

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38865 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/20; A61K 31/00**

(43) Date de publication :
29.12.2017

(21) N° Dépôt :
38865

(22) Date de Dépôt :
24.07.2014

(30) Données de Priorité :
25.07.2013 IN 2470/MUM/2013

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IN2014/000489 24.07.2014

(71) Demandeur(s) :
**CADILA HEALTHCARE LIMITED, Zydus Tower, Satellite Cross Roads Ahmedabad
380015 Gujarat (IN)**

(72) Inventeur(s) :
PATEL, Jitendre, D. ; DAVADRA, Prakash ; PATEL, Snehal ; SHEIKH, Shafiq

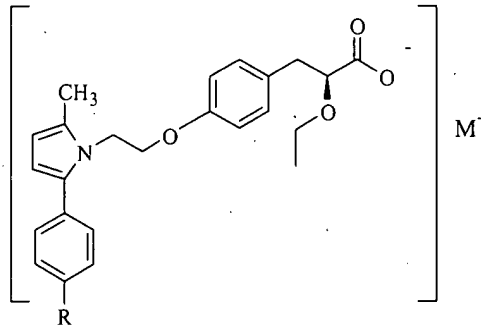
(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **FORMULATION COMPRENANT UN AGENT HYPOLIPIDÉMIANT**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique stable d'un agent hypolipidémiant approprié. De préférence, la présente invention décrit de nouvelles formulations du composé de formule (I), ou des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule (1). Plus particulièrement, la présente invention concerne la composition pharmaceutique stable de composés de formule (I), comprenant des composés de formule (I) ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, le pH de la formulation étant maintenu au-dessus de 7. Formule (I)

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية مستقرة (ثابتة) لعامل ناقص شحنيات الدم ملائم. بشكل مفضل، يكشف الاختراع الحالي عن مستحضرات حديثة لمركب من الصيغة (I)، أو أملاح مقبولة دوائية لمركبات من الصيغة (I). بالأخص يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة مستقرة دوائياً لمركبات من الصيغة (I) تشمل على مركبات من الصيغة (I) أو أملاحها المقبولة دوائياً، حيث يتم إبقاء درجة حموضة pH المستحضر فوق 7.



10

الصيغة (I)

الوصف الكامل

مجال الاختراع

- 5 يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات دوائية مستقرة لعامل ناقص شحميات الدم ملائم. بشكل مفضل، يكشف الاختراع الحالي عن مستحضرات حديثة لمركب من الصيغة (I)، أو أملاح مقبولة دوائية لمركبات من الصيغة (I). بالأخص يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة مستقرة دوائياً لمركبات من الصيغة (I) تشمل على مركبات من الصيغة (I) أو أملاحها المقبولة دوائياً، حيث يتم إبقاء درجة حموضة pH المستحضر فوق 7.

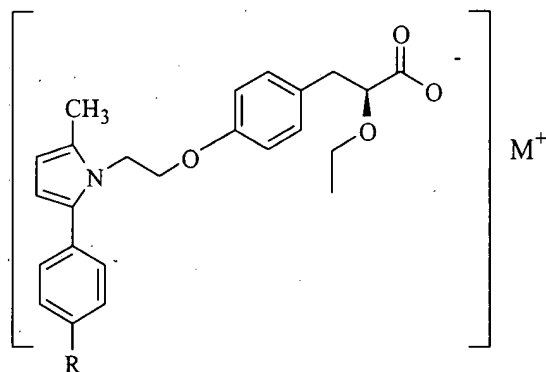
10

خلفية الاختراع

إن المركبات من الصيغة (I) هي مركبات اصطناعية حديثة لها نشاط ناقص شحميات الدم. تستخدم المركبات من الصيغة (I) أساساً لخفض الدهون الثلاثية، مع تأثير متزامن مفيد على خفض الجلوكوز وخفض الكوليسترول.

15

يتم عرض الصيغة البنوية للمركبات من الصيغة (I) أدناه.



- حيث يتم اختيار 'R' من هيدروكسي، هيدروكسي ألكيل، أسيل، ألكوكسي، ألكيل ثيو، ثيو ألكيل، أريل أوكسي، أريل ثيو ويمثل M^+ كاتيونات (أيونات موجبة) معدن ملائمة مثل Ca^{+2} ، K^+ ، Na^+ ، Mg^{+2} وماشابهة. بشكل مفضل، يتم اختيار R من مجموعات ألكيل ثيو أو ثيو ألكيل؛ بالشكل الأكثر تفضيلاً يمثل R ملح Mg^{+2} . The $-SCH_3$. - عموماً إن المركبات من الصيغة (I) لا قابلة 5 للذوبان في الماء، لكن قابلة للذوبان بحرية في سلفوكسيد ثنائي ميثيل، ثنائي كلورو الميثان وقابلة للذوبان بشكل طفيف في الميثانول وIPA.

- تكون المركبات من الصيغة (I) عرضة للأكسدة، الحلمهة القلوية والحمضية وتناقص الجهد أثناء تصنيع، تنقية وتخزين المادة العقارية أو عند صياغتها على شكل جرعات. إن السلفوكسيد ومشتقات 10 السلفون هي منتج مؤكسد محتمل.

- تكون التعبئة والتخزين صعبة بالأخص على شكل كتلي لمكونات نشطة دوائياً والتي هي حساسة للأكسدة. تكون التعبئة الخاصة ضرورية ويتم تخزين المكونات الحساسة للأكسدة في عبوات محكمة تحت غاز واقفي. تتم إضافة كميات كبيرة من المثبتات أثناء عملية صياغة مكونات نشطة دوائياً 15 كهذه. من أجل الحصول على تركيبة مستقرة من مركبات الصيغة (I)، التي تلبي المتطلبات الرقابية، بالتالي، ستطلب شروط تعبئة خاصة وهذا مكلف، وصعب الإدارة وصعب الاستخدام في نطاق

صناعي. لذلك، من الضروري تطوير مستحضر بديل الذي يمكن أن يحقق استقرار المركب من الصيغة (I) بحيث يمكن التغلب على أن متطلبات التعبئة المكلفة.

- يزود منشور براءة الاختراع العالمية رقم WO 2012/104869 بمركب علاجي من الصيغة (I) وأملحها المقبولة دوائياً للوقاية والعلاج من الحثل الشحمي الناتج بسبب عدوى فيروس HIV أو 5 توليفة علاج مثبطات الأنزيم البروتيني HIV-1 (Pis) و/أو مثبطات ناسخة عكسية (nRTIs) من خلال تحييد الحثل الشحمي، ضمور شحمي وتشوهات استقلابية في مريض HIV. على كل حال، لا تكشف هذه الوثيقة D1 عن عامل تقلبية (جعله قلويًا).
- 10 وجد مخترعو الاختراع الحالي بشكل مدهش أنه عندما تتم إضافة قلون (قلونات) (حول إلى قلوي/مقلون) ملائمة إلى المستحضر، يبقى المستحضر مستقرًا. علاوةً على ذلك، تزداد أحد الشوائب (سلفوكسيد) التي تولدت في API من 0,17% إلى 0,76% لمدة 6 أشهر. بشكل مفاجئ، عندما تتم إضافة قلون (قلونات) ملائمة والتي تبقى على درجة حموضة المستحضر فوق 7، تكون الزيادة في مستوى الشوائب المذكورة مقيدة (من 0,13% إلى 0,26% لمدة ستة أشهر بدون زيادة إضافية في الوقت). لذلك يمكن تحقيق استقرار (ثبات) التركيبات التي تحتوي على مركبات من الصيغة (I) 15 عن طريق إبقاء درجة الحموضة البيئية الدقيقة للتركيبية فوق 7 عن طريق استخدام قلونات ملائمة. إن استخدام مضاد (مضادات) أكسدة ملائمة وعامل (عوامل) خلايية يثبت أيضاً المستحضر.

الوصف العام للاختراع

- 20 يصف الاختراع الحالي، تركيبة دوائية مستقرة لمركبات من الصيغة (I) أو مشتقاتها، حيث يتم إبقاء درجة الحموضة البيئية الدقيقة للتركيبية فوق 7.

وصف الرسوم

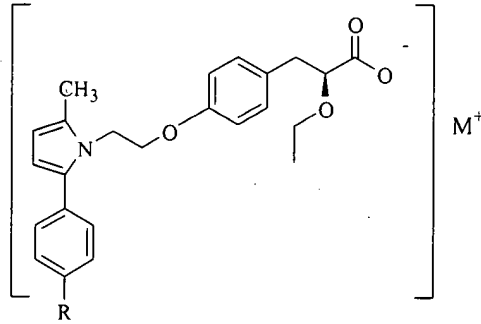
الشكل 1: نسبة مئوية لمستوى شوائب السلفوكسيد (RRT 0,3) عند درجات حموضة مختلفة بعد 24 ساعة.

- 5 يبين الشكل 1 النسبة المئوية لمستوى شوائب السلفوكسيد. عندما تم ضبط درجة الحموضة عن طريق إضافة قلون (قلونات) من ثم تقييد مستوى شوائب السلفوكسيد في API.

الوصف المفصل للاختراع

يصف الاختراع الحالي تركيبية دوائية مستقرة لمركبات من الصيغة (I) أو مشتقاتها،

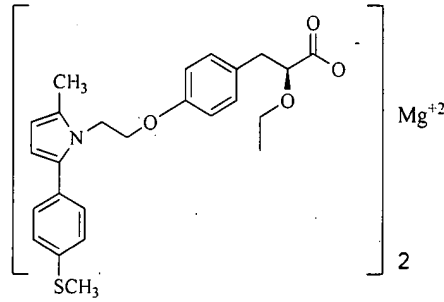
10



حيث يتم اختيار 'R' من هيدروكسي، هيدروكسي ألكيل، أسيل، ألكوكسي، ألكيل ثيو، ثيو ألكيل، أريل أوكسي، أريل ثيو ويمثل M^+ كاتيونات معدن ملائمة مثل Na^+ ، K^+ ، Ca^{+2} ، Mg^{+2} وماشابه وحيث يتم إبقاء درجة حموضة التركيبة فوق 7.

15

في تجسيد مفضل يمثل المركب من الصيغة (I) مغنيزيوم ساروغليتازار Saroglitazar من الصيغة (Ia) له الاسم الكيميائي حمض البنزين بروبانويك، ألفا-إيثوكسي-4-[2-2-ميثيل-5-4-ميثيل (ميثيل ثيو) فينيل]-1H-بيروول-1-يل [إيثوكسي] ملح المغنيزيوم وله البنية التالية



(Ia)

- 5 يصف الاختراع الحالي تركيبة دوائية مستقرة لمركبات من الصيغة (I) أو مشتقاتها، بشكل مفضل مركب من الصيغة (Ia)، تشمل على سواغ دوائي واحد أو أكثر، قلونات، مضادات أكسدة وعوامل خلابية، حيث يتم إبقاء درجة حموضة التركيبة فوق 7.

تشتمل التركيبة الدوائية للمركب من الصيغة (I) أو مشتقاتها من الاختراع جوهرياً على

- 10 - قلونات ملائمة أو عوامل تعديل درجة الحموضة ملائمة التي تبقى على درجة حموضة المستحضر فوق 7، واختيارياً
 - مثبت ملائم (مضادات أكسدة وعوامل خلابية)؛
 - وسواغات أخرى واحدة أو أكثر مقبولة دوائياً.

- 15 يمكن أن يتم اختيار مثبتات ملائمة من أصناف مضادات أكسدة أو عوامل خلابية. يمكن أن يتم اختيار السواغات الدوائية الأخرى وفقاً للاختراع الحالي من مخففات ملائمة، موالئ، مفتتات، رابط، مزئقات (مزبيئات)، مواد تحسين تدفق، عوامل ترطيب، مذيب (مذبيبات) وما شابه معروف في المجال.

تتضمن مضادات الأكسدة المستخدمة وفقاً للاختراع الحالي، لكن لا تقتصر على حمض الستريك، ألفا توكوفيرول، كبريت الصوديوم، ميتايسولفيت الصوديوم، أنيسول هيدروكسي مضاف إليه بوتيل (BHA)، BHT (6,2-ثنائي-ثالث-بوتيل-4-ميثيل الفينول)، أحادي ثيو غليسيرول، فيتامين ج (حمض الأسكوربيك)، وغالات البروبيل وتوليفات منها ومواد مشابهة أخرى معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

5

يتضمن عامل الخلابي المستخدم وفقاً للاختراع الحالي، لكن لا تقتصر على ثنائي صوديوم EDTA، حمض سيتريك أو أملاح منه، حمض المالك، كلورامبتول، كلور هيكسدين أو أملاحه، كلورو كريسول، توليفات منه ومواد مشابهة أخرى معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

10

تتضمن القلونات أو عوامل تعديل درجة حموضة ملائمة التي تبقى درجة حرارة المستحضر فوق 7 المستخدمة وفقاً للاختراع الحالي، لكن لا تقتصر على أتابلوجيت (معدن يحوي سيليكات الألومنيوم)، بنتونيت، كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم، كبريتات الكالسيوم، أحادي إيثانول الأمين، ثلاثي إيثانول الأمين، ثنائي كربونات البوتاسيوم، سترات البوتاسيوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، بنزوات الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، سلفيت الصوديوم، ثنائي كربونات الصوديوم، كربونات الصوديوم، فوسفات هيدروجين ثنائي الصوديوم، فوسفات البوتاسيوم أساس أحادي، فوسفات ثنائي الكالسيوم، ميغومين، أكسيد المغنيزيوم خفيف أو ثقيل وسواغات أخرى مشابهة وتوليفاتها الملائمة ومواد معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

15

كما هو مستخدم هنا، يقصد بالمصطلح "روابط" أن المواد المستخدمة للتسبب بالتصاق جزيئات المسحوق في تحبيب القرصي. تتضمن هذه المركبات، على سبيل المثال وبدون تقييد، حمض ألجينيك أكاسيا، صمغ الكثيراء، صوديوم كربوكسي ميثيل السليلوز، بولي (فينيل بيروليدون)، سكر

20

انضغاطي (مثلاً، NuTab)، سيليلوز إيثيل، جيلاتين، غلوكوز سائل، سيليلوز الميثيل، بوفيدون ونشا مجلتن مسبقاً، توليفات لذلك ومواد مشابهة أخرى معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

عند الحاجة، يمكن أن يتم تضمين روابط أخرى في الاختراع الحالي. تتضمن روابط تمثيلية النشا، بولي(جليكول الإيثيلين)، صمغ الغوار، بولي سكاريد، بنتونيتات، سكار، سكريات عكسية، 5 بولوكسامرات (PLURONIC F68, PLURONIC F127) كولاجين، ألومين، سيللولوزات في مذيبات غير مائية، وماشابه أو توليفاتها الملائمة.

روابط أخرى يمكن أن تتضمن يمكن أن تكون، على سبيل المثال، بولي(جليكول البروبيلين)، بوليمر اسهامي بولي أوكسي إيثيلين-بولي بروبيلين، استر بولي إيثيلين، استر سوربيتان بولي إيثيلين، 10 بولي(أكسيد الإيثيلين)، سيللوز بلورات دقيقة، بولي(فينيل بيروليدون)، توليفات منها ومواد أخرى معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

كما هو مستخدم هنا، يقصد بمصطلح "مخفف" أو "مائي" أن المواد الخاملة المستخدمة كموائٍ لإنشاء خصائص التدفق، الكتلية، وميزات ضغط في تحضير أقراص وكبسولات. تتضمن مركبات 15 مماثلة، على سبيل المثال وبدون تقييد، فوسفات كالسيوم ثنائي الأساس، كاولين، سوكروز، مانيتول، سيلليلوز بلور دقيق، سيلليلوز مجفف، كربونات كالسيوم مترسبة، سوربيتول، نشاء، توليفات منها ومواد أخرى معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

كما هو مستخدم هنا، يعني المصطلح "مادة تحسين التدفق" عوامل استخدمت في مستحضرات على شكل قرص وكبسولة من أجل تحسين خصائص التدفق خلال ضغط القرص ومن أجل إحداث تأثير مضاد للتكتل. تتضمن هكذا مركبات، على سبيل المثال ومن دون الحد، سيلليكا صمغية، سيلليكا

الكالسيوم، سيليكات المغنيزيوم، هيدروجيل السيليكون، نشا الذرة، طلق، توليفات من ذلك ومواد أخرى كهذه معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

كما هو مستخدم هنا، يعني المصطلح "مزلق" مواد استخدمت في مستحضرات على شكل قرص من أجل تخفيف الاحتكاك أثناء ضغط القرص. تتضمن هكذا مكونات، على سبيل المثال ومن دون 5 الحد، ستيرات الكالسيوم، ستيرات المغنيزيوم، زيت معدني، ستيرات الزنك، توليفات ملائمة من ذلك ومواد أخرى كهذه معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال.

كما هو مستخدم هنا، يعني المصطلح "مفتت" مركب تم استخدامه في أشكال جرعة صلبة لتعزيز عرقلة الكتلة الصلبة إلى جزيئات أصغر والتي تكون مبعثرة أو منحلة بسهولة أكثر. تتضمن المفتتات 10 النموذجية، على سبيل المثال ومن دون الحصر، نشا الذرة، نشا البطاطا، مادة نشوية معدلة ومجلتة مسبقاً من ذلك، محليات، صلصال، مثل البنتونيت، سليولوز بلوري دقيق (مثلاً Avicel™)، كارسيوم (مثلاً Amberlite™)، ألجينات، غليكولات نشا الصوديوم، أصماغ مثل المادة المثخنة، قوار، حبوب الخرنوب، كارايا، بكتين، الكثيراء، توليفات من ذلك ومواد أخرى كهذه معروفة لأصحاب المهارة العادية في المجال. 15

كما هو مستخدم هنا، يعني المصطلح "عامل ترطيب" مركب مستخدم من أجل المساعدة في إنجاز اتصال عميق بين الجزيئات الصلبة والسوائل. تتضمن عوامل الترطيب النموذجية، على سبيل المثال 20 ومن دون الحصر، بولوكسامرات، جيلاتين، بروتين الجبن، أحادي أوليئات الغليسيرول، الليسيتين (فوسفاتيدات)، أكاسيا صمغ، كوليسترول، الكثيراء، حمض دهني، كلوريد بينزالكونيوم، ستيرات الكالسيوم، ستيرات أحادية الغليسيرول، كحول سيتوستيريل، كبريت لوريل الصوديوم، كبريت دوديسيل صوديوم، أملاح أحماض صفراء (توروكولات، غليكوكلات، كولات، ديوكسي كولات، إلخ)، شمع

- استحلاب سيتوماكروغول، إسترات سوربيتان، أثير قلوي بولي أوكسي إيثيلين (مثال، أثير ماكروغول مثل سيتوماكروغول 1000)، اشتقاقات زيت خروج بولي أوكسي إيثيلين، استرات حمض دهني سوربيتان بولي أوكسي إيثيلين، (مثلاً TWEEN)، غليكولات البولي إيثيلين، ثنائي أكسيد سيليكون صمغي سترات بولي أوكسي إيثيلين، فوسفات، دوديسيل كبريت الصوديوم، كالسيوم كاربوكسي ميثيل السيليلوز، صوديوم ميثيل السيليلوز الكاربوكسي، سيليلوز الميثيل، هيدروكسي إيثيل السيليلوز، 5 هيدروكسي بروبيل السيليلوز، فتالات سيليلوز ميثيل بروبيل الهيدروكسي، سيليلوز غير بلوري، سيليكات ألومنيوم المغنيزيوم، ثلاثي إيثان أولامينو، كحول بولي فينيل، بيروليودين بولي فينيل (PVP) وتوليفاته الملائمة ومواد أخرى كهذه معروفة لأولئك أصحاب المهارات العادية في المجال. يكون تيلوكسوبال (بوليمر سائل غير أنيوني من النوع الكحول بولي إيثر أريل ألكيل، معروف أيضاً ك سوبرأنيون أو تريتون) عامل ترطيب مفيد آخر والذي من الممكن أن يتم استخدامه.
- 10

يمكن أن تكون التركيبة الدوائية المستقرة وفقاً للاختراع الحالي على شكل قرص أو قرص مغطى أو كبسولة أو مسحوق أو مُعلق في مستحضر سائل أو بخاخ أو محاليل، بشكل مفضل على شكل قرص أو كبسولة.

15

في تجسيد آخر من الاختراع الحالي، يتم وصف عمليات من أجل تحضير تركيبة دوائية مستقرة لمركبات من الصيغة (I)، بشكل مفضل لمركب من الصيغة (Ia)، أو مشتقاتها.

20

يمكن أن تكون التركيبة الدوائية المستقرة مصنوعة بواسطة طرق الضغط المباشر، التحبيب الرطب أو التحبيب الجاف باستخدام تقنيات معروفة للأشخاص المهرة في المجال. هكذا، على سبيل المثال، في عملية التحبيب الرطب، يتم خلط العقار مع سواغ دوائي واحد أو أكثر ويحبب باستخدام محلول رطب ملائم من لتشكيل حبيبات رطبة، يتم تجفيف الحبيبات الرطبة وغربلتها بشكل اختياري. يتم خلط

الحبيبات المجففة مع واحد أو أكثر من السواغات الملائمة من تلك التي تم وصفها في مكان آخر وبعدها يتم ضغطها إلى أقراص أو تتم تعبئتها في كبسولات.

في عملية الضغط المباشر، يتم خلط العقار مع كل السواغات الدوائية المطلوبة وبعدها إما يتم ضغطها إلى أقراص أو تتم تعبئتها في كبسولات.

5

في عملية التحبيب الجاف، يتم خلط العقار مع واحد أو أكثر من السواغات الدوائية ويتم ضغطهم إلى كريات وتمر هذه الكريات خلال الغربال المطلوب. يتم خلط الحبيبات المُغزلة مع واحد أو أكثر من السواغات الملائمة من تلك المذكورة في مكان آخر وبعدها يتم ضغطها إلى أقراص أو تتم تعبئتها في كبسولات.

10

يتم اختيار واحد أو أكثر من المذيبات المستخدمة في المستحضر من أسيتون، كلوروفورم، ثنائي كلورو الميثان، كحول إيثيلي، أسيتات الإيثيل، كحول أيزو بروبيل وتوليفات من ذلك ومواد أخرى كهذه معروفة لأولئك أصحاب المهارة العادية في المجال.

15 يتم استخدام حوالي 1% وزن/حجم (w/v) من التشتيت المائي للأقراص من أجل قياس درجة الحموضة. يمكن رؤية انخفاض درجة الحموضة مع API عندما يتم إبقاؤه في دوائر مختلفة لدرجة الحموضة القياسية. تتناقص النسبة المئوية للشوائب الفردية عند RRT 0,3 (شوائب سولفوكسيد) بينما يزداد محلول درجة الحموضة إلى أعلى من درجة الحموضة 7 كما هو مبين في الشكل 1.

20 يتم برهنة الاختراع بشكل إضافي كما وُصف سابقاً في أمثلة توضيحية 1 إلى 9 أدناه. يتم تزويد هذه الأمثلة فقط كإيضاح ولذلك لا يجب اعتبارها على أنها حد لمجال الاختراع.

يتم تحضير المستحضرات التالية باستخدام عوامل خلابية مختلفة، قلونات ومضادات تأكسد عن طريق تقنيات التحبيب الجاف.

إجراء تصنيع مختصر:

5

1.0. التحبيب

(i) تم حساب وزن سواغات الحبيبات الداخلية وAPI [مركب من الصيغة (IA)] بشكل دقيق وتم خلطهم على نحو ملائم.

(ii) تم إضافة IPA إلى الخليط الجاف وتم تحبيب الخليط.

(iii) تم تمرير الكتلة الرطبة خلال الرقم 10 وتم تجفيف الحبيبات الرطبة في FBD عند درجة حرارة أدنى من 60 درجة مئوية.

10

إضافة الحبيبي الإضافي

يتم حساب وزن السيليكون الصمغي وتمريره إلى جانب الحبيبات المجففة خلال الرقم 30. يتم خلط السيليكون الصمغي مع الحبيبات في خلاط كونتا ويتم إضافة الطلق وستيرات المغنيزيوم إلى الكتلة المجففة وخلطهم.

15

2.0 الضغط المباشر

يتم حساب وزن كل السواغات الحبيبية الداخلية وAPI بشكل دقيق وخلطهم على نحو ملائم ومزجهم في خلاط كونتا. يتم إضافة سواغات الحبيبي الإضافي وتزليقها في خلاط كونتا. يتم ضغط الحبيبات أو الخليط إلى أقراص أو تتم تعبئتها في كبسولات.

20

3.0 التحبيب الجاف

يتم خلط كل السواغات وتمريها خلال ضاغط أسطواني. يتم بعدها تعريض الحبيبات التي تم الحصول عليها للطحن من أجل الحصول على مسحوق موحد والذي يكون المزلق ومتبوعاً بالضغط.

5

الجدول 1:

النسبة المئوية للنقاوة عند 40 درجة مئوية/75% RH				الاختبار
ثلاثة أشهر	شهران	شهر	ابتدائي	
97,17	97,93	98,10	98,48	النقاوة
2,75	2,32	1,17	0,62	الماء من KF

يبين الجدول 1 أن امتصاص الرطوبة من API يتزايد عند التعرض إلى ظروف 40 درجة مئوية/75% RH. لذا قام مخترعو الاختراع الحالي بمحاولة تطوير مستحضر مستقر من API بحيث أن الـ API يكون محمي ولا يمكن أن يمتص الرطوبة.

10

يتم تحضير المستحضر الأول من دون مقنونات كما تم تزويده في الجدول 2 وتم اختبارها لثباتها عن طريق تحميلها في غرف ثبات وفقاً للتقنيات والأنظمة المعروفة في المجال كما هو مبين في الجدول 2. يزود الجدول 3 بيانات الاستقرار لهذه المستحضرات.

15

الجدول 2:

وزن/وزن (w/w) %		المكون	
المثال 3	المثال 2	المثال 1	

1,54	1,54	1,00	المركب (la)
-	-	2,00	ثنائي الصوديوم EDTA
-	-	-	فوسفات هيدروجين ثنائي الصوديوم
-	-	-	أكسيد مغنيزيوم خفيف
-	-	-	الميغلو مين
-	-	-	بيكرونات الصوديوم
0,50	1,00	-	ميتا بيسلفيت الصوديوم
-	-	-	غالات بروبيل
-	-	8,00	ألفا توكوفيرول
87,31	86,81	-	اللاكتوز اللامائي
-	-	-	سليلوز ذو تبلور دقيق
-	-	65,50	فوسفات كالسيوم ثنائي الأساس
4,15	4,15	14,00	أسديزول
5,00	5,00	6,00	بوفيدون K-30
-	-	-	المياه المنقاة
0,50	0,50	1,00	الطلق المنقى
0,50	0,50	1,50	الهباء الجوي
0,50	0,50	1,00	ستيرات المغنيزيوم

الجدول 3: بيانات استقرار شهر واحد للمستحضرات من الجدول 2

النسبة المئوية للنقاوة عند 40 درجة مئوية/75%RH		رقم الدفعة
شهر	ابتدائي	
91,57	97,89	المثال 1
96,88	98,58	المثال 2
97,39	98,59	المثال 3

يمكن رؤية من الجدول 3 أن هذه المستحضرات والتي لا تحوي أي مقلونات تملك ثبات ضعيف.

بعد ذلك، يتم إضافة مقلونات ويبين الجدول 4 هكذا مستحضرات تحتوي على مقلون. تم أيضاً اختبار هذه المستحضرات من أجل ثباتها عن طريق تحميلها في غرف ثبات وفقاً للتقنيات والأنظمة المعروفة في المجال كما هو مبين في الجدول 5.

الجدول 4:

المكون	المثال 4	المثال 5	المثال 6	المثال 7	المثال 8	المثال 9
المركب (Ia)	3,08	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54
ثنائي الصوديوم	-	-	-	-	-	2,00
فوسفات هيدروجين	-	-	1,00	1,00	1,00	1,00
أكسيد مغنيزيوم خفيف	6,15	-	-	-	-	-
الميلومين	-	-	-	-	-	-
بيكربونات الصوديوم	-	9,00	-	-	-	-
ميتايسلفيت الصوديوم	-	-	1,00	-	-	-
غالات بروبييل	-	-	-	0,10	-	-
ألفا توكوفيرول	-	-	-	-	8,00	-
اللاكتوز اللامائي	23,07	78,81	85,81	86,71	87,81	84,81

-	-	-	-	-	50,00	سليوز ذو تبلور دقيق
-	-	-	-	-	-	فوسفات كالسيوم ثنائي
4,15	4,15	4,15	4,15	4,15	9,23	أسديزول
5,00	5,00	5,00	5,00	3,85	3,58	بوفيدون K-30
-	-	-	-	-	-	المياه المنقاة
0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,54	الطلق المنقى
0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,54	الهباء الجوي
0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,54	ستيرات المغنيزيوم

الجدول 5: بيانات استقرار ثلاث أشهر للمستحضرات من الجدول 4

رقم المثال	ابتدائي	شهر	شهران	ثلاثة أشهر
المثال 4	99,10	98,60	98,50	98,30
المثال 5	98,40	98,03	97,66	97,53
المثال 6	98,43	98,17	97,5	97,45
المثال 7	98,36	97,82	97,6	97,44
المثال 8	98,46	98,06	97,83	97,42
المثال 9	98,34	97,78	97,52	97,42

تكون المستحضرات التي تحتوي قلون مستقرة كما يمكن رؤية ذلك من الجدول أعلاه 5.

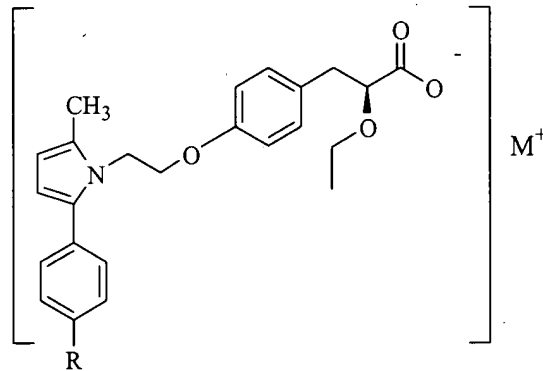
5

تظهر بيانات الاستقرار أعلاه أن المستحضرات تكون مستقرة ويكون المركب من الصيغة (I) مستقر عملياً عن طريق إضافة قلوبات ملائمة بحيث من الممكن أن يتم استخدامها في التجارب السريرية وبعد ذلك كمنتج تجاري.

عناصر الحماية

نحن ندعي:

1. تركيبة دوائية مستقرة لمركبات من الصيغة (I)،



5

الصيغة (I)

حيث يتم اختيار 'R' من هيدروكسي، هيدروكسي ألكيل، أسيل، ألكوكسي، ألكيل ثيو، ثيو ألكيل، أريل أوكسي، أريل ثيو ويمثل M⁺ كاتيونات معدن ملائمة مثل Na⁺، K⁺، Ca⁺²، Mg⁺² حيث يتم إبقاء درجة حموضة التركيبة فوق 7 تشتمل على

- 10 - قلونات ملائمة أو عوامل تعديل درجة الحموضة ملائمة التي تبقى على درجة حموضة المستحضر فوق 7، واختيارياً
- مثبت ملائم؛
- سواغات أخرى واحدة أو أكثر مقبولة دوائياً.

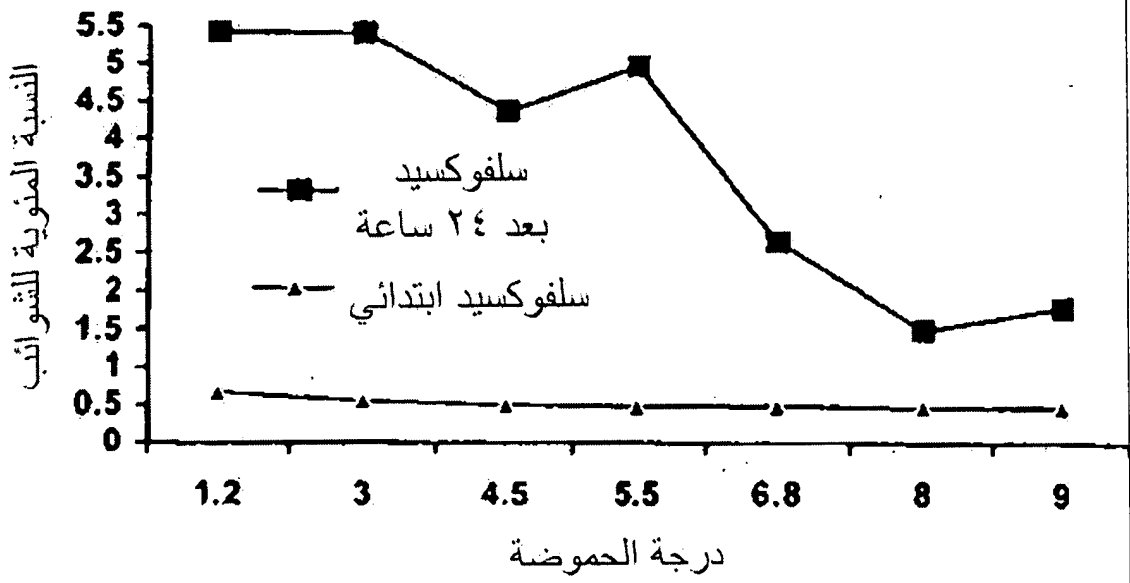
2. التركيبة الدوائية كما تم إدعائها في عنصر الحماية 1 حيث يتم اختيار R من ألكيل ثيو أو ثيو ألكيل و M⁺ يمثل Mg⁺².

3. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 حيث R هو SCH₃.
4. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 حيث يتم اختيار القلونات أو عوامل تعديل درجة الحموضة من أتابلوجيت، بنتونيت، كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم، كبريتات الكالسيوم، أحادي إيثانول الأمين، ثلاثي إيثانول الأمين، ثنائي كربونات البوتاسيوم، سترات البوتاسيوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، بنزوات الصوديوم، هيدروكسيد الصوديوم، سلفيت الصوديوم، ثنائي كربونات الصوديوم، كربونات الصوديوم، فوسفات هيدروجين ثنائي الصوديوم، فوسفات البوتاسيوم أساس أحادي، فوسفات ثنائي الكالسيوم، ميغومين، أكسيد المغنيزيوم خفيف أو ثقيل.
- 10
5. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 4 حيث القلونات أو عامل تعديل درجة الحموضة هي فوسفات هيدروجين ثنائي الصوديوم أو أكسيد مغنيزيوم.
6. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 حيث يتم اختيار المثبتات من الأصناف لمضادات الأكسدة الملائمة أو العوامل الخلابية.
- 15
7. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 6، حيث يتم اختيار مضادات الأكسدة من حمض السيتريك، ألفا توكوفيرول، كيريت الصوديوم، ميتايبسولفيت الصوديوم، أنيسول هيدروكسي مضاف إليه البوتيل (BHA)، BHT (6,2-ثنائي-ثالث-بوتيل-4-ميثيل الفينول)، أحادي ثيو غليسيرول، فيتامين ج (حمض الأسكوربيك)، وغلالات البروبيل أو توليفات ملائمة منها.
- 20

8. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 6 حيث يتم اختيار العامل الخلابي من ثنائي صوديوم EDTA، حمض سيتريك أو أملاح منه، حمض المالثيك، كلورامبتول، كلور هيكسدين أو أملاحه، كلورو كريسول، توليفات منها.
9. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 حيث يتم اختيار السواغات الدوائية الأخرى من مخففات ملائمة، موالئ، مفتتات، رابط، مزلقات، مواد تحسين تدفق، عوامل ترطيب ومذيب (مذيبيات).
10. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 9 حيث يتم اختيار الرابط من حمض ألجينيك أكاسيا، صمغ الكثراء، صوديوم كربوكسي ميثيل السليلوز، بولي (فينيل بيروليديون)، سكر انضغاطي (مثلاً، NuTab)، سيليلوز إيثيل، جيلاتين، غلوكوز سائل، سيليلوز الميثيل، بوفيدون ونشا مجلتن مسبقاً أو توليفات ملائمة منها.
11. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 9 حيث يتم اختيار المخفف أو المائي من فوسفات كالسيوم ثنائي الأساس، كاولين، سوكروز، مانيتول، سيليلوز بلور دقيق، سيليلوز مجفف، كربونات كالسيوم مترسبة، سوربيتول، نشاء، توليفات منها.
12. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 9 حيث يتم اختيار المزلق من ستيرات الكالسيوم، ستيرات المغنيزيوم، زيت معدني، حمض الستياريك، ستيرات الزنك أو توليفات ملائمة منها.

13. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 9 حيث يتم اختيار المفتت من نشا الذرة، نشا البطاطا، مادة نشوية معدلة ومجلتة مسبقاً من ذلك، مُحليات، صلصال، سليولوز بلوري دقيق (مثلاً، Avicel™)، كارسيوم (مثلاً، Amberlite.™)، ألجينات، غليكولات نشا الصوديوم، أصماغ مثل المادة المثخنة، قوار، حبوب الخرنوب، كارايا، بكتين، الكثيراء، توليفات من ذلك.
- 5
14. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 9 حيث يتم اختيار مادة تحسين التدفق من سيليكاً صمغية، سيليكاً الكالسيوم، سيليكات المغنيزيوم، هيدروجيل السيليكون، نشا الذرة، تالك، توليفات من ذلك.
- 10
15. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 إلى 14 تكون على شكل قرص أو قرص مغطى أو كبسولة أو مسحوق أو معلق في مستحضر سائل أو بخاخ أو محاليل، بشكل مفضل على شكل قرص أو كبسولة.
- 15
16. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 1 إلى 15 يتم تحضيرها عن طريق الضغط المباشر، التحبيب الرطب أو التحبيب الجاف.
17. التركيبة الدوائية كما تم إدائها في عنصر الحماية 16 حيث يتم تحضير المستحضر عن طريق الضغط المباشر الذي يشتمل على خلط العقار مع كل السواغات الدوائية المطلوبة وبعدها إما يتم ضغطها إلى أقراص أو تتم تعبئتها في كبسولات.
- 20

1/1



الشكل 1

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للصناعة 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)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38865	Date de dépôt: 24/07/2014 Date d'entrée en phase nationale: 22/02/2016
Déposant : CADILA HEALTHCARE LIMITED	Date de priorité: 25/07/2013
Intitulé de l'invention : - COMPOSITION STABLE A BASE DE COMPOSES D'ACIDE(S)-2-ETHOXY-3-(4-(2-(2-METHYL-5-PHENYL-PYRROL-1-YL)-ETHOXY)-PHENYL)-PROPIONIQUES SUBSTITUES POUR UNE UTILISATION COMME HYPOLIPIDIANT	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input checked="" 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 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: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 02/11/2017
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
17
- Planches de dessin
1

Cadre 3 : Titre et Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Le Titre arrêté tel qu'il a été modifié par l'examineur

- Le titre tel qu'il a été déposé «FORMULATION COMPRENANT UN AGENT HYPOLIPIDÉMIANT» a été modifié et arrêté par l'examineur (voir intitulé de l'invention).

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/00, A61K9/20

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
X	WO2012104869; CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; GAMBHIRE DHIRAJ [IN]; JANI RAJENDRAKUMAR HARIPRASAD [IN]; 09/08/2012	1 - 17
A	SONALI S. BHARATE et al; INTERACTIONS AND INCOMPATIBILITIES OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS WITH ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS: A COMPREHENSIVE REVIEW; 30/12/2010	1 - 17
E	WO2014174524; CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; 30/10/2014	1 - 17

*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

La revendication 1 ne répond pas aux exigences de l'article 35 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, le terme "ou leurs dérivés" rend sa portée incertaine, car les structures qui sont destinées à être englobées par ce terme ne sont pas connues.

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

Nouveauté (N)	Revendications 4, 5, 7, 8	Oui
	Revendications 1-3, 6, 9-17	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1 - 17	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	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: WO2012104869

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 a pour objet une composition comprenant un composé de formule 1, un stabilisant et un agent tampon, dans lequel le stabilisant est de préférence l'agent alcalinisant le fumarate de stéaryle de sodium et le tampon préféré est une solution d'ammoniac alcalisante (revendications 13 à 17). D'autres excipients peuvent être utilisés (page 8). Les sujets ont reçu une telle composition comme comprimé oral (exemple 10).

Par conséquent, l'objet des revendications 1-3, 6, 9-17 n'est pas 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) :

l'objet des revendications 1-3, 6, 9-17 n'est pas nouveau, et de ce fait, n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications dépendantes 4, 5, 7 et 8 ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui, en combinaison avec les caractéristiques d'une revendication à laquelle elles se réfèrent, répondent aux exigences l'activité inventive. Les caractéristiques

supplémentaires desdites revendications dépendantes sont directement connues du document D1 ou concernent des modifications mineures qui relèvent de la pratique habituelle de l'homme du métier.

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.