

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38912 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/155; A61K 9/46; A61K 9/00**
(43) Date de publication : **31.03.2017**

(21) N° Dépôt : **38912**
(22) Date de Dépôt : **01.03.2014**
(30) Données de Priorité : **21.09.2013 US 61/880,875**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2014/000826 01.03.2014**
(71) Demandeur(s) : **EFFRX PHARMACEUTICALS SA, Wolleraustrasse 41b CH-8807 Freienbach (CH)**
(72) Inventeur(s) : **SCHMIDT, Timo ; HAYWARD, Marshall, A.**
(74) Mandataire : **SABA&CO**

(54) Titre : **FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES EFFERVESCENTES PAUVRES EN SODIUM**
(57) Abrégé : L'invention concerne une composition de granulé ou de poudre ou de comprimé effervescente stable, exempte d'excipients qui peuvent réagir avec un constituant d'acide organique effervescent, comprenant : une quantité efficace d'un médicament antidiabétique, un constituant d'acide organique effervescent, un constituant de base effervescent; des tampons, pour moduler un acide gastrique après ingestion, essentiellement exempts de sodium; ladite composition étant entièrement solubilisée en 5 minutes sans remuer dans 3 à 8 onces liquides d'eau entre 5 et 20 °C.

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية أقراص، أو حبيبات، أو مساحيق فوارة ثابتة خالية من السواغات التي قد تتفاعل مع مكون الحمض العضوي الفوار، حيث تشتمل على:

5

كمية فعالة من واحد أو أكثر من عقار مضاد للسكر،

مكون حمض عضوي فوارة،

مكون قاعدة فوار،

محاليل منظمة، لتعديل الرقم الهيدروجيني المعدي بعد الهضم، وتكون خالية إلى حد كبير من الصوديوم؛

حيث تتم إذابة التركيبة المذكورة بالكامل خلال 5 دقائق بدون تقليب في 3-8 أوقيات من الماء عند درجة

10

حرارة بين 5-20 م.

الوصف الكاملالمجال التقني

صيغ فوارة لعلاج مرض السكر من النوع 2 وغيره من الأمراض المزمنة تعتمد على كربونات البوتاسيوم أو

5

بيكربونات البوتاسيوم

الخلفية التقنية

يعد مرض السكر من النوع 2 مرضاً مزمناً تقيماً مرتبط بارتفاع نسبة الإصابة بالمرض والوفيات. ويتميز

بمقاومة الأنسولين المحيطية، وعدم انتظام إنتاج الجلوكوز الكبدي، وانخفاض وظيفة الخلية β في البنكرياس.

وتؤدي هذه الأحداث في نهاية المطاف إلى فشل الخلية β وانخفاض في إفراز الأنسولين. كما أن اكتمال

10

مقاومة الأنسولين في مرض السكر وما قبل مر السكر والأمراض المصاحبة من الأمور الهامة، ومن أمثلة

تلك الاضطرابات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS).

يشكل الغذاء والرياضة أساس جميع البرامج الأولية لعلاج مرضى المرض السكري من النوع 2. إذا ظل

مستوى سكر الدم مرتفعاً رغم التحكم في الحمية الغذائية وممارسة الرياضة، إلا أن العلاج بالأدوية التي يتم

إعطائها عن طريق الفم عادة ما يوصى بها. وتتضمن العوامل العلاجية لمرض السكر من النوع 2 التي يتم

15

تناولها عن طريق الفم سلفونيل يوريا، بيجوانيد، ثيازوليدين دايون، ومثبطات α - جلوكوزيداز، والأنسولين.

وكانت أنواع السلفونيل يوريا العوامل الأولى المضادة للسكر ويستمر استخدامها في أنحاء العالم. وتحفز

إفراز الأنسولين عن طريق إعاقة قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP في خلايا β البنكرياسية.

يعد ميتفورمين (بيجوانيد) أكثر العوامل المضادة للسكر التي يتم إعطائها عن طريق الفم استخداماً لعلاج

مرض السكر من النوع 2. ويبدل ميتفورمين التأثير الخافض للجلوكوز عن طريق إنقاص ناتج جلوكوز الكبد

وتحسين حساسية الأنسولين. وغالباً ما يكفي استخدام ميتفورمين بمفرده للحفاظ على التحكم في السكر ولكن بعض المرضى يحتاجون إلى عامل علاجي ثاني.

لقد تم استخدام كثير من العوامل المضادة للسكر المتاحة بمفردها وبالاشتراك مع غيرها لعلاج مرض السكر من النوع 2. ويعتمد الاختيار المناسب للعامل (العوامل) على الخواص الصيدلانية للأدوية والخواص السريرية للمريض. وأكثر العلاجات المشتركة استخداماً هو ميتفورمين بالإضافة إلى السلفونيل يوريا. 5 التوليفات الأخرى المفيدة تتمثل في ميتفورمين بالإضافة إلى ثيازوليدين داينونات (أو جليبتازونات)، وأي من العوامل السابقة بالاشتراك مع مثبط α - جلوكوزيداز، مثل أكاربوز، ميغيلنتول وفوجلبيوز. كما يتم على نحو مفيد استخدام فئات أخرى جديدة من العوامل المضادة للسكر في توليفات مختلفة، مثل ما يُسمى بمثبطات DPP4 والنواقل المشتركة لجلوكوز الصوديوم (SGLTs).

10 تعد الصيغ الصيدلانية الفوارة التي يتم إعطاؤها عن طريق الفم بدائل معروفة للحبوب، والكبسولات، ولكن تلك الصيغ لها العديد من الصعوبات لتطوير صور جرعات ثابتة وجذابة. ونظراً لاعتماد الأنظمة الفوارة على التفاعل بين حمض عضوي أو أي مكون آخر يكون بيئة حامضية و كربونات الصوديوم أو بيكربونات الصوديوم، مما ينتج ثاني أكسيد الكربون في المحلول المائي، فإن تلك المنتجات تؤدي للأسف إلى توصيل كميات كبيرة من الصوديوم مع العقار. وقد أشارت التوجيهات الحديثة من منظمات مثل منظمة الصحة العالمية والإدارة الأمريكية للأغذية والعقاقير (FDA) إلى خفض امتصاص الصوديوم بصفة عامة، وبخاصة 15 لدى السكان المعرضين لمخاطر صحية في حالة زيادة امتصاص الصوديوم.

نظراً لأنه يتم إعطاء العوامل المضادة للسكر مثل ميتفورمين بشكل مزمن، فإن الكمية المتراكمة من الصوديوم الذي توصله الصيغ الفوارة التقليدية ستكون مرتفعة بشكل غير مقبول لمرضى القلب والأوعية الدموية أو الذين يسببون على حميات منخفضة الصوديوم. ومع ذلك لا يتم بشكل واضح استبدال أملاح

الصوديوم في زوج نمطي فوار مع أملاح البوتاسيوم بسبب الخواص الكيميائية لأملاح البوتاسيوم تلك وميلها

الأصيل لأن تكون متبدلة الثبات (تفاعلية عالية). هناك دراسات عن تأثير مكملات البوتاسيوم لـ

Sellmeyer, D.E., Nutritional Influences on Bone Health, pp 109-117 2013 ("The

Effect of Alkaline Potassium Salts on Calcium and Bone Metabolism"). ويتم وصيل

5 بعض مكملات البوتاسيوم من المحاليل الفوارة، ولكنها صيغ متخصصة لا تحتوي كذلك على مكونات

عقاقيرية أخرى.

بصفة عامة، تكون التركيبات الصيدلانية المحتوية على أملاح البوتاسيوم أقل ثباتاً من تلك المحتوية على

أملاح الصوديوم وقد تحتاج إلى عبوات خاصة للتعامل مع تآكل البوتاسيوم. ولكن بصفة خاصة في حالة

تطوير صيغة فوارة لاستبدال قرص تقليدي، هناك مسألة التكافؤ الحيوي. على سبيل المثال، في NDA 21-

10 575، ذكرت Merck and Company أنه من بين صيغ الاختبار الأربعة لألدرونات فوارة والمراد أن

تكون مكافئة حيوياً لأقرص فوساماكس، من المثير للدهشة أن اثنين فقط من الصيغ كانت ذات امتصاص

عقاقيري مشابه للأقرص. وقد دلت تلك البيانات على أنه قد يكون من الصعب تحضير الصيغ الفوارة

كصورة علاجية مناسبة باستخدام أنظمة فوارة تقليدية تعتمد على أملاح الصوديوم. وهناك خبر أقل في

تحضير أنظمة فوارة مع البوتاسيوم فقط التي تهدف إلى أن تتكافأ حيوياً مع قرص مضاد للسكر.

15

الكشف عن الاختراع

يهدف الاختراع الحالي إلى توفير تركيبة قرص، أو حبيبة، أو مسحوق فوارة ثابتة خالية من الصوديوم يتم

إدخالها عن طريق مزدوجة فوارة، حيث تشتمل على:

كمية فعالة من واحد أو أكثر من مركبات مضادة للسكر،

مكون حمض فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم،

مكون قاعدة فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم،

محاليل منظمة، تعديل الرقم الهيدروجيني الحامضي بعد الهضم، وتكون خالية إلى حد كبير من الصوديوم؛

حيث تتم إذابة التركيبة المذكورة بالكامل خلال 5 دقائق بدون تقليب في 3-8 أوقيات من الماء عند درجة

حرارة بين 5-20 م.

5 هناك هدف آخر للاختراع يتمثل في توفير طريقة لتصنيع تركيبة قرص، أو حبيبة أو مسحوق فوارة ثابتة

خالية من الصوديوم يتم إدخالها بالمزدوجة الفوارة، حيث تشتمل على:

خط في كسارة ممیعة القاع مكون حمض فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم، ومكون قاعدي فوار خال

إلى حد كبير من الصوديوم، ومحبيب بالرش مع ماء منقى أو محلول رابط مناسب، و

إضافة كمية فعالة من واحد أو أكثر من المركبات المضادة للسكر،

10 تكوين أقراص من التركيبة لتحقيق صلابة قرص تتراوح من 35 إلى 120 نيوتن، حيث تتم إذابة التركيبة

المذكورة بالكامل خلال 5 دقائق دون التقليل في 3 إلى 8 أوقيات مائة من الماء فيما بين 5-20 م.

هناك مجال آخر للاختراع هو أن المنتج المذكور لا ينضغط في أقراص فوارة ولكن يتم ملئه في تصميمات

عبوات أنبوبية.

وصف الأشكال

15 الشكل 1 عبارة عن مخطط لسير عملية التصنيع.

الشكل 2 عبارة عن مخطط لسير عملية التصنيع.

الشكل 3 يوضح رقاقة عبوة أنبوبية قياسية، لا تحتوي على عامل مجفف الاختراع الحالي (ومن ثم ليست

الخواص الصحيحة).

الوصف التفصيلي للاختراع

يتكون النظام الفوار الخاص بالاختراع الحالي من مزدوجة حمض/ قاعدة. ويمكن اختيار المكون الحمضي من أحماض عضوية مثل حمض السيتريك، وحمض الطرطريك، وحمض الماليك، وحمض الفيوماريك، وحمض أدبيك، وقد يتضمن أملاح أحماض غير عضوية مثل فوسفات ثنائية الهيدروجين، وبيروفوسفات ثنائية الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم وكبريتيد حمض بوتاسيوم وخائط من الأحماض، وأنهيدرات وأملاح الأحماض.

5

المكون الرئيسي لمزدوجة الحمض/ القاعدة الأساسية هو مصدر كربونات يتم اختيارها من بيكربونات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم الأحادية التصفية، كربونات الجليسين بوتاسيوم، وخليط منها. ويمكن دمج كميات بسيطة من أملاح الصوديوم في مزدوجة حمض/ قاعدة بشرط ألا يوصل إعطاء الصيغة أكثر من 50 مجم/ اليوم من الصوديوم. سوف يتم اختيار مكونات منظمة للتوافقية مع مكونات المزدوجة الفوارة، يتم اختيارها من أحماض أو أملاح حرة ذات صلة للمكونات الفوارة و مزدوجات حمض/ قاعدة كما سبق وصفها

10

معايير الحصول على التكافؤ الحيوي لعقاقير عامة مضادة للسكر باستخدام أملاح البوتاسيوم.

يتم تصنيف المنتجات العقاقيرية واعتمادها بناءً على الاستجابات الفسيولوجية للإعطاء، مثل الحراكيات الدوائية. ويجب أن تكون الصيغ الجديدة للعقاقير المعروفة مشابهة للصور المعتمدة بالفعل. وقد تظهر الصيغ الفوارة، على سبيل المثال، امتصاص أسرع وبدء ظهور لاستجابة صيدلانية ديناميكية (من أمثلة ذلك أسيتامينوفين ومسكنات الألم)، أو تظهر استجابة امتصاص شديدة الاتساق فيما يتعلق بكمية العقار الممتصة، كما مع أليندرونات. تتضمن المتغيرات الهامة الخواص الكيميائية والطبيعية للعقار ذاته، خاصة قابلية الذوبان في الماء، وطبيعة العقار الآفة للماء أو غير الآفة للماء. وقد يتعقد مدى امتصاص العقار بعد الإعطاء عن طريق الفم بسبب الموقع المادي لامتناس العقار داخل القناة الهضمية، حيث أن بعض

15

العقاقير لا يتم امتصاصها إلا قرب المعدة، بينما يمكن امتصاص عقاقير أخرى من خلال كل الأمعاء الدقيقة أو في الأمعاء الغليظة. ويمكن امتصاص العقاقير عن طريق عمليات معينة يتوسطها نقل، أو عن طريق عملية يتوسطها التسريب الخامل، أو توليفة من الأمرين. ويتأثر الامتصاص بالبيئة الطبيعية والكيميائية للوسط المعدي، الذي يتأثر بعوامل مثل وجود أو غياب الغذاء، وخاصة الدهون، ومعدل التحول الحامضي، والقوة الأيونية للمكونات المعدية والمعوية. والصيغ الفوارة الحالية مصممة ملائمة خواص 5 امتصاص أقراص فورية الإطلاق. وتتم زيادة القوة الأيونية إلى نقطة حيث يتأخر لفظ المعدة السريع بعد الهضم بالنسبة للمحاليل غير الأيونية أو المشتحضرات الفوارة التقليدية، ولكن لا يتم المبالغة في زرعها بحيث ينتج احتجاز معوي ممتد. الإجراء الأكثر مباشرة من هذه المتغيرات هو قدرة المحلول المنظمة، وحسب الجرعة المعطاة، فإن القوة الأيونية تتراوح بين 2.5 ملي مكافئ و15 ملي مكافئ من القدرة التنظيمية، وعلى نحو مفضل بين 4 ملي مكافئ و10 ملي مكافئ من القدرة التنظيمية. 10

تماسك الامتصاص الحيوي

يتأثر تماسك الامتصاص من مختلف صور الجرعات بالعديد من العوامل مثل تفكك الأقراص في المعدة، والتي يمكن إزالتها كمتغير عن طريق توصيل عقار قابل للذوبان الكامل في صورة سائلة. بالإضافة إلى الصورة الطبيعية لصورة الجرعة، يتم الحصول على امتصاص متماسك إذا تم توفير بيئة معدية مشابهة في 15 اثناء إعطاء الجرعة- مثل الإعطاء الدائم لصورة جرعة بعد الصيام، أو تناول الدائم للعقار مع إحدى الوجبات. وتكون المعدة الخاوية مفيدة إذا أمكن ربط العقار أو تحيية أيوناته بمكونات الغذاء. ومع ذلك بالنسبة للعقاقير غير الآفة للماء، فإن إعطاء العقار مع الطعام أو بصفة خاصة وجبة دعنية قد يعزز بشكل متسق الامتصاص. وفي إحدى سمات الاختراع الحالي، يمكن أن تؤدي صور الجرعات الفوارة ذات القوة الأيونية العالية وقدرة التنظيم العالية إلى تأخير إفراغ المعدة، مما قد يزيد من توافق متغيرات الامتصاص،

وبخاصة العقاقير ضعيفة الامتصاص. كما أن استخدام مساعدات إذابة مثل المستحلبات قد يساعد على معايرة خواص الامتصاص. والامتصاص ما هو إلا واحد من بين عدة عوامل يمكن التعامل معها عن طريق مكونات الصيغة؛ ويتأثر معدل أو سرعة الامتصاص في عبور المعدة، كما قد يتأثر الزمن اللازم للوصول إلى أقصى تركيز في الدم.

العبوات الخاصة بالبوتاسيوم

قد تختلف خواص كربونات البوتاسيوم وبخاصة البيكربونات عن مكافئاتها من أملاح الصوديوم. ومن الواضح ما يلي:

- التفاعلية بمعنى المرور بتفاعل تحميص تثيره درجة الحرارة مع إطلاق ماء التفاعل. يحفز هذا الماء التفاعل الفوار عند استخدامه في مستحضرات فوارة نمطية.
 - التفاعلية بمعنى الحساسية لتفاعل الحمض والقاعدية باستخدام مكونات حامضية للمستحضرات الفوارة، ومن ثم تكوين ثاني أكسيد الكربون الذي ينفخ نظام التعبئة الرئيسي.
 - تآكلية أملاح البوتاسيوم تجاه أسطح الألومنيوم، أو الورق، أو المركبات المعدنية، أو غيرها من مواد المركبات المحتوية على المعادن.
- مع مراعاة الخواص السابقة لابد أن تحقق مادة التعبئة المختارة المعايير التالية: نظام تعبئة معين يحتوي على بوليمر ماص للماء، قد يتكون من مركبات سيليكات جل، أو مناخل جزئية أو ما إلى ذلك. ويجب أن يكون مقبول صيدلانياً، متصل بالجدار الداخلي، متصل بالجدار الداخلي أو ما إلى ذلك. ولا بد أن يكون مقبول صيدلانياً، ومتصل بالجدار الداخلي لنظام التعبئة كحبيبات منفصلة أو تشكيل جزء من الطبقة الداخلية المانعة للتسريب لرقاقة التعبئة المختارة. يمكن استخدام تلك الحبيبات أثناء عملية التعبئة على خط الإنتاج أو تحديداً سابقة للصق بالرقاقة. ويجب أن تشكل سعة التجفيف نسبة تصل إلى 0.5% من وزن الملء لصيغة فوارة معينة. علاوة

على ذلك، يجب ألا يحتوي نظام التعبئة المختار على مواد لاصقة حمضية أو طبقات مانعة للتسرب لمنع التفاعل مع بيكربونات البوتاسيوم الحرة. وقد تحتوي طبقات منع التسرب تلك ويجب أن تحتوي على عامل مجفف المذكورة لمنع تثبيط التفاعل. وهناك خاصية أخرى لا يمكن الاستغناء عنها هي القدرة على امتصاص الماء والرطوبة التي تدخل إلى النظام من البيئة المحيطة أثناء تخزين المنتج النهائي. ويتم ضمان ذلك التأثير عن طريق استخدام دعامة فتحة فقط عن طريق النقش بالليزر لا تؤثر على أية طبقة لنظام التعبئة المختار 5 تحت رقاقة الألومينيوم. على سبيل المثال، فإن العبوات الأنبوبية بذلك القطع بالليزر تعمل على تسهيل الفتح ولكن قطع الليزر يجب ألا يكون أعمق من اللازم، ومن ثم لا ينقطع إلى أية طبقة من الرقاقات عديدة المكونات باستثناء رقاقة الألومينيوم. ويكون سمك رقاقات الألومينيوم تلك نمطياً 20مم وعمق حفر الليزر لا يزيد عن 5 إلى 10مم كحد أقصى.

10 تتميز أملاح البوتاسيوم بسلوك قلوي قوي بدرجة كافية يبلي أنظمة التعبئة التقليدية غير المحمية بطبقة بوليمر مانعة للتسرب ولاصقة تتضمن الخواص المذكورة.

تحل إزالة أملاح الصوديوم من مزدوجة فوارة المشكلة الحالية المتمثلة في وصيل قدر أكبر من اللازم من الصوديوم للمرضى على حميات منخفضة الصوديوم، ولكن استبدالها بأملاح بوتاسيوم يكون له تأثير على التحبب ويفرض تحديات كبيرة بالنسبة للتحبب في جهاز مميح الطبقة، التحبب في القص العالي أو جهاز وحيد الإناء، وتكوين الأقراص، التفكك، الثبات وقبول المستهلك. ولقد سبق توضيح أمثلة الصيغ منخفضة 15 الصوديوم أو الخالية منه التي تحافظ على خواص قبول المستهلك وأداء الأقراص أو الحبيبات، مع إنتاج منتجات صيدلانية ثابتة ومقبولة.

يمكن أن تكون الصيغ الصيدلانية الفوارة الخاصة بالاختراع الحالي إما في صورة أقراص أو مسحوق أو حبيبة معبأة في رقاقات مناسبة أو أنابيب. ولتحضير صيغ صالحة للهضم، يتم وضع القرص أو المسحوق

في كمية مناسبة من الماء، نمطياً من 3 إلى 8 أوقيات سائلة، لإنتاج سائل رغوة، ويشترط المريض السائل الفوار بعد توقف التفاعل.

في أحد النماذج تكون الصيغة عبارة عن قرص، حيث يتراوح إجمالي وزن القرص من حوالي 800 مجم إلى حوالي 5000 مجم. وفي نموذج آخر، يتراوح وزن القرص من حوالي 1500 مجم إلى حوالي 2000 مجم وبصفة خاصة من حوالي 3500 مجم إلى حوالي 6000 مجم.

سوف تتراوح كمية المكون الفعال (API) في الصيغة، حسب الميثورمين، على سبيل المثال، من 50 إلى 1500 مجم، بصفة خاصة 100-1000 مجم وبصفة أخص من حوالي 500 مجم من ميثورمين هيدروكلوريد. وفي بعض الحالات الخاصة، يمكن استخدام تحميل جرعة حتى 2000 مجم من مكونات API الفردية.

في إحدى سمات الاختراع الحالي يوجد مصدر الحمض بكمية مساوية أو تزيد عن مصدر الكربونات، على أساس مكافئ مولاري. لذلك، عندما يكون حمض السيتريك هو مصدر الحمض وبيكربونات البوتاسيوم هو مصدر الكربونات، تكون النسبة المولية للحمض/بيكربونات هي على الأقل من 1:1 إلى 3:1، على سبيل المثال. ومن المفضل وجود كمية زائدة من الحمض العضوي، خاصة حمض السيتريك، لأن ذلك الحمض لا يولد فقط الفوار بدرجة كافية، بل ويعمل كمعزز نكهة أيضاً. ويعد حمض الطرطريك هو معادل الطعم ويسمح بابتكار نكهة الموالح. بالإضافة إلى نكهات الموالح مثل الليمون، والبرتقال وما إلى ذلك، فإن الاختراع الحالي قد يشمل نكهات غير نمطية مثل الكولا أو الشكولاتة، بل وأنواع الطعام مثل الريحان، أو الطماطم أو مرق اللحم لأن الأفراد سوف يتناولون صيغ مضادة للسكر بشكل متكرر (مثلاً مرتين في اليوم) وبعد التنويع سيكون أمراً جيداً.

عندما يتم استخدام كربونات البوتاسيوم كمصدر كربونات، سوف يستلزم أحد مكافئات الحمض نسبة قدرها 2 مول من حمض السيتريك إلى 3 مول من الكربونات. ويمكن حساب نسب مناظرة لأي مصدر للحمض والكربونات، وقد يوجد خليط الكربونات في صورة خليط من البيكربونات والكربونات.

لصيغ المسحوق الفوارة، تكون تركيبة المسحوق مشابهة لتركيبه القرص. وفي الصيغ المفضلة، يتم حبيب المسحوق. وفي أحد النماذج، يحتوي مكون الحمض العضوي الفوار على نسبة 20-70% من سيترات أحادية البوتاسيوم، ويفضل 30-60% من سيترات أحادي البوتاسيوم أو 40-50% من سيترات أحادي البوتاسيوم.

تحتوي تركيبة مفضلة على نظام منظم من كربونات البوتاسيوم، وبيكربونات البوتاسيوم، و20-70 سيترات أحادي البوتاسيوم، مما يؤدي إلى رقم هيدروجيني 4-7 عند الإذابة في 200 مل من الماء أو رقم هيدروجيني 5-6.

التركيبة المفضلة للاختراع قد تحتوي على سعة معادلة قدره 5-20 ملي مكافئ لكل قرص أو 5-6 ملي مكافئ لكل قرص.

في نموذج آخر تنظم الصيغة الفوارة الرقم الهيدروجيني لمعدة المريض لمدة 15 دقيقة على الأقل إلى 30 دقيقة أو أكثر.

تستخدم الصيغ التقليدية مواد تحلية، ليست مثالية للمرضى المصابين بمشكلات يوريا (بيلة) فينيل كيتون. لذلك يفضل السكرالوز كمادة تحلية لأن مذاقه طيب وليس تالفاً. يكمل أسيسوفلام بوتاسيوم نمطياً الحاجة إلى صيغة منخفضة البوتاسيوم. تعد ستيفا المشتقة من مستخلصات أعشاب خياراً آخر لنظام الجرعات المتكررة. يتم اختيار مواد التحلية هذه أيضاً بسبب توافقها (ثباتها الكيميائي) مع البوتاسيوم.

يمكن استخدام الصيغ التالية وإجراءات التصنيع في تصنيع الأقراص الفوارة أو مستحضرات عبوات أنبوبية ثابتة التخزين الخالية بشكل أساسي من الصوديوم.

يجب تحقيق طريقة التصنيع الحالية مع التزام تام بأدوات التحكم في العملية. تتضمن أدوات التحكم في العملية المفضلة تحبيب طبقة مميعة تقليدي، وهو ما يستلزم استخدام محلول رابط مائي (أو عضوي) مصنوع من، على سبيل المثال PVP (بولي فينيل بيروليدون، بوليمر قابل للذوبان في الماء)، HPMC (هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز) أو كحولات سكرية مذابة في الماء المراد رشه. ومائع التحبيب المفضل هو الماء النقي أو محلول من حمض السيتريك مع مواد تحلية شديدة مذابة في الماء.

المثال 1

الصورة	الحد الأدنى	الموصى به	الحد الأقصى
الحمض العضوي	1000	1500	2000
كحول سكري (مانيتول، سوربيتول)	100	199	300
مادة مزلفة (Talk، سيليكات)	0	1.6	2.5
ميتوفورمين HCl	1000	1000	1000
مادة مزلفة (Talk، سيليكات)	6	10.5	12
كربونات البوتاسيوم	480	700	850
سكرالوز	6	12	20
أسيونفام ك.	15	15	

10	5	5	النكهة 1
100	45	0	النكهة 2
70	51	40	ماركوجول قابل للذوبان في الماء
250	180	150	كحول سكر (مانيتول، سوربيتال)
750	500	250	الحمض العضوي
طبقا لمحتوى API	طبقا لمحتوى API	طبقا لمحتوى API	وزن الملء/ القرص
25 مم	25-22 مم	22-20 مم	قطر (القرص)
حوالي 8 مم	حوالي 6 مم	حوالي 5.2 مم	ارتفاع (القرص)
< 60 نيوتن	< 50 نيوتن	< 40 نيوتن	مقاومة الكسر
3:25 دقيقة: ث	2:00 دقيقة: ث	1: 40 دقيقة: ث	زمن الذوبان/ التفكك
حوالي 3.9	حوالي 4.5	حوالي 4.8	قيمة الرقم الهيدروجيني
يعتمد على النكهة	يعتمد على النكهة	يعتمد على النكهة	الرائحة/ الطعم
شبه رائق، عديم اللون	شبه رائق، عديم اللون	شبه رائق، عديم اللون	لون المحلول

يتم استبدال جزء مناسب من الحمض العضوي وكربونات البوتاسيوم للمكونات الفوارة إذا تم استخدام صيغة الأنبوب. وتتطلب صيغة العبوات الأنبوبية فوران أقل بكثير من الأقراص الصلبة للحصول على نفس سرعة الذوبان. تعد التركيبة النوعية للمسحوق، أو الحبيبات، أو البلورات مناسبة لملئها فيما يسمى بعبوات أنبوبية.

والعبوات الأنبوبة تشبه أكياس طويلة ونحيفة (على سبيل المثال يتم تسويق السكر أو القهوة الفورية بهذه الطريقة). ويمكن العثور على ملخص فني في هذا الرابط:

<http://www.ropack.com/packaging/stickpacks>

تطوير عملية التصنيع

5 تتطلب صيغ الأقراص الفوارة مستويات رطوبة متبقية منخفضة جداً، وتكون منخفضة جداً في وجود كربونات البوتاسيوم أو أكثر وضوحاً مع بيكربونات البوتاسيوم. لذلك تم اختيار عملية التحبيب يليها خطوة تجفيف باعتبارها فكرة التصنيع الرئيسية.

ولابد من مراقبة الرطوبة المتبقية على الحبيبة المحتوية على بيكربونات البوتاسيوم بحيث تكون أقل من 0.2%.

10 وأخيراً، تم تحديد الإجراء التالي لتصنيع منتج يحقق المواصفات التالية: يتم الخلط المسبق لحمض الطرطريك وجزء من الكحولات السكرية المختارة في معدات مميعة الطبقة ورشهما محبيين مع ماء منقى أو محلول من حمض السيتريك ومواد التحلية الشديدة لمدة 20 دقيقة على الأقل. ويتم تجفيف الحبيبات الناتجة حتى الوصول إلى فقد محدد في الجفيف > 0.15% (عند 75 م، 4 دقائق مدة التجفيف، عينة 10 جم).

وبعد خطوة التفتيت يتم خلط الحبيبات مع الخليط المسبق. ويشتمل الخليط المسبق على جميع المكونات المتبقية من الصيغة ويتم تصنيعها عن طريق مجموعة من خطوات الخلط والنخل.

15 وتتطلب بعض مكونات الخليط المسبق التجفيف في كسارة مميعة القاع عند مستويات رطوبة لهواء المدخل أقل من 3 جم ماء/كجم من الهواء قبل إضافتها إلى الخليط المسبق. وهناك عمليات تجفيف بديلة تتمثل في تعريض المواد الخام إلى تفرغ عند درجات حرارة مرتفعة في وحدة تحبيب وحيدة الإناء عند قوى قص

منخفضة. نمطياً تكون متغيرات العملية هي: 40-60 ، تفريغ أقل من 100-200 ملّي بار. يجب أن يتراوح زمن التعرض من 60-180 دقيقة بمعدل خلط لا يزيد عن 5 لفات في الدقيقة في جهاز 600 لتر. تتم تعبئة الخليط المعد للتعبئة أو الضغط في عبوات أنبوبية أو ضغطها في أقراص بقطر 18-25 مم ومقاومة تحطم قدرها 50 نيوتن على الأقل على مكبس أقراص دوار، يليه تعبئة مباشرة في عبوات شريطية أو أنابيب.

5

صيغة الدفعة

حجم دفعة الإنتاج لتصنيع دواء جيد تجاري وإكلينيكي هو 125000 قرص أو حوالي 200 ألف عبوة أنبوبية. ويمثل هذا العدد الهجم النهائي لدفعة المزج التي يتم ضغطها في أقراص فوارة أو تعبئتها في عبوات أنبوبية

10

وصف عملية التصنيع وأدوات التحكم في العملية

حجم دفعة الإنتاج هو 125 ألف قرص أو 200 ألف عبوة أنبوبية. ويتم تصنيع حبيبة عامة تشتمل على معظم الملح الحمضي أو حمض عضوي أو غير عضوي، أو سيترات أحادي البوتاسيوم، وجزء من الكحولات السكرية. ثم يتم تصنيع خليط قبلي يشتمل على جميع المركبات المتبقية من الصيغة. وأخيراً، يتم خلط الحبيبات والخليط القبلي لتكوين خليط جهاز للضغط يتم ضغطه في أقراص يتم غلقها في شريط في عملية مباشرة على خط الإنتاج. على نحو بديل، يتم تصنيع صيغة ذات مزدوجة فوارة أقلن إذا كانت تعبئة الحبيبات في عبوات أنبوبية هي المنتج النهائي المطلوب.

15

تحضير الحبيبة الحامضية (صيغة لـ 125 ألف قرص أو 200 ألف عبوة أنبوبية):

يتم وضع حمض السيتريك، والأملاح الحمضية، وغيرها من الأحماض العضوية أو غير العضوية، يفضل المشتملة على بلورات خشنة ومن أنواع شبه مسحوقية، والكحولات السكرية في كسارة مميعة القاع أو كسارة

وحيدة الإناء ورش الحبيبات بماء منقى أو محلول من المركب الحمضي واختيارياً واحدة أو أكثر من مواد شديدة التحلية في الماء. ثم يتم تجفيف الحبيبات بالتجفيف الفراغي أو التميع حتى يصل الفقد على التجفيف إلى اقصاه 0.15%. ثم يتم تبريد الحبيبات وإعادة اختبار الفقد على التجفيف. وأخيراً، يتم إمرار الحبيبات خلال منخل 1.5 مم وتخزينه في حاوية مغلقة مع عامل مجفف. ويتم حساب الناتج.

5 تحضير الخليط المسبق (صيغة لـ 125 ألف قرص أو 200 ألف عبوة أنبوبية):

يتم وضع جزء من بيكربونات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم اللامائية، وباقي المركب الحمضي غير المتحلب في حاوية خلال منخل به فتحة مناسبة. ويتم اختيار هذه الفتحة بحيث تتراوح من 0.8 مم إلى 1.8 مم، حسب المكون الحمضي المستخدم في هذه الخطوة من خطوات الإنتاج. ويتم الخلط المسبق لجزء من بيكربونات البوتاسيوم أو كربونات البوتاسيوم، وميتفورمين HCl، ومواد تحلية ونكهة لمدة 5-25 دقيقة وإمرارها خلال منخل دوار أو متقلب بفتحة 0.5-1.5 مم. ويتم إمرار باقي بيكربونات البوتاسيوم أو كربونات البوتاسيوم خلال المنخل. يتم خلط الحاوية لمدة 30 دقيقة. وأخيراً يتم قياس الفقد عند التجفيف. ولقد ثبت أن أقصى حد LOD هو عند 0.20%. ويمكن التغاضي عن LOD أعلى والمعادلة في مقابل LOD المحددة للحبيبات. ويتم حساب الناتج.

تحضير الخليط النهائي (صيغة لـ 125 ألف قرص أو 200 ألف عبوة أنبوبية):

15 يتم وضع الحبيبات الحمضية في حاوية. ثم تتم إضافة الخليط المسبق التحضير إلى سترات أحادي البوتاسيوم أو الحبيبات ذات التكوين المشابه خلال نمطياً منخل 1.5 مم ومزجها لمدة 30-45 دقيقة عند 5-10 لفة دقيقة. يتم اختبار الفقد عند التجفيف (حد أقصى 0.25%) ويتم حساب الناتج. تتم تعبئة الخليط النهائي في أكياس PE مع عامل مجفف ثم في حاوية من الصلب لمزيد من المعالجة.

ضغط أو ملء الأنبوب.

يتم ضغط الخليط الجاهز للتعبئة أو الضغط على مكبس أقراص دوار (كورش أو مكافئ) في أقراص بقطر

18 - 25.3 مم، وبسمك 4.4 - 7.6 مم بمتوسط كتلة 1000 - 6050 مجم، حسب قوة الجرعة المستهدفة

والمطلوبة للقرص. وفي أثناء الضغط يتم إجراء IPCs التالية:

• المظهر

• الأبعاد

• متوسط الكتلة

• الانحراف المعياري

• الصلابة

• زمن التفكك

10 يجب الوضع في الاعتبار أن الشخص صاحب المهارة في المجال سوف يدرك صيغاً مكافئة يمكن إدراجها في مجال الاختراع الحالي. ومن البدائل المبتكرة لضغط الأقراص تعبئة الأنبوب. وفي حالة استخدام تلك العملية، يتم تنفيذ خطوات العملية التالية:

يتم تحليل الخليط الجاهز على خط تعبئة أنبوبية مع 4 - 10 محطات تعبئة متوازية (ميرز أو مكافئ). عن طريق وحدة الجرعات الحجمية يتم تعديل وزن التعبئة الصحيح ومراقبتها خلال عملية التعبئة. وكذلك في

15 أدوات التحكم في العمية: طول الرقاقة لكل أنبوب، ضغط الغلق، ودرجة حرارة الغلق، الوزن لكل أنبوبية ممتلي.

يمكن افتراض أن تلك العملية أفضل اقتصادياً من عمليات تكوين الأقراص التقليدية

أدوات التحكم في الخطوات الجوهرية والوسيط

الجدول 4: أدوات التحكم في العملية

الاختبار	الحدود	الطريقة/ الفواصل
الحبيبات الحمضية		
الفقد عند التجفيف	أقصى 1.015%	اتزان حراري/ في النهاية
		75 /HR 10 جم/ 4 دقائق
نتاج الخليط النهائي	97.0 - 100% من الناتج النظري	في النهاية
الخليط المسبق		
الفقد عند التجفيف	أقصى 0.20% أو معادلة	اتزان حراري/ في النهاية
		مقابل LOD للحبيبات
		75 /HR 10 جم/ 4 دقائق
نتاج الخليط النهائي	98.0 - 101.5% من الناتج النظري	في النهاية
الخليط النهائي		
الفقد عند التجفيف	أقصى 0.25%	اتزان حراري/ في النهاية
		75 /HR 10 جم/ 4 دقائق
نتاج الخليط النهائي	97.5 - 101% من الناتج النظري	في النهاية
الأقراص		
القطر	18 - 25.3 مم	محدد قياس، في البداية

السلك	4.4 - 7.6 مم	محدد قياس، كل 20 دقيقة
مقاومة التحطم	100 - 500 نيوتن	Ph. Eur., current edition كل 20 دقيقة
متوسط كتلة الأقراص	650 - 1000 مجم	Ph. Eur., current edition كل 20 دقيقة
انتظام الكتلة	RSD حد أقصى 3%	Ph. Eur., current edition كل ساعة
التفكك	حد أقصى 3 دقائق	Ph. Eur., current edition في البداية
التعبئة		
تصحيح رقم الكمية	يجب أن يتوافق	بصري
تصحيح تاريخ إنتهاء الصلاحية	يجب أن يتوافق	بصري

قد يوجد جزء من API (مثل ميتفورمين HCl و/ أو مثبطات DPP-4 و/ أو SGLT-2) في تركيبة اطلاق متأخر تحتوي على ملح مقبول صيدلانياً، أو هيدرات، أو ذوابة، أو متعدد شكل بلوري، أو أيزومر فراغي، أو إستر، أو عقار أولي، أو معقد منه؛ أو اختياريًا يمكن دمج مع API آخر (مثل ميتفورمين هيدروكلوريد مخلوط بمركب يتم اختياره من المجموعة المكونة من جليبيزيد، جليبيريد، بيوجليتازون هيدروكلوريد، ريباجلينيدي، روسيجليتازون مالات، ساكساجليبتين وسيتاجليبتين فوسفات).

قد يحتوي مكون متأخر الإطلاق من API على 2-10% بالوزن من مكون قاعدة فوار (مثل بيركربونات البوتاسيوم، وكربونات البوتاسيوم، كربونات البوتاسيوم الأحادية النصفية، كربونات الجليسين بوتاسيوم، وخليط منها) وواحد أو أكثر من الأغلفة مثل أغلفة غشائية، وأغلفة معوية، وأغلفة لاصقة حيوية، وأغلفة تسريب، وغيرها من الأغلفة غير المنفذة للماء المعروفة في المجال.

5 ويمكن أن تكون الأغلفة وظيفية أو غير وظيفية. يساعد الغلاف الوظيفي على إبطاء إطلاق المكون الفعال عند موقع التأثير المطلوب. وفي أحد الأمثلة، يمنع التغليف API من ملامسة الفم أو المريء وبالتالي إخفاء طعمه. وفي مثال آخر، يظل الغلاف سليما حتى الوصول إلى الأمعاء الدقيقة (مثل الغلاف المعوي). ويمكن منع ذوبان التركيبة الصيدلانية في الفم بطبقة أو غلاف البوليمرات الآلفة للماء مثل السيلولوز أو الجيلاتين. Eudragit® من درجات مختلفة أو بوليمرات مناسبة أخرى يمكن دمجه في تركيبات أغلفة لإطلاق API في القولون.

10

تتضمن عوامل التغليف، على سبيل المثال لا الحصر، بولي سكريدات مثل مالتودكسترين، ألكيل سيلولوز مثل الميثيل أو الإيثيل سيلولوز، أو هيدروكسي الكيل سيلولوز (مثل هيدروكسي بروبيل سيلولوز أو هيدروكسي ميثيل سيلولوز)؛ بولي فينيل بيرولدون، الصمغ العربي، كوم، السكروز، الجيلاتين، صمغ اللك، فثالات أسيتات سيلولوز، دهون، راتنجات تخليقية، بوليمرات أكريلية، كحول بولي فينيل (PVA)، بوليمرات مشتركة من فينيل بيروليدون وأسيئات فينيل (مثل التي تسوق تحت الاسم التجاري Plasdone®) 15 والبوليمرات المعتمدة على حمض ميثاكريليك كتلك المسوقة تحت الاسم التجاري Eudragit®.

يمكن إدراج سواغات مع مشكلات غشائية للحصول على أغلفة مرضية. ويمكن أن تشمل تلك السواغات ملدنات مثل داي بيوتيل فثالات، وتراي إيثيل سترات، وداي بيوتيل سيباكات، وتراي أسيتين، وبولي إيثيلي جلايكول (PEG)، وما إلى ذلك، وعوامل مضادة للزوجة مثل التلك، وحمض الستياريك، وستياريات

الماغنسيوم وثاني أكسيد السيلكون الغرواني، و ما إلى ذلك، وخافضات توتر سطحي مثل بولي سوريات وفوسفات لاوريل البوتاسيوم، و مواد مائة مثل التلك، وكربونات الكالسيوم المترسبة، وعوامل تلميع مثل شمع العسل، شمع كربنولا، شمع مكلور تخليقي وعوامل اعتام مثل ثاني أكسيد التيتانيوم وما إلى ذلك. ويمكن استخدام كل هذه السواغات على المستويات المعروفة لأصحاب المهارة في المجال.

- 5 يمكن استخدام أغلفة غير منفذة لبوليمرات غير قابلة للذوبان مثل أسيتات السيلولوز، وإيثيل سيلولوز كأغلفة معوية للإطلاق المتأخر/ المعدل عن طريق إدراج مشكلات مسامية قابلة للذوبان في الغلاف، مثل PEG، PVA، السكريات، الأملاح، المنظفات، ترائي إيثيل سترات، ترائي أسستين، الخ.
- يمكن تغليف إطلاق التركيبات الصيدلانية للاختراع عن طريق العديد من الطرق. وتشمل الطرق المناسبة التغليف بالانضغاط، التغليف في طبقة مميعة أو وعاء وغلاف صهار ساخنة (بثق). وهذه الطرق معروفة لأصحاب المهارة في المجال. ويتم استخدام الأغلفة المفضلة مقننة الإطلاق في API التي تستخدم أنظمة لامائية في حماية مكون القاعدة الفوار الثاني من الماء.

للتحكم في حراكيات الإطلاق يمكن إضافة مشكلات مسامات لجميع الصيغ الغشائية سالفة الذكر. والسواغات النمطية هي: اللاكتوز، والكحولات السكرية مثل المانيتول، والإريثريتول، السوربيتول، واللاكتيتول أو أملاح مثل كبريتات البوتاسيوم أو أسيتات البوتاسيوم أو غيرها مكونات مكافئة يعرفها أصحاب المهارة في المجال.

15

أمثلة التوليفات	الأوزان A/ B	الجرعات
Caniglaflozin / ميتفورمين	100 مجم / 250 مجم، 200	ميدنياً: 100 مجم / 250 مجم مرة
• Invokana®	500 مجم / 300 مجم، 300	أو مرتين يومياً
	500 مجم	المدى: مجم إلى 300 / 2000 مجم
		الجرعة: يتم أخذها مرة أو مرتين

50مجم / 850مجم، 150مجم / يومياً		
850مجم، 50مجم / 1000مجم،		
150مجم / 1000مجم		
مبدئياً: 25.1 مجم / 250 مجم مرة	25.1 مجم / 250 مجم، 5.2	Glyburide / ميتفورمين
أو مرتين يومياً	مجم / 500 مجم، 5 مجم / 500	Glucovance® •
المدى: مجم إلى 20 / 2000 مجم	مجم	• أنواع مختلفة
الجرعة: يتم أخذها مرة أو مرتين		
يومياً		
مبدئياً: 5.2 مجم / 250 مجم يومياً	5.2 مجم / 250 مجم (وردي)،	Glipizide / ميتفورمين
أو 5.2مجم / 500 مجم مرتين يومياً	أو 5.2مجم / 500 مجم (أبيض)،	Metaglip® •
المدى: مجم إلى 20 / 2000 مجم	5مجم / 500 مجم (وردي) أقراص	• أنواع مختلفة
الجرعة: يتم أخذها مرة أو مرتين	بيضاوية	
يومياً		
مبدئياً: 2 مجم / 500 مجم مرة أو	2 مجم / 500 مجم (وردي)	/Rosiglitazone
مرتين يومياً	شاحب)، 2 مجم / 1000 مجم	ميتفورمين
المدى: مجم إلى 8 / 2000	أصفر)، 4 مجم / 500 مجم	Avandamet® •
مجم	برتقالي)، 4 مجم / 1000 مجم	• أنواع مختلفة
الجرعة: يتم أخذها مرتين يومياً	وردي) أقراص بيضاوية	
مبدئياً: 15 مجم / 500 مجم أو 15	15 مجم / 500 مجم، 15 مجم /	Pioglitazone / ميتفورمين
مجم / 850 مجم مرة أو مرتين يومياً	850 مجم (من الأبيض إلى	ActoPlus Met® •
المدى: مجم إلى 45 / 2550	الأبيض المائل للصفرة) أقراص	• أنواع مختلفة
مجم	مستطيلة	
الجرعة مرة أو مرتين يومياً		
مبدئياً: 30 مجم / 2 مجم أو 30	أقراص 30 مجم / 2 مجم، 30	/Pioglitazone

مجم/ 4 مجم (من الأبيض إلى مجم/ 4 مجم مرة يومياً
المدى: حد أقصى قرص يومياً يومياً
الجرعة: يتم أخذها مرة يومياً

Glimepiride
Duetact® .

4 مجم/ 1 مجم (أصفر)، 4 مجم/ مبدئياً: 4 مجم/ 1 مجم أو 4 مجم/ 2 مجم (برتقالي)، 4 مجم/ 4 مجم 2 مجم مرة يومياً
المدى: مجم إلى 8 مجم/ 4 مجم
الجرعة: يتم أخذها مرة يومياً

/Rosiglitazone
Glimepiride
Avandryl® .
أنواع مختلفة

50 مجم/ 500 مجم (وردي فاتح)، مبدئياً: 50 مجم/ 500 مجم أو 50
50 مجم/ 1000 مجم
المدى: مجم إلى 100 مجم/ 2000
مجم
الجرعة: يتم أخذها مرتين يومياً

/Sitagliptin
ميتفورمين
Janumet® .

أقراص 1 مجم/ 500 مجم مبدئياً: 1 مجم/ 500 مجم مرتين
يومية (أصفر)، 2 مجم/ 500 مجم
المدى: 10 مجم/ 2500 مجم، الحد
الأقصى لكل جرعة
4 مجم/ 1000 مجم
الجرعة: يتم أخذها مرتين أو ثلاث
مرات يومياً

/Repaglinide
ميتفورمين
PrandiMet® .

15 مجم/ 1000 مجم، 30 مجم/ مبدئياً: 15 مجم/ 1000 مجم أو
1000 مجم (من الأبيض إلى 30 مجم/ 1000 مجم مرة يومياً
المدى: مجم إلى 45 مجم/ 2000
مجم

/Pioglitazone
ميتفورمين XR
ActoPlus Met .
مستديرة

الجرعة: يتم أخذها مرة يومياً

XR®

/Saxagliptin
ميتفورمين XR
Kombiglyze XR® •
 5 مجم / 500 مجم (بني فاتح إلى مبدئياً: 5 مجم / 500 مجم أو 5
 البني)، 5 مجم / 1000 مجم مجم / 1000 مجم مرة يومياً
 (وردي)، 5.2 مجم / 1000 مجم المدى: مجم إلى 5 مجم / 2000
 (أصفر شاحب إلى أصفر فاتح) مجم
 أقراص كبسولية الجرعة: يتم أخذها مرة يومياً

لتوليفات الجرعات المختلطة، على الرغم من أن الميتفورمين أحياناً ما يتم إعطاؤها على جرعة واحدة، وغالباً
 مرتين (وأحياناً ثلاث مرات) في اليوم، إلا أن بعض هذه العقاقير يتم استخدامه في توليفة (مثل Januvia،
 ومثبط DPP4 سيتاجليبتان، أو شبيهه مثبط SGLT2 كانيجلوفلوزين)، حيث يتم أخذها مرة واحدة في اليوم.
 وفي تلك الحالات يفضل طريقة الجرعات اليومية التراكمية. على سبيل المثال، إذا كان الجرعة المطلوبة
 5 500 مجم من الميتفورمين مرتين في اليوم و100 مجم كاناجيفلوزين مرة في اليوم، يمكن توفير جرعة من
 500 مجم ميتفورمين بالإضافة إلى 50 مجم كاناجيلفلوزين مرتين في اليوم، مما يحافظ على بساطة منتج
 العقار ونظام الجرعات.

لقد تم تقديم الأمثلة السابقة بغرض التوضيح والوصف فقط. ويتحدد مجال الاختراع من خلال عناصر
 الحماية الملحقه به.

عناصر الحماية

1- تركيبة قرص، أو حبيبة، أو مسحوق فوارة ثابتة خالية من الصوديوم يتم إدخالها عن طريق مزدوجة فوارة، حيث تشتمل على :

5

كمية فعالة من واحد أو أكثر من مركبات مضادة للسكر،

مكون حمض فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم،

مكون قاعدة فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم، و

محاليل منظمة، تعديل الرقم الهيدروجيني الحامضي بعد الهضم، وتكون خالية إلى حد كبير من الصوديوم؛

حيث تتم إذابة التركيبة المذكورة بالكامل خلال 5 دقائق بدون تقليب في 3- 8 أوقيات من الماء عند درجة حرارة بين 5- 20 م.

10

2- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتراوح صلابة القرص من 60 إلى 90 نيوتن.

3- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتراوح زمن التفكك بين 60 و 130 ثانية.

4- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يحتوي مكون الحمض العضوي الفوار على 40- 60% ملح بوتاسيوم من أحماض عضوية مقبولة صيدلانياً.

15

5- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل كذلك على نظام محلول منظم من كربونات البوتاسيوم، بيكربونات البوتاسيوم و 20- 70% من مكون حمضي، مما يؤدي إلى رقم هيدروجيني 4- 7 عند الإذابة في 200 مل من الماء.

6- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يؤدي النظام المنظم إلى رقم هيدروجيني 5- 6 عند الذوبان في 200 مل من الماء.

20

7- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث سعة معادلة الحمض تتراوح من 10- 20 ملي مكافئ.

8- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث تنظم الرقم الهيدروجيني لمعدة المريض لمدة 15 دقيقة على الأقل.

9- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المركب المضاد للسكر هو ميتفورمين.

10- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث يشتمل كذلك على كاناجليفلوزين.

5 11- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تشتمل كذلك على جليبتين.

12- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تشتمل كذلك جليفلوزين.

13- طريقة لتصنيع تركيبة قرص، أو حبيبة أو مسحوق فوارة ثابتة خالية من الصوديوم يتم إدخالها بالمزدوجة الفوارة، حيث تشتمل على:

10 خلط في كسارة ممیعة القاع مكون حمض فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم، ومكون قاعدي فوار خال إلى حد كبير من الصوديوم، ومحبيب بالرش مع ماء منقى أو محلول رابط مناسب، و

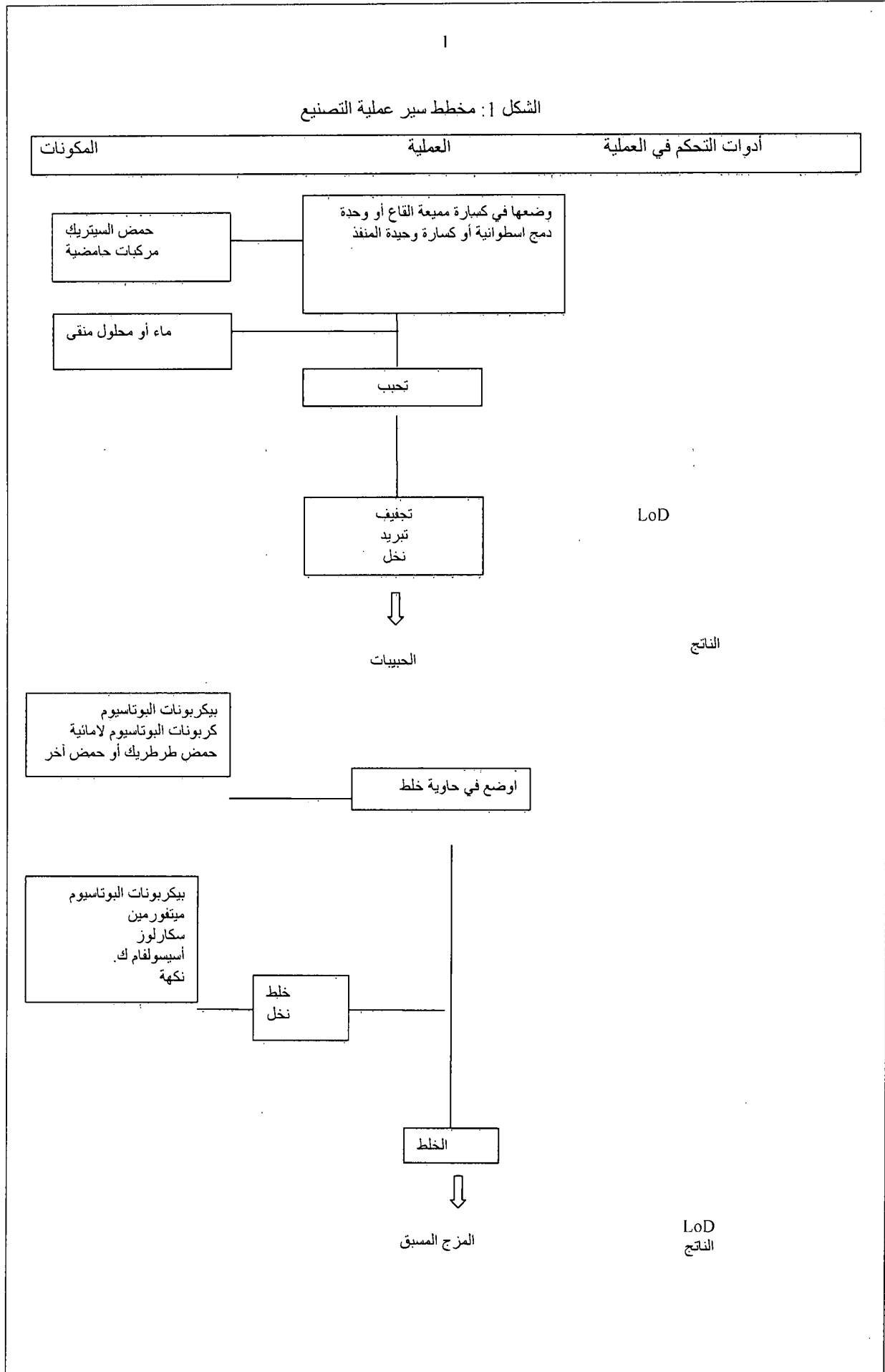
إضافة كمية فعالة من واحد أو أكثر من المركبات المضادة للسكر،

تكوين أقراص من التركيبة لتحقيق صلابة قرص تتراوح من 35 إلى 120 نيوتن، حيث تتم إذابة التركيبة المذكورة بالكامل خلال 5 دقائق دون التقليل في 3 إلى 8 أوقيات مائعة من الماء فيما بين 5 - 20 م.

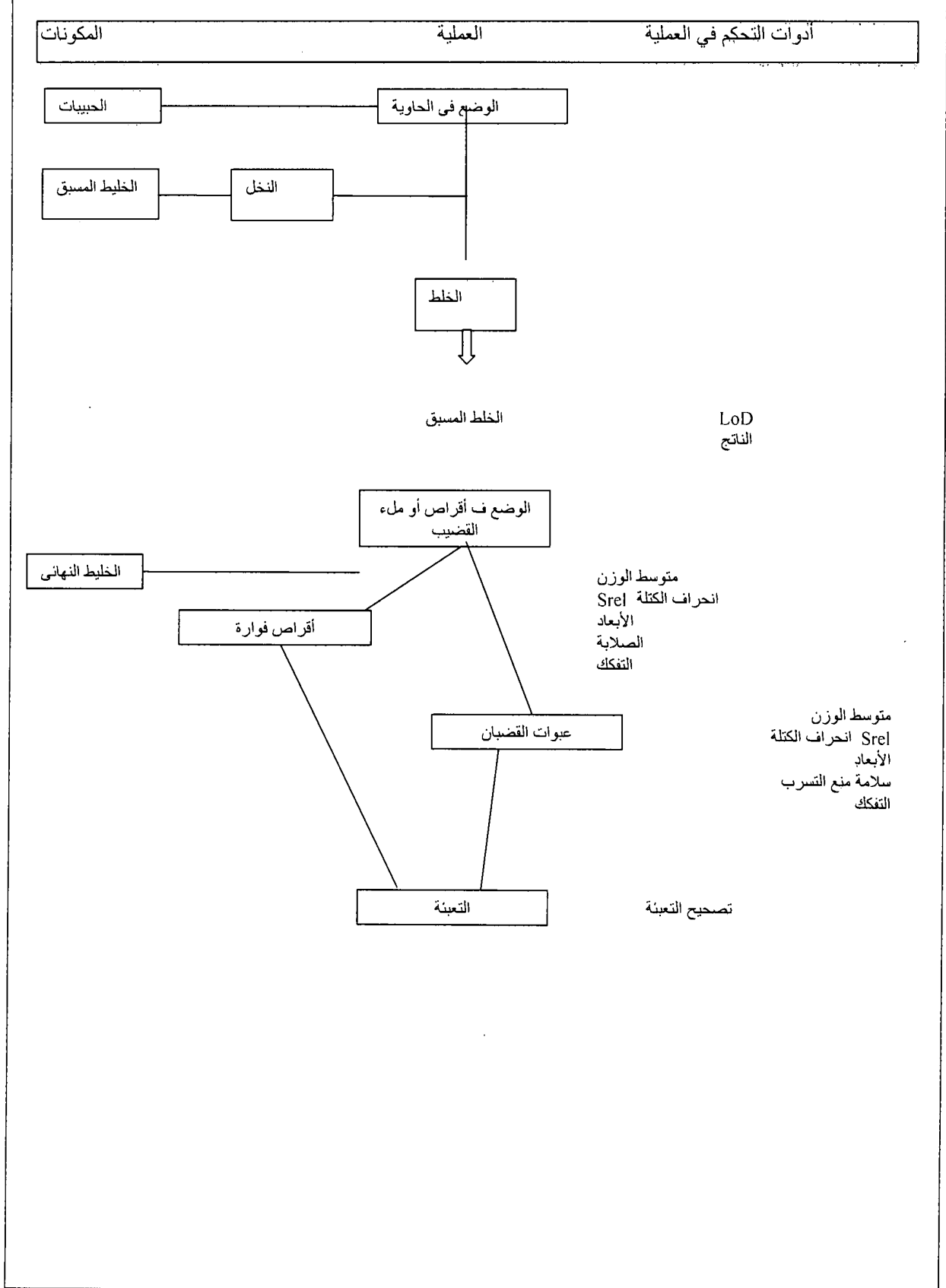
14- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يشتمل كذلك على كاناجليفلوزين.

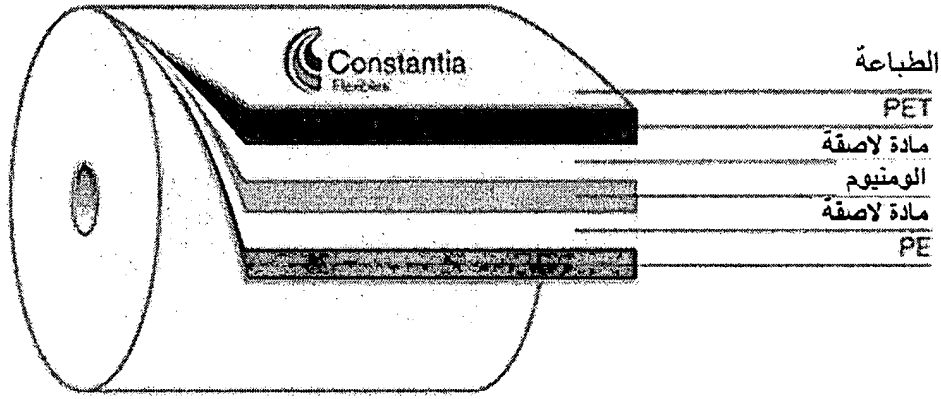
15 15- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث تشتمل كذلك على جليبتين.

الشكل 1 : مخطط سير عملية التصنيع



الشكل 2: مخطط سير عملية التصنيع



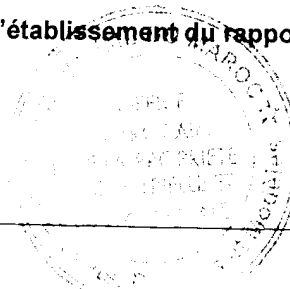


الفن السابق
الشكل 3



**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 : 38912	Date de dépôt : 01/03/2014
Déposant : EFFRX PHARMACEUTICALS SA	Date d'entrée en phase nationale : 17/03/2016 Date de priorité : 21/09/2013
Intitulé de l'invention : FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES EFFERVESCENTES PAUVRES EN SODIUM	
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 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: A.MESLOHI	Date d'établissement du rapport : 17/03/2017
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
23 Pages
- Revendications
15
- Planches de dessin
3

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/155, A61K9/00, A61K9/46

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	WO2007038979; SWISSCO DEV AG ; 12/04/2007 Pages : 3-4, 15-16, 21-22. Toutes les revendications et les exemples.	1-15
X	WO2013115743; BILGIC MAHMUT; 08/08/2013 Toutes les revendications et les exemples	1-3,7-9,13
A	CN101234105; BEI JING RUNDEKANG MEDICAL TECH; 06/08/2008	1-15

***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*

L'objet des revendications 1-3, 5-8 et 13 ne satisfait pas aux exigences de clarté conformément à l'article 35 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 :

- Les revendications 1-3, 5-8 et 13 tentent de définir l'objet par le résultat recherché, ce qui revient simplement à énoncer le problème sous-jacent, sans indiquer les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.
- Les termes « Quantité efficace », « essentiellement exempte de », « acide organique ou inorganique », « capacité de neutralisation de l'acidité », « pour moduler », employés dans les revendications 1 et 13 indépendantes et quelques revendications dépendantes sont vagues et imprécis, et laissent subsister un doute quant à la signification des caractéristiques techniques à laquelle ils se rapportent, au point que l'objet desdites revendications n'est pas clairement défini.
- L'unité de mesure « onces » employée dans les revendications 1 et 13 n'a pas de signification précise, ce qui rend l'interprétation de l'objet desdites revendications difficile.

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

Nouveauté (N)	Revendications 4, 10-12, 14-15 Revendications 1-3, 5-9, 13	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-15	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-15 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 : WO2007038979

D2 : WO2013115743

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit des comprimés effervescents sans sodium à base de metformine, et leur procédé de granulation. Lorsque le comprimé est totalement dissous dans l'eau, le pH du tampon produit se retrouve entre 2.5 à 6.5. Le pouvoir tampon réduit ainsi l'acidité de l'estomac pendant 15 minutes et plus. L'acide citrique et le carbonate de potassium sont les principaux composants utilisés. Il est préconisé d'utiliser le carbonate de potassium et le bicarbonate de potassium afin d'obtenir une formule sans sodium.

La composition effervescente décrite dans le document D1 est similaire à celle décrite dans les revendications 1-3, 5-9 et 13.

Par conséquent l'objet des revendications 1-3, 5-9 et 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 l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 4, 10-12, 14 et 15 d'où l'objet desdites revendications 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 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 4 divulgue une composition effervescente sans sodium à base de metformine.

L'objet de la revendication 4 diffère du document D1 en ce que les sels de potassium représentent 40% à 60% de la quantité d'acide organique de ladite composition.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'autres comprimés effervescents sans sodium.

La solution proposée ne peut être considérée comme inventive, en effet, les caractéristiques rapportées dans la revendication 4 sont considérées comme faisant partie des pratiques de routine de l'homme du métier, qui, à partir du document D1 peut, par des modifications mineures, arriver à la formule de la présente demande.

Par conséquent, l'objet de la revendication 4 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

L'objet des revendications 10-12, 14 et 15 concerne la fourniture d'une composition contenant un ou plusieurs antidiabétiques, ceci est considéré comme un choix évident pour l'homme du métier et n'apporte aucun avantage technique à ladite invention.

Par conséquent, l'objet des revendications 10-12, 14 et 15 n'implique pas une 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 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.