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 37693 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/137; A61J 3/07

(43) Date de publication :
31.01.2017

(21) N° Dépôt :
37693

(22) Date de Dépôt :
05.07.2013

(30) Données de Priorité :
11.07.2012 RU 2012129101

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/RU2013/000572 24.12.2014

(71) Demandeur(s) :
- **IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich, Moskovskoe shosse, 3DolgoprudnyjMoskow region, 141700 (RU)**
- **ALLA CHEM, LLC, 318 N. Carson Street, Suite 208NV, Carson City, 89701 (US)**

(72) Inventeur(s) :
IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich ; DEMIN, Alexandre Viktorovich

(74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AYANT UNE MEILLEURE PULVÉRULENCE, AGENT MÉDICAMENTEUX, PROCÉDÉ DE FABRICATION ET APPLICATION**

(57) Abrégé : L'invention se rapporte au domaine de la pharmaceutique et notamment des compositions pharmaceutiques solides comprenant du 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, une substance de glissement et une matière de charge ; l'invention concerne également des procédé de production de la composition pharmaceutique, des agents médicamenteux de suppression du système immunitaire et de traitement de la sclérose diffuse. Le 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol consiste en un immuno-modulateur qui entraîne une redistribution des lymphocytes du flux sanguin dans les tissus lymphatiques secondaires, entraînant ainsi une immunosuppression. L'invention assure une répartition uniforme du composant actif dans la composition solide, une grande stabilité et une meilleure pulvérulence de la composition pharmaceutique. Grâce à cette meilleure

pulvérulence, la composition de la présente invention peut être utilisée dans un équipement automatique.

WO/2014/011083 PCT/RU2013/000572

الوصف المختصر

يتعلق الاختراع بمجال المستحضرات الصيدلانية ، على وجه الخصوص ، إلى تركيب صيدلي صلب يحتوي 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا ، مثبت ، مادة تشحيم و مادة حشوة ، و بطريقة لتحضير التركيب الصيدلي ، و بادوية لتثبيط المناعة و لمعالجة التصلب المتعدد . يمثل 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول مغير مناعي الذي يسبب اعادة توزيع الخلايا الليمفاوية من مجرى الدم إلى الأنسجة اللمفاوية الثانوية التي تؤدي إلى تثبيط المناعة . و يطرح الاختراع توزيع موحد و متجانس للعامل الفعال في التركيب الصلب ، قابلية ثبات عالية و سيولة محسنة للتركيب الصيدلي الصلب . نظراً لسيولتها محسنة يمكن استخدام التراكيب المقترحة في الاختراع في المعدات الآلية .

تركيب صيدلي له سيوله محسنة ، عامل طبي ، وطريقة لإنتاجه واستخدامه

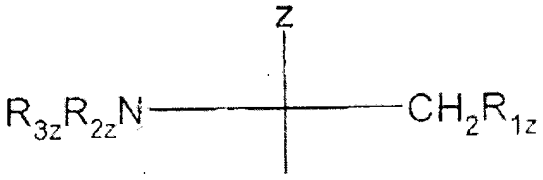
مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمجال الصيدلة ، و خاصة بتراكيب صيدلية صلبة تحتوى 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا ، مثبت ، مادة تشحيم و مادة حشوة ، و بطرق لتحضير التركيب الصيدلي ، و بأدوية لتثبيط المناعة و لمعالجة التصلب المتعدد .

خلفية الاختراع

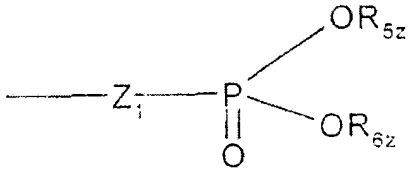
يطرح الاختراع الحالي توزيع متجانس للمكون الفعال في التركيب الصلب ، قابلية ثبات عالية و سيولة محسنة للتركيب الصيدلي الصلب . و نتيجة السيولة المحسنة التراكيب المقترحة في الاختراع يمكن استخدام في الأجهزة الأوتوماتيكية .

2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدليا ، على سبيل المثال ، هيدروكلوريد ، يمثل مغير مستقبلات SIP . سفينجوسين — 1 — فوسفات (يسمى فيما بعد SIP) هو ليبد لمصل الدم طبيعي . و حاليا هناك 8 مستقبلا SIP معروفة ، و هي من ليسوفوسفوليبيد edg1 الى edg8 [http://integrity.thomson-pharma.com] . و مغيرات او ناهضات SIP هي مشابهات سفينجوسين تماما مثل 2 ـ مبدل 2 — امينو — بروبان — 1 ، 3 — دايول او مشتقات 2 — امينو — بروبانول مثل مركب يحتوى مجموعة لها الصيغة العامة A ، [WO 2007/021166]



A

حيث **Z** تمثل H ، الكيل C_{1-6} ، الكينيل C_{2-6} ، الكاينيل C_{2-6} ، فنيل ، فنيل مبدل بمجموعة OH ، الكيل C_{1-6} ، ، مبدل مع 1 — 3 مبدلات مختارة من مجموعة مكونة من هالوجين ، سيكلو الكيل C_{3-8} ، فنيل ، فنيل مبدل مع OH او CH_2-R_{4z} ، حيث ان R_{4z} تكون OH ، اسيلوكسي او جزء له الصيغة **A1** ،



A1

تم تثبيت زمن الخلط عند (10 ± 1) دقيقة و معدل التقليب عند (10 ± 1) دورة / دقيقة . ثم ، الكمية المتبقية للاكتيولوز 4.9500 تم وضعها فى جهاز الخلط . و تم تثبيت زمن الخلط عند (15 ± 1) دقيقة و معدل التقليب عند (10 ± 1) دورة / دقيقة .
فى النهاية ، تم وضع 0.2074 كجم من PEG-6000 فى جهاز الخلط و تم تثبيت زمن الخلط عند (3 ± 1) دقيقة و معدل التقليب عند (10 ± 1) دورة / دقيقة .

المثال 2 . بالتشابه مع طريقة لتحضير تركيب صيدلى صلب الذى له سيولة محسنة الموصوفة فى المثال 1 ، حضرت التراكيب الصيدلية و فيها :
النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تتراوح من 0.01 الى 20 كتلة % ،
النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تتراوح من 0.5 الى 5 كتلة % ،
النسبة المئوية من اللاكتيولوز تتراوح من 75 الى 99.99 كتلة % ،
النسبة المئوية من اللاكتيولوز تتراوح من 90 الى 99.5 كتلة % .

المثال 3 . طريقة لتحضير دواء يحتوى تركيب صيدلى صلب الذى له سيولة محسنة . و الكتلة الناتجة الموصوفة فى المثال 1 المستخدمة للتكبسل فى ماكينة حشو الكبسولة بحركة عصا الانزلاق ، نوع Zanasi 25/40 E/F كما هو موضح فى التعليمات .
متوسط الكتلة للكبسولة المحشوة يكون (50 ± 1) مليجرام .

المثال 4 . قياس السيولة لدراسة خواص التراكيب الصيدلية الناتجة فى الامثلة 1 و 2 . و قياسات السيولة تمت فى جهاز اهتزاز VP-12A لتمييز المواد الغير لاصقة . و عينة من التركيب الصيدلى (30 جرام) تم تفريغها فى قمع عند صمام مغلق ، و ساعة توقيف تم تشغيلها . و فتح الصمام خلال 20 ثانية و زمن السيولة لكتلة الكبسولة تم قياسه . و زاوية الاستجابة تم قياسها ايضا .
حسبت السيولة بالمعادلة :

$$V_c = \frac{M}{t - 20}$$

حيث V_c هى قابلية السيولة ، جرام / الثانية ،
M — كتلة المادة ، جرام ،
t — زمن ، s .

الجدول 1 . بيانات تجريبية لقياسات السيولة .

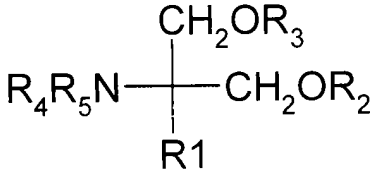
النسبة المئوية للتركيب طبقا للاختراع	السيولة ، جرام / الثانية	زاوية الاستجابة
2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد — 1.1 كتلة % ، لاكتيولوز — 94.9 كتلة % ، PVP — 2.1 كتلة % ، PEG-6000 — 1.9 كتلة % .	5.4 ± 0.3	34

حيث ان Z_1 تكون رابطة مباشرة او O ، و يفضل O ، و كل من R_{5z} و R_{6z} ، على حدة تكون H او الكيل C_{1-4} ، مبدل اختياريا مع 1 ، 2 او 3 ذرات هالوجين ،

R_{1z} تكون OH ، اسيلوكسى او جزء له الصيغة **A** ، و كل من R_{2z} و R_{3z} على حدة تكون H ، الكيل C_{1-4} او اسيل .

مغيرات مستقبل SIP هى مركبات التى تعمل كناهضات لواحد او اكثر من مستقبلات سفينجوسين — 1 — فوسفات ، مثلا من SIP1 الى SIP8 . و ربط الناهض بمستقبل SIP يمكن مثلا ان يسبب تحلل G - بروتين مثلوثى متجانس فى G_{α}-GTP و $G_{\beta\gamma}$-GTP ، و / او زيادة فسفتة (ادخال جزء فوسفات الى الجزئ) مستقبل مشغول بالناهض و تنشيط ممرات الاشارة الهابطة / الكينيزات .

و كما يتضح من عدة مراجع ، المغيرات المفضلة أكثر أو الناهضات لمستقبلات SIP هى مركبات التى لها الصيغة العامة **B** [EP 627406A1]



B

حيث ان :

R_1 تكون سلسة C_{12-22} مستقيمة او متفرعة التى يمكن ان تكون رابطة او ذرة مجانسة مختارة من رابطة مزدوجة ، رابطة ثلاثية ، O ، S ، NR_6 حيث ان R_6 تكون H ، الكيل C_{1-4} ، ارىل C_{1-4} الكيل ، اسيل الكوكسى كربونيل C_{1-4} و كربونيل ، و / او

التى يمكن ان يكون لها مبدل مثل الكوكسى C_{1-4} ، الكينيلوكسى C_{2-4} ، الكاينيلوكسى C_{2-4} ، ارىل — الكوكسى C_{1-4} ، اسيل ، الكيل C_{1-4} امينو ، الكيل C_{1-4} ثيو ، اسيل امينو ، (الكوكسى C_{1-4}) كربونيل ، (الكوكسى C_{1-4}) كربونيل امينو ، اسيلوكسى ، (الكوكسى C_{1-4}) كربامويل ، نيترو ، هالوجين ، امينو ، هيدروكسى ايمينو ، هيدروكسيل أو كربوكسى ، أو

R_1 تمثل

— فنيل الكيل ، حيث ان الالكيل يكون سلسلة كربون (C_{6-20}) مستقيمة او متفرعة ، او

— فنيل الكيل ، حيث ان الالكيل يكون سلسلة كربون (C_{1-30}) مستقيمة او متفرعة ، حيث ان الفنيل الكيل المذكور مبدل مع

— سلسلة كربون (C_{6-20}) مستقيمة او متفرعة ، مبدلا اختياريا بالهالوجين ،

— سلسلة الكوكسى (C_{6-20}) مستقيمة او متفرعة ، مبدلا اختياريا بالهالوجين ،

— الكينيلوكسى (C_{6-20}) مستقيمة او متفرعة ،

— فنيل — الكوكسى C_{1-14} ، هالوجين فنيل — الكوكسى C_{1-14} ، فنيل — الكوكسى C_{1-14} الكيل C_{1-14} ، فينوكسى — الكوكسى C_{1-4} او فينوكسى — الكيل C_{1-14} ،

— سيكلو الكيل مبدل بالكيل C_{6-20} ،

— هتيروارالكيل مبدل بالكيل C_{6-20} ،

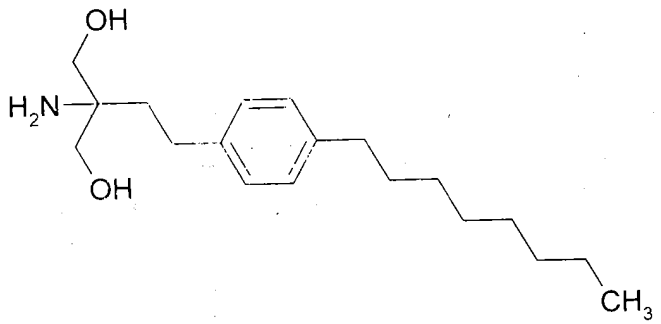
— الكيل C_{6-20} مختلف الحلقات أو الكيل حلقى متجانس مبدل بالكيل ، C_{2-20} ، و حيث ان جزء الالكيل يمكن ان يكون به :

— فى سلسلة الكربون رابطة أو ذرة متجانسة مختارة من رابطة مزدوجة ، رابطة ثلاثية ، O ، سلفينيل ، سلفونيل او NR_6 حيث ان R_6 تكون كما هى معرفة بعاليه ، و

— كمبدل الكوكسى C_{1-4} ، الكينيلوكسى C_{2-4} ، الكاينيلوكسى C_{2-4} ، اريل — الكوكسى C_{1-4} ، اسيل ، الكيل C_{1-4} امينو ، الكيل C_{1-4} ثيو ، اسيل امينو ، (الكوكسى C_{1-4}) كربونيل ، (الكوكسى C_{1-4}) كربونيل امينو ، اسيلوكسى ، (الكوكسى C_{1-4}) كربامويل ، نيترو ، هالوجين ، امينو ، هيدروكسى ايمينو ، هيدروكسيل او كربوكسى ، و

كل من R_2 ، R_3 ، R_4 و R_5 كل منها على حدة تكون H ، الكيل C_{1-4} او اسيل ، او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه .

على وجه الخصوص ، 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول له الصيغة I (فينجوليمود) فى صورة حرة او فى صورة ملح مقبول صيدليا مثل الهيدروكلوريد ، هو مغير مناعى الذى يسبب إعادة توزيع الخلايا الليمفاوية من مجرى الدم الى النسيج الليمفاوى الثانوى مما يؤدى الى تثبيط المناعة . و يستخدم على مدى واسع للوقاية من او معالجة رفض الأعضاء الجديدة أو الأنسجة المزروعة مثلا ، لعلاج متلقى القلب المزروع ، الرئتين ، القلب — الرئة ، الكبد ، الكلى ، البنكرياس ، الجلد او القرنية المزروعة ، و للوقاية من الامراض الفيروسية من الطعم للعائل ، مثل ما يحدث أحيانا بعد زراعة نخاع العظم ، و للوقاية و علاج أمراض المناعة الذاتية او حالات الالتهابات مثل التصلب المتعدد ، الروماتيزم (مثلا ، التهاب المفاصل الروماتزيمى) ، أمراض التهابات الامعاء ، مرض الكبد الوبائى و ما إلى ذلك ، للوقاية من و علاج التهاب عضلة القلب الفيروسى و الأمراض الفيروسية بما فيها مرض الكبد الوبائى و HIV (فيروس الايدز) [كما هو مذكور فى ، على سبيل المثال ، البراءة الأمريكية US 5604229 ، طلب البراءة الدولى WO 1997/024112 ، طلب البراءة الدولى WO 2001/001978 ، البراءة الأمريكية US 6004565 ، البراءة الأمريكية US 6274629 و البراءة اليابانية JP-14316985] .



1

و بالرغم من حقيقة ان 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول ، أولا فى صورة ملح ، يكون قابل للذوبان فى الماء ، مباشرة بعد تحضير محلول أو فى فترة تخزينه يتكون راسب بلورى من هذا المركب . لذلك ، المحلول الصيدلى يمكن أن يكون مفضل استخدامه مباشرة أو فى خلال فترة قصيرة من زمن تحضيره مثلا خلال 4 ساعات .

و قد تحدد ان اضافة سيكلودكسترينات الى محاليل الماء من [US 6476004] هذا المركب يقلل بفاعلية تكون الراسب البلورى ، و مع ذلك استخدام سيكلو ديكسترينات محدود لتكاليفه العالية و المعايير المعمول بها . و التركيب الشبه مائى للمركب المحتوى الايثانول و متعدد ايثيلين جليكول موصوف فى البراءة الاوروبية EP 0627406 . و بالرغم من حقيقة ان الراسب البلورى لا يتكون فى المحاليل الشبه مائية ، فان هناك بعض مشاكل عند الاستخدام عبر الوريد للتراكيب ، مثل الحسلسية الموضعية و تفكك كريات الدم الحمراء بسبب التركيز العالى للايثانول و متعدد ايثيلين جليكول الموجودة فى التركيب . و هناك انواع مختلفة معروفة من المركزات السائلة تحتوى 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول [WO 2007/021666 او RU 2402324] ، فى الغالب مع بروبيلين جليكول و اختياريا ، جليسرين . بالاضافة ، هناك حدود للدواء عن طريق الفم للمرضى من الاطفال بالنسبة العدد الصغير من مواد الحشو المناسبة ، اى ان هذا التركيب لابد من المفضل ان يكون بدون كحول .

هكذا ، المفضل اكثر هى تراكيب صيدلية صلبة تحتوى 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول .

و المعروف استخدام 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول فى التراكيب الصيدلية الصلبة ، على سبيل المثال ، فى الطلب الدولى WO 2009/048993 ، حيث ان الحشوات او مواد الحشو تختار من احادى هيدرات اللاكتوز ، لاكتز لامائى ، نشا ذرة ، مانيتول ، زيليتول ، سوربيتول ، سكروز ، سيلولوز دقيق البلورات مثل Avicel PH 101 ، ثانى كالسيوم فوسفات ، مالتودكسترين ، جيلاتين ، مواد رابطة تختار من HPMC ، L-HPC ، Povidone ، HPC ، مفتتات مختارة من نشا ذرة ، كروسبوفيدون ، كروسكارميلوز الصوديوم ، صوديوم كربوكسى مثيل نشا ، نشا قبل جيلاتينى ، سليكات كالسيوم ، مواد تشحيم تختار من زيت خروع مهيدرج ، جليسيريل بيهانات ، ستيرات ماغنيسيوم ، ستيرات كالسيوم ، ستيرات زنك ، زيت معدنى ، سليكون سائل ، كبريتات لوريل الصوديوم ، L — ليوسين ، فيومرات ستيريل الصوديوم ، الخ .

و انه من المعروف استخدام 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول فى التراكيب الصيدلية الصلبة ، مثلا فى الطلب الدولى WO 2008/037421 ، حيث ان راتنجات البوليمر و واحد او اكثر من اوكسيدات الفلز تم ادخالها للتركيب .

و انه من المعروف استخدام 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول فى التراكيب الصيدلية الصلبة ، مثلا فى RU 2426555 ، حيث متعدد ايثيلين جليكول 300 و بولى سوربات 80 تستخدم فى التراكيب لمعالجة مرض السرطان .

و انه من المعروف ايضا استخدام 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول فى التراكيب الصيدلية الصلبة ، مثلا فى RU 2358716 ، حيث ان التركيب الصيدلى المناسب للاستخدام عن طريق الفم يحتوى 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد (FTY-720) ، كحول سكرى ممثل بالمانيتول ، ستيرات ماغنيسيوم كمادة تشحيم ، و الذى معد للاستخدام فى تصنيع دواء للوقاية من أو معالجة رفض الاعضاء الجديدة أو الأنسجة المزروعة ، تفاعل الطعم للعائل ، أمراض المناعة الذاتية ، و حالات الالتهابات ، التهاب عضلة القلب الفيروسى و الأمراض

الفيروسية المتعلقة التهاب عضلة القلب الفيروسى ، للاستخدام فى تصنيع دواء لمعالجة التصلب المتعدد .

عند استخدام ماكينات حشو أوتوماتيكية فان المواد لابد ان تبين بعض الخواص الفيزيقية — الكيميائية و التكنولوجية المحددة مثل :

حجم و شكل محدد للجزيئات ،
تجانس حجم الجزئ ، تجانس الخلط ،
السيولة (التدفق) ،
نسبة الرطوبة ،
قابلية التشكيل بالضغط تحت ضغط .

(Industrial Technology of medicaments. Vol. 2 ed. Chueshova V.I., 2002, p. 407-408)

الحفاظ على قياسات عالية بدرجة كافية للتوافر الحيوى للمكون الفعال ، فان عيوب التراكيب الصيدلية الصلبة المعروفة بعاليه من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول تكون لها سيولة عالية بدرجة غير كافية ، بحيث لا تسمح بالاستخدام الفعال لجهاز اوتوماتيكى حديث .

الوصف الكامل للاختراع

مهمة هذا الاختراع هو طرح تراكيب صيدلية صلبة جديدة فعالة بدرجة عالية على أساس مغير لمستقبل SIP ، ممثل 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول ، الذى يكون ثابت عند التخزين ، لا يسبب حساسية ، غير سام و فى نفس الوقت له سيولة محسنة لتدعيم الجهاز المناعى و لمعالجة التصلب المتعدد .

تم حل المهمة المثارة بتركيب صيدلى صلب جديد على أساس مغير لمستقبل SIP ، ممثل 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا و يحتوى بالإضافة إلى ذلك لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 و متعدد فينيل بيروليدون .

مبتكرو الاختراع الحالى وجدوا ان مميزات التركيب الصيدلى الصلب الجديد مع النسب المذكورة للعوامل هى نقص السمية ، نقص تفاعلات الحساسية ، استخدام مكونات مباحة لكل من الاطفال و البالغين ، كذلك التوزيع المتجانس للعامل الفعال فى التركيب الصلب ، قابلية الثبات العالية .

النتيجة التقنية للاختراع الحالى هى السيولة المحسنة بدرجة كبيرة للتركيب الصيدلى الصلب الجديد على أساس مغير لمستقبل SIP ، ممثل 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول و نتيجة لذلك التركيب المقترح فى الاختراع يمكن ان يستخدم بفاعلية على الأجهزة الآلية ، بصفة خاصة ، على سبيل المثال لزيادة معدل التكبسل مع حفظ كل الخواص الصيدلية للتركيب الصيدلى ، على سبيل المثال ، مثل الربط مع مستقبل SIP . و كما سيتضح فيما بعد فى تجسيدات الاختراع ، سيولة التركيب الصيدلى الصلب الجديد طبقا للاختراع على متوسط 4 أضعاف اكبر من سيولة النموذج المختار FTY-720 Gylenia ، العامل المعروف لمعالجة التصلب المتعدد (RU 2358716) .

و فى سياق الاختراع المصطلحات معرفة كالتالى :

" **دواء** " هو مركب (أو خليط من مركبات تمثل تركيبة صيدلية) في شكل أقراص ، كبسولات ، حقن ، مراهم و غيرها من المنتجات الأدوية المقصود منها استعادة أو تحسين أو تعديل الوظائف الفسيولوجية في البشر و الحيوانات ، و كذلك للوقاية و العلاج من الأمراض ، التشخيص ، التخدير ، كوسائل منع الحمل ، و مستحضرات التجميل و غيرها .

" **مواد انزلاق جليدانت** " عبارة عن مادة ، للتشحيم و منع الالتصاق .

" بطبيعة مواد التشحيم فانه يمكن تقسيمها إلى مجموعتين : أ) الدهون والمواد الشبيهة بالدهون ؛ ب) المواد التى على مسحوقة سهلة التفتيت . المساحيق هى المواد أكثر قابلية للاستخدام عن تلك الشبيهة بالدهون ، لأن هذه الأخيرة تؤثر على قابلية الذوبان و الثبات الكيميائي للأقراص . يتم إدخال مساحيق مواد التشحيم بسحق الحبيبات . أنها توفر تدفق ثابت المعدل لكتلة لتكوين أقراص من القادوس إلى القالب الذى يضمن دقة و ثبات جرعة مادة الدواء . مواد التشحيم تسهل بثق الأقراص من القالب ، مما يحول دون تشكيل خدوش على سطحها . العوامل المضادة للالتصاق تمنع التصاق الكتلة بجدران الثقوب و القالب و كذلك التصاق الجزيئات مع بعضها البعض . مواد التشحيم المفضلة هى متعدد إيثيلين جليكول 400-(PEG) ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 .

" **مثبت** "-هو مكون من تركيب صيدلى ، الذى يقلل من التغييرات في الخصائص الفيزيائية ، الكيميائية ، والدوائية و غيرها لمواد عند التخزين أو الاستخدام . تتضمن أمثلة المثبتات لاكتيولوز و ، متعدد فينيل بيروليدون و غيرها .

" **السيولة (تدفق)** "- قدرة نظام مساحيق على تناثرها من الوعاء أو القمع أو للتدفق تحت الجاذبية ، و لضمان حشو موحد للكبسولات (أو قناة القالب) . المادة التى تكون سيولتها فقيرة تلتصق بجدران القمع مما يزعزع من إيقاع إيصالها إلى كبسولة . وهذا يؤدي إلى حقيقة أن كتلة محددة سلفا من كبسولات سوف تختلف في الإنتاج الآلي . سيولة المساحيق هي سمات معقدة التي تتحدد بالتشتت و الشكل للجزيئات و رطوبة الكتلة ، توزيع حجم الجسيمات و حالة أسطح الجسيمات . يمكن استخدام هذه الخصائص التكنولوجية لاختيار تكنولوجيا التكبسل . و خلائط الساحيق المحتوية على 80 - 100 % جزء صغير (حجم جزئ اقل من 0.2 مم) يتم تحديد جرعتها بطريق غير مرضية ، لهذا السبب ، من الضروري الاضطلاع بطريقة تخشين الجزيئات لهذه الكتلة اى تكوين حبيبات .

" **تركيب صيدلى** " يعنى تركيب يحتوى مركب فعال (2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول طبقا للاختراع الحالى) او ملحه المقبول صيدليا ، و على الأقل واحد من المكونات مختار من مجموعة مكونة من مواد حشو مقبولة صيدليا و دوائيا ، مذيبات ، مواد حاملة ، مواد مساعدة ، عوامل توزيع و استشعار ، عوامل اطلاق مثل المواد الحافظة ، المثبتات و معناها معرف فى هذا الجزء ، حشوات ، مفتتات ، مواد مرطبة ، مستحلبات ، عوامل تعليق ، مكثفات ، محليات ، منكهات ، معطرات ، عوامل مضادة للبكتيريا ، مبيدات للفطريات ، مواد تشحيم و مواد تحكم فى الإطلاق الممتد المعول ، مضادات الاكسدة ، مواد انزلاق و معناها معرف فى هذا الجزء . الاختيار و نسب مناسبة منها تتوقف على طبيعة و طريقة التناول و الجرعة . و امثلة عوامل التعليق المناسبة هى : كحول إيزوستيريل ايثوكسيلات ، بولي اوكسي ايثين ، سوربيتول ، سوربيتول ايثر ، سيلولوز دقيق البلورات ، ميتاهيدروكسيد الألومنيوم ، بنتونيت ، أجار أجار و تراجاكانت و الخلائط منها كذلك . و يمكن توفير الحماية ضد عمل الكائنات الدقيقة بواسطة عوامل مضادة للبكتيريا و الفطريات المختلفة، مثل: بارابينات ، كلوروبيوتانول ، حمض سوربيك و ما شابه .

تتضمن أمثلة السواغ المناسب للاستخدام كمواد حاملة ، مذيبات ، مخففات و عوامل إطلاق تشمل الماء ، إيثانول ، الكحولات المتعددة و خلائط منها ، فضلا عن الزيوت . أمثلة السواغ المناسبة لصنع تركيبات هى احادى لينوليت جليسرول ، كابريلات بروبيلين جليكول ، ايثوكسي ثانى اثيلين جليكول ، ثالث اوليات الجليسرول ، ماكروجول ، بارافين ، ماكروجول جليسريل ريسينوليات ، حمض اوليك ، احادى كبريلات جليسريل ، ماكروجول جليسريل هيدروكسى ستيرات ، ماكروجول جليسريل لنوليات ، بروبيلين جليكول كابريلات ، لانولين ، لينوليول ، بولوكسيمر ، بروبيلين كربونات ، جليسريدات حمض دهنى .

عندما يكون من اللازم استخدام تركيب صيدلى طبقا للاختراع الحالى إكلينيكيا فانه يمكن ان يخلط لتحضير صور مختلفة ، و عند ذلك ، يمكن ان يحتوى المواد الحاملة الصيدلية المعتادة . و الصورة المعتادة المناسبة للتناول تشمل صور تؤخذ عن طريق الفم مثل الأقراص ، كبسولات جيلاتينية ، حبوب ، مساحيق ، حبيبات ، علكة و محاليل أو معلقات تؤخذ عن طريق الفم ، و صور للتناول تحت اللسان و الشدق ، ايروسولات ، صورة يتم زرعها ، موضعية ، عن طريق الجلد ، تحت الجلد ، فى العضل ، عن طريق الحقن الوريدي ، داخل الأنف أو فى العين و صورة تؤخذ عن طريق المستقيم . النموذج المفضل أكثر هو قرص او كبسولة جيلاتينية .

وقد تشمل التراكيب الصيدلية سواغ مقبول صيدليا (مواد حشو او حشوات) و معناها معرف فى هذا الجزء .

" **الملح المقبول صيدليا** " تعنى أملاح عضوية و غير عضوية كلاهما غير سام نسبيا لأحماض و قواعد موصوفة فى هذا الاختراع . هذه الأملاح يمكن ان تخضر فى المختبر خلال التخليق ، العزل او التنقية لمركب او يمكن ان تحضر مخصوص . و بصفة خاصة ، هذه الأملاح القاعدية يمكن ان تحضر بصفة خاصة من قاعدة حرة منقاة من المركب المطلوب حمايته و حمض عضوى او غير عضوى . و أمثلة الأملاح الناتجة هى هيدروكلوريد ، هيدروبروميد ، كبريتات ، ثانى كبريتات ، فوسفات ، نيترات ، خلات ، اوكسالات ، فاليرات ، اوليات ، بالميتات ، ستيرات ، لورات ، بورات ، بنزوات ، لاكتات ، توسيلات ، سيترات ، ماليات فيومرات ، سكسينات ، طرطرات ، ميسيلات ، مالونات ، سليسيلات ، بروبونات ، ايثان سلفونات ، بنزين سلفونات ، سلفامات و ما شابه . (الوصف التفصيلى لهذه الاملاح مطروح فى . (Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19

أملاح الأحماض المذكورة يمكن ان تحضر مخصوص بتفاعل الأحماض المنقاة مع قاعدة مناسبة ، فلز او أملاح امين يمكن ان تخلق ايضا . و أملاح الفلز هى املاح صوديوم ، بوتاسيوم كالسيوم ، باريوم ، زنك ، ماغنيسيوم ، ليثيوم و الومنيوم ، الاكثر تفضيلا منها هى املاح الصوديوم و البوتاسيوم . و القواعد الغير عضوية المناسبة التى يمكن ان تحضر منها املاح الفلز هى هيدروكسيد الصوديوم ، كربونات ، بيكربونات و هيدريد الصوديوم ، هيدروكسيد بوتاسيوم و بيكربونات بوتاسيوم ، كربونات بوتاسيوم ، هيدروكسيد ليثيوم ، هيدروكسيد كالسيوم ، هيدروكسيد ماغنيسيوم ، هيدروكسيد زنك . و الملح المقبول صيدليا الاكثر تفضيلا هو الهيدروكلوريد .

" **سواغ مقبول صيدليا (الحشوات او مواد الحشو)** " سواغ مقبولة صيدليا تعنى انها مستخدمة فى مجال المواد المخففة الصيدلية ، المواد المساعدة و / او المواد الحاملة . و مواد الحشو (السواغ) هى مادة التى تضاف الى الدواء من اجل ان تجعله مناسب للتناول عن طريق الفم (مثلا الاقراص) . و الحشوات ذاتها لابد ألا تعطى اى تأثير دوائى على جسم الانسان .

سكروز ، لاكتوز ، جلوكوز ، كلوريد صوديوم ، نشا ، بيكربونات صوديوم ، متعدد فينيل بيروليدون و آخرين تستخدم كسواغ .

مادة الاختراع الحالى هى تركيب صيدلى صلب جديد له سيولة محسنة مناسب للتناول عن طريق الفم ، يحتوى مغير مستقبلات SIP و هو 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا ، لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 و متعدد فينيل بيروليدون .

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلى صلب له سيولة محسنة حيث ان الملح المقبول صيدليا هو هيدروكلوريد .

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلى صلب له سيولة محسنة ، حيث ان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % معتمدة على كتلة من التركيب .

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلى صلب له سيولة محسنة ، حيث ان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % .

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلى صلب له سيولة محسنة ، حيث ان النسبة المئوية من اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلى صلب له سيولة محسنة ، حيث ان النسبة المئوية من اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % .

و الحصول على خواص المعدل المناعى لـ 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول فى صورة حرة او فى صورة ملح مقبول صيدليا مثل هيدروكلوريد , و خواص مغير مستقبل SIP المعروف من المصادر المذكورة بعاليه ، و التركيب الصيدلى الذى له سيولة محسنة طبقا للاختراع الحالى يمكن ان تستخدم لتحضير دواء يستخدم لمعالجة رفض العضو أو النسيج المزروع ، حالات الالتهابات ، امراض المناعة الذاتية و الفيروسية و لمعالجة التصلب المتعدد .

و مادة الاختراع الحالى هى دواء فى صورة قرص او كبسولة تحتوى تركيب صيدلى له سيولة محسنة توضع فى عبوة مقبولة صيدليا و يفضل كبسولة جيلاتينية .

و المفضل أكثر هو دواء للاستخدام لمنع او معالجة رفض العضو أو النسيج المزروع ، تفاعل الطعم مع العائل ، حالات الالتهابات ، أمراض المناعة الذاتية و الفيروسية .

دواء طبقا للاختراع الحالى لعلاج التصلب المتعدد .

دواء طبقا للاختراع الحالى يمكن ان ينتج بفاعلية ، من بينها ، باستخدام ماكينات الحشو الأوتوماتيكية باستخدام خاصية السيولة المحسنة للتركيب الصيدلى طبقا للاختراع الحالى .

و مادة الاختراع هى طريقة لإنتاج دواء طبقا للاختراع الحالى مناسبة للتناول عن طريق الفم طبقا لها يتم خلط العوامل التالية : 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 و متعدد فينيل بيروليدون مع بعضها و توضع فى كبسولة جيلاتينية ، و يفضل باستخدام ماكينة حشو كبسولية .

و المفضل اكثر هى عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى ، حيث ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .

و المفضل اكثر هى عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى التى فيها النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % محسوبة على كتلة من التركيب .

و المفضل اكثر هى عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى طبقا لها النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % .

و المفضل اكثر هى عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى طبقا لها النسبة المئوية من اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .

و المفضل اكثر هى عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى طبقا لها النسبة المئوية من اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % .

التركيب الصيدلى او الدواء طبقا للاختراع الحالى يعطى عن طريق الفم . و علاوة على ذلك الجرعة الإكلينيكية للتركيب الصيدلى او دواء طبقا للاختراع الحالى يمكن تصحيحها اعتمادا على : الفاعلية العلاجية و التوافر الحيوى للعوامل الفعالة فى الكائن ، معدل تبادلها و إزالتها من الكائن و ايضا اعتمادا على السن ، الجنس و شدة أعراض المرض ، التناول اليومى للبالغين يقع فى نطاق بين حوالى 1 الى 300 مليجرام ، و يفضل حوالى 5 الى 100 مليجرام و طبقا لتوصيات الطبيب او الصيدلى الجرعة المذكورة بعاليه يمكن ان تؤخذ عدة مرات خلال فترات زمنية محددة (يفضل من مرة واحدة الى ست مرات) .

افضل تجسيد للاختراع

المطروح فيما يلى تجسيدات معينة للاختراع الحالى ، أمثلة التركيب الصيدلى الصلب الذى له سيولة محسنة ، طريقة لتحضيره و الاستخدام و التى توضح و لا تحد من حجم الاختراع .

المثال 1 . طريقة لتحضير تركيب صيدلى صلب الذى له سيولة محسنة . يتم نخل لاكتيولوز ، متعدد فينيل بيروليدون (PVP) ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 (PEG-6000) خلال منخل معملى مع قطر فجوات 0.5 مم ، موضوع فى اوعية للمادة الخام و تم وزنها على ميزان بالكميات :

— فينجوليمود هيدروكلوريد	—— 0.1235 كجم
— لاكتيولوز	—— 10.4627 كجم
PVP —	—— 0.2293 كجم
PEG-6000 ——	— 0.2095 كجم

و بحرص ، و لتجنب تكوين الغبار توضع المواد المحضرة فى جهاز خلط CTD-12 بالكميات التالية :

— لاكتيولوز	—— 5.4081 كجم
— فينجوليمود هيدروكلوريد	—— 0.1223 كجم
PVP —	—— 0.2270 كجم

36	0.3 ± 5.1	2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد — 2.5 كتلة % ، لاكتيولوز — 93.5 كتلة % ، PVP — 2.1 كتلة % ، PEG-6000 — 1.9 كتلة % .
37	0.3 ± 4.8	2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد — 5 كتلة % ، لاكتيولوز — 91 % ، PVP — 2.1 كتلة % ، PEG-6000 — 1.9 كتلة % .
45	0.3 ± 1.4	**النسبة المئوية لتركيب نموذجى (Gylenia)** 2 — امينو — 2 — [2 — (4 — اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد — 1.2 كتلة % ، مانيتول — 96.8 كتلة % ، ستيرات ماغنيسيوم — 2 كتلة % .

النتائج التى تم الحصول عليها الموضحة فى الجدول 1 توضح ان التركيب الصيدلى الصلب طبقا للاختراع الحالى له سيولة افضل بكثير عند مقارنته مع النموذج .

التطبيق الصناعى

يمكن ان يستخدم الاختراع لأغراض طبية او صيدلية .

MA 37693B1

WO/2014/011083 PCT/RU2013/000572

العناصر الجديدة موضوع الحماية

1 ـــ تركيب صيدلى له سيولة محسنة يحتوى مغير مستقبلات SIP يمثل 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول او ملحه المقبول صيدليا ، لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول ـــ 6000 و متعدد فينيل بيروليدون .

2 ـــ تركيب طبقا للعنصر 1 ، يتميز فى ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .

3 ـــ تركيب طبقا للعنصر 2 ، يتميز بان النسبة المئوية من 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % .

4 ـــ تركيب طبقا للعنصر 3 ، يتميز بان النسبة المئوية من 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % .

5 ـــ تركيب طبقا لاى من العناصر 1 ـــ 3 يتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .

6 ـــ تركيب طبقا للعنصر 3 يتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % .

7 ـــ دواء فى صورة قرص او كبسولة يوضع فى عبوة مقبولة صيدليا تحتوى التركيب الصيدلى له سيولة محسنة طبقا لاى عنصر من العناصر 1 ـــ 6 .

8 ـــ دواء طبقا للعنصر 7 لمنع او معالجة رفض تطعيم او نسيج ، تفاعل العائل ـــ مقابل ـــ التطعيم ، حالات الالتهابات ، امراض المناعة الذاتية و الفيروسية .

9 ـــ دواء طبقا للعنصر 7 لمعالجة التصلب المتعدد .

10 ـــ تركيبة لتحضير دواء مناسب للتناول عن طريق الفم ، طبقا له مغير مستقبلات SIP يمثل 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول او ملحه المقبول صيدليا يخلط مع لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول ـــ 6000 و متعدد فينيل بيروليدون طبقا لاى عنصر من العناصر 7 ـــ 9 .

11 ـــ طريقة طبقا للعنصر 10 ، تتميز فى ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .

12 ـــ طريقة طبقا للعنصر 11 ، تتميز بان النسبة المئوية من 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % .

13 ـــ طريقة طبقا للعنصر 2 ، تتميز بان النسبة المئوية من 2 ـــ امينو ـــ 2 ـــ [2 ـــ (4 ـــ اوكتيل فنيل) اثيل] بروبان ـــ 1 ، 3 ـــ دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % .

14 ـــ طريقة طبقا لاى من العناصر 10 ـــ 12 تتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .

15 ـــ طريقة طبقا للعنصر 14 ، تتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % .

MA 37693B1

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

OMPIC

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37693	Date de dépôt : 05/07/2013 Date d'entrée en phase nationale : 24/12/2014
Déposant : IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich and ALLA CHEM, LLC	Date de priorité: 11/07/2012
Intitulé de l'invention : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AYANT UNE MEILLEURE PULVÉRULENCE, AGENT MÉDICAMENTEUX, PROCÉDÉ DE FABRICATION ET APPLICATION	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A 61J 3/07, A 61K 31/137	

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales

- ☒ Cadre 1 : Base du présent rapport
- ☐ Cadre 2 : Priorité

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité

- ☐ Cadre 3 : Remarques de clarté
- ☐ Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée
- ☒ Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- ☐ Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention

Examinateur: S.BENCHEKROUN	**Date d'établissement du rapport** : 23/01/2017
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
  15

☐ 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 :

- Suite à la recherche complémentaire *(Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)*

- Suite à la recherche additionnelle *(couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)*

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité

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

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

D1 : WO2009048993

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-15, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit une composition pharmaceutique comprenant un modulateur du récepteur S1P qui est la 2-amino-2-[2-(4-octylphényl) éthyle] propane1, 3 diol (FTY720) (abrégé et revendication). La composition peut être sous une forme posologiques solide notamment Povidine (faible ponds moléculaire polyvinyle pyrolidone) en tant que liant et en tant que matrice, et le polyéthylène glycol PEG 400 comme plastifiant.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que le polyéthylène glycol PEG 6000 est utilisé comme excipients

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme de fournir d'autre modulateur du récepteur S1P.

La solution à ce problème, est considérée comme impliquant une activité inventive. En effet l'utilisation de lactulose en combinaison avec le polyéthylène glycol PEG 6000 pour améliorer la fluidité de la composition, n'est pas reconnue dans l'art antérieur et n'est pas évident pour l'homme de métier.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-15 satisfont donc, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

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.

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.