

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 53570 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 9/20**

(43) Date de publication :  
**31.01.2023**

---

(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.

- أ -

(عملية لتحضير أقراص سهل تناولها محتوية على مستخلص جاف من

أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba )

### المخلص

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 ،<sup>5</sup> 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.

10

15

## 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 100 جم 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 الأقرص المستخدمة حتى الآن. في نموذج مفضل، لا تحتوي الأقرص 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 والمحيطية، الطنين والدوار. تتمثل المكونات المرتبطة بالفاعلية في لاكتونات التيريبين (جينكولايدات ginkgolides C، B، A وبيلوبالايد bilobalide) وجلايكسويدات من فلافونات (كوريسيتين quercetin، كايمبفريول kaempferol وأيزور هامنتين 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 ، و C 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. 5 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. 10

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 تمثل الأقراص (غير المغلفة) إلى اختبار دستور الأدوية الأوروبي 2.9.1. الخاص بـ "زمن التفكك" وتتفكك في غضون 15 دقيقة في ظل ظروف الاختبار. لتحسين الثبات، 15 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. 20

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 مقدار 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 مكثزة 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. وفقاً لنشرة العبوة الخاصة بهم، تحتوي 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 حالياً 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) 3.20 - 3.38 منظرًا 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 لاکتوز (انظر المثال المقارن 1 والبراءة EP2072054A1، مثال 3 وفقاً للاختراع). يكون القرص الموصوف عبارة عن قرص سريع الذوبان (EP2072054A1، مثال 3 " Conventional-release dosage form " وفقاً 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 ثباتاً كأحادي هيدرات. يعتبر اللاكتوز المادة الأساسية الأكثر استخداماً بالأقراص (-Ritschel, A. Bauer, W.A. "Die Tablette";

Brandl; ECV Verlag Aulendorf, 2002, p. 74). في عدم القدرة على تحمل اللاكتوز، لا يتم هضم اللاكتوز الذي تم ابتلاعه مع الطعام جزئياً أو تماماً 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 أساساً انتفاخ البطن، ضغط البطن الداخلي، مغص، غثيان، قيء وغالباً إسهال

فوري.

يصف الطلب الدولي WO2012/146592A1 (المجازة كـ EP2701688B1) قرص ذو زوبان 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 المحتوي) ومن ثم يكون مكنزًا. مع ذلك، ووفقًا لتعريف دستور الأدوية الأوروبي، يمثل هذا النموذج قرص ذو زوبان متغير للمكون الفعال، وهو ما يطلق عليه في هذه الحالة قرص متأخر الزوبان retard tablet ، حيث يتم إبطاء تفكك القرص عن عمد وإذابة المكون الفعال بصورة متحكم بها في فترة أكثر من ست ساعات.

مقارنة بالأقرص المكنزة سريعة الذوبان والخالية من اللاكتوز وفقًا للاختراع والأقرص 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 ببطءًا 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 لسليولوز 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 الوثيقة 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

تكمُن المهمة في توفير عملية لتحضير قرص سريع التفكك يبلغ أقصى وقت لازم لتفككه 15 دقيقة ليُعطى عن طريق الفم وهو مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد Ginkgo biloba وبتراوح إجمالي وزن القرص ما بين 150 مجم و 300 مجم لكل 100 مجم 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 المعبد Ginkgo 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 هنا حاجة لسواغات تحسن قابلية تدفق المستخلص وتتيح إنتاج قرص بضغط خليط المسحوق. يعتبر مونو هيدرات اللاكتوز سواغ مثالي لتحسين التدفق 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 ومضغوطة compactate) 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 للحبيبة 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 (مُسرع تفكك)، سيليكاً مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكاً مترسبة (عامل تنظيم تدفق) وستيارات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيومات 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.

5 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 المحتوي (مناظر لإجمالي وزن ما بين 360 مجم و 720 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو)، تشتمل على 10

(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 15

(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 20

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 و 6.67 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

5

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من 13.89 مجم إلى 55.56 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 36.11 مجم إلى 144.44 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليولوز 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 سيليكامب مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكامب مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيرات المغنيسيوم، حمض ستيريك، حمض البيهينيك، فيومارات ستيريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

10

15

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

20

ويكون إجمالي وزن القرص ما بين 160مجم و200مجم لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى (مناظر لإجمالي وزن ما بين 384مجم و480مجم في حالة احتواء القرص على 240مجم من مستخلص الجنكو)، تشتمل على:

(أ) خطوة عملية أولى يتم بها خلط مستخلص الجنكو مع ما بين 8.33مجم و13.89مجم من رابط لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع 6.67مجم إلى 11.11مجم من مسارع تفكك لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 1.33مجم و 2.22مجم من عامل تنظيم التدفق لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وما بين 0.33مجم و0.56مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100مجم 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 27.33مجم إلى 45.56مجم من الرابط لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 13.33مجم و22.22مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 0.67مجم و1.11مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين 2.00مجم و 3.33مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من 16.67 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 سيليلوز 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 سيليكامب مشتملة بصورة كبيرة أو سيليكامب مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيرات المغنيسيوم، حمض ستيريك، حمض البيهينيك، فيومات ستيريل 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 سيليكامب مترسبة، ويكون عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن ستيرات 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 بعيداً 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 تحديداً، يتميز القرص باحتوائه على ما بين 220 و 260 مجم من مستخلص جاف من أوراق *Ginkgo biloba*.

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

تفضيلاً، تحتوي الأقراص عالية على مستخلص جاف من أوراق *Ginkgo biloba* يحتوي على من 22.0 إلى 27.0% من مركبات الفلافونويد التي يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى 3.2% من بيلوبالويد، ومن 2.8 إلى 3.4% من جنكوجلايدات A، B، و C وحد أقصى من 5 جزء من المليون من أحماض الجنكوجوليك. تشير النسب المئوية إلى الوزن (بالوزن %).

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

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

إضافة لما سبق، يكون أيضاً 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 سيليكات مشتتة بصورة كبيرة أو سيليكات مترسبة وعامل إطلاق قالب تم اختياره من ستيرات 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 5 مجم و 480 مجم في حالة احتواء القرص على 240 مجم من مستخلص الجنكو).

يُفضل تحديداً، 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).

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

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

يُفضل جداً أن يحتوي القرص على 240 مجم من مستخلص أوراق شجرة المعبد الجاف. 15

تفضيلياً، تحتوي الأقراص عالية على مستخلص جاف من أوراق شجرة المعبد يحتوي على من 22.0 إلى 27.0% من مركبات الفلافونويد التي يتم حسابها كجلايكوسيدات فلافون، ومن 2.6 إلى 3.2% من بيلوبالاييد، ومن 2.8 إلى 3.4% من جنكو جلايدات A، B، و C وحد أقصى من 5 جزء من المليون من أحماض الجنكو جوايك. تشير النسب المئوية إلى الوزن (بالوزن %). 20

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، وسيليكات مترسبة وستيرات 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 للتركيب الخاصة بالمثل 2 وبالإشارة إلى 100 مجم من مستخلص الجنكو والتقريب إلى صحيحين عشريين. ومن ثم لا يمكن استثناء احتمالية 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. سيليكات، مترسبة                | 2.67                  | 1.11   |
| 5. ستيرات المغنيسيوم              | 0.67                  | 0.28   |

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

لتحضير الأقراص وفقاً للاختراع كما تم وصفه بالمثال 1، يتم خلط 480 جرام من مستخلص أوراق الجنكو مع 33.34 جرام من السليولوز دقيق البلورات، و 26.66 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 5.34 جرام من سيليكاء مترسبة و 1.34 جرام من ستيارات مغنيسيوم ومعالجتهم بإسطوانة ضغط للوصول إلى حببيات مركزة (مكتنزة ومضغوطة) (خطوة (أ)). لإنتاج 1600 قرص، يتم خلط 437.34 جرام من الحببيات التي تم الحصول عليها مع 87.46 جرام من السليولوز دقيق البلورات، و 42.67 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 2.13 جرام من سيليكاء مترسبة و 6.40 جرام من ستيارات المغنيسيوم وضغطها بإسطوانة ضغط لتكوين كتلة من 360 مجم لكل منها (خطوة (ب)).

مثال 2 وفقاً 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. سليولوز، دقيق البلورات            | 25.00                 | 10.42  |
| 3. كروس كارميلوز الصوديوم            | 20.00                 | 8.33   |
| 4. سيليكاء، مترسبة                   | 4.00                  | 1.67   |
| 5. ستيارات المغنيسيوم                | 1.00                  | 0.42   |
| 2. - 5. مجموع السواغات في الخطوة (أ) | 50.00                 | 20.83  |

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

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

مثال 3 وفقاً 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. سليولوز، دقيق البلورات            | 66.67                 | 27.78  |
| 3. كروس كارميلوز الصوديوم            | 53.33                 | 22.22  |
| 4. سيليك، 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. حببيات مكتنزة مضغوطة         | 373.34                | 155.56   |
| 6. سليولوز، دقيق البلورات            | 218.66                | 91.11  |

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

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 سيليكاء مترسبة و 5.34 جرام من ستيارات مغنيسيوم ومعالجتهم بإسطوانة ضغط للوصول إلى حبيبات مركزة (مكتنزة ومضغوطة) (خطوة (أ)).

5 لإنتاج 1600 قرص، يتم خلط 597.34 جرام من الحبيبات التي تم الحصول عليها مع 349.66 جرام من السليلوز دقيق البلورات، و 170.67 جرام من كروس كارميلوز الصوديوم، و 8.53 جرام من سيليكاء مترسبة و 25.60 جرام من ستيارات المغنيسيوم وضغطها بإسطوانة ضغط لتكوين كتلة من 720 مجم لكل منها (خطوة (ب)).

10

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 يؤخر بالكاد تفكك الأقراص وبالتالي إطلاق المكون الفعال. (راجع جدول 2).

15

| المكون                            | كتلة الكسر بالمللي 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. سيليكاء، مترسبة                | 6.00                                 |
| 5. ستيارات المغنيسيوم             | 7.00                                 |

|        |                               |     |
|--------|-------------------------------|-----|
| 420.00 | وزن القرص تحت التام بدون غلاف |     |
| 4.80   | هييروميلوس                    | 6.  |
| 2.00   | سليوز دقيق البلورات           | 7.  |
| 0.70   | جلايسيرول، لامائي             | 8.  |
| 3.00   | أكسيد الحديد E172             | 9.  |
| 1.50   | تالك                          | 10. |
| 12.00  | وزن غلاف الرقاقة تحت التام    |     |
| 434.00 | إجمالي وزن القرص المغلف       |     |

### أمثلة مقارنة غير ابتكارية:

#### مثال مقارنة 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 5 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 10 وفقًا للاختراع). يكون هذا النموذج أكبر وأثقل كثيرًا من القرص وفقًا للاختراع ويحتوي على مونو هيدرات لاكتوز.

| المكون                          | المقدار لكل قرص<br>[مجم] | محسوب على 100 مجم من<br>مستخلص الجنكو المحتوي [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. سيليكاء، 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 ك EP2701688B1) قرص يحتوي على 240 مجم من مستخلص جاف من أوراق Ginkgo biloba مُتحكم في إطلاقه وطريقة تحضيره. يتم تحضير القرص كما وُصف بالمثل 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 الأوروبية، 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 بالمثل 1 وفقًا للاختراع).

| المكون                          | المقدار لكل قرص<br>[مجم] | محسوب على 100 مجم من<br>مستخلص الجنكو المحتوي [مجم] |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| 1. مستخلص أوراق الجنكو EGb® 761 | 240.00                   | 100.00  |
| 2. إيثيل السليلوز               | 170.00                   | 70.83   |
| 3. سيليكاء، 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 بالمثل المقارن 2 (قرص مضغوط متأخر الإطلاق).

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

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

5

10

15

### 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 وأيضاً ما بين 1.67 مجم و 6.67 مجم من عامل إطلاق القالب لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى والضغط في أقراص،

حيث يكون إجمالي مقدار السواغ في الخطوة (أ) من 13.89 مجم إلى 55.56 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وفي الخطوة (ب) من 36.11 مجم إلى 144.44 مجم لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى؛ و

حيث يكون الرابط في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سليولوز دقيق البلورات، ويتم اختيار مسار 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 سيليكاً مشنتة بصورة كبيرة أو سيليكاً مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيرات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيوماتات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماتريك .

2- العملية وفقاً 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 13.89 مجم 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 و 22.22 مجم من مسارع تفكك إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى، مع ما بين 0.67 مجم و 1.11 مجم من عامل تنظيم التدفق إضافي لكل 100 مجم من مستخلص الجنكو المحتوى وأيضًا ما بين 2.00 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) من 16.67 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 سليولوز 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 سيليكيا مشنتة بصورة كبيرة أو سيليكيا مترسبة، ويتم اختيار عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) على حدة من ستيرات المغنيسيوم، حمض ستياريك، حمض البيهينيك، فيوماتات ستياريل الصوديوم، جلايسيرول داي بيهينات، كالسيوم بيهينات أو حمض فيوماريك.

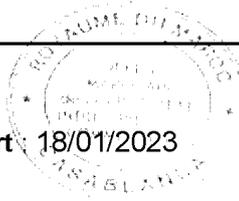
3- العملية وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يكون مسار التفكك في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن كروس كارميلوز الصوديوم، ويكون عامل تنظيم التدفق في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن سيليكيا مترسبة، ويكون عامل إطلاق القالب في الخطوة (أ) وفي الخطوة (ب) عبارة عن ستيرات المغنيسيوم.

4- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 3، حيث يتم تنفيذ الدمج بالخطوة (أ) عن طريق إسطوانة دمج وضغط.

5- العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4، حيث لا يتم استخدام مستخلصات نباتية أو مكونات فعالة أخرى بعيداً عن مستخلص الجنكو ولا يتم استخدام سواغات أخرى غير السواغات المذكورة.

**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*

|  |   |
|--|---|
| <b>Renseignements relatifs à la demande</b>  |   |
| N° de la demande : 53570   | Date de dépôt : 08/01/2020  |
|  | Date d'entrée en phase nationale : 18/06/2021   |
| Déposant : DR. WILLMAR SCHWABE<br>GMBH & CO. KG  | Date de priorité : 15/01/2019   |
| Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPRIMÉS À INGESTION FACILE<br>CONTENANT UN EXTRAIT SEC DE FEUILLES DE GINKGO BILOBA  |   |
| <b>Classement de l'objet de la demande :</b>   |   |
| CIB : A 61K 31/00, A 61K 9/20<br>CPC : A 61K 9/2054  |   |
| Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :  |   |
| Partie 1 : Considérations générales  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport<br><input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité   |   |
| Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité  |   |
| <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté<br><input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu<br>de la demande telle qu'initialement déposée<br><input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention<br><input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité<br><input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle |   |
| Examineur: BASMA SADIKI  | <br>Date d'établissement du rapport : 18/01/2023 |
| 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  
5
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

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

|                          |                       |     |
|--------------------------|-----------------------|-----|
| Nouveauté                | Revendications 1-5    | Oui |
|                          | Revendications aucune | Non |
| Activité inventive       | Revendications 1-5    | Oui |
|                          | Revendications aucune | Non |
| Application Industrielle | Revendications 1-5    | Oui |
|                          | Revendications aucune | Non |

Il est fait référence au document suivant:

D1 : US2010310653A1

**1. Nouveauté**

Le document cité ci-dessus ne divulgue pas l'ensemble des caractéristiques techniques faisant l'objet des revendications 1-5. 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 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.