



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 37693 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/137; A61J 3/07**
- (43) Date de publication : **30.06.2016**

- 
- (21) N° Dépôt : **37693**
- (22) Date de Dépôt : **24.12.2014**
- (30) Données de Priorité : **11.07.2012 RU 2012129101**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/RU2013/000572 05.07.2013**
- (71) Demandeur(s) : **IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich, Moskovskoe shosse, 3DolgoprudnyjMoskow region, 141700 (RU)**
- (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 .

30 JUN 2016

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

### مجال الاختراع

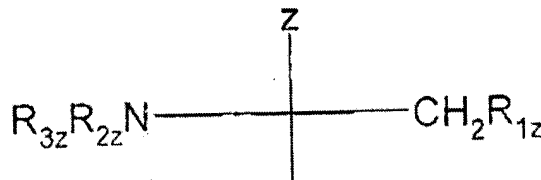
يتعلق الاختراع الحالي بمجال الصيدلة ، و خاصة بتركيب صيدلية صلبة تحتوي 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا ، مثبت ، مادة تشحيم و مادة حشوة ، و بطرق لتحضير التركيب الصيدلي ، و بأدوية لتثبيط المناعة و لمعالجة التصلب المتعدد .

### 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 .

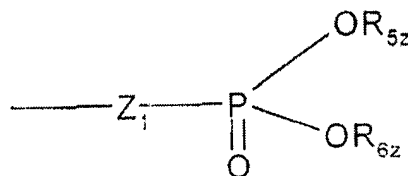
2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدليا ، على سبيل المثال ، هيدروكلوريد ، يمثل مغير مستقبلات SIP . سفينجوسين — 1 — فوسفات ( يسمى فيما بعد SIP ) هو ليبد لمصل الدم طبيعي . و حاليا هناك 8 مستقبلا SIP معروفة ، و هي من ليسوفوسفوليبيد edg1 الى edg8 سفينجوسين تماما مثل 2 — مبدل — 2 — امينو — بروبان — 1 ، 3 — دايول او مشتقات 2 — امينو — بروبانول مثل مركب يحتوي مجموعة لها الصيغة العامة A

[WO 2007/021166] ،



A

حيث Z تمثل H ، الكيل C<sub>1-6</sub> ، الكينيل C<sub>2-6</sub> ، الكاينيل C<sub>2-6</sub> ، فنييل ، فنييل مبدل بمجموعة OH ، الكيل C<sub>1-6</sub> ، ، مبدل مع 1 — 3 مبدلات مختارة من مجموعة مكونة من هالوجين ، سيكلو الكيل C<sub>3-8</sub> ، فنييل ، فنييل مبدل مع OH أو CH<sub>2</sub>-R<sub>4z</sub> ، حيث ان R<sub>4z</sub> تكون OH ، اسيلوكسي او جزء له الصيغة A1 ،



A1

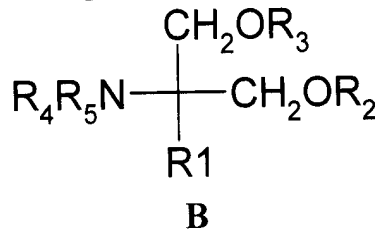
WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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 اختياريًا مع 1 ، 2 او 3 ذرات هالوجين ،  $R_{1z}$  تكون OH ، اسيلوكسي 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 هي مركبات التي 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 مثلوثي متجانس في  $G_{\alpha}$ -GTP و  $G_{\beta\gamma}$ -GTP ، و / او زيادة فسفة ( 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 هي مركبات التي لها الصيغة العامة B [EP 627406A1]



حيث ان :

$R_1$  تكون سلسلة  $C_{12-22}$  مستقيمة او متفرعة التي يمكن ان تكون رابطة او ذرة مجانسة مختارة من رابطة مزدوجة ، رابطة ثلاثية ، O ، S ،  $NR_6$  حيث ان  $R_6$  تكون H ، الكيل  $C_{1-4}$  ، اريل  $C_{1-4}$  الكيل ، اسيل الكوكسي كربونيل  $C_{1-4}$  و كربونيل ، و / او التي يمكن ان يكون لها مبدل مثل الكوكسي  $C_{1-4}$  ، الكينيلوكسي  $C_{2-4}$  ، الكاينيلوكسي  $C_{2-4}$  ، اريل — الكوكسي  $C_{1-4}$  ، اسيل ، الكيل  $C_{1-4}$  امينو ، الكيل  $C_{1-4}$  ثيو ، اسيل امينو ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربونيل ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربونيل امينو ، اسيلوكسي ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربامويل ، نيترو ، هالوجين ، امينو ، هيدروكسي امينو ، هيدروكسيل او كربوكسي ، او  $R_1$  تمثل

— فنييل الكيل ، حيث ان الالكيل يكون سلسلة كربون ( $C_{6-20}$ ) مستقيمة او متفرعة ، او — فنييل الكيل ، حيث ان الالكيل يكون سلسلة كربون ( $C_{1-30}$ ) مستقيمة او متفرعة ، حيث ان الفنييل الكيل المذكور مبدل مع

— سلسلة كربون ( $C_{6-20}$ ) مستقيمة او متفرعة ، مبدلا اختياريًا بالهالوجين ، — سلسلة الكوكسي ( $C_{6-20}$ ) مستقيمة او متفرعة ، مبدلا اختياريًا بالهالوجين ، — الكينيلوكسي ( $C_{6-20}$ ) مستقيمة او متفرعة ،

— فنييل — الكوكسي  $C_{1-14}$  ، هالوجين فنييل — الكوكسي  $C_{1-14}$  ، فنييل — الكوكسي  $C_{1-14}$  الكيل  $C_{1-14}$  ، فينووكسي — الكوكسي  $C_{1-4}$  او فينووكسي — الكيل  $C_{1-14}$  ، — سيكلو الكيل مبدل بالكيل  $C_{6-20}$  ، — هتيروار الكيل مبدل بالكيل  $C_{6-20}$  ،

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

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

— كمبدل الكوكسي  $C_{1-4}$  ، الكينيلوكسي  $C_{2-4}$  ، الكاينيلوكسي  $C_{2-4}$  ، اريل — الكوكسي  $C_{1-4}$  ، اسيل ، الكيل  $C_{1-4}$  امينو ، الكيل  $C_{1-4}$  ثيو ، اسيل امينو ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربونيل ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربونيل امينو ، اسيلوكسي ، ( الكوكسي  $C_{1-4}$  ) كربامويل ، نيترو ، هالوجين ، امينو ، هيدروكسي امينو ، هيدروكسيل أو كربوكسي ، و

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

على وجه الخصوص ، 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فليل ) اثيل ] بروبان

1 — 3 ، دايول له الصيغة I ( فينجوليمود ) في صورة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدليا مثل الهيدروكلوريد ، هو مغير مناعي الذي يسبب إعادة توزيع الخلايا الليمفاوية من مجرى الدم الى

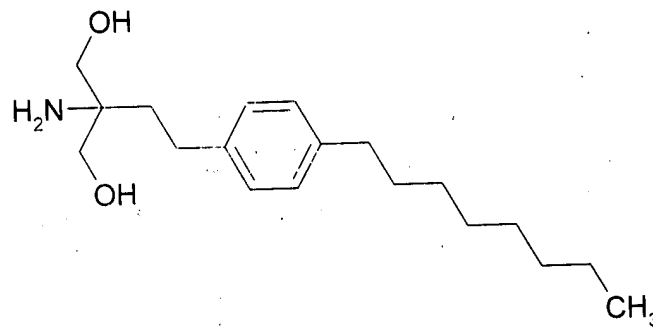
النسيج الليمفاوي الثانوي مما يؤدي الى تثبيط المناعة . و يستخدم على مدى واسع للوقاية من او معالجة رفض الأعضاء الجديدة أو الأنسجة المزروعة مثلا ، لعلاج متلقى القلب المزروع ، الرنتين

، 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 الروماتيزمي ) ، أمراض التهابات الامعاء ، مرض الكبد الوبائي و ما إلى ذلك

، للوقاية من و علاج التهاب عضلة القلب الفيروسي و الأمراض الفيروسية بما فيها مرض الكبد الوبائي و HIV ( فيروس الايدز ) [ كما هو مذكور في ، على سبيل المثال ،

البراءة الأمريكية US 5604229 ، طلب البراءة الدولي WO 1997/024112 ، طلب البراءة الدولية WO 2001/001978 ، طلب البراءة الدولية US 6274629 و البراءة اليابانية JP-14316985 .



25

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

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

و قد تحدد ان اضافة سيكلودكستريينات الى محاليل الماء من [US 6476004] هذا المركب يقلل بفاعلية تكون الراسب البلورى ، و مع ذلك استخدام سيكلو ديكستريينات 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 الحسسية الموضوعية و تفكك كريات الدم الحمراء بسبب التركيز العالى للايثانول و متعدد ايثيلين جليكول الموجودة فى التركيب . و هناك انواع مختلفة معروفة من المركبات السائلة تحتوى 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) 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 للعدد الصغير من مواد الحشو المناسبة ، اى ان هذا التركيب لايد من المفضل ان يكون بدون كحول .

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

و المعروف استخدام 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) 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 ، لاكتوز لامانى ، نشا ذرة ، مانيتول ، زيليتول ، سوربيتول ، سكروز ، سيلولوز دقيق البلورات مثل Avicel PH 101 ، ثانى كالمسيوم فوسفات ، مالتودكسترين ، جيلاتين ، مواد رابطة تختار من HPC ، Povidone ، L-HPC ، HPMC ، مفتتات مختارة من نشا ذرة ، كروسبوفيدون ، كروسكارميلوز الصوديوم ، صوديوم كربوكسى مثيل نشا ، نشا قبل جيلاتينى ، سليكات كالمسيوم ، مواد تشحيم تختار من زيت خروع مهيدرج ، جليسيريل بيهانات ، ستيرات ماغنيسيوم ، ستيرات كالمسيوم ، 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 فنييل ) 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 فنييل ) 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 فنييل ) 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 فنييل ) 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 او معالجة رفض الاعضاء الجديدة او الأنسجة المزروعة ، تفاعل الطعم للعائل ، امراض المناعة الذاتية ، و حالات التهابات ، التهاب عضلة القلب الفيروسي و الأمراض

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

عند استخدام ماكينات حشو أوتوماتيكية فان المواد لا بد ان تبين بعض الخواص الفيزيائية — الكيميائية و التكنولوجيا المحددة مثل :

حجم و شكل محدد للجزيئات ،  
تجانس حجم الجزيئ ، 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 الصيدلانية الصلبة المعروفة بعاليه من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول تكون لها سيولة عالية بدرجة غير كافية ، بحيث لا تسمح بالاستخدام الفعال لجهاز اوتوماتيكي حديث .

#### الوصف الكامل للاختراع

مهمة هذا الاختراع هو طرح تراكيب صيدلانية صلبة جديدة فعالة بدرجة عالية على أساس مغير لمستقبل SIP ، ممثل 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) 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 فنييل ) 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 فنييل ) 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 التكيسل مع حفظ كل الخواص الصيدلانية للتركيب الصيدلى ، على سبيل المثال ، مثل الربط مع مستقبل SIP . و كما سيتضح فيما بعد فى تجسيديت الاختراع ، سيولة التركيب الصيدلى الصلب الجديد طبقا للاختراع على متوسط 4 أضعاف اكبر من سيولة النموذج المختار FTY-720 Glylenia ، العامل المعروف لمعالجة التصلب المتعدد (RU 2358716) .

و فى سياق الاختراع المصطلحات معرفة كالتالى :

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

"دواء" هو مركب (أو خليط من مركبات تمثل تركيبة صيدلانية) 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 .

5 بطبيعة مواد التشحيم فانه يمكن تقسيمها إلى مجموعتين : أ) الدهون و المواد الشبيهة بالدهون ؛ ب) المواد التي على مسحوق سهلة التفطيت . المساحيق هي 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 لكثافة لتكوين أقراص من القادوس إلى القلب الذي 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 القالب و الثقب و كذلك التصاق الجزيئات مع بعضها البعض . مواد التشحيم المفضلة هي متعدد إيثيلين جليكول (PEG)-400 ، متعدد إيثيلين جليكول — 6000 .

10 " مثبت " - هو مكون من تركيب صيدلي ، الذي يقلل من التغيرات في الخصائص الفيزيائية ، الكيميائية ، والدوائية و غيرها لمواد عند التخزين أو الاستخدام . تتضمن أمثلة المثبتات لاكتيولوز و ، متعدد فينيل بيروليدون و غيرها .

" السيوولة (تدفق) " - قدرة نظام مساحيق على تناثرها من الوعاء أو القمع أو للتدفق تحت الجاذبية ، و لضمان حشو موحد للكبسولات (أو قناة القالب) . المادة التي 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 التكيسل . و خلاط الساحيق المحتوية على 80 - 100 % جزء صغير ( حجم جزئ أقل من 0.2 مم ) يتم تحديد جرعته بطريق غير مرضية ، لهذا السبب ، من الضروري الاضطلاع بطريقة تخشين الجزيئات لهذه الكتلة أي تكوين حبيبات .

20

25

" تركيب صيدلي " يعني تركيب يحتوي مركب فعال ( 2 — امينو — 2 — [ 2 — 4 — اوكثيل فينيل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول طبقا للاختراع الحالي ) 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 استئجار ، عوامل اطلاق مثل المواد الحافظة ، المثبتات و معناها معرف في هذا الجزء ، حشوات ، مفتتات ، مواد مرطبة ، مستحلبات ، عوامل تعليق ، مكثفات ، محليات ، منكهات ، معطرات ، عوامل مضادة للبكتيريا ، مبيدات للفطريات ، مواد تشحيم و مواد تحكم في الإطلاق الممتد المعول ، مضادات الأكسدة ، مواد انزلاق و معناها معرف في هذا الجزء . الاختيار و نسب مناسبة منها تتوقف على طبيعة و طريقة تناول و الجرعة . و امثلة عوامل التعليق المناسبة هي : كحول إيزوستيريل ايثوكسيلات ، بولي اوكسي ايثين ، سوربيتول ، سوربيتول ايثر ، سيلولوز دقيق البلورات ، ميتاهايدروكسيد 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 .

30

35



WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

تتضمن أمثلة السواغ المناسب للاستخدام كمواد حاملة ، مذيبات ، مخففات و عوامل إطلاق تشمل الماء ، إيثانول ، الكحولات المتعددة و خلانط منها ، فضلا عن الزيوت . أمثلة السواغ المناسبة لصنع تركيبات هي 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 إكلينيكيًا فإنه 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 أو 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 أو التنقية لمركب أو 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 أو غير عضوى . و أمثلة الأملاح الناتجة هي هيدروكلوريد ، هيدروبروميد ، كبريتات ، ثانى كبريتات ، فوسفات ، نترات ، 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 أو أملاح امين يمكن ان تخلق ايضا . و أملاح الفلز هي املاح صوديوم ، بوتاسيوم كالسيوم ، باريوم ، زنك ، ماغنيسيوم ، ليثيوم و الومنيوم ، الاكثر تفضيلا منها هي املاح الصوديوم و البوتاسيوم . و القواعد الغير عضوية المناسبة التى يمكن ان تحضر منها املاح الفلز هي 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 ) هي مادة التى تضاف الى الدواء من اجل ان تجعله مناسب للتناول عن طريق الفم ( مثلا الاقراص ) . و الحشوات ذاتها لا بد ألا تعطى اى تأثير دوائى على جسم الانسان .

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

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

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

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

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

و المفضل اكثر هو تركيب صيدلي 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 فينيل ) 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 الصيدلي الذى له سيولة محسنة طبقا للاختراع الحالي 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 الحالي هي دواء فى صورة قرص او كبسولة تحتوى تركيب صيدلي 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 الحالي لعلاج التصلب المتعدد .

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

و مادة الاختراع هي طريقة لإنتاج دواء طبقا للاختراع الحالي مناسبة للتناول عن طريق الفم طبقا لها يتم خلط العوامل التالية : 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فينيل ) 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 أكثر هي عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالي ، حيث ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

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

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

و المفضل اكثر هي عملية لتحضير دواء طبقا للاختراع الحالى طبقا لها النسبة المنوية 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 اليومي 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 تجسيادات 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 :

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

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

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

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

تم تثبيت زمن الخلط عند (  $10 \pm 1$  ) دقيقة و معدل التقليب عند (  $10 \pm 1$  ) دورة / دقيقة . ثم ، الكمية المتبقية للاكتيولوز 4.9500 تم وضعها في جهاز الخلط . وتم تثبيت زمن الخلط عند (  $15 \pm 1$  ) دقيقة و معدل التقليب عند (  $10 \pm 1$  ) دورة / دقيقة . في النهاية ، تم وضع 0.2074 كجم من PEG-6000 في جهاز الخلط و تم تثبيت زمن الخلط عند (  $3 \pm 1$  ) دقيقة و معدل التقليب عند (  $10 \pm 1$  ) دورة / دقيقة . 5

المثال 2 . بالتشابه مع طريقة لتحضير تركيب صيدلى صلب الذى له سيولة محسنة الموصوفة في المثال 1 ، حضرت التراكيب الصيدلية و فيها :

النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايلول هيدروكلوريد تتراوح من 0.01 الى 20 كتلة % ، 10  
النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايلول 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 % . 15

المثال 3 . طريقة لتحضير دواء يحتوى تركيب صيدلى صلب الذى له سيولة محسنة . و الكتلة الناتجة الموصوفة في المثال 1 المستخدمة للتكبسل في ماكينة حشو الكبسولة بحركة عصا الانزلاق ، نوع Zanasi 25/40 E/F كما هو موضح في التعليمات . متوسط الكتلة للكبسولة المحشوة يكون (  $50 \pm 1$  ) مليجرام . 20

المثال 4 . قياس السيولة لدراسة خواص التراكيب الصيدلية الناتجة في الامثلة 1 و 2 . و قياسات السيولة تمت في جهاز اهتزاز VP-12A لتمييز المواد الغير لاصقة . و عينة من التركيب الصيدلى ( 30 جرام ) تم تفرغها في قمع عند صمام مغلق ، و ساعة توقف تم تشغيلها . و فتح الصمام خلال 20 ثانية و زمن السيولة لكتلة الكبسولة تم قياسه . و زاوية الاستجابة تم قياسها ايضا . حسبت السيولة بالمعادلة : 25

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

حيث  $V_c$  هي قابلية السيولة ، جرام / الثانية ،

$M$  — كتلة المادة ، جرام ،

$t$  — زمن ، s .

الجدول 1 . بيانات تجريبية لقياسات السيولة . 30

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

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

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

النتائج التي تم الحصول عليها الموضحة في الجدول 1 توضح ان التركيب الصيدلي الصلب طبقا للاختراع الحالي له سيولة افضل بكثير عند مقارنته مع النموذج .

#### التطبيق الصناعي

يمكن ان يستخدم الاختراع لأغراض طبية او صيدلية .

5

WO/2014/011083

PCT/RU2013/000572

العناصر الجديدة موضوع الحماية

- 1 — تركيب صيدلى له سيولة محسنة يحتوى مغير مستقبلات SIP يمثل 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا ، لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 و متعدد فينيل بيروليدون . 5
- 2 — تركيب طبقا للعنصر 1 ، يتميز فى ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .
- 3 — تركيب طبقا للعنصر 2 ، يتميز بان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % .
- 4 — تركيب طبقا للعنصر 3 ، يتميز بان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % . 10
- 5 — تركيب طبقا لاي من العناصر 1 — 3 يتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .
- 6 — تركيب طبقا للعنصر 3 يتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % . 15
- 7 — دواء فى صورة قرص او كبسولة يوضع فى عبوة مقبولة صيدليا تحتوى التركيب الصيدلى له سيولة محسنة طبقا لاي عنصر من العناصر 1 — 6 .
- 8 — دواء طبقا للعنصر 7 لمنع او معالجة رفض تطعيم او نسيج ، تفاعل العائل — مقابل — التطعيم ، حالات الالتهابات ، امراض المناعة الذاتية و الفيروسية . 20
- 9 — دواء طبقا للعنصر 7 لمعالجة التصلب المتعدد .
- 10 — طريقة لتحضير دواء مناسب للتناول عن طريق الفم ، طبقا له مغير مستقبلات SIP يمثل 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول او ملحه المقبول صيدليا يخلط مع لاكتيولوز ، متعدد ايثيلين جليكول — 6000 و متعدد فينيل بيروليدون طبقا لاي عنصر من العناصر 7 — 9 . 25
- 11 — طريقة طبقا للعنصر 10 ، تتميز فى ان الملح المقبول صيدليا هو الهيدروكلوريد .
- 12 — طريقة طبقا للعنصر 11 ، تتميز بان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.01 الى 20 كتلة % .
- 13 — طريقة طبقا للعنصر 2 ، تتميز بان النسبة المئوية من 2 — امينو — 2 — [ 2 — ( 4 — اوكتيل فنييل ) اثيل ] بروبان — 1 ، 3 — دايول هيدروكلوريد تكون فى المدى من 0.5 الى 5 كتلة % . 30
- 14 — طريقة طبقا لاي من العناصر 10 — 12 تتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 75 الى 99.99 كتلة % .
- 15 — طريقة طبقا للعنصر 14 ، تتميز بان نسبة اللاكتيولوز تكون فى المدى من 90 الى 99.5 كتلة % . 35

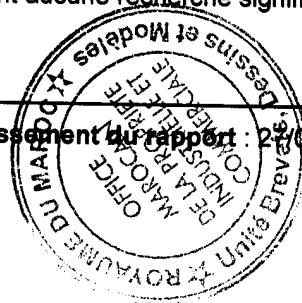
ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
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	
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'examineur 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 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 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	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 22/05/2015
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  
11 Pages
- Revendications  
15

**Partie 2 : Rapport de recherche**

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

CIB : A61K31/137, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/26, A61K9/20, A61K9/48, A61J3/07, A61J3/10  
A61P37/06, A61P31/18, A61P25/28

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	WO 2009048993, NOVARTIS AG, 16/04/2009 Abrégé, Revendication 1, 2	1-15
A	WO 2005025553, NEURONOVA AV, 24/03/2005 p.24, ligne 13-26, p. 27, ligne 3-13	1-15
A	WO 2004089341, NOVARTIS AG, 21/10/2004 Revendication	1-15
A	US 20050234133, AKIRA MATSUMORI, 20/10/2005 Paragraphe. [0100], [0101]	1-15
A	WO 2008037421, NOVARTIS AG, 03/04/2008 Revendications 1, 13	1-15
A	RU 200905403, NOVARTIS AG, 27/08/2010 Revendications	1-15

**\*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 6 : clarté**

La revendication 10 (type suisse) devrait être reformulée dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale".

**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

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 : WO 2009048993

**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 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] propane-1, 3 diol (FTY720) (abrégé et revendication). La composition peut être sous une forme posologiques solide notamment Povidone (faible poids moléculaire polyvinyle pyrrolidone) 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. 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 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 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.