ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 53570 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/00; A61K 9/20

(43) Date de publication :
30.06.2022

(21) N° Dépôt :
53570

(22) Date de Dépôt :
08.01.2020

(30) Données de Priorité :
15.01.2019 EP 19151878.6

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2020/050306 08.01.2020

(71) Demandeur(s) :
DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG, Willmar-Schwabe-Str,4, 76227 Karlsruhe (DE)

(72) Inventeur(s) :
HERRMANN, Joachim ; ROTHE, Andreas

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

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPRIMÉS À INGESTION FACILE CONTENANT UN EXTRAIT SEC DE FEUILLES DE GINKGO BILOBA**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un comprimé à désintégration rapide dont la durée de désintégration est supérieure à 15?minutes, d'administration par voie orale d'un extrait sec de feuilles de Ginkgo biloba, le poids total du comprimé étant compris entre 150 et 300?mg pour 100?mg de l'extrait de Ginkgo présent. L'invention concerne également des comprimés à désintégration rapide contenant un extrait sec des feuilles de Ginkgo biloba, lesquels comprimés sont plus faciles à ingérer que les comprimés utilisés à ce jour, en raison de leur petite taille. Selon un mode préféré de réalisation, les comprimés ne contiennent pas de lactose, et sont donc bien tolérés.

(عملية لتحضير أقراص سهل تناولها محتوية على مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba)

الملخــص

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ أقصى وقت لازم لتفككه 15 دقيقة ليُعطى عن طريق الفم وهو مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba ويتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100مجم من مستخلص جنكو المحتوى. من أهداف الاختراع كذلك توفير أقراص سريعة التفكك محتوية على مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba ، التي، نظرًا لصغر أبعادها، تكون أسهل في تناولها من الأقراص المستخدمة حتى الآن. في نموذج مفضل، لا تحتوي الأقراص على لاكتوز ومن ثم يمكن استساغتها وتحملها جيدًا.

(عملية لتحضير أقراص سهل تناولها محتوية على مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ أقصى وقت لازم لتفككه 15 دقيقة ليُعطى عن طريق الفم ومستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba ويتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100جم من مستخلص جنكو المحتوى. من أهداف الاختراع كذلك توفير أقراص سريعة التفكك محتوية على مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba، التي، نظرًا لصغر أبعادها، تكون أسهل في تناولها من الأقراص المستخدمة حتى الآن. في نموذج مفضل، لا تحتوي الأقراص على لاكتوز ومن ثم يمكن استساغتها وتحملها جيدًا.

لقد تم استخدام مستخلصات من أوراق Ginkgo biloba كأدوية لعقود. حاليًا، يتم استخدامها لعلاج أنواع مختلفة من مرض الخرف وأعراضه إضافة إلى اضطرابات الدورة الدموية الدماغية والمحيطة، الطنين والدوار. تتمثل المكونات المرتبطة بالفاعلية في لاكتونات التيريبين (جينكولايدات ginkgolides A، B، C وبيلوبالايد bilobalide) وجلايكسويدات من فلافونات (كوريسيتين quercetin ، كايمبفريول kaempferol وأيزورهامنتين isorhamnetin).

وفقًا لدستور الأدوية الأوروبي Ph. Eur.، يحتوي مستخلص جنكو الجاف المستخدم دوائيًا على من 22.0 إلى 27.0% من فلافونيدات يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى 3.2% من بيلوبالايد، ومن 2.8 إلى 3.4%

من جنكوجولايدات A ، B، وC وحد أقصى 5 جزء من المليون من أحماض الجنكوجوليك. وفقًا لدستور الأدوية الأوروبي، غالبًا ما يكون للمستخلصات الجافة فقد بالجفاف لا يتعدى 5% بالوزن في تواز مع متبقي جاف ليس أقل من 95% بالوزن. يفي المستخلص الخاص EGb761® المحتوى في Tebonin® كذلك بهذه المواصفات. تؤثر هذه الأمراض المُحدثة للخرف بشكل سائد على كبار السن، ممن يتعاطون غالبًا العديد من الأدوية المختلفة ويعانون من صعوبات في البلع نظرًا لإنخفاض إنتاج السائل اللعابي مع تقدم العمر وغالبًا وجود بعض الأمراض العصبية الأخرى، مثل مرض باركنسون. غالبًا ما تؤدي هذه المشكلات في تناول الدواء إلى امتثال أقل للعلاج بسبب عدم تنازل الأدوية مما ينتج عنه فشل التداوي والعلاج.

وفقًا لتعريف دستور الأدوية الأوروبي بنسخته التاسعة لعام 2017 (Ph.Eur.)، تكون الأقراص عبارة عن مستحضرات طبية صلبة تحتوي على جرعة واحدة من واحد أو أكثر من المكونات النشطة. سوف تمتثل الأقراص (غير المغلفة) إلى اختبار دستور الأدوية الأوروبي2.9.1. الخاص بـ"زمن التفكك" وتتفكك في غضون 15 دقيقة في ظل ظروف الاختبار. لتحسين الثبات، وضمان التميز وتحسين القدرة على البلع، عادة ما يتم تغليف الأقراص برقاقة ملونة. إذا كانت الرقاقة عبارة عن غلاف بوليمر رقيق جدًا، يُطلق على الأقراص أقراص مغلفة. يجب تفكك الأقراص المغلفة في غضون 30 دقيقة وفقًا لـ Ph.Eur.

يقابل مزايا الأقراص، مثل دقة الجرعة، مساويء أيضًا مثل الحاجة إلى البلع بدون مضغ كجسم صلب غريب وتفككه في غضون 15 دقيقة لسريان تأثيره.

ومن ثم يكون حجم القرص الصغير وزمن التفكك القصير خواص هامة. يمكن أن يتسبب التوصل إلى كلاهما في مشكلة حيث يتم تصنيع الأقراص بضغط حجم مُحدد من الجسيمات ويكون للأقراص الصغيرة التي تم ضغطها لتكون صلبة بنسبة عالية من كتلة العقار بشكل حتمي زمن تفكك أطول نظرًا لاحتوائها على مواد طبيعية، من تلك التي تحتوي على نسبة أعلى بالكتلة من السواغات مثل عوامل الإسراع من التفكك والحشوات ونسب أصغر من العقار. يكون حجم قرص صغير بالنسبة إلى مقدار من المكون الفعال المحتوى أكثر تميزًا كلما زاد مقدر المكون الفعال المحتوى. من ثم تكون هناك صلة خاصة في حالة 240 مجم قرص، وهو الموجود بالسوق وذو أعلى محتوى لمكون فعال. في حال أصبح توفير الأقراص بأكثر من 240 مجم من مستخلص الجنكو ضرورة في المستقبل، سوف تكون إتاحة أقراص مكتنزة أكثر أهمية.

في القائمة الحمراء Red List (نسخة الإنترنت 2017)، يمكن إيجاد 35 منتج لمكون الجنكو الفعال. من بين هؤلاء، يوجد 28 منتج أحادي يحتوي على مستخلصات الأوراق وتحتوي السبعة المتبقية من المنتجات الدوائية المثلية على صبغات أو تخفيفات تم تحضيرها وفقًا لقواعد المعالجة المثلية. من بين أشكال الجرعات الخاصة بمنتجات مستخلص أوراق الجنكو، هناك الأقراص المغلفة السائدة في 25 منتج، وهناك كذلك ثلاث منتجات على شكل سوائل (نقاط). تحتوي الأقراص المغلفة على 30، 40 ، 50، 60 ،80 ، 120 أو 240 مجم من المستخلص الجاف من أوراق Ginkgo biloba. تكون كل المنتجات في شكل جرعة صلبة "قرص مغلف" مدرجة في دستور الأدوية الألماني German

Pharmacopoeia والمعروفة حتى الآن محتوية على مكون اللاكتوز أو أحادي هيدرات اللاكتوز كجزء من التركيبة، كما هو مدون بوثيقة المنتج.

يدرج الجدول 1 أدناه المنتجات التي بها 240 مجم من المستخلص الجاف لأوراق الجنكو المباعة في الأسواق بألمانيا، وأبعادهم ووزنهم. وفقًا لنشرة العبوة الخاصة بهم، تجتوي كل المنتجات على لاكتوز. تكون كل الأقراص المذكورة عبارة عن أقراص مغلفة سريعة التفكك لها زمن تفكك يبلغ 30 دقيقة أو أقل.

جدول 1:الأبعاد والأوزان الخاصة بالمنتجات المباعة حاليًا في ألمانيا

اسم المنتج	الأبعاد/الطول/العرض/السُمك [مم]	كتلة القرص **بدون غلاف** * **[مجم]**	نسبة كتلة القرص إلى كتلة المكون الفعال	كتلة القرص **المغلف** [مجم]
Binko 240	19,2/8,1/6,1	على الأقل 781*	3,25	839
Doppelherz® Ginkgo 240	19,3/8,2/6,3	على الأقل 780*	3,25	837
Gingobeta 240	19,2/8,1/6,0	على الأقل 796*	3,32	846
Ginkgo AL 240	19,2/8,1/6,1	على الأقل 768*	3,20	824
Gingium® extra 240	20,2/9,2/5,8	على الأقل 780*	3,25	814
Ginkgovital® Heumann 240	19,3/8,2/6,1	على الأقل 793*	3,30	844
Ginkgo maren® 240	19,2/9,0/5,6	على الأقل 811*	3,38	855
Ginkgo STADA® 240	19,2/8,1/6,1	على الأقل 784*	3,27	838
Ginkobil® ratiopharm 240	20,2/9,2/5,8	على الأقل 780*	3,25	814
Tebonin® konzent 240	19,2/8,2/6,0	780	3,25	814

*تم القياس من لب الأقراص الذي تم الحصول عليه بتقشيرها.

تتراوح كتلة كسر المكون الفعال في إجمالي كتلة القرص غير المغلف ما بين 31.3 و 29.6% للأقراص الموجودة بالأسواق في ألمانيا، أو تكون نسبة كتلة القرص إلى كتلة المكون الفعال المحتوى (TM/WM) 3.38 - 3.20 مناظرة إلى

كتلة القرص الخاصة بـ 320 مجم إلى 338 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى.

الخلفية التقنية:

تصف البراءة الأوروبية EP2072054A1 قرص به 240 مجم من مستخلص أوراق Ginkgo biloba الجاف وكتلة لب قرص تبلغ 800 مجم (أي، له TM/WM = 3.33 في تناظر مع كتلة قرص تبلغ 333 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى)، يكون 160 مجم منها عبارة عن أحادي هيدرات لاكتوز (انظر المثال المقارن 1 والبراءة EP2072054A1، مثال 3 وفقًا للاختراع). يكون القرص الموصوف عبارة عن قرص سريع الذوبان (EP2072054A1، مثال 3 " Conventional-release dosage form " وفقًا للاختراع وعنصر الحماية 15).

يعتبر اللاكتوز ثنائي سكاريد موجود في الحليب المحتوي على الجالاكتوز والجلوكوز. في شكله اللامائي، يكون اللاكتوز مسترطب؛ من المحلول المائي، تتبلر الصورة ألفا الأكثر ثباتًا كأحادي هيدرات. يعتبر اللاكتوز المادة الأساسية الأكثر استخداما بالأقراص ("Die Tablette"; W.A. Ritschel, A. Bauer-Brandl; ECV Verlag Aulendorf, 2002, p. 74). في عدم القدرة على تحمل اللاكتوز، لا يتم هضم اللاكتوز الذي تم ابتلاعه مع الطعام جزئيًا أو تمامًا نتيجة لعدم أو نقص إنتاج إنزيم اللاكتوز الهاضم. يصل اللاكتوز الذي لم يتم هضمه في الأمعاء الدقيقة إلى الأمعاء الغليظة بالأشخاص الذي يتحملون اللاكتوز ويتم تخمره بها كمادة مغذية عن طريق البكتيريا المعوية. تكون النتيجة أساسًا انتفاخ البطن، ضغط البطن الداخلي، مغص، غثيان، قيء وغالبًا إسهال فوري.

يصف الطلب الدولي WO2012/146592A1 (المجازة كـ EP2701688B1) قرص ذو ذوبان متحكم به يحتوي على 240 مجم من مستخلص أوراق Ginkgo biloba الجاف وتحضيره (انظر المثال المقارن 2). يكون هذا القرص خاليًا من اللاكتوز، ويزن 420 مجم، ويحتوي على قليل جدًا من السواغات، وله محتوى من مكون فعال يبلغ 57% م/م (TM/WM = 1.75 مناظر لكتلة قرص تبلغ 175 مجم لكل 100 مجم من مستخلص جنكو المحتوى) ومن ثم يكون مكتنزًا. مع ذلك، ووفقًا لتعريف دستور الأدوية الأوروبي، يمثل هذا النموذج قرص ذو ذوبان متغير للمكون الفعال، وهو ما يطلق عليه في هذه الحالة قرص متأخر الذوبان retard tablet ، حيث يتم إبطاء تفكك القرص عن عمد وإذابة المكون الفعال بصورة متحكم بها في فترة أكثر من ست ساعات.

مقارنة بالأقراص المكتنزة سريعة الذوبان والخالية من اللاكتوز وفقًا للاختراع والأقراص الكبيرة سريعة الذوبان والمحتوية على لاكتوز الموصوفة في EP2072054A1، يعيب القرص متأخر الذوبان الموصوف في WO2012/146592A1 (المجازة كـ EP2701688B1) أن المكون الفعال يتم امتصاصه أكثر بطئًا في الجسم ويظهر تأثيره لاحقًا. إلى الآن، لم يتم إطلاق قرص متأخر الذوبان من مستخلص ورق الجنكو ذو المكون الفعال بالأسواق الألمانية حيث تختلف طريقة ذوبان هذا القرص عن كل المنتجات الأخرى ومن ثم يجب إثبات الفاعلية في تجارب إكلينيكية مكلفة.

يتم التوصل إلى الذوبان الخاص المتحكم به للمكون الفعال في القرص متأخر الذوبان باختيار السواغات وفقًا للنوع والكمية، أي باستخدام كمية صغيرة من السواغات، باستخدام لسليلوز إثيل لا يذوب بالماء وذو قدرة منخفضة على

البلع كعامل تأخير وعدم استخدام عوامل إسراع تفكك مثل كروس كارميلوز الصوديوم.

تصف البراءة الدنماركية DE 20 2014 005 450 U1 منتج دوائي خالي من اللاكتوز يحتوي على مستخلص جاف من أوراق الخرشوف. يكون النموذج عبارة عن شكل جرعة صيدلانية صلبة على صورة كبسولة صلبة أو قرص. بالرغم من توفير هذه الزثيقة لمعلومات عن التركيبة الكيفية للمنتج الدوائي الخالي من اللاكتوز، لا توفر معلومات عن كيفية التوصل إلى التحضير الملائم لهذه الصورة ومدى كبر أو ثقل الصورة الصيدلانية التي تم تحضيرها.

الكشف عن الاختراع

تكمن المهمة في توفير عملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ أقصى وقت لازم لتفككه 15دقيقة ليُعطى عن طريق الفم وهو مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo bilobaويتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 150مجم و 300 مجم لكل 100مجم من مستخلص جنكو المحتوى. كانت المهمة كذلك توفير أقراص سريعة التفكك محتوية على مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba، ذات أبعاد صغيرة، أي تكون أسهل ابتلاعًا، وفي نموذج مفضل، بدون لاكتوز، أي يمكن استساغتها وتحملها جيدًا.

يكون المستخلص الجاف من أوراق شجرة المعبدGinkgo biloba عبارة عن مسحوق دقيقة مطلي باللون البني الذي عند تخزينه في الهواء الطلق، يمتص الرطوبة من البيئة بصورة سريعة جدًا ويميل للإلتصاق سويًا. نظرًا لحجم الجسيم الصغير الذي يكون على الأقل 100 > 90% ميكرومتر والامتصاص

السريع والقوي للرطوبة، يكون لخلائط هذا المستخلص مع السواغات الصيدلانية المعتادة خواص تدفق ضعيفة وتكون غير مناسبة لإنتاج الأقراص بالضغط المباشر. لهذا السبب، تكون هناك حاجة لسواغات تُحسن قابلية تدفق المستخلص وتتيح إنتاج قرص بضغط خليط المسحوق. يعتبر مونو هيدرات اللاكتوز سواغ مثالي لتحسين التدفقية وقابلية الإنضغاط. لهذا السبب، يوجد اللاكتوز في أغلب المنتجات عالية الجرعة المحتوية على مستخلص أوراق الجنكو.

على نحو يدعو للدهشة، أصبح بالإمكان إنتاج حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطةcompactate) بتقليل مساحة السطح الخاصة بمستخلص جنكو وذلك بإضافة نسبة صغيرة من السواغ المحتوى بالقرص ودمج هذا الخليط عن طريق الضغط بإحكام والتفتيت اللاحق (خطوة (أ)؛ تعني نسبة منخفضة من السواغ في هذا السياق أن كتلة الحبيبة المكتنزة تبلغ من 1.14 إلى 1.57 مرات من كتلة المكون الفعال). يكون للحُبيبة المدمجة تدفقية جيدة بحيث لا توجد حاجة للاكتوز للتوصل إلى خصائص تدفق مطلوبة لإنتاج القرص (انظر المثال المقارن 1).

عند خلط هذه الحبيبات مع السواغ المعتاد صيدلانيًا كذلك، أي سليلوز مجهري البلورات (رابط)، كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم (مُسرّع تفكك)، سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة (عامل تنظيم تدفق) وستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك

(عامل إطلاق القالب)، يتم الحصول على الأقراص (خطوة (ب)) التي بالرغم من النسبة العالية من المكون الفعال والنسبة المنخفضة من السواغات، يكون لها زمن تفكك قصير (انظر جدول 2) الذي يكون كذلك أقل من زمن الأقراص الخاصة بالمثال المقارن 1.

من ثم، يكون هدف الاختراع توفير عملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى (مناظر لإجمالي وزن ما بين 360 مجم و 720 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو)، تشتمل على

(أ) خطوة عملية أولى يتم بها خلط مستخلص الجنكو مع ما بين 6.94 مجم و 27.78 مجم من رابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 5.56 مجم و 22.22 مجم من مسارع تفكك لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 1.11 مجم و 4,44 مجم من عامل تنظيم التدفق لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وما بين 0.28 مجم و 1.11 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى ثم الدمج والتفتيت للحصول على حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة)، و

(ب) خطوة عملية ثانية يتم بها خلط الحبيبات المركزة التي تم الحصول عليها بالخطوة (أ) مع مقدار إضافي من 22.78 مجم إلى 91.11 مجم

من الرابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 11.11 مجم و 44.44 مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 0.56 مجم و 2.22 مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين 1.67 مجم و6.67 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من13.89 مجم إلى55.56 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 36.11 مجم إلى144.44 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليلوز دقيق البلورات، ويتم اختيار مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، ويتم اختيار عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

يُفضل عملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم

ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 160مجم و200 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى (مناظر لإجمالي وزن ما بين 384 مجم و480 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو)، تشتمل على:

(أ) خطوة عملية أولى يتم بها خلط مستخلص الجنكو مع ما بين 8.33 مجم و13.89مجم من رابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع 6.67 مجم إلى 11.11 مجم من مسارع تفكك لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 1.33 مجم و 2.22 مجم من عامل تنظيم التدفق لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وما بين 0.33 مجم و0.56 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى ثم الدمج والتفتيت للحصول على حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة)، و

(ب) خطوة عملية ثانية يتم بها خلط الحبيبات المركزة التي تم الحصول عليها بالخطوة (أ) مع مقدار إضافي من 27.33 مجم إلى 45.56 مجم من الرابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 13.33 مجم و22.22 مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين0.67 مجم و1.11 مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين2.00 مجم و 3.33 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من16.67 مجم إلى 27.78 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 43.33 مجم إلى 72.22 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليلوز دقيق البلورات، ويتم اختيار مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، ويتم اختيار عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

في نموذج مفضل للعملية أعلاه، يكون مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن كروس كارميلوز الصوديوم، ويكون عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سيليكا مترسبة، ويكون عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن ستيارات المغنيسيوم.

في نموذج مفضل آخر للعملية أعلاه، يتم تنفيذ الدمج بالخطوة (أ) عن طريق إسطوانة دمج وضغط.

في نموذج مفضل آخر للعملية أعلاه، لا يتم استخدام مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى بعيدًا عن مستخلص الجنكو ولا يتم استخدام سواغات أخرى غير السواغات المذكورة.

تتكون السواغات التي في خطوة العملية (أ) الموصوفة أعلاه من 45 % بالوزن إلى 55 % بالوزن من الرابط، ومن 36 % بالوزن إلى 44 % بالوزن من مسارع التفكك، ومن 7 % بالوزن إلى 9 % بالوزن من عامل تنظيم التدفق ومن 1.5 %بالوزن إلى 2.5 % بالوزن من عامل إطلاق القالب. تكون تركيبة السواغ بالخطوة (ب) عبارة عن من 57 % بالوزن إلى 69 % بالوزن من الرابط، ومن 28 % بالوزن إلى 34 % بالوزن من مسارع التفكك، ومن 1 % بالوزن إلى 2 % بالوزن من عامل تنظيم التدفق ومن 4 %بالوزن إلى 5 % بالوزن من عامل إطلاق القالب.

يكون كذلك أحد أهداف الاختراع توفير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى (مناظر لإجمالي وزن ما بين 360 مجم و 720 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو)،الذي يمكن الحصول عليه من العملية الموصوفة أعلاه.

في نموذج مفضل، يتميز القرص باحتوائه على ما بين 80 و 360 مجم من مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba.

في نموذج مفضل تحديدًا، يتميز القرص باحتوائه على ما بين 220 و 260 مجم من مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba.

في نموذج أكثر تفضيلًا، يتميز القرص باحتوائه على 240 مجم من مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba.

تفضيلًيا، تحتوي الأقراص عاليه على مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba يحتوي على من22.0 إلى 27.0% من مركبات الفلافونويد التي يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى3.2% من بيلوبالايد، ومن 2.8 إلى 3.4% من جنكوجلايدات A، B وC وحد أقصى من 5 جزء من المليون من أحماض الجنكوجوليك. تشير النسب المئوية إلى الوزن (بالوزن %).

في نموذج آخر مفضل، لا تحتوي الأقراص الموصوفة عاليه على لاكتوز.

في نموذج آخر مفضل، يتم تغليف الأقراص الموصوفة عاليه كذلك برقاقة ويكون زمن التفكك 30 دقيقة حد أقصى.

إضافة لما سبق، يكون أيضًا من أهداف الاختراع توفير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويتميز بأن إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى (مناظر لإجمالي وزن ما بين 360 مجم و 720 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو)، ويحتوي القرص، بالإضافة إلى مستخلص الجنكو، على سليلوز دقيق البلورات كرابط، ومسارع تفكك تم اختياره من كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، وعامل تنظيم تدفق تم اختياره من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة وعامل إطلاق قالب تم اختياره من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات

ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

يُفضل أن يتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 160 مجم و 200 مجم لكل 100 مجم من مستخلص جنكو المحتوى (المناظر لإجمالي وزن يتراوح ما بين 384 مجم و 480 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو).

يُفضل تحديدًا، أن يتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 175 مجم و 100 مجم من مستخلص جنكو المحتوى (المناظر لإجمالي وزن يبلغ 420 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو).

في نموذج آخر مفضل، يحتوي القرص على ما بين 80 و 360 مجم من مستخلص أوراق شجرة المعبد الجاف.

يُفضل تحديدًا، أن يحتوي القرص على ما بين 220 و 260 مجم من مستخلص أوراق شجرة المعبد الجاف.

يُفضل جدًا أن يحتوي القرص على 240 مجم من مستخلص أوراق شجرة المعبد الجاف.

تفضيليًا، تحتوي الأقراص عاليه على مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد يحتوي على من22.0 إلى27.0% من مركبات الفلافونويد التي يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى3.2% من بيلوبالايد، ومن 2.8 إلى 3.4% من جنكوجلايدات A، B وC وحد أقصى من 5 جزء من المليون من أحماض الجنكوجوليك. تشير النسب المئوية إلى الوزن (بالوزن %).

في نموذج آخر مفضل، لا تحتوي الأقراص الموصوفة عاليه على لاكتوز.

في نموذج آخر مفضل، لا تحتوي الأقراص الموصوفة عاليه على أي مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى بعيدًا عن مستخلص الجنكو ولا أي سواغات أخرى غير السواغات المذكورة.

كذلك، يُفضل أن تحتوي الأقراص الموصوفة عاليه على سليلوز دقيق البلورات، وكروس كارميلوز الصوديوم، وسيليكا مترسبة وستيارات مغنيسيوم كسواغات.

في نموذج آخر مفضل، يتم تغليف الأقراص الموصوفة عاليه كذلك برقاقة ويكون زمن التفكك 30 دقيقة كحد أقصى.

تم الحصول على الكميات المُحددة بالوصف أعلاه، والأمثلة وعناصر الحماية بالتحويل النسبي للتركيبة الخاصة بالمثال 2 وبالإشارة إلى 100 مجم من مستخلص الجنكو والتقريب إلى صحيحين عشريين. ومن ثم لا يمكن استثناء إحتمالية عدم الدقة في عمليات الجمع.

مثال 1 وفقًا للاختراع: أقراص مضغوطة خالية من اللاكتوز بدون غلاف تحتوي على 240 مجم من مسحوق جاف من أوراق Ginkgo biloba بنسبة من كتلة القرص إلى كتلة المكون الفعال تبلغ 1.5.

	المكون	المقدار لكل قرص [مجم]	محسوب على 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى [مجم]
1.	مستخلص أوراق الجنكو (EGb® 761)	240.00	100.00
2.	سليلوز، دقيق البلورات	16.67	6.94
3.	كروس كارميلوز الصوديوم	13.33	5.56
4.	سيليكا، مترسبة	2.67	1.11
5.	ستيارات المغنيسيوم	0.67	0.28

2. – 5.	مجموع السواغات في الخطوة (أ)	33.34	13.89
1. – 5.	حبيبات مكتنزة مضغوطة	273.34	113.89
6.	سليلوز، دقيق البلورات	54.66	22.78
7.	كروس كارميلوز الصوديوم	26.67	11.11
8.	سيليكا، مترسبة	1.33	0.56
9.	ستيارات المغنيسيوم	4.00	1.67
6. – 9.	مجموع السواغات في الخطوة (ب)	86.66	36.11
1. – 9.	القرص	360.00	150.00

لتحضير الأقراص وفقًا للاختراع كما تم وصفه بالمثال 1، يتم خلط 480 جرام من مستخلص أوراق الجنكو مع 33.34 جرام من السليلوز دقيق البلورات، و 26.66 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 5.34 جرام من سيليكا مترسبة و1.34 جرام من ستيارات مغنيسيوم ومعالجتهم بإسطوانة ضغط للوصول إلى حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة) (خطوة (أ)). لإنتاج 1600 قرص، يتم خلط 437.34 جرام من الحبيبات التي تم الحصول عليها مع 87.46 جرام من السليلوز دقيق البلورات، و 42.67 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 2.13 جرام من سيليكا مترسبة و 6.40 جرام من ستيارات المغنيسيوم وضغطها بإسطوانة ضغط لتكوين كتلة من 360 مجم لكل منها (خطوة (ب)).

مثال 2 وفقًا للاختراع: أقراص مضغوطة خالية من اللاكتوز بدون غلاف تحتوي على 240 مجم من مسحوق جاف من أوراق Ginkgo biloba بنسبة من كتلة القرص إلى كتلة المكون الفعال تبلغ 1.75.

	المكون	المقدار لكل قرص [مجم]	محسوب على 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى [مجم]
1.	مستخلص أوراق الجنكو (EGb® 761)	240.00	100.00
2.	سليلوز، دقيق البلورات	25.00	10.42
3.	كروس كارميلوز الصوديوم	20.00	8.33
4.	سيليكا، مترسبة	4.00	1.67
5.	ستيارات المغنيسيوم	1.00	0.42
2. – 5.	مجموع السواغات في الخطوة (أ)	50.00	20.83

1. – 5.	حبيبات مكتنزة مضغوطة	290.00	120.83
6.	سليلوز، دقيق البلورات	82.00	34.17
7.	كروس كارميلوز الصوديوم	40.00	16.67
8.	سيليكا، مترسبة	2.00	0.83
9.	ستيارات المغنيسيوم	6.00	2.50
6. – 9.	مجموع السواغات في الخطوة (ب)	130.00	54.17
1. – 9.	القرص	420.00	175.00

لإنتاج 100,000 قرص من الاختراع وفقًا للمثال 2، يتم خلط 2, 24.00 كجم من مستخلص أوراق الجنكو مع 2.50 كجم من السليلوز دقيق البلورات، و 2.00كجم من كروس كارميلوز الصوديوم، و 0.40كجم من سيليكا مترسبة و 0.10كجم من ستيارات مغنيسيوم ومعالجتهم بإسطوانة ضغط لتكوين حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة) (خطوة (أ)). يتم خلط الحبيبات مع 8.20 كجم من السليلوز دقيق البلورات، و 4.00 كجم من كروس كارميلوز الصوديوم، و 0.20 كجم من سيليكا مترسبة و 0.60 كجم من ستيارات مغنيسيوم وضغطها بإسطوانة ضغط لتكوين أقراص ذات كتلة من 420 مجم لكل منها (خطوة (ب)).

مثال 3 وفقًا للاختراع: أقراص مضغوطة خالية من اللاكتوز بدون غلاف تحتوي على 240 مجم من مسحوق جاف من أوراق Ginkgo biloba بنسبة من كتلة القرص إلى كتلة المكون الفعال تبلغ 3.0.

	المكون	المقدار لكل قرص [مجم]	محسوب على 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى [مجم]
1.	مستخلص أوراق الجنكو (EGb® 761)	240.00	100.00
2.	سليلوز، دقيق البلورات	66.67	27.78
3.	كروس كارميلوز الصوديوم	53.33	22.22
4.	سيليكا، مترسبة	10.67	4.44
5.	ستيارات المغنيسيوم	2.67	1.11
2. – 5.	مجموع السواغات في الخطوة (أ)	133.34	55.56
1. – 5.	حبيبات مكتنزة مضغوطة	373.34	155.56
6.	سليلوز، دقيق البلورات	218.66	91.11

7.	كروس كارميلوز الصوديوم	106.67	44.44
8.	سيليكا، مترسبة	5.33	2.22
9.	ستيارات المغنيسيوم	16.00	6.67
6. – 9.	مجموع السواغات في الخطوة (ب)	346.66	144.44
1. – 9.	القرص	720.00	300.00

لتحضير الأقراص وفقًا للاختراع كما تم وصفه بالمثال 3، يتم خلط 3, 480 جرام من مستخلص أوراق الجنكو مع 133.34 جرام من السليلوز دقيق البلورات، و 106.66 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 21.34 جرام من سيليكا مترسبة و 5.34 جرام من ستيارات مغنيسيوم ومعالجتهم بإسطوانة ضغط للوصول إلى حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة) (خطوة (أ)). لإنتاج 1600 قرص، يتم خلط 597.34 جرام من الحبيبات التي تم الحصول عليها مع 349.66 جرام من السليلوز دقيق البلورات، و170.67 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و8.53 جرام من سيليكا مترسبة و 25.60 جرام من ستيارات المغنيسيوم وضغطها بإسطوانة ضغط لتكوين كتلة من 720 مجم لكل منها (خطوة (ب)).

مثال 4 وفقًا للاختراع: أقراص مضغوطة خالية من اللاكتوز لها غلاف تحتوي على 240 مجم من مسحوق جاف من أوراق Ginkgo biloba .

يمكن توفير الأقراص المضغوطة الخالية من اللاكتوز بالمثال 2 وفقًا للاختراع بغلاف ملون رقيق يؤّخر بالكاد تفكك الأقراص وبالتالي إطلاق المكون الفعال. (راجع جدول 2).

	المكون	كتلة الكسر بالملي جرام لكل قرص مغلف
1.	مستخلص أوراق الجنكو (EGb® 761)	240.00
2.	سليلوز، دقيق البلورات	107.00
3.	كروس كارميلوز الصوديوم	60.00
4.	سيليكا، مترسبة	6.00
5.	ستيارات المغنيسيوم	7.00

	وزن القرص تحت التام بدون غلاف	420.00
6.	هيبروميلوس	4.80
7.	سليلوز دقيق البلورات	2.00
8.	جلايسيرول، لامائي	0.70
9.	أكسيد الحديدE172	3.00
10.	تالك	1.50
	وزن غلاف الرقاقة تحت التام	12.00
	إجمالي وزن القرص المغلف	434.00

أمثلة مقارنة غير ابتكارية:

مثال مقارن 1 من البراءة EP 2072054A1

تصف البراءة الأوروبية EP2072054A1 استخدام مستخلص من أوراق Ginkgo biloba في نموذج مفضل لعمل قرص ذو كتلة تبلغ 800 مجم، 160 مجم منها عبارة عن مونو هيدرات اللاكتوز. لإنتاج (الفقرة [0033]) القرص وفقًا للمثال من البراءة EP 2072054A1 وفقًا للاختراع، يتم خلط المستخلص مع السواغات المذكورة بالجدول التالي وضغطها مباشرة على الأقراص بدون خطوات معالجة إضافية. يكون القرص الموصوف قرص سريع الذوبان والإطلاق للمكون الفعال (البراءة EP2072054A1، عنصر الحماية 15 وجدول المثال 1 وفقًا للاختراع). يكون هذا النموذج أكبر وأثقل كثيرًا من القرص وفقًا للاختراع ويحتوي على مونو هيدرات لاكتوز.

	المكون	المقدار لكل قرص [مجم]	محسوب على 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى [مجم]
1.	مستخلص أوراق الجنكو EGb® 761	240.00	100.00
2.	سليلوز، دقيق البلورات	290.00	120.83
3.	مونو هيدرات اللاكتوز	160.00	66.67
4.	نشا الذرة	50.00	20.83
5.	كروس كارميلوز الصوديوم	40.00	16.67
6.	سيليكا، مترسبة بدرجة عالية	10.00	4.17
7.	ستيارات المغنيسيوم	10.00	4.17
	وزن القرص	800.00	333.33

مثال مقارن 2 من البراءة EP 2701688B1

تصف البراءة WO2012/146592A1 (المجازة كـ EP2701688B1) قرص يحتوي على 240 مجم من مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba مُتحكم في إطلاقه وطريقة تحضيره. يتم تحضير القرص كما وُصف بالمثال 1 من البراءة WO2012/146592A1 وفقًا للاختراع. في هذا الشأن، يتم توضيح التركيبة في الجدول أدناه. يكون القرص خاليًا من اللاكتوز ويحتوي على سواغات قليلة جدًا ومن ثم يكون مضغوطًا جدًا. مع ذلك، وفقًا للتعريف الخاص بدستور الأدوية الأوروبي، يكون هذا النموذج عبارة عن قرص ذو إطلاق مُعدّل للمكون الفعال، في هذه الحالة يُطلق عليه قرص متأخر الذوبان، وبه يتم إبطاء تفكك القرص عن عمد وإطلاق المكون الفعال بصورة متحكم بها بفترة أكبر من ست ساعات (انظر الجدول بالمثال 1 وفقًا للاختراع).

	المكون	المقدار لكل قرص [مجم]	محسوب على 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى [مجم]
1.	مستخلص أوراق الجنكو EGb® 761	240.00	100.00
2.	إيثيل السليلوز	170.00	70.83
3.	سيليكا، مترسبة بدرجة عالية	2.00	0.83
4.	ستيارات المغنيسيوم	8.00	3.33
	وزن القرص	420.00	175.00

مقارنة أوقات التفكك والأبعاد

وفقًا للمواصفات الخاصة بدستور الأدوية الأوروبي Ph.Eur.، 2.9.1، تم تحديد أوقات التفكك الخاصة بالأقراص المضغوطة وفقًا للاختراع ووفقًا للأمثلة من 1 إلى 4 والأقراص الخاصة بالمثال المقارن 2 (قرص مضغوط متأخر الإطلاق).

جدول : أوقات التفكك وأبعاد الأقراص من الأمثلة من 1 إلى 4 وفقًا للاختراع ووفقًا لأمثلة المقارنة 1 و 2.

النموذج	مسمى الدفعة	TM/WM*	زمن التفكك، n =6 [دقيقة]	الأبعاد الطول/العرض/السُمك [مم]
القرص المضغوط وفقًا للاختراع (بدون غلاف) وفقًا للمثال1	201804	1.50	5:14 – 7:00	14.46/7.56/4.13
القرص المضغوط وفقًا للاختراع (بدون غلاف) وفقًا للمثال 2	P201602	1.75	7:18 – 9:32	14.08/7.07/5.18
القرص المضغوط وفقًا للاختراع (بدون غلاف) وفقًا للمثال 3	201805	3.00	4:12 – 5:04	17.14/8.08/6.97
القرص المضغوط وفقًا للاختراع (بغلاف) وفقًا للمثال 4	P201602	1.75 (بدون غلاف)	9:14 – 11:16	14.06/7.09/5.28
القرص (بدون غلاف) وفقًا للمثال المقارن 1	P201301	3.33	10:20 – 13:00	19.15/8.07/5.82
قرص متأخر (بدون غلاف) وفقًا للمثال المقارن 2	201401	1.75	30<دقيقة	قرص مستدير 11مم

* TM/WM= نسبة كتلة القرص/ كتلة المكون الفعال

يكون للأقراص وفقًا للاختراع زمن تفكك قصير أقل من 15 دقيقة (بدون غلاف، الأمثلة من 1 إلى 3) أو أقل من 30 دقيقة (بغلاف، مثال 4) بالرغم من وجود محتوى عالي من المكون الفعال أو كتلة قرص منخفضة بالنسبة إلى كتلة المكون الفعال المحتواه ومن ثم تتسق مع مواصفات دستور الأدوية الأوروبي.

بذلك، تكون الأقراص الخاصة بالأمثلة من 1 إلى 4 وفقًا للاختراع أصغر من الأقراص الخاصة بالمثال المقارن 1 بنفس محتوى المكون الفعال.

عناصر الحماية

1- عملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، وتشتمل على

(a) خطوة عملية أولى يتم بها خلط مستخلص الجنكو مع ما بين 6.94 مجم و 27.78 مجم من رابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 5.56 مجم و 22.22 مجم من مسارع تفكك لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 1.11 مجم و 4,44 مجم من عامل تنظيم التدفق لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وما بين 0.28 مجم و 1.11 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى ثم الدمج والتفتيت للحصول على حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة)، و

(b) خطوة عملية ثانية يتم بها خلط الحبيبات المركزة التي تم الحصول عليها بالخطوة (أ) مع مقدار إضافي من 22.78 مجم إلى 91.11 مجم من الرابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 11.11 مجم و 44.44 مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 0.56 مجم و 2.22 مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين 1.67 مجم و6.67 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من13.89 مجم إلى55.56 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 36.11 مجم إلى144.44 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليلوز دقيق البلورات، ويتم اختيار مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، ويتم اختيار عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك .

2- العملية وفقًا لعنصر الحماية 1 لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 160مجم و 200 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى ، وتتميز بأنه:

(a) في خطوة عملية أولى، يتم خلط مستخلص الجنكو مع ما بين 8.33 مجم و 13.89مجم من رابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع 6.67 مجم

إلى 11.11 مجم من مسارع تفكك لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 1.33 مجم و 2.22 مجم من عامل تنظيم التدفق لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وما بين 0.33 مجم و 0.56 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى ثم الدمج والتفتيت للحصول على حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة)، و

(b) في خطوة عملية ثانية، يتم خلط الحبيبات المركزة التي تم الحصول عليها بالخطوة (أ) مع مقدار إضافي من 27.33 مجم إلى 45.56 مجم من الرابط لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 13.33 مجم و22.22 مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين0.67 مجم و1.11 مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين2.00 مجم و 3.33 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من16.67 مجم إلى 27.78 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 43.33 مجم إلى 72.22 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليلوز دقيق البلورات، ويتم اختيار مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من كروس كارميلوز الصوديوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، ويتم اختيار عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

3- العملية وفقًا لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يكون مسارع التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن كروس كارميلوز الصوديوم، ويكون عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سيليكا مترسبة، ويكون عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن ستيارات المغنيسيوم.

4- العملية وفقًا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى3 ، حيث يتم تنفيذ الدمج بالخطوة (أ) عن طريق إسطوانة دمج وضغط.

5- العملية وفقًا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى4 ، حيث لا يتم استخدام مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى بعيدًا عن مستخلص الجنكو ولا يتم استخدام سواغات أخرى غير السواغات المذكورة.

6- قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى الذي يتم تحضيره وفقًا لعملية تتسق مع أي من عناصر الحماية من 1 إلى 5.

7- قرص سريع التفكك وفقًا لعنصر الحماية 6، ويحتوي القرص، بالإضافة إلى مستخلص الجنكو، على سليلوز دقيق البلورات كرابط، ومسارع تفكك تم اختياره من كروس كارميلوز الصوديوم، أو كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، وعامل تنظيم تدفق تم اختياره من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة وعامل إطلاق قالب تم اختياره من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك، حيث لا يوجد لاكتوز، وبعيدًا عن مستخلص الجنكو، لا يوجد أي مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى، ولا يتم استخدام سواغات غير ما تم ذكرها.

8- قرص سريع التفكك يبلغ زمن تفككه كحد أقصى 15 دقيقة لإعطاء مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba عن طريق الفم ويكون إجمالي

وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، ويحتوي القرص، بالإضافة إلى مستخلص الجنكو، على سليلوز دقيق البلورات كرابط، ومسارع تفكك تم اختياره من كروس كارميلوز الصوديوم، أو كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، أو كروس بوفيدون أو جلايكولات نشا الصوديوم، وعامل تنظيم تدفق تم اختياره من سيليكا مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكا مترسبة وعامل إطلاق قالب تم اختياره من ستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك، حيث لا يوجد لاكتوز، وبعيدًا عن مستخلص الجنكو، لا يوجد أي مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى، ولا يتم استخدام سواغات غير ما تم ذكرها.

9-القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية 6 أو 7 أو8 ، ويتميز بأن إجمالي وزن القرص يتراوح ما بين 160 مجم و 200 مجم لكل 100 مجم من مستخلص جنكو المحتوى.

10- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية من6 إلى 9 ، ويتميز بأن إجمالي وزن القرص يبلغ 175 مجم لكل 100 مجم من مستخلص جنكو المحتوى.

11- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية من6 إلى 10 ، ويتميز باحتوائه على ما بين 80 و 360 مجم من المستخلص الجاف من أوراق Ginkgo biloba.

12- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية من6 إلى 11 ، ويتميز باحتوائه على ما بين 220 و 260 مجم من المستخلص الجاف من أوراق Ginkgo biloba.

13- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية من6 إلى 12 ، ويتميز باحتوائه على 240 مجم من المستخلص الجاف من أوراق Ginkgo biloba.

14- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية من6 إلى 13 ، ويتميز بأن المستخلص الجاف من أوراق Ginkgo biloba يحتوي على من22.0 إلى 27.0% من مركبات الفلافونويد التي يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى3.2% من بيلوبالايد، ومن 2.8 إلى 3.4% من جنكوجلايدات A، B وC وحد أقصى من 5 جزء من المليون من أحماض الجنكوجوليك.

15- القرص وفقًا لعنصر الحماية 6، ويتميز بعدم احتوائه على لاكتوز.

16- القرص وفقًا لعنصر الحماية 6، حيث، لا يتم تضمن أي مستخلصات نباتية أخرى أو مكونات فعالة أخرى بعيدًا مستخلص الجنكو، ولا يتم احتواء سواغات أخرى غير ما تم ذكره.

17- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية 6 أو 7 إلى 16، ويتميز باحتواء القرص على سليلوز دقيق البلورات، وكروس كارميلوز الصوديوم وسيليكا مترسبة وستيارات المغنيسيوم.

18- القرص وفقًا لأي من عناصر الحماية 6 أو 7 إلى 17، ويتميز بتغليف القرص بصورة إضافية برقاقة وأن له زمن تفكك يبلغ 30 دقيقة كحد أقصى.

MA 53570A1

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

OMPIC

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 53570	Date de dépôt : 08/01/2020 Date d'entrée en phase nationale : 18/06/2021 Date de priorité: 15/01/2019
Déposant : DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG	
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPRIMÉS À INGESTION FACILE CONTENANT UN EXTRAIT SEC DE FEUILLES DE GINKGO BILOBA	

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

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité
- ☐ Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté
- ☐ Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention
- ☐ Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité
- ☒ Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Examinateur: Basma SADKI

Téléphone: **212 5 22 58 64 14/00**

Date d'établissement du rapport : 07/06/2022

ROYAUME DU MAROC OFFICE MAROCAIN de la PROPRIETE INDUSTRIELLE CASABLANCA

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
  18

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 9/20, A 61K 31/00
CPC : A61K9/2054

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	US2010310653A1 ; SCHWABE WILLMAR GMBH & CO [DE] ; 2010-12-09	1-5
X	Exemples 1-3 ; revendications 1-21	6-18
A	Shen JC, Wang QQ, Chen A, et al. « Optimiser le processus de chute des pilules de Ginkgo biloba en utilisant l'approche de l'espace de conception » Zhongguo Zhongyao Zazhi China Journal of Chinese Materia Medica. juil. 2017;42(13):2479-2483. DOI : 10.19540/j.cnki.cjcmm.20170527.001. PMID : 28840687.	1-18

***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 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 1-18 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-5 Revendications 6-18	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-18 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 : US2010310653A1

1. Nouveauté

Aucun des documents cités en dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques technique faisant l'objet des revendications 1-18. 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

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche à l'objet de la présente demande. Il décrit des comprimés à désagrégation rapide pour l'administration orale d'un extrait sec de feuilles de Ginkgo Biloba.

L'objet de la première revendication diffère de D1 par le processus de fabrication du composé.

Le problème à résoudre est considéré comme la fourniture d'un procédé alternatif pour la production des comprimés d'extrait sec de feuilles de Ginkgo Biloba.

La solution proposée pour résoudre le problème est considérée inventive. En effet, il n'y a aucune incitation dans l'état de la technique pour arriver aux étapes du procédé revendiqué par la présente invention. Ainsi, l'homme du métier n'aurait pas obtenu l'objet des revendications 1-5 sans faire preuve d'esprit inventif.

Par ailleurs, les revendications 6-18 décrivent un composé de même quantité de principe actif avec une taille inférieure que celui divulgué en D1. Or, l'homme du métier confronté au problème aurait réduit le poids des excipients, et arrivé au composé revendiqué (comprimé plus petit) à partir de ses connaissances générales et sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, seul l'objet des revendications 1-5 implique 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. Application industrielle

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