



## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 37455 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 11/00; A61K 31/415**

(43) Date de publication :  
**31.08.2016**

---

(21) N° Dépôt :  
**37455**

(22) Date de Dépôt :  
**24.10.2014**

(30) Données de Priorité :  
**20.03.2012 US 61/613,187**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2013/055730 19.03.2013**

(71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**FORD, Paul Andrew**

(74) Mandataire :  
**SABA&CO**

---

(54) Titre : **UTILISATION D'UN DÉRIVÉ DE PYRAZOLE DANS LE TRAITEMENT D'EXACERBATIONS AIGUES D'UNE MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE**

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de 3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyclopropyl-4-méthylbenzamide ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'exacerbations aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Le traitement peut comprendre une dose unique du principe actif par administration par voie orale.

الوصف المختصر

استخدام 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا في صناعة دواء لعلاج التفاقم الحاد لمرض انسداد الرئة المزمن. يمكن أن يتضمن العلاج جرعة مفردة من المادة الفعالة عن طريق الإعطاء الفموي.

5

31 AOUT 2016

**مجال الاختراع**

[1] هذا الاختراع يتعلق بالمركبات العضوية واستخدامها كمواد صيدلانية، وبشكل أخص، لاستخدام جديد لـ 8-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد 5 أو مشتق مقبول صيدلانيا منه، أساسا في علاج التفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.

**خلفية الاختراع**

[2] طلب WO 2005/009973 يتضمن المركبات المختلفة المعتمدة على البيرازول- والإيميدازول- أو مشتقات مقبولة صيدلانيا منه والذي لديه نشاط مثبط للسيتوكين. يمكن استخدام تلك المركبات في 10 علاج الحالات المرتبطة بـ P88 كينازات، وبشكل خاص  $\beta$  كينازات، تتضمن الربو، متلازمة المرض الرئوي البالغ ومرض إنسداد الرئة المزمن.

[3] WO 2005/009973 تتضمن 8-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد كواحد مثل مثبط الكيناز p38 المعتمد على البيرازول الجديد ويصف عمليات 15 تحضيره.

[4] تم إكتشاف أن 8-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد ومشتقات منه مقبول صيدلانيا وهي مفيدة في علاج التفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن. وبشكل مدهش، الجرعة المفردة، على سبيل المثال الإغطاء فمويا، يُسرّع من إكتشاف حالة المرض الثابتة. ومن ثم هذا العلاج يُمثل نوع جديد ومبتكر وهو تعديل المرض، على الأقل في 20 مصطلح صغير، ومن ثم يقدم فوائد ظاهرة أعلى من العلاج التكميلي وأصدر علاجات آمنة.

**موجز الاختراع**

[5] في هذا الجانب يتعلق الاختراع الحالي باستخدام 8-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد في صناعة دواء لعلاج التفاقم الحاد للأمراض إنسداد 25 الرئة المزمن.

[6] في جانب ثاني، يتعلق الاختراع الحالي بـ 8-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتقات منه مقبولة صيدلانيا في صناعة دواء لعلاج 30 التفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.

[7] في الجانب الثالث، يتعلق الاختراع بطريقة لعلاج التفاقم الحاد للأمراض انسداد الرئة المزمن والذي يتضمن إعطاء الفرد الذي في حاجة إلى ذلك كمية مؤثرة علاجيا من 8-5-أمينو-4-8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتقات منه مقبولة صيدلانيا.

5 [8] في الجانب الرابع، يتعلق الاختراع بتركيب صيدلي للإعطاء الفموي الذي يتضمن 8-5-أمينو-4-8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلاني.

### المصطلحات

10 [9] مالم يذكر عكس ذلك، كل المصطلحات العلمية والفنية المستخدمة هنا لديها نفس المعنى كما هو مفهوم للشخص الماهر في الفن والذي يتعلق به الاختراع.

[10] المصطلحات المستخدمة في التجسيد لديه المعاني التالية:

[11] "مرض انسداد الرئة المزمن" أو "COPD" كما هو مستخدم هنا عبارة عن مرض قابل للعلاج والوقاية منه مشهورة والتي تتميز بأن الحد من تدفق الهواء يكون دائم والذي يكون عادة متقدم ومرتبطة باستجابة التهابية مزمنة مُحسنة في الشعب الهوائية والرئة لجزيئات الغاز الضارة. الأعراض المميزة لهذا المرض تتضمن ضيق التنفس والسعال المزمن وإنتاج البلغم المزمن.

15 [12] "التفاقم الحاد للأمراض انسداد الرئة المزمن" أو "AECOPD" كما هو مستخدم هنا يُعني التفاقم المفاجئ لأي من أعراض مرض انسداد الرئة المزمن، والذي يتضمن نمودجيا تدفق الهواء المنخفض وزيادة فرط تضخم الرئة مقابل COPD الثابت. التفاقم الحاد بشكل عام لديه تأثير سلبي على صحة المرضى وتتطلب نمودجيا إعطاء المريض علاج دوائي عاجل في المستشفى في محاولة لإرجاع المريض لحالة المرض الثابتة سابقا.

[13] "المشتق المقبول صيدلانيا" كما هو مستخدم هنا يُعني مشتق من المركب النشط صيدلانيا والذي يكون مناسب للاستخدام كمادة فعالة في المنتج الصيدلي.

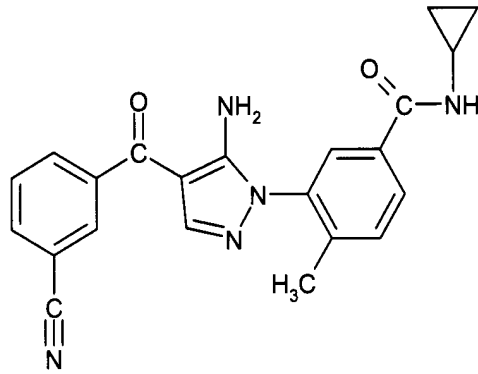
20 [14] "حجم الزفير الجبري في ثانية واحدة" أو "FEV"، كما هو مستخدم هنا في حجم الهواء والذي يمكن أن يكون مجبور بالدفع في ثانية واحدة، بعد الإستنشاق الكامل، والذي يتم قياسه بواسطة مقياس التنفس. وهو مقياس لأداء أو وظيفة الرئة. القيم المتوسطة لـ FEV في الناس الأصحاء يعتمد بشكل رئيسي على الجنس والعمر. القيم مابين 80% و 120% من متوسط القيم يُعتبر طبيعي.

[15] "مقياس BORG" كما هو مستخدم هنا يشير إلى قياس ضيق التنفس وفقا لمقياس Borg. عي هذا المقياس 0 يمثل لا يوجد تنفس و 10 تمثل الحد الأعلى للتنفس.

- [16] "EXACT PRO" كما هو مستخدم هنا يشير إلى طريقة كمية مستخدمة لتطوير تفاقم أداة مرض الرئة المزمن (EXACT)، أداة نتيجة المريض المسجل الجديد (PRO) لتحديد التردد، الشدة وفترة التفاقم لمرض إنسداد الرئة المزمن. تم ذكر الأداة وتطويرها عن طريق Leidy et al in International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, vol. 13, no. 8, 2010, pages 965-975. The tool and its validation are described by Leidy et al in Am. J. Respir. Crit. Care Med. vol. 183, 2011, pages 323-329, by Celli and Vestbo in Am. J. Respir. Crit. Care Med. vol. 183, 2011, pages 287-291, and by Jones et al in Chest vol. 139, no.6, 2011, pages 1388-1394.
- [17] "p38α" كما هو مستخدم هنا يشير إلى الإنزيم المذكور في Han et al. (1995) Biochim. Biophys. Acta 1265(2-3):224-7.
- [18] "p38β" كما هو مستخدم هنا يشير إلى الإنزيم المذكور في in Jiang et al. (1996) J. Biol. Chem. 271 (30):17920-6.
- [19] من خلال هذا النموذج وفي عناصر الحماية التي تليها، مالم يُكر عكس ذلك، كلمة "يتضمن"، أو مشتقاتها مثل "تتضمن" أو "التضمن"، تشير إلى إحتواء العامل أو الخطوة أو مجموعة من العوامل أو الخطوات المذكورة ولا يجب أن تستبعد أي عامل أو خطوة أو مجموعة من العوامل أو الخطوات المذكورة.
- [20] تم إدراج المحتوى الداخلي لكل براءة إختراع أمريكية وطلب براءة إختراع عالمية المذكورة في هذا الإختراع هنا بالمرجع لكل الأغراض.

### الوصف التفصيلي للإختراع

- [21] يهتم الإختراع الحالي باستخدام جديد لـ 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق مقبول صيدلانيا منه، أي في علاج التفاقم الحاد لمرض إنسداد الرئة المزمن.
- [22] يمكن التعبير عن ذلك كـ: (أ) استخدام 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق مقبول صيدلانيا منه في صناعة دواء لعلاج التفاقم الحاد لمرض إنسداد الرئة المزمن؛ (ب) 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق مقبول صيدلانيا منه للاستخدام في علاج التفاقم الحاد لمرض إنسداد الرئة المزمن؛ أو (ج) طريقة لعلاج التفاقم الحاد لمرض إنسداد الرئة المزمن والذي يتضمن إعطاء الفرد الذي في حاجة إلى ذلك كمية مؤثرة من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق مقبول صيدلانيا.
- [23] 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد
- هنا "المكب أ" لديه التكب الكمائ. التالي:



[24] WO 2005/009973 تتضمن المركبات المعتمدة على البيرازول والإيميدازول المختلفة أو مشتق مقبول صيدلانيا منه والذي لديه نشاط مثبط للسيتوكين. هذه المركبات تتضمن 3-[5-أمينو-4-8-

5 سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد.

[25] WO 2005/009973 تتضمن المركبات المعتمدة على البيرازول والإيميدازول أو مشتقات منها

مقبولة صيدلانيا والتي يمكن أن تُستخدم في علاج الحالات المرتبطة بكينازات  $\beta$  و  $p38\alpha$  ولعلاج الحالات المرتبطة لكيناز P38 والتي تتضمن إلتهاب البنكرياس (الحاد أو المزمن)، الربو، الحساسية، متلازمة الألم التنفسي الناضج، مرض الانسداد الرئوي المزمن، التهاب كبيبات الكلى، والتهاب

10 المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية، تصلب الجلد، التهاب الدرقية المزمن، مرض Grave، التهاب

المعدة ذاتي المناعة، مرض السكري، فقر الدم الانحلالي ذاتي المناعة، قلة الخلايا المتعادلة ذاتية المناعة، وقلة الصفائح، التهاب الجلد التأتبي، والتهاب الكبد المزمن النشط، الوهن العضلي الوبيل، والتصلب المتعدد، أمراض التهاب الأمعاء والتهاب القولون التقرحي، ومرض كرون والصدفية، مرض الطعم مقابل المريض المضيف، رد فعل للالتهابات الناجمة عن الالتهاب الداخلي، والسل،

15 وتصلب الشرايين، ضمور العضلات، دنف، التهاب المفاصل الصدفي، ومتلازمة رايتز، والنقرس،

والتهاب المفاصل المؤلمة والتهاب المفاصل الحصبة الألمانية، داء التهاب الغشاء المفصلي الحاد، مرض خلايا  $\beta$  البنكرياسية والأمراض التي تتميز بترشيح عالي للخلايا المتعادلة؛ الفقار الروماتويدي،

والتهاب المفاصل النقرسي والتهاب المفاصل ظروف أخرى، الملاريا الدماغية، مرض التهاب مزمن الرئوي، السحار الرملي، السركويدية الرئوية، مرض ارتشاف العظام، رفض طعم خيفي والحمى و

20 الام العضلات بسبب الإصابة، الدنف الثانوية للإصابة، تكون النشوانية، تكون الندبة في الأنسجة،

والتهاب القولون التقرحي، ارتفاع الحرارة والأنفلونزا، وهشاشة العظام، هشاشة العظام ومتعددة

اضطراب العظام المايلوما ذات الصلة، الحاد سرطان الدم النقوي المزمن، سرطان الدم النقوي،

سرطان الجلد المنتشر، ساركوما كابوزي، المايلوما المتعددة، الإلتان، الصرف الصحي صدمة، وداء

الشيغيلات؛ مرض الزهايمر، ومرض باركنسون، فقر الدم الدماغية أو مرض الاعصاب الناجمة عن

- الدموية الطفلي؛ الأمراض الفيروسية بما في ذلك العدوى التهاب الكبد الحاد (بما في ذلك التهاب الكبد A، B و C)، HIV، و التهاب الشبكية CMV، AIDS, SARS, ARC، أو الخبيث، والهريس، السكتة الدماغية، ونقص تروية عضلة القلب، نقص تروية القلب في هجمات السكتة الدماغية، نقص ورود الأكسجين لعضو، تضخم الأوعية الدموية، والقلب والكلى إصابة إعادة إشباع الخلايا، تخثر الدم، وتضخم القلب، تجمع الصفائح الدموية الناجمة عن ثرومبين، التسمم الداخلي و/ أو متلازمة الصدمة السامة، والظروف المرتبطة بإنزيم تخليق البروستاجلاندين بيروكسيد-2.
- [26] مرض إنسداد الرئة المزمن (COPD) والتفاقم الحاد لمرض إنسداد الرئة المزمن (AECOPD) عبارة عن إشارات محددة أو على الأقل مرض محدد والذي يحتاج إلى علاج مختلف.
- [27] COPD عبارة عن مرض وقائي وعلاجي والذي يتميز بحد تدفق الهواء المستمر والذي يكون عادة متقدم ومرتبطة بإستجابة إلتهابية مزمنة مُحسنة في ممرات الهواء والرئة لجزيئات ضارة من الغازات، COPD يؤثر على 80 مليون إنسان حول العالم. حالياً يمثل هذا المرض رابع سبب للموت المشهور في العالم ومن المتوقع أن يصبح ثالث سبب للموت الأكثر حدوثاً في العالم في عام 2030. الأعراض المميزة الخاصة بالمرض تتضمن الزملة، الكحة المزمنة وإنتاج البلغم المزمن. من هذا الزملة يكون عادة سائداً وعرض الضيق. خاصية الباثوفسيولوجية الأساسية من COPD عبارة حد لتفاقم تدفق الهواء وحبس الهواء، والذي يتميز بفرط الإرتشاح في الرئة وفرط الإرتشاح في الرئة الديناميكي خلال التهوية الزائدة. هذا الفرط في الترشيح في الرئة يشارك في قصر التنفس والحد من النشاط الناتج خلال مرض الإسطبل. بتقدم المرض، يزيد شدة قصر التنفس والأعراض الأخرى وتقل كفاءة الحياة للمريض.
- [28] علاج COPD في مرض الإسطبل المزمن يتضمن نموجيا إعطاء المريض موسع للشعب الهوائية طويل المفعول، على سبيل المثال ناهض- $\beta$  طويل المفعول (LABA) أو مناهضات عضلية طويل المفعول (LAMA) بمفرده أو بالدمج مع الكورتيكوستيرويد (ICS). يتم صياغة هذه المركبات لإعطاء الرئة أربع مرات في اليوم باستخدام واحد أو أكثر من أجهزة الإستنشاق. هذا العلاج يتضمن تقديم علاج الإستمرار، القضاء على الأعراض والمساعدة في الحد من التفاقم الحاد.
- [29] المرضى اللذين يعانون من COPD، وبشكل خاص COPD الحاد، يمكن أن يصل إلى التفاقم الحاد للتوضيح التفاقم المفاجئ والشديد لحالتهم والتي تتطلب الإستشفاء لإرجاع المريض لحالة الحظيرة. الأطباء نموجيا يعالج إختبار التفاقم الحاد بإستيرويدات فموية (على سبيل المثال البريديمزون) و/أو المضادات الحيوية و/أو الأكسجين ولكن بفائدة إكلينيكية، وخاصة للإستيرويدات الفموية، يكون عند أفضل حافة. في متوسط المريض سوف يحتاج لقضاء 8.4 يوم في المستشفى للتغلب على حالة مرض الحظيرة السابق، على الرغم من أن هذا يختلف من بلد لبلد نتيجة الفرق في

المجال الإكلينيكي وتكلفة الإستشفاء. أحيانا لا يكتمل الإستشفاء. وتم إثبات أن بعض من التفاقم الحاد قاتل.

- [30] تم إكتشاف أن علاج المريض COPD والذي يكون لديه خبرة في التفاقم الحاد بجرعة مفردة من المركب A يسرع زمن الإستشفاء. وهذا يقلل الزمن المنقضي ومن ثم يقلل الضغط للمريض ويقلل تكلفة الإستشفاء للمريض، الضامن، نظام الصحة القومي وغيره. بالإضافة إلى، هذا العلاج يمكن أن يقلل من فشل العلاج، يزيد الرجوع للخط الأساسي، يقلل أو يتخلص بقوة من العلاج الإسترويدي وربما يؤخر من حدوث التفاقم الحاد التالي. ومن ثم هذا العلاج يُمثل نوع جديد ومبتكر من العلاج والذي يكون تعديل للمرض، وعلى الأقل مصطلح قصير، ومن ثم يقدم فوائد ظاهرية أعلى من علاجات الإستمرار ويُظهر علاجات آمنة.
- [31] يمكن تحضير المركب A عن طريق العمليات المذكورة في WO 2005/009973، يتم إدراج المحتوى هنا بالمرجع. وبشكل أخص، يمكن تحضير المركب A عن طريق العملية المذكورة في مثال 52 أو مثال 161 من WO 2005/009973.
- [32] يتم إعتبار كل المصاوغات الفراغية الخاصة بالمركب A، إما في المزيج الدوائي أو بشكل نقي فعليا. المركب A كما هو مستخدم هنا يحتضن كل المصاوغات الفراغية وخالئتهم. يتم الآخذ في الإعتبار الأشكال الراسيمية والأيزوميرات البصرية المعزولة والتي لديها نشاط محدد، يمكن تحديد الأشكال الراسيمية عن طريق الطرق الفيزيائية، مثل، على سبيل المثال، البلمرة الجزئية، فصل أو بلمرة مشتقات المصاوغات الفراغية أو الفصل عن طريق كروماتوجرافيا العمودج الكيميري أو بلمرة مشتقات المصاوغات الفراغية أو الفصل عن طريق كروماتوجرافيا العمود الكيميري. يمكن الحصول على الأيزوميرات البصرية المفردة من الراسيمات من الطرق التقليدية، مثل، على سبيل المثال، صيغة الملح بحمض نشط بصريا ثم البلمرة. يمكن أن يكون المركب A عبارة عن صيغة مساعدة للدواء. أي مركب والذي سوف يتم تحويله في الأحياء لتقديم عامل نشط حيويًا وهو عبارة عن دواء مساعد. الأشكال المختلفة من الأدوية المساعدة معروفة في الفن.
- [33] المشتقات المقبولة صيدلانيا الخاصة بالمركب A تتضمن الأملاح، الإسترات، إيثيرات الإينول، إيسترات الإينول، أسيئات، الكيتالات، إسترات الأورثو، شبه الأسيئات، شبه الكيتالات، الأحماض، القلويات، المذيبات، الهيدرات أو الأدوية المساعدة منه. يتم تحضير تلك المشتقات بسهولة عن طريق الشخص الماهر في الفن باستخدام الطرق المعروفة في الفن لتلك المشتقات. يمكن إعطاء المركبات المنجة للحيوانات أو الإنسان دون التأثيرات السامة وهو إما نشط صيدلانيا أو عبارة عن أدوية مساعدة. الأملاح المقبولة صيدلانيا تتضمن، ولا تقتصر على، أملاح الأمين، مثل ولا تقتصر على N,N-ثنائي بنزلي إيثيلين ثنائي الأمين، كلوروبروكان، كولين، أمونيا، ثنائي إيثانول أمين



- فينيثيل أمين، I-بارا-كلورو بنزيل-2-بيروليدين-1-يل ميثيل-بنزيميدازول، ثنائي إيثيل أمين والألكيل أمينات الأخرى، البييرازين وثلاثي(هيدروكسي ميثيل) أمينو ميثان؛ أملاح المعدن القلوي، مثل ولا يقتصر على الليثيوم، البوتاسيوم والصوديوم؛ أملاح المعدن الترابي القلوي، مثل ولا يقتصر على الباريوم، الكالسيوم والماغنسيوم؛ أملاح نقل المعدن، مثل ولا يقتصر على الزنك؛ وأملاح المعدن الأخرى، مثل ولا يقتصر على الصوديوم هيدروجين فوسفات وثنائي الصوديوم فوسفات؛ وأيضا 5 يتضمن، ولا يقتصر على، النيترات، البورات، ميثان سلفونات، بنزين سلفونات، طولوين سلفونات، أملاح من الأحماض المعدنية، مثل ولا تقتصر على الهيدروكلوريدات، الهيدروبروميدات، الهيدروأبيونات والكبريتات؛ وأملاح الأحماض العضوية، مثل ولا يقتصر على الأسيتات، ثلاثي فلورو أسيتات، أوكسالات، بنزوات، سالييلات، ماليات، لاكتات، مالات، طرطرات، سترات، أسكورات، سكسينات، بيوتيرات، فاليرات وفيوميرات. بالإضافة إلى، يمكن تكوين ايونات هجينة zwitterions ("الأملاح الداخلية"). في نماذج معينة، الأشكال الملحية تحسن معدل ذوبان المركبات والإتاحة الفموية. الإسترات المقبولة صيدلانيا، تتضمن، ولا تقتصر على، الألكيل، الألكينيل، الألكانيل، الأريل، الأريل الغيرمتجانس، آرالكيل، آرالكيل غيرمتجانس، ألكيل حلقي وإسترات السيكليل الغيرمتجانس من المجموعات الحمضية، تتضمن، ولا تقتصر على، الأحماض الكربوكسيلية، الأحماض الفسفورية، الأحماض الفوسفونية، أحماض السلفونيك، أحماض السلفينيك والأحماض البورونية. إيثرات الإينول المقبولة صيدلانيا تتضمن، ولا تقتصر على، مشتقات الصيغة  $C=C(OR)$  حيث R عبارة عن الهيدروجين، الألكيل، الألكينيل، الألكانيل، الأريل، الأريل الغيرمتجانس، آرالكيل، آرالكيل غيرمتجانس، ألكيل حلقي أو سيكليل غيرمتجانس. إسترات إينول المقبولة صيدلانيا تتضمن، ولا تقتصر على، مشتقات الصيغة  $C=C(OC(O)R)$  حيث R عبارة عن الهيدروجين، الألكيل، الألكينيل، الألكانيل، الأريل، الأريل الغيرمتجانس، آرالكيل، آرالكيل غيرمتجانس، ألكيل حلقي أو سيكليل غيرمتجانس. المذيبات والهيدرات المقبولة صيدلانيا عبارة عن معقدات من المركب بواحد أو أكثر من المذيبات أو جزيئات الماء، أو 1 إلى حوالي 100، أو 1 إلى حوالي 10، أو واحد إلى حوالي 2، 3 أو 4، المذيب أو جزيئات الماء.

- [34] يمكن صياغة المركب A ليتم إعطائه بأي طريقة مناسبة، على سبيل المثال فمويا، على سبيل المثال على شكل قرص أو كبسولة؛ بالحقن، على سبيل المثال في الوريد، موضعيا على الجلد، على سبيل المثال في علاج الصدفية؛ في الأنف، على سبيل المثال في علاج حمى الدريس، أو عن طريق الإستنشاق. يمكن تحضير هذه التركيبات باستخدام المخففات أو السواغات التقليدية والتقنيات المعروفة في الفن. ومن ثم أشكال الجرعة الفموية يمكن أن تتضمن أقراص وكبسولات. يمكن أن تكون التركيبات الخاصة بالإعطاء الموضعي على شكل كريمات، مراهم، جيل أو أنظمة التوصيل غير

الجلد، على سبيل المثال البقع. التركيبات الخاصة بالإستنشاق يمكن أن يتضمن الصيغ الهوائية أو الرذاذات الأخرى أو صيغ البودرة الجافة.

[35] في نماذج معينة مفضلة من الإختراع يتم تقديم تركيب صيدلي للإعطاء الفموي الذي يتضمن 3- [5]-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.

[36] سوف تختلف الجرعات المستخدمة في الإختراع اعتمادا على، على سبيل المثال، على طريقة الإعطاء. في نماذج معينة مفضلة من الإختراع يتم تقديم التركيب الصيدلي للإعطاء الفموي الذي يتضمن 50 إلى 100 مجم، على سبيل المثال 60 إلى 90 مجم، ويتضمن 75 مجم من 3-[5]-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.

[37] تم إيضاح الخصائص والنماذج الإضافية في جزء في الوصف الذي يلي، وفي جزء سوف يصبح ظاهر للشخص الماهر في الفن عند فحص التجسيد أو يمكن تعلمه عن طريق تطبيق الإختراع. [38] يتم توضيح هذا الإختراع بالأمثلة التالية والتي لا يجب الإقتصار عليها.

## الأمثلة

### مثال 1

دراسة متعددة المراكز إستكشافية، عشوائية، مزدوجة، متحكممة العلاج البديل للوصول إلى فاعلية، أمان والقدرة على المقاومة لجرعة 75 مجم مفردة من 3-[5]-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد للإعطاء فمويا للمرضى اللذين لديهم تفاقم حاد من COPD

[39] تم توجيه فاعلية، أمان والقدرة على المقاومة لجرعة مفردة 75 مجم من 3-[5]-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد (المركب A) الذي يتم إعطاءه فمويا للمرضى اللذين لديهم تفاقم حاد من COPD.

[40] أهداف الدراسة كالتالي:

الهدف الأول: الوصول إلى فاعلية الجرعة المفردة 75 مجم من المركب A في مرضى COPD الذي لديهم تفاقم كما هو مقاس بواسطة التحسن في FEV<sub>1</sub>، خلال أول 5 أيام من العلاج نسبة للعلاج البديل. الهدف الثاني: الأمان والمقاومة، أبلغ المريض عن النتيجة وزمن التفاقم التالي.

[41] تصميم الدراسة:

تم توزيع 90 مريض بشكل عشوائي 1:1:1 على ثلاث مجموعات علاجية.

العلاج A (ن = 15)

= الجرعة المفردة 75 مجم من المركب A في اليوم 1 + العلاج البديل بريدينسون  $\times 10$  أيام

5

العلاج B (ن = 15)

= الجرعة المفردة من المركب A العلاج البديل في اليوم 1 + العلاج البديل بريدينسون  $\times 10$  أيام

العلاج C (ن = 15)

= الجرعة المفردة من المركب A العلاج البديل في اليوم 1 + 40 مجم من بريدينزون العلاج البديل

الغموي  $\times 10$  أيام

10

كل المجموعات العلاجية

= دوکسي سيكلين 100 مجم جرعة  $\times 10$  أيام أو المضادات الحيوية الغيرماكروليدية بإرشادات

المضاد الحيوي الموضعي.

الزيارات في اليوم 3، 5 و 14 والزيارات التالية 30 و 90 يوم. زيارة نهاية الدراسة عند 6 شهور.

التحليل الأول المتضمن 45 مريض في اليوم 5.

15

البيانات المقدمة تتضمن 91 مريض عشوائي بـ 30 يوم تالي.

[42] خاصية الإحتواء لأعضاء الدراسة كانوا:

• الذكور/الإناث  $\leq 40$  إلى  $\geq 80$  عام

• مراحل GOLD 2 إلى 4

20

• تاريخ التدخين على الأقل 10 سنسن

• الفاحص حدد تفاقم COPD

[43] خصائص الإستبعاد لأعضاء الدراية كانوا

• دم الشريان الأيسر الهيدروجيني  $> 7.26$  عشوائيا

25

• تاريخ أو وجود قصور في القلب في الجانب الأيسر الغيرمتحكم إكلينيكي

• الدليل الإكلينيكي أو الإشعاعي للإنتهاب الرئوي

• الأوكسجين طويل المفعول  $< 15$  ساعة في اليوم

• تاريخ عدم إنتظام ECG الظاهر إكلينيكي

• تاريخ أو وجود الفشل الكلوي

[44] نهايات مفتاح الفاعلية:

- FEV؛ تحسينات من خط الأساس عند اليوم 5
- إحرار BORG
- EXACT PRO:
- 5 • الإستشفاء المحدد كإختزال في إحرار EXACT  $\leq 9$  نقط ضد الحد الأقصى الملاحظ للإحرار (MOV): أعلى إحرار EXACT باستخدام متوسط 3 أيام) خلال 14 يوم من الإحداث التالي.
- زمن الإستشفاء
- الشدة
- 10 - الحد الأعلى في الشدة - أعلى إحرار خلال 30 يوم
- الشدة الكلية - المساحة تحت المنحنى من الحدوث (للتوضيح اليوم 1) للإستشفاء /اليوم 30 والذي يأتي أولاً اعتماداً على الإحرار الكلي بالضبط.
- فترة التقاقم (أيام من الحدوث للإستشفاء/اليوم 30)
- تردد المرضى اللذين تم إستشفائهم في اليوم 30
- 15 • فشل العلاج:
- المرضى اللذين تم معالجتهم بالكورتيكوستيرويدات الفموية، اللذين جاءوا إلى المستشفى بأعراض متعلقة بـ COPD، المغيرة في العلاج بالمضاد الحيوي الذي يتعلق بـ COPD، أو في حالة رأي الطبيب بالحاجة إلى علاج المزيد من التقاقم.

[45] التعريفات:

- 20 تم استخدام خط الأساس يكون عبارة عن حالة ثابتة ويتم إعداده كل 4 أسابيع وعلى الأمل 7 أيام في الأسبوع 4 لإعداد قيمة خط الأساس
- يتم تحديد حدوث الحدث إما بزيادة إحرار EXACT  $\leq 12$  نقطة أعلى متوسط خط الأساس لمدة يومين متتاليين، مع اليوم 1 من اليومين الذي يعمل كاليوم 1 (حدوث الحدث) أو زيادة  $\leq 9$  نقط أعلى متوسط خط الأساس لمدة 3 أيام متتالية، مع اليوم 1 من الثلاث أيام يعمل كيوم 1 (حدوث) من الحدث.
- 25 حدد الإستشفاء كتحسن أو تقليل من إحرار EXACT من 9 نقط على الأقل من قيمة الحد الأقصى الملحوظ خلال 14 يوم من الحدث والذي تم دعمه لمدة 7 أيام باستخدام متوسط 3 أيام.
- يتم تحديد فترة الحدث عن طريق: حدوث، متوسط ثلاث أيام، الحد الأقصى لقيمة الملحوظ، عتبة

يتم استخدام متوسط ثلاث أيام لحساب اليوم إلى إختلاف اليوم في إحرازات EXACT والتي يمكن أن تحدث خلال التقاقم ( تبدأ في اليوم 1 من حدوث وإنتهاء اليوم 1 من الشفاء).

[46] تم تلخيص نتائج الدراسة في الجدول التالية

## جدول 1

## وضع المريض

الكلية n(%) (N = 91)	Prednisone n(%) (N = 30)	العلاج البديل n(%) (N = 30)	المركب A n(%) (N = 31)	الترتيب/سبب عدم التكلمة
91 (100)	30 (100)	30 (100)	31 (100)	عشوائي
69 (75.8)	21 (70.0)	24 (80.0)	24 (77.4)	مستمر
4 (4.4)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	لم يستمر
0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	الآثار الجانبية
1 (1.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	سحب الفرد مقبول
1 (1.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	فقد المتابعة
2 (2.2)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	الوفاء

[47] هذه النتائج توضح المرضى الذين تم معالجتهم بالمركب A هي غير شبيهة بتلك التي تخص العلاج البديل أو البريدنسون (إستيرويد فموي) لعدم إستمرار المشاركة في الدراسة.

5

## جدول 2

## خصائص خط الأساس والديموغرافيات

الكلية (N = 91)	Prednisone (N = 30)	العلاج البديل (N = 30)	المركب A (N = 31)	الديموغرافية
61.3 (7.85)	63.1 (7.98)	60.7 (6.82)	60.2 (8.58)	متوسط العمر (بالسنين) (SD)
91 (100)	30 (100)	30 (100)	31 (100)	الجنس القوقازي n(%)
العرق السائد				
2 (2.2)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	Hispanic/Latino n(%)
2 (2.2)	29 (96.7)	30 (100)	30 (96.8)	Other n(%)
الجنس				
69 (75.8)	26 (86.7)	20 (66.7)	23 (74.2)	ذكر n(%)
69 (75.8)	4 (13.3)	10 (33.3)	8 (25.8)	أنثى n(%)
خط الأساس				
1.308 (0.5885) 0.45	1.186 (0.4817) 0.41	1.402 (0.7084) 0.51	1.336 (0.5511) 0.41	FEV <sub>1</sub> (L) متوسط* (SD) CV
2.565 (0.8198)	2.579 (0.7247)	2.609 (0.9322)	2.507 (0.8184)	FVC (L) متوسط (SD)

[48] هذه النتائج توضح أنه لا يوجد إختلافات في الديموجرافي بين المجموعات (مجموعة بيردنيسون FEV<sub>1</sub>، p < 0.05. المركب A والمجموعات البديلة).

### جدول 3

#### الفاعلية المقاسة بواسطة FEV<sub>1</sub>

5

مقارنة	اليوم 3			اليوم 5		
	الفرق	95% CI	P-قيمة	الفرق	95% CI	P-قيمة
المركب A العلاج البديل	119.59	(11.13, 228.04)	0.016	46.56	(-58.88, 152.00)	0.191
المركب A prednisone	102.28	(-6.67, 211.22)	0.033	109.15	(3.23, 215.07)	0.022

في اليوم 5: لا يوجد تحسن إحصائى ملحوظ من خط الأساس في FEV<sub>1</sub> للمركب A العلاج البديل (p = 0.19)، تحسن 46 مل؛ prednisone (p = 0.02) على الرغم من فشل التحكم الموجب كـ prednisone أسوء من العلاج البديل عند اليوم 3: دلالة وصلت بين المركب A والعلاج البديل (p = 0.016) و prednisone (p = 0.03)

10

[49] هذه النتيجة أظهرت أن المرضى اللذين تم معالجتهم بالمركب A أظهر تحسن ملحوظ في FEV<sub>1</sub>؛ مقابل العلاج البديل و prednisone في اليوم 3.  
[50] FEV<sub>1</sub>؛ نموذج التغير من خط الأساس المحلل بواسطة ANCOVA (تحليل الإختلاف) للقياسات المتكررة. المحدد بين إنحراف المريض النموذجي ~ 200 مل.

15

[51] 30% من المرضى اللذين تم معالجتهم بالمركب A إستجابوا بـ < 100 مل تحسن في اليوم 3.27% من المرضى اللذين تم معالجتهم بالعلاج البديل إستجابوا بـ < 100 مل تحسن في اليوم 8.

## جدول 4

فاعلية مقاسة عن طريق AUC (اليوم 2-14) في إحرازات Borg CR 10 (المضبوط في اليوم 1)

الفرق				LS متوسط	العلاج
P-قيمة	95% CI	LS متوسط	المقارنة		
0.1401	-0.65 ~ 0.19	-0.23	المركب A -العلاج البديل	3.25	المركب A (N=31)
0.7378	-0.28 ~ 0.54	0.13	Prednisone -العلاج البديل	3.61	Prednisone (N=30)
0.0418	-0.77 ~ 0.05	-0.36	المركب A - prednisone	3.48	العلاج البديل (N=30)

[52] هذه النتائج توضح أن المرضى تلقوا العلاج بالمركب A تكون على متوسط أقل تنفس خلال 14

5

يوم عن المرضى اللذين تسلموا العلاج بـ prednisone

[53] LS عبارة عن إختصار لمربعات أقل.

[54] تم تحديد نهاية التركيب الفاشل في العلاج كإعادة العلاج مع المضادات الحيوية، الإستيرويدات

القموية، الموت، الإستشفاء، أو العلاج من وجهة نظر الفاحص غير التفاعم. فشسل العلاج لكل علاج

كان كالتالي:

10

• المركب A = 0 مريض

• العلاج البديل (نموذج العناية + المضاد الحيوي بمفرده) = 5 مريض

• Prednisone = 5 مريض

[55] تم تلخيص نتائج الأمان في الجدول التالي:

15



## جدول 5

## الآثار الجانبية الأكثر شهرة بالمصطلح المفضل

Prednisone (N = 30) n(%)	العلاج البديل (N = 30) n(%)	المركب A (N = 31) n(%)	عدد الأفراد بـ AE المصطلح المفضل
12 (40.0)	12 (40.0)	8 (25.8)	Any AE
5 (16.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	COPD
3 (10.0)	3 (10.0)	1 (3.2)	آلم بالرأس
2 (6.7)	3 (10.0)	0 (0.0)	غثيان
0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.2)	إسهال
0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	دوخة
1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.2)	دوار
1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.2)	إلتهاب بالأنف والبلعوم
1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.2)	دم خفي
1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	ألم بالبطن

[56] هذه النتائج توضح أن المركب A الذي تم إعطائه كجرعة مفردة كان آمن ومقاوم بشكل عالي.

5

لم يتم ملاحظة آثار جانبية COPD مع المركب A.

[57] لم يتم حساب الإستشفاء الأولي لتفاقم COPD عند خط الأساس كأثار جانبية خطيرة (SAE). تم تسجيل إقرار التتابع فقط. جدول 5 يوضح الآثار الجانبية فقط والتي تم ملاحظتها بفردين على الأقل في الدراسة. لم يتم ملاحظة أي طفح. لم يتم ملاحظة أي حدث غير طبيعي أو عدم توازن بين مجموعات العلاج.

10

[58] النماذج والخصائص المختلفة الخاصة بالإختراع الحالي، المشار إليها كمقاطع فردية أعلاه تطبق، حسب الملائمة، للمقاطع الأخرى، بعد إجراء التعديلات اللازمة. ومن ثم يمكن دمج الخصائص المحددة في أحد المقاطع، كما هو مناسب.

[59] سيدرك هؤلاء المدربون في المجال ، أو سيكونوا قادرين على استنباط التجارب الروتينية ، المكافئات العديدة للنماذج المعينة للإختراع الموصوفة هنا. يقصد من تلك المكافئات أن تكون متضمنة بعناصر الحماية التالية.

15

عناصر الحماية

1. 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا للاستخدام في علاج التفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.
2. جرعة مفردة من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا للاستخدام في علاج التفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.
3. استخدام 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا في صناعة علاج للتفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.
4. استخدام جرعة مفردة من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا في صناعة علاج للتفاقم الحاد للأمراض إنسداد الرئة المزمن.
5. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية 2 حيث يتم إعطاء جرعة مفردة من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.
6. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية رقم 2 حيث الجرعة المفردة تتضمن 60 إلى 90 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.
7. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية رقم 2 حيث الجرعة المفردة تتضمن 75 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.
8. الاستخدام وفقا لعنصر الحماية رقم 2 حيث الجرعة المفردة تتضمن 75 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد في شكله الحر.

15

20

25

9. تركيب صيدلي للإعطاء الفموي الذي يتضمن 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.

10. الطريقة وفقا لعنصر الحماية رقم 9 والتي تتضمن 50 إلى 100 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا. 5

11. التركيب الصيدلي وفقا لعنصر الحماية رقم 10 والذي يتضمن 60 إلى 90 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.

10

12. التركيب الصيدلي وفقا لعنصر الحماية رقم 11 والذي يتضمن 75 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد أو مشتق منه مقبول صيدلانيا.

13. التركيب الصيدلي وفقا لعنصر الحماية رقم 12 والذي يتضمن 75 مجم من 3-[5-أمينو-4-(8-سيانوبنزويل)-بيرازول-1-يل]-N-بروبيل حلقي-4-ميثيل بنزاميد في شكله الحر. 15

14. التركيب الصيدلي وفقا لعنصر الحماية رقم 9 على شكل قرص.

15. التركيب الصيدلي وفقا لعنصر الحماية رقم 8 على شكل قرص.

20

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

**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)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 37455	Date de dépôt : 19/03/2013 Date d'entrée en phase nationale : 24/10/2014
Déposant : NOVARTIS AG	Date de priorité: 20/03/2012
Intitulé de l'invention : UTILISATION D'UN DÉRIVÉ DE PYRAZOLE DANS LE TRAITEMENT D'EXACERBATIONS AIGUES D'UNE MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE	
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 cités par l'examinateur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examinateur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 25/05/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
1 - 15
- Revendications  
15

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB: A61K31/415, A61P11/00.

CPC: A61K31/415.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, Orbit**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2005009973; TRIAD THERAPEUTICS INC [US]; 03/02/2005.	1 - 4, 9, 11-15
A	WO2007096151; NOVARTIS AG [CH]; 01/11/2007.	1 - 4, 9, 11-15
A	HAIFENG W et al; EFFECT OF SEQUENTIAL TREATMENT WITH SYNDROME DIFFERENTIATION ON ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND "AECOPD RISK-WINDOW": STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL; 20/04/2012	1 - 4, 9, 11-15

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 4 : Remarques de clarté*

Les revendications 3 et 4 (type suisse) devraient être reformulées dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

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

Nouveauté (N)	Revendications 1 – 4, 9, 11-15 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 – 4, 9, 11-15 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 – 4, 9, 11-15 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2005009973

D2 : WO2007096151

D3 : EFFECT OF SEQUENTIAL TREATMENT WITH SYNDROME DIFFERENTIATION ON ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND "AECOPD RISK-WINDOW": STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.

**1. Nouveauté (N) :**

Le document D1 a pour objet l'utilisation du composé de la revendication 1 comme inhibiteurs de la kinase p38, pour une utilisation dans le traitement de la BPCO. D2 divulgue l'utilisation du même composé pour traiter l'hypertension pulmonaire.

Aucun des documents de l'art antérieur ne décrit l'utilisation des composés de la revendication 1 dans le traitement des exacerbations aiguës de la BPCO.

Par conséquent l'objet des revendications 1 – 4, 9, 11-15 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1 – 4, 9, 11-15 décrit l'utilisation du composé de la revendication 1, pour une utilisation dans le traitement de la BPCO.

L'objet des revendications 1 – 4, 9, 11-15 diffère de D1 en ce que les composés sont utilisés dans le traitement des exacerbations aiguës de la BPCO au lieu de la BPCO.

Le problème technique que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un traitement pour les exacerbations aiguës de la BPCO.

La solution semble non évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes:

Comme divulgué dans D3, ainsi que la description de la présente demande, il semble que l'EABPCO et la BPCO sont des différentes conditions pathologiques, qui sont généralement traitées séparément. Par conséquent, l'homme du métier n'aurait pas nécessairement utilisé un traitement de la BPCO pour traiter l'EABPCO, et D1 ne suggère pas une telle utilisation.

Des traitements connus de la EABPCO utilisent divers agents actifs, mais ne suggèrent pas l'utilisation de composé tel que revendiqué dans la présente demande, pas plus que l'utilisation d'un inhibiteurs de la kinase p38 (D3, tableau 1). Les exemples de la présente demande démontrent que le composé revendiqué est efficace dans le traitement d'EABPCO.

Par conséquent l'objet des revendications 1 - 4, 9, 11-15 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

### **3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

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

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

L'objet des revendications 5-8, 10 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifié et complété par la loi 23-13.