حوالي 650 مجم إلى حوالي 1000 مجم (الأكثر تفضيلاً على الإطلاق حوالي 650 مجم أو حوالي 1000 مجم) من الباراسيتامول لكل حدث جرعة، حتى 4 مرات في اليوم.

المثال I

25 يمكن تكوين الأقراص المعدة لإعطاء جرعات إلى بالغ (2 قرص في كل حدث إعطاء جرعات) وفقاً للجدول الوارد أدناه (يتم التعبير عن الكميات الوزنية على أساس

القرص).

500 مجم من باراسيتامول + 2.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد

| المكون | الكمية/القرص (مجم) |
|---|--------------------|
| الخلط الجاف | |
| باراسيتامول | 500.00 مجم |
| فينيل إفرين هيدروكلوريد | 2.50 مجم |
| نشا معالج مسبقاً بالجيلاتين | 20.832 مجم |
| التحبيب | |
| نشا الذرة | 34.00 مجم |
| صوديوم ميتا بيسلفيت | 0.585 مجم |
| داي صوديوم إديتات | 0.0571 مجم |
| لون أصفر الكوبولين الوارد أعلاه | 0.0285 مجم |
| ماء نقي * | كمية كافية |
| التزليق | |
| سليولوز دقيق البلورات (Microcel pH 102) | 20.00 مجم |
| سنتيرات المغنسيوم | 5.00 مجم |
| حمض ستياريك (دقيق) | 2.00 مجم |

* لا يوجد الماء النقي في المنتج النهائي.

المثال 2

5 يمكن تكوين الأقراص المعدة لإعطاء جرعات إلى بالغ، 2 قرص في كل حدث إعطاء جرعات، وفقاً للجدول الوارد أدناه (يتم التعبير عن الكميات الوزنية على أساس القرص).

500 مجم من باراسيتامول + 3 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد

| المكون | الكمية/القرص (مجم) |
|-----------------------------|--------------------|
| الخلط الجاف | |
| باراسيتامول | 500.00 مجم |
| فينيل إفرين هيدروكلوريد | 3.00 مجم |
| نشا معالج مسبقاً بالجيلاتين | 20.332 مجم |
| التحبيب | |
| نشا الذرة | 34.00 مجم |
| صوديوم ميتا بيسلفيت | 0.585 مجم |
| داي صوديوم إديتات | 0.0571 مجم |

| | |
|---|------------|
| لون أصفر الكوبولين الوارد أعلاه | 0.0285 مجم |
| ماء نقي * | كمية كافية |
| التزليق | |
| سليولوز دقيق البلورات (Microcel pH 102) | 20.00 مجم |
| ستيارات المغنسيوم | 5.00 مجم |
| حمض ستياريك (دقيق) | 2.00 مجم |

* لا يوجد الماء النقي في المنتج النهائي.

المثال 3

يمكن تكوين الأقراص المعدة لإعطاء جرعات إلى بالغ، 2 قرص في كل حدث إعطاء جرعات، وفقاً للجدول الوارد أدناه (يتم التعبير عن الكميات الوزنية على أساس القرص).

325 مجم من باراسيتامول + 3 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد

| المكون | الكمية/القرص (مجم) |
|---|--------------------|
| الخلط الجاف | |
| باراسيتامول | 325 مجم |
| فينيل إفرين هيدروكلوريد | 3.00 مجم |
| نشا معالج مسبقاً بالجيلاتين | 13.47 مجم |
| التحبيب | |
| نشا الذرة | 22.1 مجم |
| صوديوم ميتا بيسلفيت | 0.38 مجم |
| داي صوديوم إديتات | 0.0571 مجم |
| لون أصفر الكوبولين الوارد أعلاه | 0.0285 مجم |
| ماء نقي * | كمية كافية |
| التزليق | |
| سليولوز دقيق البلورات (Microcel pH 102) | 13.00 مجم |
| ستيارات المغنسيوم | 3.25 مجم |
| حمض ستياريك (دقيق) | 1.30 مجم |

* لا يوجد الماء النقي في المنتج النهائي.

المثال 4

يمكن تكوين الأقراص المعدة لإعطاء جرعات إلى بالغ (1 قرص في كل حدث إعطاء جرعات)، وفقاً للجدول الوارد أدناه (يتم التعبير عن الكميات الوزنية على أساس القرص).

| المكون | الكمية/القرص (مجم) |
|---|--------------------|
| الخلط الجاف | |
| باراسيتامول | 500.00 مجم |
| فينيل إفرين هيدروكلوريد | 6.25 مجم |
| نشا معالج مسبقاً بالجيلاتين | 17.082 مجم |
| التحبيب | |
| نشا الذرة | 34.00 مجم |
| صوديوم ميتا بيسلفيت | 0.585 مجم |
| داي صوديوم إديتات | 0.0571 مجم |
| لون أصفر الكوبولين الوارد أعلاه | 0.0285 مجم |
| ماء نقي* | كمية كافية |
| التزيق | |
| سليولوز دقيق البلورات (Microcel pH 102) | 20.00 مجم |
| سنتارات المغنسيوم | 5.00 مجم |
| حمض ستياريك (دقيق) | 2.00 مجم |

* لا يوجد الماء النقي في المنتج النهائي.

5 سيتم إدراك أنه بالنسبة للمثاليين 3 و 4 تكون كمية الباراسيتامول أقل من المثاليين 1 و 2. لأخذ هذا في الحسبان، تكون كمية فينيل إفرين هيدروكلوريد أعلى.

التجارب السريرية

10 تم إجراء دراسة تعابرية باستخدام 28 خاضع للعلاج من البشر البالغين لمقارنة امتصاص فينيل إفرين عند تناوله في صورة المكون الفعال الوحيد بامتصاص فينيل إفرين هيدروكلوريد عند تناوله في توليفة مع باراسيتامول. تم إعطاء الخاضعين للاختبار:

• 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد في صورة قرص (PE HCl) بمفرده؛ أو

• 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم من باراسيتامول +

15 300 مجم إيبوبروفين في صورة قرص (PE MaxigesicTM).

عقب الاهتمام، تمت مراقبة كمية فينيل إفرين في بلازما الدم وتم تسجيل متوسط النتائج. تم عرض هذه بيانياً في الشكل 1، والذي يشير إلى أن فينيل إفرين أكثر إتاحة للاستخدام العلاجي عند تناوله في توليفة مع باراسيتامول.

يشير الرسم البياني للنتائج على أساس خطي لوغاريتمي مثلما هو موضح في الشكل 5 إلى أن تراكيزات الدم تقل بالتزامن، على الأقل بين 2 و6 ساعات، مما يشير إلى أن العمر النصفى كان مماثلاً في كل حالة وأن الاختلاف في التعرض يرجع إلى أن فينيل إفرين هيدروكلوريد كان بإتاحة جهازية أعلى عند وجود باراسيتامول. يتوافق هذا مع الانخفاض في تأبض الإمرار الأول لفينيل إفرين هيدروكلوريد وزيادة إتاحة فينيل إفرين في تيار الدم. كما تضمنت الدراسة نتائج تحليل حركية دوائية غير مقسم وتقييم التكافؤ الحيوي باستخدام برنامج *Kinetica*. تم عرض نتائج متوسط (الانحراف المعياري) و90% من فواصل التأكد بصورة موجزة في الجدول أدناه. تشير النتائج إلى زيادة الإتاحة الحيوية لفينيل إفرين هيدروكلوريد عند إعطائه في توليفة مع باراسيتامول (الجدول 1).

الجدول 1

نتائج التكافؤ الحيوي 15

| AUC _{tot} (ساعة* بيكو جرام/مليلتر) | AUC _{0n} (ساعة* بيكو جرام/مليلتر) | C _{max} (بيكو جرام/مليلتر) | T _{max} * (ساعة) | |
|---|--|--|------------------------------|---|
| المتوسط | | | | |
| 2311.4 | 2219.8 | 3220.1 | 0.6 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم من باراسيتامول + 300 مجم إيبوبروفين (ع = 28) |
| 1104.6 | 1019.7 | 873.8 | 0.7 | 10 مجم فينيل إفرين هيدروكلوريد (ع = 28) |
| 90% من فواصل تأكد | | | | |
| 233.0 - 179.2 | 242.7 - 188.6 | 423.7 - 260.5 | لا يوجد | <i>MaxigesicTM</i> PE/PE |

بينما يتضمن Maxigesic™ PE إيبوبروفين، فيعتقد، على أساس التجارب السريرية العديدة²، أن فعالية فينيل إفرين هيدروكلوريد لم تتحسن بواسطة الإيبوبروفين. في هذا الصدد، تم إجراء دراسة تعابيرية ثانية باستخدام 30 خاضع للعلاج من البشر البالغين لمقارنة امتصاص فينيل إفرين عند تناوله مع جرعات مختلفة من الباراسيتامول، بدون إيبوبروفين. تم إعطاء الخاضعين للاختبار:

• 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد في صورة قرص (Sudafed™ PE Nasal Decongestant) مع 500 مجم من باراسيتامول في صورة قرص (Panadol™)؛ أو

• 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد و1000 مجم من باراسيتامول تم إعطاؤهما في صورة قرص كقرصين من 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد و500 مجم من باراسيتامول (Sudafed™ PE Sinus and Pain Relief).

عقب الاهتمام، تمت مراقبة كمية فينيل إفرين في بلازما الدم وتم تسجيل متوسط النتائج. وتم عرضها في الرسم البياني الوارد في الشكل 3 مع بيانات فينيل إفرين هيدروكلوريد الأصلية فقط التي تم الحصول عليها من التجربة الأولى. وهي تشير إلى أن فينيل إفرين متوفر بصورة أكبر للاستخدام العلاجي عند تناوله في توليفة مع نطاق جرعات الباراسيتامول أي 500-1000 مجم. يشير الرسم البياني للنتائج كما هو موضح في الشكل 4 على أساس خطي لوغاريتمي إلى أن تركيزات الدم تقل بالتزامن بغض النظر عن جرعة الباراسيتامول.

تشير مقارنة بيانات الحركية الدوائية لمجموعتي العلاج الموضحة أدناه (الجدول 2) إلى أن جرعة الباراسيتامول لها تأثير على التفاعل، مع بلوغ النسبة حوالي 80% لجرعة الباراسيتامول الأقل (500 مجم) عند المقارنة بالجرعة الأعلى (1000 مجم). يعتقد أن هذا يرجع إلى تنافس الباراسيتامول مع فينيل إفرين للتأريض حيث إنه يمتص عبر جدار الأحشاء. بعبارة أخرى، عندما يكون هناك باراسيتامول أقل مثل 500 مجم فيكون هناك تفاعل أقل مما

يتضح مع الجرعة الأعلى البالغة 1000 مجم. ومع ذلك، فمن المثير للاهتمام أن بعض الجرعات الأقل من الباراسيتامول تتفاعل مثلما هو وارد أعلاه.

الجدول 2

5 نتائج الحركة الدوائية للمرضى من الدراسة الثانية

| AUC _{tot} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | AUC _{0n} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | C _{max} (بيكوجرام/مليلتر) | T _{max} * (ساعة) | |
|--|---|---------------------------------------|------------------------------|---|
| متوسط (الانحراف المعياري) | | | | |
| 2192.0 | 2088.5 | 2545.8 | 0.5 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (ع = 30) + 1000 مجم من باراسيتامول |
| 1779.8 | 1673.5 | 2077.2 | 0.5 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 500 مجم من باراسيتامول (ع = 30) |
| %81.1 | %80.1 | %81.5 | غير محددة | النسبة |

تم أيضًا تسجيل عددٍ من المرضى المشاركين في الدراسة الأولى في الدراسة الثانية [ع = 14]. كانت نتائج الحركة الدوائية لفينيل إفرين شديدة التشابه بين الدراستين لفينيل إفرين مثلما هو موضح في الجدول أدناه (الجدول 3).

10

الجدول 3

نتائج الحركة الدوائية للمرضى من الدراستين الأولى والثانية

| AUC _{tot} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | AUC _{0n} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | C _{max} (بيكوجرام/مليلتر) | T _{max} * (ساعة) | |
|--|---|---------------------------------------|------------------------------|---|
| متوسط (الانحراف المعياري) | | | | |
| 2197.3 | 2094.2 | 2271.0 | 0.5 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم |

| | | | | |
|--------|--------|--------|----------|--|
| | | | | من باراسيتامول (ع = 14) |
| 2245.8 | 2156.7 | 3047.0 | 0.7 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم من باراسيتامول + 300 مجم إيبوبروفين (ع = 14) |
| %102 | %103 | %134 | غير محدد | النسبة |

في دراسة تعابيرية ثالثة، تلقى 6 خاضعين للعلاج من البشر البالغين إما قرصين من 5 MaxiclearTM PE 2.5 (500 مجم من باراسيتامول مع 2.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد) لتوصيل 1000 مجم من باراسيتامول مع 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد، أو قرص واحد من 10 SudafedTM PE (10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد). تمت ملاحظة أنه مع التوليفة انتجت الجرعة البالغة 5 مجم من فينيل إفرين منحني التركيز-الزمن في البلازما المماثل لذلك الخاص بـ 10 مجم من فينيل إفرين معطى بمفرده. تم عرض متغيرات الحركة الدوائية بصورة موجزة في الجدول 4 أدناه.

الجدول 4 10

نتائج الحركة الدوائية (بيانات غير محولة) لمرضى من الدراسة الثالثة

| AUC _{tot} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | AUC _{0n} (ساعة* بيكوجرام/مليلتر) | C _{max} (بيكوجرام/مليلتر) | T _{max} * (h) | |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------|---|
| متوسط (الانحراف المعياري) | | | | |
| 1842.1 | 1598.7 | 1597.9 | 0.8 | 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم من باراسيتامول (ع = 6) |
| 1915.5 | 1705.2 | 1131.9 | 0.7 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (ع = 6) |
| 94.9 | 95.6 | 165.5 | غير محددة | النسبة |

بتقييم تأثير الباراسيتامول بجرعات مختلفة على امتصاص فينيل إفرين هيدروكلوريد في الجسم والذي تم قياسه بمنحنى المساحة تحت التركيز في البلازما بمرور الوقت (AUC_{tot})، يمكن أن يتضح أن النسبة تزيد بمعدل 1.98-2.09 بسبب 1000 مجم من الباراسيتامول. ويعتقد أن الفارق الطفيف الملحوظ يرجع إلى الاختلافات الطفيفة في الصيغ. بالنسبة للجرعات المنخفضة من الباراسيتامول (500 مجم)، زاد AUC_{tot} بعامل قدره 1.60. يتماثل هذا مع وجود كميات منخفضة من الباراسيتامول للتنافس مع فينيل إفرين هيدروكلوريد على الامتصاص. وبناءً على العلاقة الخطية على مدار نطاق الجرعة البالغ 500-1000 مجم، فتم تقدير الزيادة في AUC_{tot} لفينيل إفرين هيدروكلوريد لجرعة الباراسيتامول البالغة 650 مجم وقد بلغت حوالي 1.73.

10

الجدول 5

تأثير الجرعات المختلفة من الباراسيتامول على امتصاص فينيل إفرين [PE]

| النسبة | AUC _{tot} (ساعة × بيكوجرام/ملييلتر) | العلاج {عدة الباراسيتامول} |
|--------|---|---|
| 2.09 | 2311.4 | <i>MaxigesicTM</i> PE (1000 باراسيتامول + 5 مجم فينيل إفرين هيدروكلوريد + 300 مجم إيبوبروفين) |
| 1.98 | 2192.0 | <i>SudafedTM</i> PE Sinus & Pain Relief (1000 مجم من باراسيتامول + 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد) |
| 1.73 | | الحساب لباراسيتامول 650 مجم (650 مجم من باراسيتامول + 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد) |
| 1.60 | 1779.8 | <i>PanadolTM</i> + <i>SudafedTM</i> PE Nasal Decongestant (500 مجم من باراسيتامول + 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد) |
| 1.00 | 1104.6 | 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (بدون باراسيتامول) |

يعرض الشكل 5 رسمًا بيانيًا للبيانات السريرية التي تم الحصول عليها والتي تشير إلى أن قرصين من 2.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 500 مجم من باراسيتامول (للحصول على إجمالي 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد + 1000 مجم من باراسيتامول) كانا مقارنين لـ 10 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد بمفرده.

بينما تم وصف بعض التجسيديات المفضلة للاختراع على سبيل المثال، فيجب إدراك

أنه يمكن إدخال تعديلات وتحسينات عليها دون الابتعاد عن مجال عناصر الحماية التالية.

عناصر الحماية

1- استخدام فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) وباراسيتامول في إنتاج دواء توليفي لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي، يشتمل على الجمع بين هذه المواد وسواغات،

ويتميز بأن الدواء يشتمل على فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو الصورة البديلة المقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) وباراسيتامول بنسب مناسبة له، ويكون الدواء بغرض، تزويد شخص بالغ بـ:

(أ) 4 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول؛ أو

(ب) 5 مجم - 7.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 600 مجم - 700 مجم من باراسيتامول؛ أو

(ج) 6 مجم - 8 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين)، في توليفة مع 500 مجم - 550 مجم من باراسيتامول.

2- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة له، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5 مجم إلى 6.5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول.

3- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة له، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5 مجم إلى 6.2 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و 950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول.

4- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة له، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 5 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية

مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و950 مجم - 1000 مجم من باراسيتامول.

5- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 5.8 مجم إلى 7.1 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و625 مجم - 675 مجم من باراسيتامول.

6- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 5.8 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و625 مجم - 675 مجم من باراسيتامول.

7- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة تتراوح من 6.25 مجم إلى 7.6 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و500 مجم من باراسيتامول.

8- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون الدواء بنسب مناسبة لـ، ويكون بغرض، تزويد شخص بالغ بتوليفة مكونة من 6.25 مجم من فينيل إفرين هيدروكلوريد (أو كمية مكافئة من صورة بديلة مقبولة صيدلانيًا من فينيل إفرين) و500 مجم باراسيتامول.

9- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يتم إنتاج الدواء الوارد في الجزء أ) أو الجزء ب) في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين المذكورين الكافيين لوحدي الجرة لتوفير الجرعات المذكورة في الجزء أ) أو ب).

10- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يتم إنتاج الدواء الوارد في الجزء ج) في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين الكافيين لكل وحدة جرعة لتوفير الجرعات المذكورة في الجزء ج).

11- استخدام وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يتم إنتاج الدواء في وحدات جرعة تحتوي على كلا المكونين الفعالين المذكورين الكافيين لوحدي الجرعة لتوفير الجرعات المذكورة في أي من عناصر الحماية من 2 إلى 6 على التوالي.

12- استخدام وفقاً لعنصر الحماية I، حيث يكون الدواء في صورة قرص، كبسولة، مسحوق أو سائل.

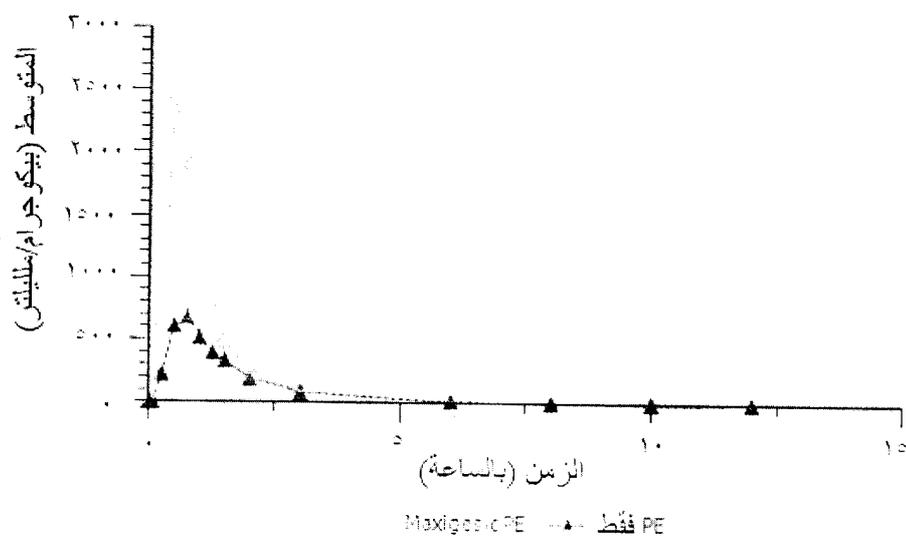
13- دواء تم إنتاجه وفقاً للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة.

14- طريقة لعلاج الاحتقان المخاطي في الجهاز التنفسي العلوي في شخص بالغ، حيث تشمل على إعطاء الشخص البالغ، أو الإنسان الذي يتناول، دواء توليفي منتج أو موجود وفقاً لأي من عناصر الحماية الواردة أعلاه حيث يتم إعطاء الدواء أو تناوله بالجرعات المناظرة المذكورة.

5/1

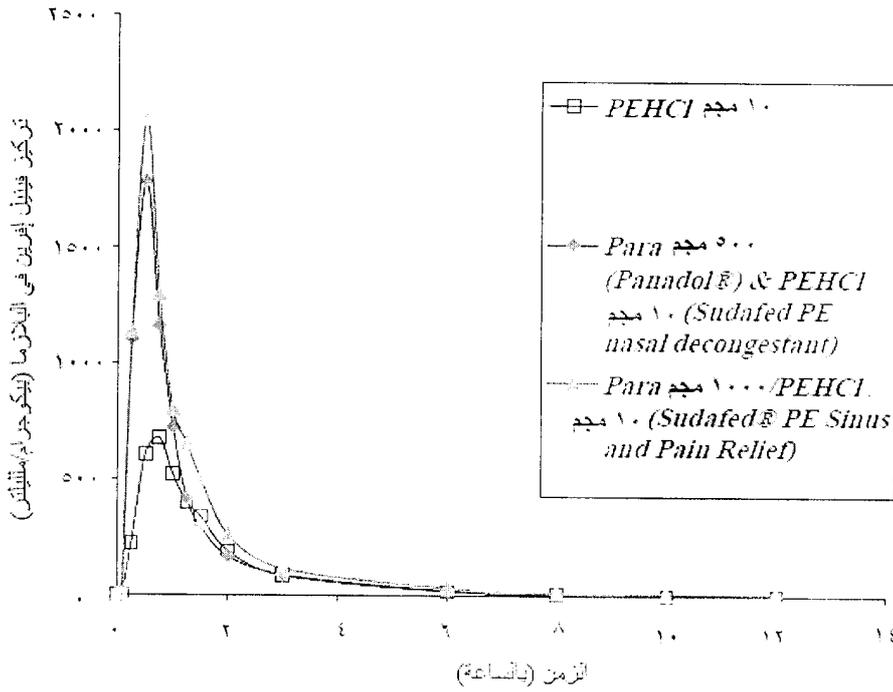
شكل ١

متوسط تركيز فينيل إفرين هيدروكلوريد في البلازما (خطي)

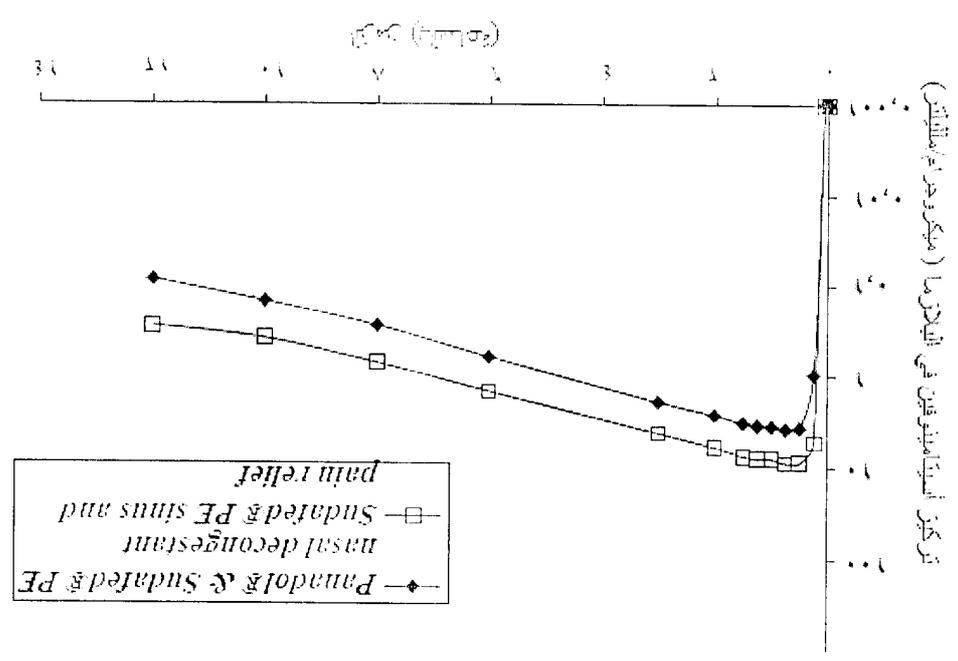


شكل ٣

متوسط تركيز فينيل إفرين هيدروكلوريد في البلازما [خطي]



Handwritten signature or mark.

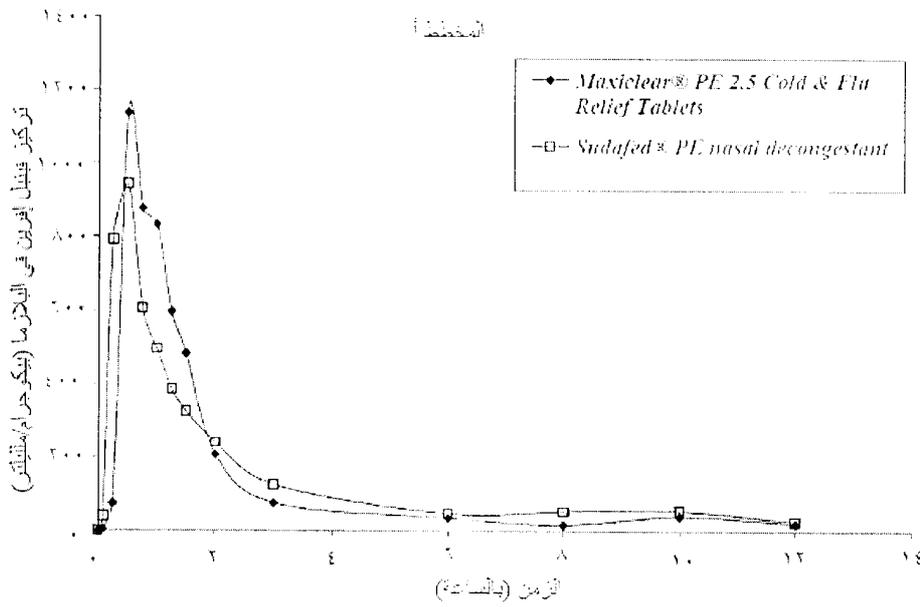


متوسط تركيز فستيل (أفريم) في بلازما في البلازما [لو غرام/مليتر]

على :

شكل ٥

متوسط تركيز فينيل إفرين هيدروكلوريد في البلازما [خطي]



Handwritten signature or mark.



**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 telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

| | |
|---|---|
| Renseignements relatifs à la demande | |
| N° de la demande : 38310 | Date de dépôt : 07/01/2014 Date d'entrée en phase nationale : 03/08/2015 |
| Déposant : AFT PHARMACEUTICALS LIMITED | Date de priorité: 04/02/2013 |
| Intitulé de l'invention : COMBINAISON MÉDICAMENTEUSE COMPRENANT LA PHÉNYLÉPHRINE ET LE PARACÉTAMOL | |
| 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 brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu. | |
| 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 <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés | |
| Partie 2 : Rapport de recherche | |
| Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention | |
| Examineur: B.SADIKI | Date d'établissement du rapport : 08/12/2016 |
| Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00 | |

| Partie 1 : Considérations générales | | |
|---|---|-------------------------------------|
| <i>Cadre 1 : base du présent rapport</i> | | |
| Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport : | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 17 Pages • <u>Revendications</u> 14 • <u>Planches de dessin</u> 5 Pages | | |
| Partie 2 : Rapport de recherche | | |
| Classement de l'objet de la demande : | | |
| CIB : A 61K 31/135, 31/137, 31/167, A 61P 11/02, 11/12 | | |
| Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche : | | |
| EPOQUE, Orbit | | |
| Catégorie* | Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | N° des revendications visées |
| X | US2011104272 ; DEPOMED INC [US]; 2011/05/05 Résumé, paragraphe 0002-0003,0034-0045, 0090-0091, 0176 Revendication 4 | 1-13 |
| X | WO2007125501 ; PROCTER & GAMBLE [US], MARTIN KELLY LEE [US], CRISS SUSAN ELAINE [US]; 2007/11/08 Résumé, page 1, ligne 5-8, page 2, ligne 10, page 4 paragraphe 2-5, exemple 1, revendications 1-16 | 1-13 |
| A | WO2012090218 ; ZOTA HEALTH CARE LTD [IN], ZOTA KAMLESH RAJNIKANT [IN], AGRAWAL SANJAY [IN]; 05/07/2012 | 1-13 |
| A | WO2004066978 ; PROCTER & GAMBLE [US]; ACHONG LIZA ELAINE [VE]; ROMERO OSWALDO DAVID [VE]; 12/08/2004 | 1-13 |
| *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*

- Les revendications 1-12 (type suisse) doit être reformulée correctement « composé pour son utilisation médicale... »
- Le terme « une forme pharmaceutique alternative acceptable » employé dans les revendications 1-13 a un sens relatif qui n'est pas bien établi, et il laisse subsister un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles il se rapporte, au point que l'objet desdites revendications n'est pas clairement défini.

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

| | | |
|--|--|------------|
| Nouveauté (N) | Revendications 5-8 Revendications 1-4, 9-13 | Oui Non |
| Activité inventive (AI) | Revendications aucune Revendications 1-13 | Oui Non |
| Possibilité d'application Industrielle (PAI) | Revendications 1-13 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 : US2011104272
D2 : WO2007125501

1. Nouveauté (N) :

La spécialité pharmaceutique MaxigesicTM PE divulguée est une composition de 1000mg de paracétamol et de 5 mg de phényléphrine de chlorid (voir page 11 deuxième paragraphe, tableau 4 et 5) ceci correspond à la composition des revendications 1-4, 9-14. Alors, l'objet des revendications 1-4, 9-13 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue les caractéristiques techniques des revendications 5-8. Par conséquent, l'objet de celles-ci est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est D2 sont considéré comme l'état de l'art le plus proche de l'objet des revendications 1, 13. Ils divulguent une composition pharmaceutique similaire de paracétamol et phényléphrine pour leur utilisation dans le traitement de la congestion mycosique respiratoire :

- D1 : 5mg ou 7.5 de phényléphrine et de 600 ou 700 mg de paracétamol.
- D2 : 5mg de phényléphrine et 500, 650, 750 ou 1000mg de paracétamol.

La différence est le choix des doses utilisée. Cette différence n'a aucun effet technique supplémentaire par rapport à D1 et D2.

Le problème est alors considéré comme la détermination de doses ultérieures de la présente formulation pour le traitement de la congestion mycosique respiratoire.

La solution proposée pour le problème est une simple sélection des doses de chaque principe actif à partir des deux listes citées des D1 et D2. L'homme du métier pour résoudre le problème aurait procédé à cette sélection sans faire preuve d'esprit inventif, surtout que l'optimisation des doses des combinaisons connues fait partie des pratiques courantes de celui-ci.

Par conséquent, l'objet des revendications 5-8 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-13 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.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 14 concerne une méthode thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.