

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 39304 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61K 9/08;
A61K 9/00; A61K 47/02**
(43) Date de publication : **31.12.2018**

(21) N° Dépôt : **39304**
(22) Date de Dépôt : **10.02.2015**
(30) Données de Priorité : **10.02.2014 IN 475/MUM/2014**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/050986 10.02.2015**
(71) Demandeur(s) : **TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED, Commerce House-1, Satya Marg Bodakdev, Ahmedabad 380054 (IN)**
(72) Inventeur(s) : **PATEL, K. R. ; PATEL, M.r. ; PATEL, A.k. ; SHAH, Prakash J.**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **FORMULATIONS TOPIQUES D'HÉPARINE**

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à des formulations topiques avancées de sels pharmaceutiquement acceptables d'héparine fournissant une meilleure pénétration transdermique. La présente invention concerne des formulations transparentes, non collantes liquides dans lesquelles le médicament est prêt pour l'absorption et qui sont appropriées pour l'administration sous la forme d'une solution ou d'une pulvérisation. Les formulations topiques de la présente invention ne forment pas de film de type feuilleté ou en gel sur la surface de la peau lors d'une application topique.

- أ -

(صيغ صيدلانية موضعية من الهيبارين)الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بصيغ صيدلانية موضعية متطورة من أملاح مقبولة صيدلانيًا من هيبارين تخترق الجلد بشكل أفضل. يوفر الاختراع الحالي صيغ صيدلانية سائلة رقيقة وغير لزجة حيث يكون فيها العقار جاهزًا للامتصاص وتكون الصيغ مناسبة للإعطاء في صورة محلول أو رذاذ. لا تشكّل الصيغ الصيدلانية الموضعية وفقًا للاختراع الحالي غشاء قشري أو يشبه الجل على سطح الجلد عند استخدامها موضعيًا.

5

9

(صيغ صيدلانية موضعية من الهيبارين)الوصف الكاملالمجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بصيغة موضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين. يتعلق الاختراع الحالي بشكل أكثر تحديداً بصيغ موضعية متطورة من أملاح الهيبارين لتوفير احتراق معزز عبر الأدمة. 5

الخلفية التقنية للاختراع

يكون التهاب الوريد الخثاري للوريد السطحي (SVT) عبارة عن حالة التهابية للوريد ناتج عن تكون الجلطات في وريد أسفل سطح الجلد الناتج عن إصابة الوريد. وينتج أيضاً بسبب استخدام القسطرة في الوريد أو إجراء جراحي.

10 يكون التهاب الوريد الخثاري للوريد السطحي المرتبط بالتسريب (SVT) شائعاً في مرضى المستشفيات الذين يتلقون علاجات عبر الوريد. يؤدي التهاب الوريد الخثاري الموضعي إلى زيادة الأمل ومعاناة المرضى الناتج عن زيادة تكلفة العلاج بسبب التغير المتكرر لخطوط القسطرة الوريدية وكذلك تكاليف معالجة مضاعفات التهاب الوريد الخثاري الموضعي. (يمكن أن يؤدي الهيبارين الموضعي الوقائي Arun B و Sharmila V . إلى منع أو تأخير التهاب الوريد الخثاري السطحي المستحث وريدياً. Med Hypotheses 2010; 74: 857-858). يمكن أيضاً أن يؤدي التهاب الوريد 15

الخثاري للوريد السطحي إلى تعقيد دوالي الوريد. وفقاً للمجال المنشور، يتراوح حدوث نطاقات الأعراض بين 5.6 و 44%. (Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Hirsch M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in

patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre (study, J Kardiol 2003; 10(9): 375-378

5 يتم استخدام الهيبارين لمعالجة SVT موضعياً وكذلك جهازياً. وتنتمي إلى مجموعة من المركبات التي تثبط تجلط الدم و/ أو المركبات التي تثبط تجمع الصفائح الدموية. يكون الاستخدام الموضعي لتلك المركبات خيار أكثر ملائمة مقارنةً ب نظام التوصيل الجهازى. بعيداً عن تجنب المضاعفات الأخرى الناتجة عن التوصيل الجهازى، يكون للعوامل التي تعمل كمضادات للتجلط/ مضادة للتخثر تأثيرات موجبة على تقليل الخثرات (جلطة) والألم/ الالتهاب. يتم أيضاً استخدام صيغ الهيبارين الموضعية للتحكم في كدمات دولي الوريد الناتجة عن أنواع مختلفة من الإصابات الخارجية، الارتشاحات القابلة للالتهاب وتقرحات الوريد. Belcaro G, Cesarone M, Dugall M, Feragalli B, Ippolito E, Corsi M et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. Panminerva Med 2011; 53 (Suppl. 1 to No. 3): 3-11

15 يتم استخدام الصيغ الموضعية من الهيبارين أو الأملاح المقبولة صيدلياً منها لمعالجة التهاب المفاصل الخثاري. وتكون تلك الصيغ متوفرة في صورة جلات لزجة، جلات قابلة للرش قابلة للتسيل الهلامي بالرج، مراهم، كريمات أو في صورة صيغ شحمية، حيث يتم تضمين العقار في طبقة ثنائية من الشحوم الفسفورية. يكون للجرعة المرتفعة من صيغ الهيبارين الموضعية تأثيرات علاجية نافعة مقارنةً بالصيغ منخفضة الجرعة. رغم استخدام تركيزات مرتفعة من ملح الهيبارين في الصيغة يؤدي اختراق الجلد غير الكافي للعقار من الصيغ الموضعية المعروفة إلى تأثيرات علاجية مزدوجة فرعية. يتضح ذلك من الفترة الطويلة للمعالجة المطلوبة لتجنب الأعراض مثل الألم والالتهاب المرتبط بالتهاب المفاصل الخثاري.

يتم توضيح جرعة الهيبارين أو الصور المتغيرة لها مختلفة الأوزان الجزيئية مثل إينوكسابرين أو أملاح الهيبارين مثل صوديوم هيبارين، كالسيوم هيبارين أو المواد شبيهة الهيبارين من حيث الوحدات الدولية (IU). تكون الصيغ الموضعية من الهيبارين التي يكون لها قوة تتراوح من 50 إلى 2500 وحدة دولية/ جم مقترحة.

5 يهدف الهيبارين أو أملاحه عند الاستخدام بواسطة طريقة إعطاء موضعية إلى توفير فعل أسفل طبقة الجلد السطحية. لتوفير فوائد علاجية كافية يكون من الضروري امتصاص تلك الصيغ بصورة جيدة من خلال الجلد. لا تفي أغلب الصيغ الموضعية المستخدمة على الجلد في صورة كريمات/مراهم/جلات/جسيمات دهنية بمتطلبات اختراق العقار من حاجز قرنية الطبقة للجلد بالتركيز المطلوب ومن ثم، لا توفر الفائدة العلاجية المطلوبة، وتعمل جيداً فقط كعلاج إرضائي. يتضح أن الصيغ التي تتضمن مكونات متنوعة مثل عوامل حث تسيل القوام الهلامي بالرج توفر صيغ قابلة للرش وتؤدي إلى تكوين طبقة غشائية رقائقية على سطح المنطقة المصابة والتي تجعل تلك الصيغ غير مُرضية تحملياً وغير مقبولة للمريض.

10 تتضمن الطرق التقليدية لتوفير الصيغ الموضعية من الهيبارين أو أملاحه استخدام مكون شحمي شبيه الدهون أو بوليمرات أو مكونات أخرى التي تجعلها لزجة و/ أو شبيهة الجل (مرتفعة اللزوجة) من حيث الطبيعة وبالتالي، تتطلب ضغط كافي لاستخدامها على المنطقة المصابة و/ أو تؤدي إلى تكوين طبقة غشائية رقائقية أو شبيهة الجل على سطح الجلد. تتطلب بعض الصيغ أيضاً مكونات/مكونات كامنة/ سامة للخلايا مثل DMSO والتي يمكن أيضاً ان تعمل على تهيج الجلد للمنطقة المستهدفة مما يؤدي إلى شعور المريض بعدم الراحة.

15 تستخدم جميع تلك الصيغ الموضعية من الهيبارين أو أملاحه نسبة مرتفعة من الماء كمادة حاملة أساسية دون الأخذ في الاعتبار تأثير الصيغ المائية السائدة على الاحتراق عبر الجلد من الهيبارين.

يمكن تبني طرق متنوعة لتوفير اختراق معزز للمكونات النشطة الصيدلانية المختلفة على وجه الخصوص العوامل النشطة القطبية مثل املاح العامل النشط صيدلانياً. يتمثل أحدهم في تضمين معززات اختراق آلفة للشحوم في الطور الزيتي والعقار في الطور المائي بواسطة تشكيل مستحلبات/ مستحلبات دقيقة.

5 علاوة على ذلك، يتم استخدام العديد من المستحلبات / المواد الخافضة لتوتر السطح لإذابة المكون الآلف للشحوم بصورة مرتفعة بواسطة تشكيل مذيلات في نظام يتضمن ماء أو بواسطة تحضير مستحلبات زيت في ماء (o/w). مع ذلك، تكون صيغ المستحلب المذكورة، ما لم يتم تشكيلها جيداً، تكون غير ثابتة بصورة كبيرة من حيث الطبيعة وتميل إلى الكيرم بسبب اندماج كريات الشحوم عند التخزين مما يؤدي إلى توزيع الجرعة بشكل غير منتظم في صيغة. يكون من الضروري أيضاً التحكم في حجم الكرية للطور المشتت في تلك الصيغة لضمان انتظام وثبات الجرعة. تكون تلك المستحلبات متوفرة في صورة كريمات غير شفافة، لوشنات أو صيغ شبه شفافة.

15 تتمثل طريقة أخرى في تضمين مكون شحمي فوسفوري في الصيغة كمكون أساسي والذي يغمر العقار في حالة مذابة لتشكيل حويصلات مملوءة بمحلول مائي من العقار، المعروفة باسم جسيمات دهنية. مع ذلك، بعيداً عن أمور الثبات المتأصلة، يكون تشكيل تلك النظم معقد، ومستهلك للوقت بصورة كبيرة وغير منتج.

علاوة على ذلك، تقترح أيضاً بعض الصيغ استخدام نظم مائية سائدة والتي تتوجب استخدام سواغات محددة في صورة بوليمر أو مادة خافضة لتوتر السطح أو واحد أو أكثر من معززات الاختراق. ولا يركز أي من ذلك على الوصول إلى نظام حامل محسن والذي يكون بذاته قادر

على توفير الاحتراق عبر الجلد الأمثل حتى في غياب المكونات مثل المواد الخافضة لتوتر السطح أو نسبة مرتفعة من معززات الاحتراق.

بالتالي، تكون هناك حاجة غير مستوفاه لصيغ موضعية ثابتة قادرة على توفير أملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين بكمية فعالة علاجياً والتي توفر احتراق معزز من العقار وفي نفس الوقت توفر مطاوعة مريض ممتازة مع الشعور المريح على سطح الجلد كذلك تقليل التأثيرات غير المطلوبة.

5

يكشف WO02083086A1 عن صيغ صيدلانية موضعية مستخدمة في علاج الجلد و/ أو إصابات الغشاء المخاطي بشكل أكثر تحديداً الإصابات المرتبطة بالحروق. تتضمن تلك الصيغ واحد على الأقل من عوامل تعديل التناضحية.

يكشف WO2011138262 عن محاليل موضعية من الهيارين وواحد على الأقل من إستر بولي أوكسي ألكيلين من حمض هيدروكسي دهني في ماء وواحد على الأقل من كحول أو خليط منه.

10

تكشف EP0733357B1 عن صيغة موضعية لتسييل القوام الهلامي بالرج بتجانس شبيه الجل يتضمن سيليكات غروانية كعوامل تحويل إلى جل والتي تكون قابلة للترديد بواسطة مضخة ميكانيكية.

تكشف US5958379 عن تركيبة صيدلانية لمادة مستخدمة موضعياً والتي عند الرش على المنطقة المصابة تُشكل مستحضر شبيه الجل مركز على الجلد/ سطح الغشاء المخاطي حيث تتكون التركيبة كحول (كحولات) سهلة التبخير في نطاق من 5 إلى 40% بالوزن وماء في نطاق من 50 إلى 90% بالوزن.

15

تكشف US2002032171 عن تركيبة صيدلانية لعوامل علاجية في مادة حاملة، حيث يتم تشكيل المادة الحاملة من توليفة من جليسيريد ثلاثي واثنين على الأقل من المواد الخافضة لتوتر السطح،

9

يكون واحد على الأقل منها آلف للماء. عند التخفيف باستخدام وسط مائي تؤدي تلك الصيغ إلى مشتت مائي نقي من جليسيريد ثلاثي ومواد خافضة لتوتر السطح.

تكون هناك حاجة لصيغ موضعية من أملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين قادرة على توفير صور جرعة آمنة، ثابتة، قابلة لإعادة الإنتاج لكمية مطلوبة من العقار باستخدام الكمية الأمثلة من الماء والتي توفر في نفس الوقت اختراق عبر الآدمة معزز ويتم إعطاؤها بسهولة مما يؤدي إلى مطاوعة مريض أفضل.

5

هدف الاختراع

يتمثل الهدف الرئيسي للاختراع الحالي في توفير صيغ لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين لها اختراق عبر الآدمة ممتاز وفاعلية علاجية معززة عند الاستخدام موضعياً في ظروف مثل التهاب الوريد الخثاري للوريد السطحي (SVT).

10

يتمثل هدف آخر للاختراع في توفير صيغة موضعية ثابتة من أملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين في صورة صيغة سائلة قابلة للغسيل بالماء نقية، غير لزجة والتي تكون مناسبة للإعطاء بشكل مفضل في صورة محلول أو رش والتي لا تؤدي إلى تكوين طبقة غشائية رقائقية أو شبيهة الجل بعد الاستخدام على سطح الجلد.

يتمثل هدف آخر للاختراع في توفير الصيغ الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين والتي توفر مطاوعة مريض معززة وتأثيرات عكسية منخفضة.

15

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير صيغة موضعية نقية، شفافة، متحددة من الأملاح المقبولة صيدلانياً من الهيبارين حيث تتراوح الجرعة من 50 إلى 2500 وحدة دولية/مل باستخدام الكمية الأمثلة من الماء.

توفر الصيغ الموضعية المتجانسة للاختراع الحالي أملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين في تركيبة "جاهزة للامتصاص" متجانسة والتي لا تتطلب تقسيم العقار من طور إلى طور آخر من الصيغة وتوفر احتراق سريع للعقار عبر الجلد.

5 يوفر الاختراع الحالي صيغة موضعية من الأملاح المقبولة صيدلانياً من الهيارين في صورة محلول شفاف نقي والذي يتم إعطاؤه بسهولة على المنطقة المصابة وكذلك يوفر احتراق سريع ومعزز للعقار من خلال الجلد دون ترك أي مواد متبقية لزجة/ شبيهة الجل أو رقائقية على الجلد.

الكشف عن الاختراع

وفقاً لجانب للاختراع الحالي يتم توفير الصيغ الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين تشتمل على:

10 50 إلى 2500 وحدة دولية/مل لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين;

أقل من أو ما يساوي 30% حجم/حجم من الماء؛

10 إلى 30% حجم/حجم من كحولات صغيرة السلسلة؛ و

مواد ناقلة قابلة للمزج مع الماء تم اختيارها من مجموعة تشتمل على جليكول بروبيلين، جليسرول، جليكوفورال، جليكولات بولي إيثيلين أو خلاط من ذلك.

15 وصف الأشكال

الشكل 1: عبارة عن مقارنة طول الآفة الوريدية في اليوم 3

الشكل 2: التغير في درجة الآفة الوريدية عند خط المعايرة (أ) وعند يوم 3 (ب)

9

الشكل 3: نسبة المرضى التي تامة الشفاء في اليوم 7

الشكل 4: مرضى (أ) وأطباء (ب) تقييم شامل لصيغ الهيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) وجل

الهيبارين المباع في الأسواق

الوصف التفصيلي للاختراع:

5 يفى الاختراع الحالي بالمتطلبات المذكورة سابقاً وغيرها بواسطة توفير الصيغ الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين في صورة صيغة سائلة متجانسة بنظام حامل متطور.

بشكل غير متوقع يكتشف مخترعوا الاختراع الحالي أنه من المحتمل تحضير صيغة شفافة نقية نت أملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين بكمية تتراوح من 50 وحدة دولية/مل إلى 2500 وحدة دولية/مل في نظام حامل متطور حيث، يتم تضمين العقار في صيغة تشتمل على الكمية الأمثل من الماء بالاشتراك مع كمية كافية من نظام حامل قابلة للمزج مع الماء/ غير مائي وتوفر أيضاً اختراق معزز من العقار عبر الجلد.

تكون الصيغ المتجانسة للاختراع الحالي في صورة محاليل شفافة نقية والتي تكون أكثر ثباتاً عند التخزين مقارنةً بالصيغ التي تتضمن طور مشتمت مثل حويصلات، مذيلات أو جلات مسيلة للقوام الهلامي بالرج والتي تميل إلى تكون كريم أو التكسير. في نفس الوقت، تكون صيغ الاختراع قادرة على توفير اختراق ممتاز للجرعة المطلوبة من العقار المتضمن الصيغ.

صيغ وفقاً للاختراع الحالي والتي توفر صيغ ثابتة من أملاح الهيبارين وتؤدي بشكل غير متوقع إلى اختراق عبر الآدمة معزز وبالتالي توفر تحسن خطير في التأثير العلاجي للعقار. تكون الصيغ الموضعية للاختراع الحالي في صورة محلول متجانس نقي والتي يمكن استخدامها في صورة رش.

في صيغ الاختراع الحالي، يكون العقار متوفر في حالة قابلة للذوبان منتظمة في صيغة متجانسة ويكون امتصاص العقار من الصيغة فورياً ومتجدداً. تكون الصيغ النافعة المذكورة في صورة محلول شفاف نقي والذي يمكن وضعه بسهولة على المنطقة المصابة دون توفير ضغط أو ترك مادة متبقية لزجة/شبيهة الجل أو رقائقية سطح الجلد وفي نفس الوقت تؤدي إلى مطاوعة مريض محسنة مقارنة بالصيغ اللزجة نسبياً مثل جلالات لزجة، كريمات، مراهم، الخ.

5

لا تزيد اللزوجة المطلوبة للصيغة في الاختراع الحالي عن 50 ميغا باسكال في الثانية (عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald). بشكل مفضل تتراوح لزوجة صيغ الاختراع الحالي في نطاق من 10 إلى 50 ميغا باسكال في الثانية. بشكل أكثر تفضيلاً تتراوح لزوجة الاختراع الحالي في نطاق من 25 إلى 40 ميغا باسكال في الثانية.

بشكل غير متوقع توفر صيغ الاختراع الحالي المزايا المذكورة سابقاً وغيرها باستخدام نظام حامل متطور باستخدام الكمية الأمثل من الماء وبواسطة اختيار المكونات بنسب والتي تكون آمنة عند الاستخدام موضعياً وبالتالي تقلل التفاعلات الجانبية وبالتالي تساهم بشكل موجب في صحة المرضى.

10

توفر الصيغ وفقاً للاختراع الحالي جرعة من ملح الهيبارين بكمية فعالة علاجياً والتي تظهر احتراق عبر الأدمة مطلوب وفي نفس الوقت تكون آمنة عند الاستخدام موضعياً. بشكل مفضل، تتراوح كمية الأملاح المقبولة صيدلانياً من الهيبارين في نطاق من 50 إلى 2500 وحدة دولية/مل.

15

بشكل غير متوقع غالباً، تكون صيغ الاختراع قادرة على توفير ملح الهيبارين بكمية تتراوح من 50 إلى 2500 وحدة دولية/مل باستخدام الكمية الأمثلة من الماء بالاشتراك مع مادة (مواد) حاملة قابلة للمزج مع الماء كمادة ناقلة أساسية وتوفر أيضاً احتراق عبر الأدمة معزز.

تتضمن الصيغة وفقاً للاختراع الحالي الماء بالكمية الأمثل بالاشتراك مع نظام حامل أو " قاعدة" من الصيغة التي تزيد الاختراق عبر الأدمة من العقار. بشكل مفضل، تكون كمية الماء المتضمنة في الصيغة الحالية أقل من أو ما يساوي 30% حجم/حجم وبشكل أكثر تفضيلاً أقل من أو ما يساوي 25% حجم/حجم. تتراوح كمية الماء المستخدمة في الصيغة للاختراع الحالي في نطاق من 2% إلى 30% حجم/حجم من الصيغة. بشكل أكثر تفضيلاً، تتراوح كمية الماء في الصيغة للاختراع الحالي من 2 إلى 25% حجم/حجم من الصيغة. في نموذج مفضل، تكون كمية الماء المستخدمة في الصيغة للاختراع الحالي أقل من أو ما يساوي 10% < حجم/حجم من الصيغة.

5

يكون معزز (معززات) الاختراق المستخدمة وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن كحول (كحولات) صغيرة السلسلة لها طول سلسلة كربون يتراوح من C1 إلى C5 أو خلائط من ذلك. بشكل مفضل، يتم اختيار معززات الاختراق للاختراع الحالي من مجموعة تشمل على إيثانول، أيزو بروبانول وما شابه ذلك، أو خلائط من ذلك. تتجنب الصيغ للاختراع الحالي استخدام معززات الاختراق المذكور بنسبة مرتفعة وبالتالي تتجنب التأثيرات العكسية على الجلد مثل نزع الماء وتهيج الجلد في الكحول (الكحولات). يتم استخدام معزز (معززات) الاختراق المذكورة للاختراع الحالي في نطاق من 10 إلى 30% < حجم/حجم من الصيغة. في النماذج المفضلة، يتم استخدام معزز الاختراق للاختراع الحالي في نطاق من 10 إلى 20% حجم/حجم. بشكل مفضل غالباً يتم استخدام معزز (معززات) الاختراق بكمية تبلغ 10% حجم/حجم من الصيغة.

10

15

تستخدم الصيغ للاختراع الحالي واحد أو أكثر من المادة (المواد) الناقلة القابلة للمزج مع الماء كمادة ناقلة أساسية للصيغ الموضعية. يمكن اختيار المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء المذكورة لصيغ الاختراع الحالي من مجموعة تشمل على جليكول بروبيلين، جليسرول، جليكوفورال، بولي إيثيلين جليكولات (على سبيل المثال PEG400،PEG600 وما شابه ذلك) أو خلائط من ذلك.

20

9

يتم تضمين المادة الناقلة المذكورة للصيغ الموضوعية للاختراع الحالي بكمية لا تقل عن 45 % حجم/حجم بشكل مفضل لا تقل عن 50 % حجم/حجم من الصيغة.

تستخدم صيغ الاختراع الحالي نظام حامل حيث يتم تضمين كمية من المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء المذكورة (إما مكون مفرد أو توليفة من مكونات متعددة) بنسب مرتفعة عادةً عن النسب المستخدمة في الصيغة الحالية. 5

في أحد نماذج الاختراع الحالي، تكون المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء المستخدمة لصيغ الاختراع الحالي عبارة عن جليكول بروبيلين إما بمفرده أو بصورة مشتركة مع واحد أو أكثر من جليسرول، جليكوفورال، بولي إيثيلين جليكولات (على سبيل المثال PEG400، PEG600 وما شابه ذلك). بشكل مفضل، تشتمل المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء المستخدمة في الصيغ للاختراع الحالي على توليفة من جليكول بروبيلين وجليسرول. بشكل مفضل غالباً، تشتمل المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء من الصيغة للاختراع الحالي على توليفة من جليكول بروبيلين وجليسرول حيث يتم استخدام الجليسرول بكمية تتراوح من 10 إلى 20% حجم/حجم من الصيغة. 10

بشكل غير متوقع تتم ملاحظة أنه خلاف الصيغ المعروفة في المجال، وباستخدام النظام الحامل المذكور بالاشترك مع معزز الاحتراق تكون صيغة الاختراع الحالي ثابتة بصورة مرتفعة وبشكل غير متوقع توفر احتراق عبر الأدمة معزز من ملح الهيارين. 15

يمكن أن تشتمل الصيغ للاختراع الحالي أيضاً على معزز (معززات) احتراق إضافية. يمكن اختيار معزز (معززات) احتراق إضافية للصيغة الحالية من مجموعة غير مقيدة من معززات الاحتراق المعروفة في المجال مثل الأحماض الدهنية أو مشتقات الحمض الدهني، المواد الخافضة لتوتر السطح (المواد الخافضة لتوتر السطح الأنيونية، الكاتيونية أو غير الأيونية)، الأزونات (مثل لاوراكابرام)، 20

أميدات (مثل يوريا ومشتقاتها)، إسترات (مثل أسيتات الإيثيل، سيليكات الأوكثيل)، إثيرات (مثل داي ميثيل- أيزو سوربيد)، أملاح صفراوية (مثل ديوكسي كولات الصوديوم، تاوروكولات الصوديوم أو جليكو كولات الصوديوم)، كحولات عديدة الهيدروكسيل أو مشتقات الجليكول (مثل داي جليكول بروبيلين، إيثر مونو إيثيل لداي إيثيلين جليكول) أو عوامل تشكيل معقد مثل (سيكلو ديكسترين أو مشتقات منها) الخ. يمكن استخدام معزز (معززات) الاحتراق الإضافية المذكورة بكمية تتراوح من 0% إلى 30% حجم/حجم من الصيغة.

5

بصورة إضافية، يمكن أن تشمل صيغ الاختراع الحالي على مكونات معروفة في المجال أيضاً لتحسين أو التأثير على القابلية / ثبات الصيغة الموضوعية للاختراع الحالي. يمكن اختيار المكونات المعروفة في المجال المذكورة على غير سبيل الحصر من مجموعة تشمل على مواد حافظة، عوامل تثبيت، مضادات أكسدة، مرطبات، عوامل تلوين، معدلات رقم هيدروجيني، محاليل منظمة أو معطرات أو خلطات من ذلك.

10

تمت ملاحظة أن صيغ الاختراع الحالي توفر احتراق فائق لملح الهيبارين مقارنةً ب صيغ المقارنة التي تشمل على ماء كمادة حاملة أساسية ومذيبات غير قطبية مثل جليكول بروبيلين بكمية صغيرة نسبياً. علاوة على ذلك، توفر الصيغ الحالية أيضاً احتراق معزز من ملح الهيبارين مقارنةً بالصيغ المتوفرة في السوق (200Thrombophob® Gel وحدة دولية).

15

تكون الأمثلة غير المقيدة لصيغ الاختراع الحالي في صورة محلول شفاف نقي كما تم الذكر فيما يلي.

المثال 1

| كمية | مكونات |
|------|--------|
|------|--------|

9

| | |
|-------------------|---------------------|
| صوديوم هيبارين | 1000 وحدة دولية/ مل |
| كحول الإيثيل | 10% حجم/ حجم |
| الماء | 3.5% حجم/ حجم |
| جليكول البروبيلين | كمية كافية إلى 100% |

تبلغ لزوجة الصيغة 23 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 2

| كمية | مكونات |
|---------------------|-----------------|
| 1000 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |
| 10% حجم/ حجم | كحول الإيثيل |
| 3.5% حجم/ حجم | الماء |
| 30% حجم/ حجم | PEG 400 |
| كمية كافية إلى 100% | جليكول بروبيلين |

تبلغ لزوجة الصيغة 35 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald. 5

المثال 3

| كمية | مكونات |
|---------------------|----------------|
| 1000 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |

| | |
|-------------------|------------------------|
| كحول الإيثيل | 10% حجم / حجم |
| الماء | 3.5% حجم / حجم |
| جليكوفيرورول | 35% حجم / حجم |
| جليكول البروبيلين | كمية كافية إلى 100% |

تبلغ لزوجة الصيغة 30 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 4

| كمية | مكونات |
|----------------------|-------------------|
| 1000 وحدة دولية / مل | صوديوم هيبارين |
| 10.0% حجم / حجم | كحول الإيثيل |
| 3.5% حجم / حجم | الماء |
| 10% وزن / حجم | جليسرول |
| كمية كافية إلى 100% | جليكول البروبيلين |

تبلغ لزوجة الصيغة 32 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

5

المثال 5

| كمية | مكونات |
|----------------------|----------------|
| 1000 وحدة دولية / مل | صوديوم هيبارين |

9

| | |
|--------------|---------------------|
| كحول الإيثيل | 10.0% حجم / حجم |
| الماء | 12.5% حجم / حجم |
| جليسرول | 10% وزن / حجم |
| PEG 400 | كمية كافية إلى 100% |

تبلغ لزوجة الصيغة 47.76 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 6

| كمية | مكونات |
|----------------------|----------------|
| 1000 وحدة دولية / مل | صوديوم هيبارين |
| 10.0% حجم / حجم | كحول الإيثيل |
| 20% حجم / حجم | الماء |
| 10% وزن / حجم | جليسرول |
| كمية كافية إلى 100% | PEG 400 |

تبلغ لزوجة الصيغة 37.45 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

5

المثال 7

| كمية | مكونات |
|----------------------|----------------|
| 1000 وحدة دولية / مل | صوديوم هيبارين |

9

| | |
|-------------------|---------------------|
| كحول الإيثيل | 10.0% حجم / حجم |
| الماء | 3.5% حجم / حجم |
| جليسرول | 15% وزن / حجم |
| جليكول البروبيلين | كمية كافية إلى 100% |

تبلغ لزوجة الصيغة 35 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 8

| كمية | مكونات |
|----------------------|-------------------|
| 1000 وحدة دولية / مل | صوديوم هيبارين |
| 12.5% حجم / حجم | كحول الإيثيل |
| 16% حجم / حجم | الماء |
| 3% | ترانسكوتول |
| 20% وزن / حجم | جليسرول |
| كمية كافية إلى 100% | جليكول البروبيلين |

تبلغ لزوجة الصيغة 20 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

5

المثال 9

| كمية | مكونات |
|------|--------|
| | |

9

| | |
|----------------|---------------------|
| صوديوم هيبارين | 1000 وحدة دولية/ مل |
| كحول الإيثيل | 10.0% حجم/ حجم |
| الماء | 25% حجم/ حجم |
| جليسرول | 10% وزن/ حجم |
| PEG 400 | كمية كافية إلى 100% |

تبلغ لزوجة الصيغة 34.3 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 10

| كمية | مكونات |
|---------------------|-------------------|
| 2500 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |
| 10% حجم/ حجم | إيثانول |
| 6.5% حجم/ حجم | الماء |
| 10% وزن/ حجم | جليسرول |
| كمية كافية إلى 100% | جليكول البروبيلين |

تبلغ لزوجة الصيغة 27 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 11

| كمية | مكونات |
|---------------------|-------------------|
| 2500 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |
| 10% حجم/ حجم | إيثانول |
| 20.0% حجم/ حجم | الماء |
| 0.5% وزن/ حجم | Tween 80 |
| 20% وزن/ حجم | جليسرول |
| كمية كافية إلى 100% | جليكول البروبيلين |

تبلغ لزوجة الصيغة 21 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

المثال 12

| كمية | مكونات |
|---------------------|----------------|
| 2500 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |
| 15% حجم/ حجم | إيثانول |
| 25.0% حجم/ حجم | الماء |
| 15% وزن/ حجم | جليسرول |
| 20% حجم/ حجم | PEG 400 |
| كمية كافية إلى 100% | جليكوفورول |

تبلغ لزوجة الصيغة 30 ميغا باسكال في الثانية عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald.

تكون لزوجة صيغ الاختراع الحالي في نطاق مطلوب يتراوح من 10 إلى 50 ميغا باسكال في الثانية ويتم الحفاظ على الرقم الهيدروجيني للصيغ بالقرب من الطبيعي على غرار الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي لسطح الجلد (رقم هيدروجيني 6 إلى 7) لتجنب أي تهيج في الجلد. إذا كان ذلك مطلوباً، وللحفاظ على الرقم الهيدروجيني للصيغ في النطاق المطلوب، يمكن تضمين عوامل ضبط الرقم الهيدروجيني أو محاليل منظمة المعروفة في المجال في الصيغة. يتضح أن صيغ الاختراع الحالي تكون ثابتة عند التخزين لفترة العمر التخزيني للصيغ.

5

يمكن تحضير الأمثلة غير المقيدة للاختراع الحالي، المفصلة سابقاً بواسطة عمليات الصيغة المعروفة في المجال. يشتمل مخطط خطوات العملية المستخدمة لتحضير الصيغ للاختراع الحالي على:

1. تتم إذابة كمية مطلوبة من ملح الهيبارين والسواغات الآلفة للماء الأخرى (في حالة الاستخدام) في ماء.

10

2. يتم مزج المحلول الناتج من خطوة 1 مع جزء من النظام الحامل القابل للمزج مع الماء.

3. تتم إذابة المكونات غير الآلفة للماء مثل مواد حافظة الخ (في حالة الاستخدام) في معزز الاختراق للاختراع الحالي.

4. يتم مزج المحلول الناتج من خطوة 2 السابقة مع المحلول الناتج من الخطوة 3 السابقة.

5. تتم إضافة مكونات مساعدة مثل معدلات الرقم الهيدروجيني (إن وجدت) إلى خليط تم الحصول عليه عند خطوة 4 السابقة.

15

6. يتشكل الحجم النهائي للصيغة باستخدام كمية كافية من النظام الحامل القابل للمزج مع الماء.

9

علاوة على ذلك، لدراسة تأثير التغير في نسبة من الماء المستخدمة في الصيغ الحالية ومقارنته مع الصيغ التي تتضمن ماء بنسبة أعلى من المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء، يتم تحضير الصيغ التي يكون لها الصيغة التالية واختبارها للاختراق عبر الأدمة في المعمل لملح الهيارين.

جدول 1: دراسات اختراق صيغ عبر الجلد في المعمل:

| كمية | | | | | | مكونات |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| المثال 13 | المثال 14 | المثال 15 | المثال 16 (مقارن) | المثال 17 (مقارن) | المثال 18 (مقارن) | |
| 1000 وحدة دولية/ مل | 1000 وحدة دولية/ مل | 1000 وحدة دولية/ مل | 1000 وحدة دولية/ مل | 1000 وحدة دولية/ مل | 1000 وحدة دولية/ مل | صوديوم هيبارين |
| حجم | حجم | حجم | حجم | حجم | حجم | كحول الإيثيل |
| وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | جليسرول |
| وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | بارابين الميثيل |
| وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | وزن/حجم | بارابين البروبيل |
| حجم/حجم | حجم | حجم | حجم | حجم | كمية كافية إلى | الماء |
| إلى 100% | إلى 100% | إلى 100% | إلى 100% | إلى 100% | إلى 100% | جليكول البروبيلين |

تمت مقارنة الاحتراق عبر الأدمة في المعمل للملح الهيبارين في الصيغ للاختراع الحالي (المثال 13)،
14، 15)، مع صيغ المقارنة (المثال 16، 17، 18) والصيغ المتوفرة في السوق

(Thrombophob gel, Zydus) من خلال دراسات انتشار Franz.

9

الجهاز: تجميعية خلية انتشار Franz (PermeGear, USA) تتضمن وسيلة تقليب خلية رأسية سداسية المحطات وحامل خلية من الألومنيوم معالج بالأيون أسود بمواصفات 9 مم قطر 0 فطر داخلي لـحجرة المستقبل، تم استخدام 5 مل حجم حجرة المستقبل و 0.64 سم² من مساحة سطح الغشاء للدراسة الحالية.

- 5 دراسة نفاذية: يتم إجراء دراسة النفاذية باستخدام غشاء نايلون يتم وضعه بين حجرات المانح والمستقبل لـخلية انتشار Franz. تم ملء ماء من نوع HPLC في حجرة مستقبل والتقيب بصورة مستمرة عند 500 دورة في الدقيقة من خلال التجربة باستخدام وسيلة تقليب مغناطيسية داخلية. يتم الحفاظ على درجة حرارة الماء من درجة HPLC في حجرة المستقبل عند 37 درجة مئوية بواسطة تدوير الماء في الغلاف المحيط به. تم وضع كمية تم قياسها من صيغ الهيارين في حجرة مانحة بشكل مزدوج، المحددة فيما يلي في الجدول، بعد وصول درجة حرارة الماء من درجة HPLC في حجرة مستقبل التوازن (37 درجة مئوية). يتم سحب العينات (0.5 مللي لتر مقدار متساوي) عند فواصل محددة مسبقا تصل إلى 6 ساعات من فتحة أخذ العينات لـحجرة المستقبل. يتم استخدام مقدار مساوي من الماء من درجة HPLC، والحفاظ عليه عند 37 درجة مئوية لاستبدال الفقد في حجم حجرة المستقبل مباشرةً بعد أخذ العينة. تم تحليل العينات التي تم تجميعها في خلال 24 ساعة بواسطة HPLC.
- 10
- 15

النتائج: يتم قياس مستويات ملح الهيارين في حجرة المستقبل باستخدام الزمن وقيم متوسطة ($n=2$) لتحديد تدفق، معامل النفاذية ومتغيرات أخرى كما تم الذكر في الجدول التالي (جدول 2):

جدول 2: نتائج انفاذية في المعمل

| الصيغة | متغيرات النفاذية |
|--------|------------------|
| | |

9

| معامل التفاضلية (كيلو) التدفق (ميكرو جرام/سم ² /ساعة) | معامل التفاضلية (كيلو) التدفق (ميكرو جرام/سم ² /ساعة) | معامل التفاضلية (كيلو) التدفق (ميكرو جرام/سم ² /ساعة) | معامل التفاضلية (كيلو) التدفق (ميكرو جرام/سم ² /ساعة) | معامل التفاضلية (كيلو) التدفق (ميكرو جرام/سم ² /ساعة) |
|---|---|---|---|---|
| المثال 13 | 127.3 | 0.1273 | 93.71 | 6 |
| المثال 14 | 135 | 0.135 | 92% | |
| المثال 15 | 141.3 | 0.1413 | 90.19 | |
| المثال 16 | 102.4 | 0.1024 | 72.97 | |
| المثال 17 | 97 | 0.097 | 66.08 | |
| المثال 18 | 79.51 | 0.07951 | 58.84 | |
| Thrombophob Gel | 0 | - | - | |
| (تكون كمية صوديوم هيبارين في العينة أقل من حد الكشف) | | | | |

توضيح النتائج لدراسات انتشار Franz بوضوح أن احتراق (تدفق) صوديوم هيبارين يكون مرتفع بدرجة كبيرة عن صيغ الاختراع الحالي مقارنةً بتشكيل الصيغ باستخدام كمية مرتفعة نسبياً من الماء (المثال 16، 17، 18). بصورة غير متوقعة يتضح أن كمية الماء المستخدمة في الصيغة الموضوعية من صوديوم هيبارين تزداد عن نطاق، ينخفض احتراق صوديوم هيبارين بصورة كبيرة. ويتم تحقيق ذلك أيضاً من الحقيقة القائلة أن احتراق صوديوم هيبارين من صيغ الاختراع الحالي (المثال 13 إلى 15) تكون مرتفعة بصورة كبيرة عن صيغة صوديوم هيبارين المتوفرة في السوق (Thrombophob Gel) والتي تستخدم نظام ماء كمادة حاملة أساسية.

للتحقق من الناتج السابق للدراسات المعملية، العشوائية، المرقم المفتوح، يتم إجراء دراسة إكلينيكية مقارنة لمقارنة الأمان والفاعلية لمحاليل موضعية للاختراع الحالي (المثال 13)، باستخدام صيغ جل هيبارين صيغ المتوفرة في السوف (Thrombophob Gel) للتحكم في التهاب المفاصل الخثاري السطحي التالي للالتهاب.

5 يتم إجراء الدراسة المنظورية، العشوائية، ثنائية المجموعة المرقمة المفتوحة الإكلينيكية ثلاثية الطور

المقننة النشطة عبر 6 مستشفيات في الهند. تم تضمين مرضى يعاني من أي جنس يتراوح عمره

بين 18-60 سنة، نوع مبكر من 2 - 4 التهاب الوريد (مرحلة متوسطة أو متطورة من التهاب

المفاصل الخثاري السطحي) على أساس تدرج التهاب الوريد كما في "Standards for Infusion

Therapy" by Royal College of Nursing IV Therapy Forum July 2003. يتم إدراج

10 إجمالي 202 مريض وتوزيعهم بصورة عشوائية لاستقبال صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13)

(100n=) أو جل هيبارين (102=n). يتم وضع أدوية الدراسة بكمية كافية لتغطية آفة التعاب

الوريد 3 مرات يومياً (صباحاً، ظهراً ومساءً) حتى الالتئام أو لمدة قصوى تبلغ 7 أيام متتالية.

تكون الفاعلية الأولية للنقاط النهائية، هي التغير في طول الآفة الوريدية في اليوم 3، التغير في درجة

الآفة في اليوم 3، نسبة المرضى التي تم شفاؤها كلياً في اليوم 3 و 7؛ بينما تتضمن النقاط النهائية

15 للفاعلية الثانوية الأعراض الموضعية في اليوم 3، وتقييم شامل بواسطة المرضى والفاحص عند نهاية

الدراسة. تتضمن النقاط النهائية للأمان حدوث حالات عكسية موضعية وجهازية باستخدام

معالجات الدراسية. يتم قياس طول الآفة الوريدية بالمليمترات باستخدام تدرج من فولاذ لا يصدأ

معايير وتمت ملاحظة درجة الآفة باستخدام تدرج التهاب الوريد قبل بدء الدراسة (عند خط

المعايرة) وفي اليوم 3 بعد بدء المعالجة. يتم تقييم تدرج التهاب الوريد على تدرج 5 فئات كما تم

20 التوضيح فيما يلي: (جدول 3)

جدول 3: تدرج التهاب الوريد كمقياس أولي لعلاج التسريب

| درجات التهاب الوريد | أعراض |
|---------------------|--|
| درجة 0 | لا توجد علامة على الالتهاب الوريدي |
| درجة 1 | احتمالية العرض الأول للالتهاب الوريدي |
| درجة 2 | علامة مبكرة على التهاب الوريد |
| درجة 3 | مرحلة متوسطة لالتهاب الوريد |
| درجة 4 | مرحلة متطورة لالتهاب الوريد أو مرحلة التهاب الوريد الخثاري |
| درجة 5 | مرحلة متطورة من التهاب الوريد الخثاري |

درجة 3 مرحلة متوسطة من أَلتهاب الوريد

درجة 4 مرحلة متطورة من التهاب الوريد أو مرحلة من التهاب المفاصل الخثاري

درجة 5 مرحلة متطورة من التهاب المفاصل الخثاري

5 لاحظ: يتم تحديد الدرجات مثل تدرج الالتهاب الوريدي وفقاً لمقاييس التسريب

Royal College of Nursing IV Therapy Forum, July 2003

على أساس هذا التدرج، تمت ملاحظة نسبة المرضى الذين تم شفاءهم كلياً (درجة 0 وفقاً لتدرج التهاب الوريد) في اليوم 3 و 7. يتم تقييم الأعراض الموضعية مثل الألم، الإيلام، الاحمرار، درجة الحرارة الموضعية وحالات التيبس الوريدي عند النقطة من مقياس الشدة (0- لا شيء، 1- فاتح، 2-متوسط، 3- حاد) عند خط المعايرة وفي اليوم 3.

10

يتم الحصول على البيانات من إجمالي 202 مريض يتم إخضاعهم إلى تحليل إحصائي. يكون التوزيع الديموغرافي (العمر، الجنس، الطول والوزن) وخصائص خط المعايير (متوسط طول الآفة الوريدية، الأعراض الموضعية، ودرجة التهاب الوريد) قابلة للمقارنة بين مجموعات المقارنة (جدول 4). يكون لجميع المرضى المدرجين التهاب مفاصل خثاري سطحي أحادي الجانب على الطرف العلوي.

5

جدول 4: التوزيع الديموجرافي وخصائص خط المعايير

| خواص | صيف هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) (N=100) | جل هيبارين (N=102) | قيمة p |
|--------------------------------------|---|--------------------|---------|
| العمر (بالسنوات) [متوسط ± SD] | 12.29 ± 41.45 | 38.22 13.59 | 0.079+ |
| الوزن (كجم) [متوسط ± SD] | 12.41 ± 64.20 | 63.24 13.47 | 0.601+ |
| الارتفاع (سم) [متوسط ± SD] | 07.39 ± 161.47 | 160.33 08.15 | 0.302+ |
| النوع | | | |
| ذكر (n) | 60 | 57 | 0.553 |
| انثى (n) | 40 | 45 | |
| طول الآفة الوريدية (مم) [متوسط ± SD] | 14.98 ± 31.95 | 32.67 17.16 | 0.7509+ |

| اعراض موضعية [متوسط \pm SD] | | | |
|--|---|----------------|------------------------------------|
| 1.000 | + | 01.88 00.69 | ألم 00.57 + 01.88 |
| 0.744 | + | 01.87 00.71 | الإيلام 00.59 + 01.90 |
| 0.537 | + | 01.12 00.69 | الاحمرار 00.69 + 01.06 |
| 0.255 | + | 00.80 00.70 | درجة حرارة موضعية 00.67 + 00.91 |
| 0.715 | + | 00.75 00.74 | التيبس الوريدي 00.81 + 00.71 |
| درجة الالتهاب الوريدي (N) | | | |
| 0.7634 | | 52 | مرحلة مبكرة (درجة 2) 56 |
| | | 39 | مرحلة متوسطة (درجة 3) 35 |
| | | 11 | مرحلة متطورة (درجة 4) 09 |
| يتم التعبير عن القيمة كمتوسط \pm SD للعمر، الارتفاع، الطول للأفات الوريدي والأعراض الموضعية؛ و الأعداد المطلقة للجنس و درجة التهاب الوريد، N = عدد المرضى. | | | |

مرحلة مبكرة (درجة 2) 52 56

9

مرحلة متوسطة (درجة 3) 0.7634 39 35

مرحلة متطورة (درجة 4) 11 09

يتم التعبير عن القيم كمتوسط \pm SD للعمر، الوزن، الارتفاع، طول الآفة الوريدية والأعراض الموضعية؛ والأعداد المطلقة للجنس ودرجة التهاب الوريد، $N =$ عدد المرضى.

5 النقاط النهائية للفاعلية الأولية:

1. التغير في طول الآفة الوريدية: تم ملاحظة الانخفاض بدرجة كبيرة في طول الآفة الوريدية من خط القاعدة في مرضى تمت معالجتها باستخدام صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) في اليوم 3، مقارنةً بالمرضى المعالجة باستخدام جل هيبارين ($p = 0.0144$). (راجع الشكل 1)

2. التغير في درجة الآفة الوريدية: تكون درجة الآفة الوريدية قابلة للمقارنة بين كلا مجموعتين المقارنة عند خط المعايير ($p = 0.7634$)، مع ذلك يتم تسجيل الانخفاض الكبير في نسبة المرضى التي تعاني من درجة 2 و 3 في مرضى معالجة باستخدام صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) مقارنةً بجل الهيبارين ($p = 0.0133$) (راجع الشكل 2 (أ) و (ب)).

3. نسبة المرضى التي تم شفاؤها كلياً: في مجموعتين المعالجة بصيغ الهيبارين للاختراع الحالي (المثال 13)، 90% للمرضى التي تحقق تحلل تام للآفة في اليوم 7، ويكون مرتفع بدرجة كبيرة مقارنةً بـ 65.7% من المرضى المعالجة باستخدام جل هيبارين. ($p > 0.00001$) (الشكل 3)

النقاط النهائية للفاعلية الثانوية:

1. التغيرات الأعراض الموضعية من خط القاعدة: تكون الأعراض الموضعية قابلة للمقارنة عند خط المعايير في كلا مجموعتين المقارنة. يوجد انخفاض كبير في الإيلام ودرجة الحرارة الموضعية

9

مقارنة بخط المعايرة في المرضى المعالجة باستخدام صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) مقارنةً
بجل الهيبارين (جدول 5).

جدول 5: درجة التغيرات في الأعراض الموضوعية من خط القاعدة في اليوم 3

| قيمة P | جل هيبارين (N=102) | | | صيغ الهيبارين للاختراع الحالي (مثال 13) (N=100) | | | الأعراض |
|--------|--------------------|---------|------------------|---|---------|------------------|-------------------|
| | التغير في الدرجة | اليوم 3 | درجة خط المعايرة | التغير في الدرجة | اليوم 3 | درجة خط المعايرة | |
| 0.02 | ± 61.0 | ± 27.1 | ± 88.1 | ± 77.0 | ± 11.1 | ± 88.1 | الألم |
| | 62.00 | 75 | 69 | 68.00 | 67 | 57 | |
| 0.01 | ± 0.69 | ± 1.18 | ± 1.87 | ± 0.91 | ± 0.99 | ± 1.90 | الإيلام |
| #9 | 00.67 | 0.79 | 0.71 | 00.65 | 0.59 | 0.59 | |
| 0.54 | ± 0.60 | ± 0.52 | ± 1.12 | ± 0.66 | ± 0.40 | ± 1.06 | الأحمرار |
| 3 | 00.69 | 0.56 | 0.69 | 00.71 | 0.491 | 0.69 | |
| 0.01 | ± 0.42 | ± 0.38 | ± 0.80 | ± 0.64 | ± 0.27 | ± 0.91 | درجة الحرارة |
| #4 | 00.60 | 0.55 | 0.70 | 00.66 | 0.45 | 0.67 | الموضعية المرتفعة |
| 0.83 | ± 0.40 | ± 0.35 | ± 0.75 | ± 0.42 | ± 0.29 | ± 0.71 | التيبس |
| 1 | 00.68 | 0.54 | 0.74 | 00.65 | 0.46 | 0.81 | الوريدي |

يتم التعبير عن القيم كمتوسط ± SD، N = عدد المرضى

2. تقييم شامل للطبيب والمريض

تم تصنيع صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) ممتاز-جيد في أغلب الحالات بواسطة مرضى ($p > 0.00001$) وأطباء ($p > 0.00001$) (راجع الشكل 4 (أ) و (ب)).

النقاط النهائية للأمان: لا توجد أي حالات متوقعة أو غير متوقعة، تم تسجيل الحالات العكسية الموضحة والجهازية ob/تمت تغذيته أثناء الدراسة. لا توجد أي حالة شذوذ في البيانات الحيوية وكذلك في الفحوصات الفيزيائية أثناء الدراسة.

منافشة: تظهر الدراسة أن صيغة الاختراع الحالي تكون أكثر فعالية من جل هيبارين حيث تعمل الصيغ المذكورة بدرجة كبيرة على تقليل طول الآفة الوريدية. كذلك يتضح أن الصيغ الحالية يكون لها استجابة إكلينيكية ممتازة من حيث الالتزام كنسبة 90% من المرضى التي تشهد شفاء تام من الآفة والأعراض الموضعية مقارنةً بـ 65.7% من المرضى المعالجة باستخدام جل هيبارين. يمكن أن ترجع تلك النتائج المفضلة إلى الاختراق المرتفع للهيبارين عبر الجلد بواسطة صيغ الاختراع الحالي. علاوة على ذلك، يشهد المزيد من عدد المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام صيغ الاختراع الحالي تحسن أفضل بدرجة كبيرة في درجات الآفة الوريدية من خط القاعدة التهاب الوريد مقارنةً بجل هيبارين.

في الدراسة الخاصة بنا، لم يتم تسجيل أي حالة عكسية مما يقترح أن، أثناء تحسين فعالية الهيبارين من خلال المحاليل سريعة الاختراق للاختراع الحالي، لم يتم التحقق من الأمان للمرضى.

على أساس الفاعلية الكلية والأمان لكلا عقاقير الدراسة، يكون تقييم المرضى والفاحص الشامل أكثر تفضيلاً تجاه صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) مقارنةً بجل الهيبارين. علاوة على

ذلك، يرجع التحسن الكبير في فاعلية الهيبارين بنفس سمات الأمان إلى التفضيل المرتفع لصيغ الهيبارين للاختراع الحالي (المثال 13).

الخلاصة: يتضح أن صيغ الهيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) تكون أكثر فاعلية في معالجة التهاب المفاصل الخثاري السطحي التالي للالتهاب بنفس سمات الأمان لجل الهيبارين المباع في السوق. يسهل الاستخدام الحر باليد لصيغ الهيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) الاستخدام 5 ويحسن مطاوعة المرضى وكذلك طاقم التمريض. بالتالي، تكون صيغ هيبارين للاختراع الحالي (المثال 13) عبارة عن البديل الأفضل والأكثر ملائمة للتحكم في التهاب المفاصل الخثاري السطحي التالي للالتهاب.

توضح نتائج الدراسة الإكلينيكية أن صيغ الاختراع الحالي توفر اختراق سريع وشامل من خلال قرنية الطبقة لتوصيل كميات مرتفعة من صوديوم هيبارين في النسيج الضمني. تحقق تلك الصيغ اختراق مرتفع مع أدنى تعرض جهازي. تكون صيغ الاختراع الحالي آمنة وفعالة للتحكم في التهاب المفاصل الخثاري المرتبط بالتسريب. توفر صيغ الاختراع الحالي تحسن أفضل في الألم عند الموضع المصاب وتقليل حجم ودرجة الآفة. علاوة على ذلك يمكن توفير الصيغ في حاوية رش 10 مُقاسة الجرعة، والتي تكون ملائمة للاستخدام، ومن ثم علاوة على ذلك تعمل على تحسين مطاوعة المريض. 15

في الكشف السابق، يتضح أن التعبيرات مثل "النكرة"، و"المعرفة"، وما شابه ذلك يستخدم للملائمة وليس كتعبيرات مقيدة. رغم وصف الاختراع الحالي بتفاصيل كبيرة بالرجوع إلى نماذج مفضلة محددة له، تكون الصور الأخرى محتملة. علاوة على ذلك، يتضح أن التوضيحات تكون لغرض وصف نموذج توضيحي للاختراع ولا تقييد مجال الاختراع الحالي.

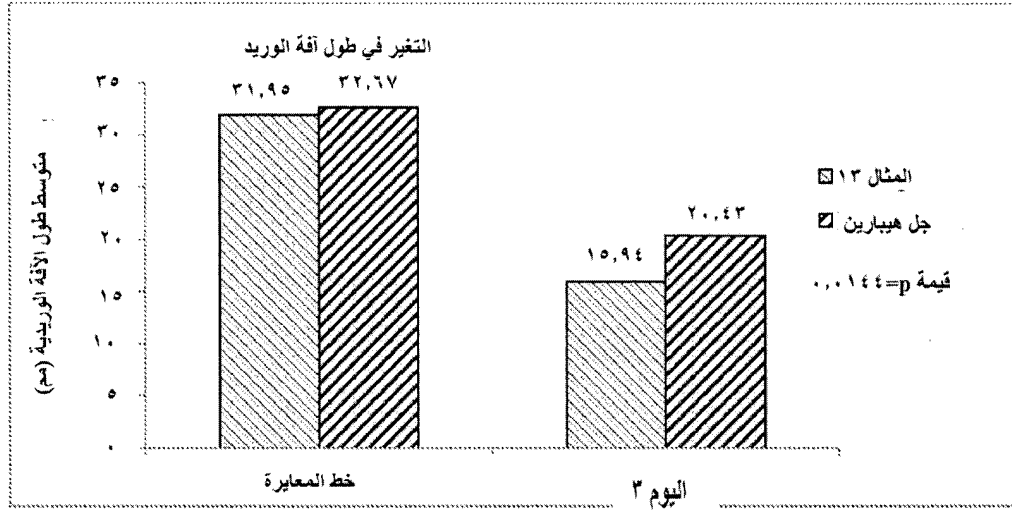
عناصر الحماية

- 1- صيغة موضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين تشتمل على: 1
- 50 إلى 2500 وحدة دولية/ملاًملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين؛ 2
- أقل من أو ما يساوي 30 % حجم/حجم من الماء؛ 3
- 10 إلى 30 % حجم/حجم من كحولات صغيرة السلسلة؛ و أكبر من 45% حجم/حجم 4
- من مواد ناقلة قابلة للمزج مع الماء تم اختيارها من مجموعة المتكونه من جليكول بروبيلين، 5
- جليسرول، جليكوفورال، جليكول بولي إيثيلين و خلائط من ذلك. 6
- 2- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث 1
- تكون كمية الماء أقل من أو تساوي 25 % حجم/حجم من الصيغة. 2
- 3- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث 1
- تكون كمية الكحول صغير السلسلة في نطاق من 10 إلى 20 % حجم/حجم من الصيغة. 2
- 4- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين وفقاً لعنصر الحماية 3 ، حيث يتم 1
- اختيار الكحول صغير السلسلة من كحول (كحولات) لها طول سلسلة كربون تتراوح من C1 2
- إلى C5 أو خلائط من ذلك. 3
- 5- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث 1
- تكون المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء عبارة عن جليكول بروبيلين. 2
- 6- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث 1
- تكون المادة الناقلة القابلة للمزج مع الماء عبارة عن توليفة من جليكول بروبيلين وجليسرول. 2

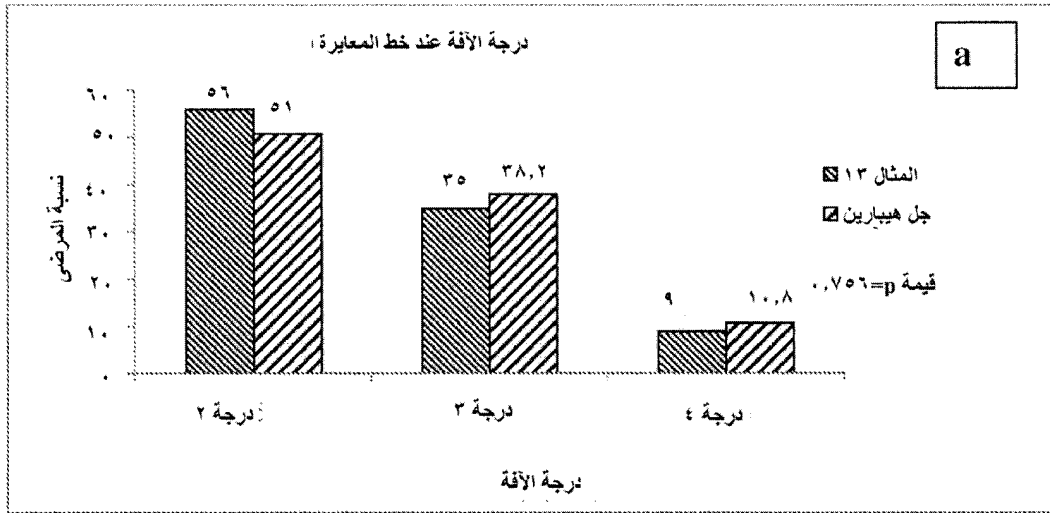
- 7- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث تكون كمية الماء أقل من كمية السواغ القابل للمزج مع الماء من الصيغة. 1 2
- 8- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون لزوجة الصيغ في نطاق من 10 إلى 50 ميغا باسكال، عند القياس عند 25 درجة مئوية باستخدام مقياس لزوجة Ostwald. 1 2 3 4
- 9- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 1، علاوة على ذلك تشتمل على واحد أو أكثر من معززات الاختراق الإضافية. 1 2
- 10- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث يتم اختيار واحد أو أكثر معززات اختراق إضافية من المجموعة المتكونة من الأحماض الدهنية ، ، المواد الخافضة لتوتر السطح، الأزونات، أميدات، إسترات، إيثرات، أملاح صفراوية، البوليلولات، ، عوامل تشكيل معقد و خلائط منها. 1 2 3 4
- 11- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، علاوة على ذلك تشتمل على سواغات مقبولة صيدلانياً تم اختيارها من المجموعه المتكونه من مواد حافظة، عوامل تثبيت، مضادات أكسدة، مرطبات، عوامل تلوين أو معطرات و خلائط من ذلك. 1 2 3
- 12- الصيغة الموضوعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث تكون الصيغة في صورة محلول. 1 2

13- الصيغة الموضعية لأملاح مقبولة صيدلانياً من الهيبارين وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث تكون لزوجة الصيغ في نطاق من 25 إلى 40 ميغا باسكال.

شكل ١

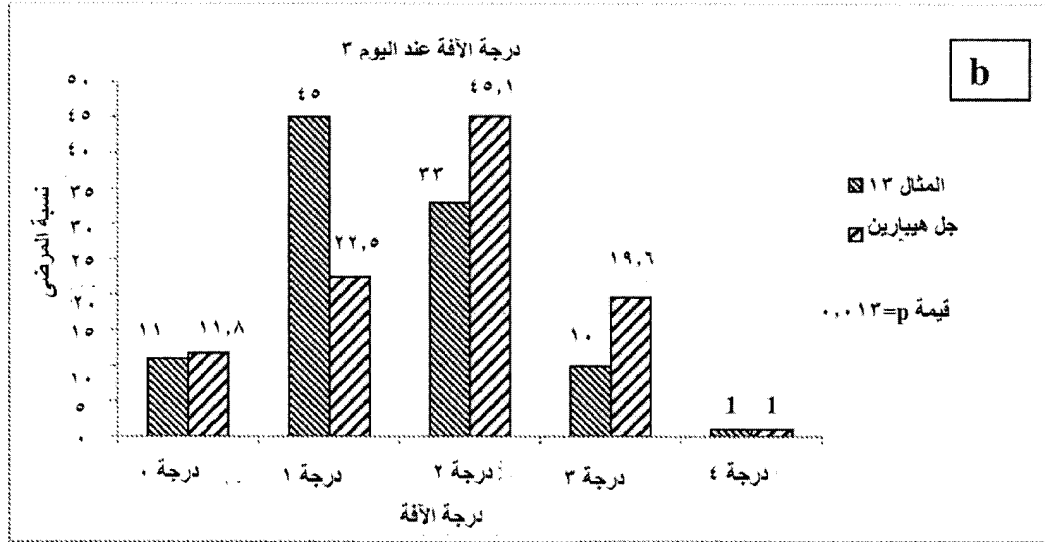


شكل ٢ (١)

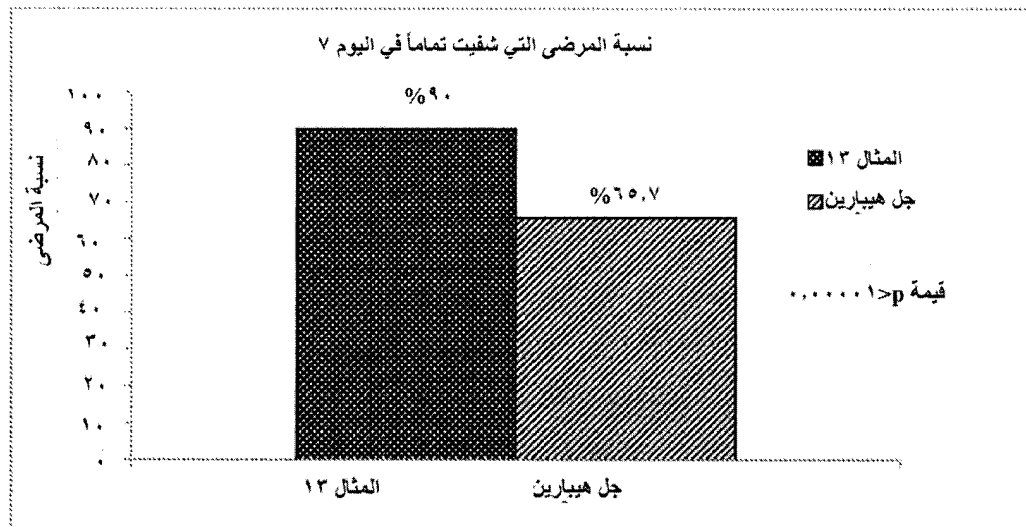


| أصل | | |
|--------------------------|------------|---|
| اسم الطالب | | |
| 1 | رقم اللوحة | 3 |
| رقم الطلب/التاريخ/الساعة | | |
| توقيع الوكيل / الطالب | | |

شكل ٢ (ب)

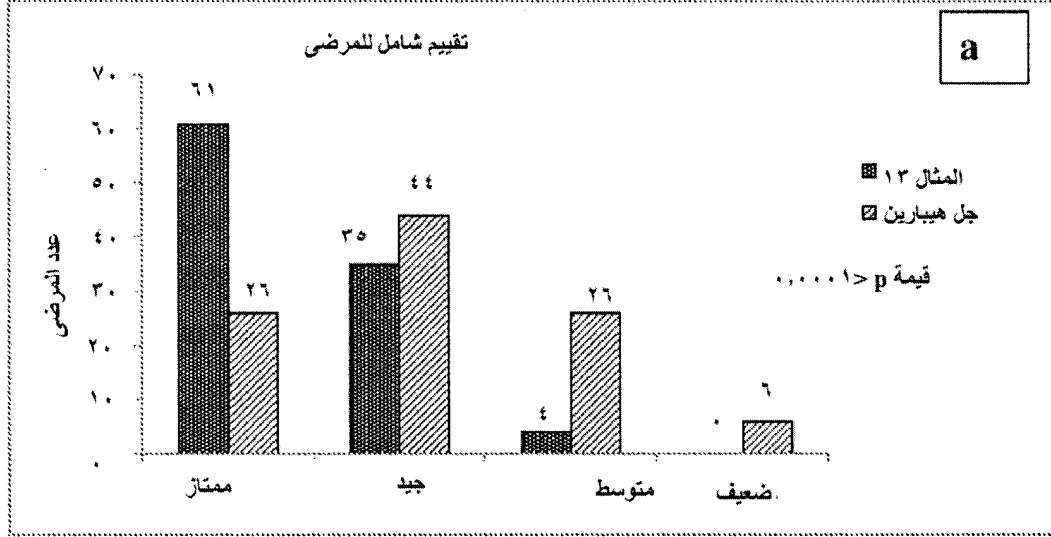


شكل ٣

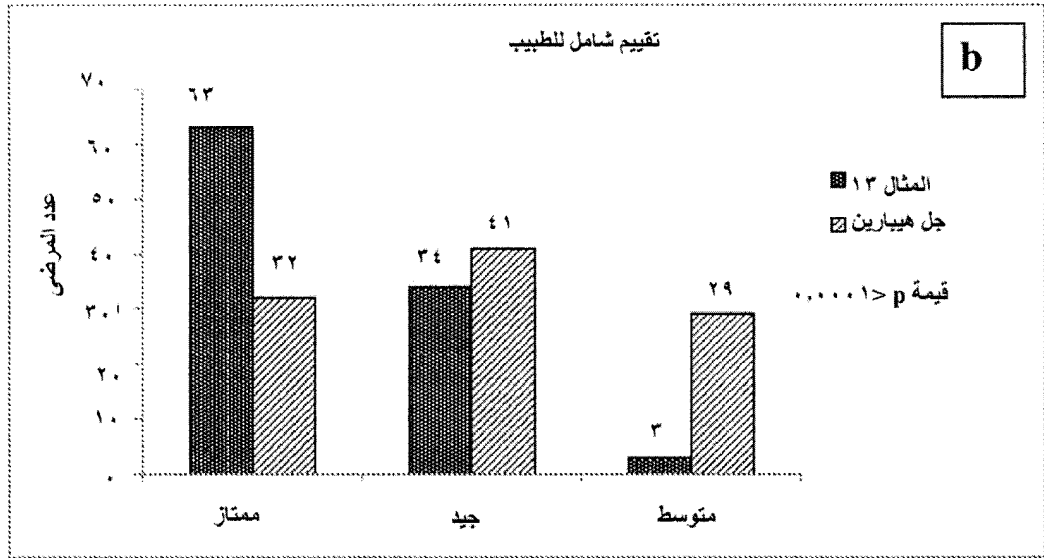


| أصل | | | |
|-----|------------|---|--------------------------|
| | | | اسم الطالب |
| 2 | رقم اللوحة | 3 | عدد اللوحات |
| | | | رقم الطلب/التاريخ/الساعة |
| | | | توقيع الوكيل / الطالب |

شكل ٤ (أ)



شكل ٤ (ب)



| أصل | | |
|--------------------------|------------|---|
| اسم الطالب | | |
| 3 | رقم اللوحة | 3 |
| رقم الطلب/التاريخ/الساعة | | |
| توقيع الوكيل / الطالب | | |

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للصناعة والتجارة
الملكىة الصناعىة و التجرارىة

**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 : 39304 | Date de dépôt : 10/02/2015 |
| | Date d'entrée en phase nationale : 19/08/2016 |
| Déposant : TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED | Date de priorité: 10/02/2014 |
| Intitulé de l'invention : FORMULATIONS TOPIQUES D'HÉPARINE | |
| Classement de l'objet de la demande : | |
| CIB : A61K38/00, A61K9/08, A61K9/00, A61K47/02 | |
| 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention | |
| Examineur: F. LAHCHIMI | Date d'établissement du rapport : 31/11/2018 |
| 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 :
 - Revendications
13
- 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 3 : Remarques de clarté**

L'objet des revendications 1, 3,4 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 :
le terme « كحول صغير السلسلة » est vague et imprécis et laisse subsister un doute quant à la signification de la caractéristique technique à laquelle 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 1-13 Revendications aucune | Oui Non |
| Activité inventive (AI) | Revendications 1-13 Revendications aucune | Oui Non |
| Possibilité d'application Industrielle (PAI) | Revendications 1-13 Revendications aucune | Oui Non |

D1: Penetration enhancer effects on in vitro percutaneous absorption of heparin sodium salt.
D2 : WO2011138262
D3: Effects of penetration enhancers on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin.

1. Nouveauté (N) :

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 dépendantes sont aussi nouvelles.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1. Il divulgue les effets de certains excipients tels que le propylène glycol, l'azone, et l'acide oléique sur la pénétration percutanée du sel de sodium d'héparine.

Il décrit aussi une solution d'héparine comprenant du propyléneglycol, de l'azone, de l'éthanol (25% v/v) et de l'eau (10% v/v),

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que la composition de la présente demande contient une très forte proportion de PG.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition alternative à base d'héparine pour une administration transdermique améliorée.

La solution proposée pour résoudre le problème technique cité ci-dessus est considérée comme inventive pour les raisons suivantes :

En se basant sur les divulgations du D1, l'homme de métier sera décourager à envisager des formulations avec des proportions de PG supérieure à 20% pour améliorer la pénétration transdermique du médicament.

Les données expérimentales fournies par le déposant montrent que le problème technique cité ci-dessus est résolu, étant donné que la formulation d'héparine revendiquée présente une pénétration transdermique améliorée et diminue les effets secondaires liés à son administration (inflammation, douleur...).

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 2-13 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. 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.