

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38974 B2** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 9/28; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **30.11.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **38974**
- (22) Date de Dépôt : **13.10.2014**
- (30) Données de Priorité : **17.10.2013 EP 13189145.9**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2014/071855 13.10.2014**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **BENKE, Klaus ; NEUMANN, Heike ; FORMELL, Michael ; WINTER, Gabriele**
- (74) Mandataire : **IP-TOP NOTCH**

- 
- (54) Titre : **FORMES GALÉNIQUES PHARMACEUTIQUES CONTENANT DU SODIUM 1-[6-{MORPHOLINE-4-YL}PYRIMIDINE-4-YL]-4-(1H-1,2,3- TRIAZOL-1-YL)-1H-PYRAZOL-5-OLATE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des formes galéniques pharmaceutiques pour administration orale contenant du sodium 1-[6-{morpholine-4-yl}pyrimidine-4-yl]-4-(1H-1,2,3- triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (principe actif (I)). Selon l'invention, le principe actif (I) est libéré. L'invention concerne également un procédé de production desdites formes galéniques, leur utilisation comme médicament, ainsi que leur utilisation pour la prophylaxie, la prophylaxie secondaire ou le traitement de maladies, en particulier les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, l'anémie, les maladies rénales chroniques et l'insuffisance rénale.

بسم الله الرحمن الرحيم

أشكال جرعة دوائية تشمل صوديوم 1-[6-(مورفولين-4-يل) بيريميدين-4-يل]-4-  
(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate وولات

Pharmaceutical dosage forms containing sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate

### المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بأشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل sodium 1-[6-

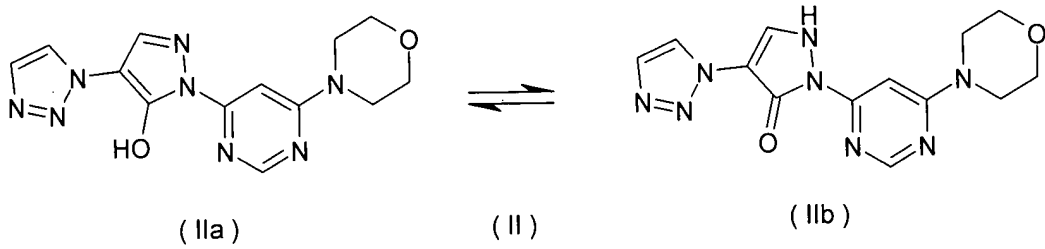
(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، تتميز بإطلاق المقوم النشط (I)، وأيضاً بطرق لتحضيرها، واستخدامها كأدوية، وأيضاً استخدامها من أجل الوقاية، الوقاية الثانوية أو علاج اضطرابات، خصوصاً اضطرابات وعائية قلبية، فشل القلب، الأنيميا، الاضطرابات الكلوية المزمنة وعدم كفاءة الكلى.

أشكال جرعة دوائية تشمل صوديوم 1-[6-(مورفولين-4-يل)بيريميدين-4-يل]-4- [4-يل]-4-  
 (1H-1,2,3-تريازول-1-يل)-1H-بيازول-5-ولات

Pharmaceutical dosage forms containing sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate  
الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بأشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، تتميز بإطلاق المقوم النشط (I)، وأيضاً بطرق لتحضيرها، واستخدامها كأدوية، وأيضاً استخدامها من أجل الوقاية، الوقاية الثانوية أو علاج اضطرابات، خصوصاً اضطرابات وعائية قلبية، فشل القلب، الأنيميا، الاضطرابات الكلوية المزمنة وعدم كفاءة الكلى. إن مركب الصيغة (II)، 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (شكل keto) أو 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one (شكل enol)؛ الصيغة (IIa) أو (IIb)؛ الصيغة (IIb)، معروف من الطلب الدولي 2008/067871. 5 10

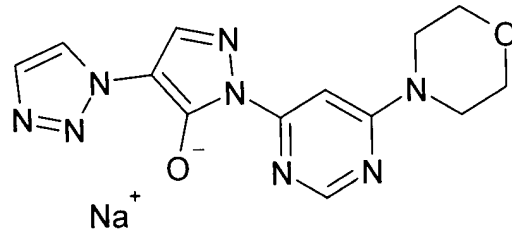


يعمل مركب الصيغة (II) كمتببط من أجل HIF prolyl-4-hydroxylases و، بسبب هذه الآلية الخاصة للتأثير، يتسبب، بعد الإعطاء غير المعوي أو المعوي، الحث في الجسم الحي لجينات مستهدفة HIF مثل erythropoietin، والعمليات الحيوية المنطلقة بسببه، مثل تشكيل خلايا الدم الحمراء. 15

### الوصف العام للاختراع

المقوم النشط (I)، sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate

3



(I) المقوم النشط

هو ملح الصوديوم من مركب الصيغة (II) ويظهر ثبات أعلى جوهريا بالنسبة لامتناس أو إطلاق الماء تحت شروط متنوعة من الرطوبة الجوية. إن sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (I) معروف من الطلب الدولي 2012/065967. عند مناقشة المقوم النشط (I) أدناه، فإن هذا يعني تعديل البلورة I من sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (I).

لتطوير شكل جرعة دوائية صلبة من أجل الإعطاء المعوي، يستخدم sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (I)، الذي ليس له هذا الاسترطاب.

في حالات أمراض تتطلب علاج لفترة طويلة، أو من أجل الوقاية لفترة طويلة من أمراض، من المرغوب فيه الحفاظ على تكرار تناول الأدوية بصورة منخفضة قدر الإمكان وأن يكون مقياس القرص صغيراً قدر الإمكان. هذا ليس فقط أكثر ملاءمة للمريض، بل يزيد أيضاً من اعتمادية العلاج عن طريق خفض عيوب الأخذ غير المنتظم (تحسين في الإذعان). من أجل زيادة الإذعان، خصوصاً في المرضى كبار السن، يجب أن تكون الأقراص صغيرة قدر الإمكان، يعني لها تركيز عالي من المقوم النشط، خصوصاً فيما يتعلق بقوة الجرعة الأعلى.

أثناء مسار التطوير وجد أن زيادة تركيز المقوم النشط للمقوم النشط (I) في الأقراص يؤدي إلى سوء معدل إطلاق المقوم النشط (I) من الأقراص، على الرغم من تحضير الأقراص بطرق قياسية معروفة للماهرين في الفن.

كان الغرض من التطوير، لذلك، تحديد أشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (I) عند تركيز مقوم نشط عالي، من أجل الحصول على أصغر أقراص ممكنة عند تركيبات مقوم نشط عالية.

من المدهش، أن المواد المساعدة لأشكال الجرعة الدوائية لها تأثير كبير على الإطلاق مباشرة بعد تحضير الأقراص، على الرغم من قابلية الذوبان في الماء الجيدة للمقوم النشط (I). إن تبادل الملح للمقوم النشط (I) في أشكال ملح ضعيفة قابلية الذوبان باستخدام صياغات قياسية مألوفة في الحالة الصلبة يترتب عليها انخفاض نتائج الإطلاق مباشرة بعد تحضير الأقراص وبعد اختبار إجهاد الأقراص. 5

من المدهش، أن استخدام لاكتوز كمادة مساعدة، في ألباب قرص على سبيل المثال، غير مناسب.

علاوة على هذا، يظهر المقوم النشط (I) عند تراكيزات مقوم نشط عالية عدم توافق مادي مع polyethylene glycol المستخدم في غطاء الغشاء.

بواسطة الاختراع الحالي، توفير أشكال جرعة دوائية ثابتة ممكن وهذا يشمل من ناحية كمية كافية من المقوم النشط (I) من أجل تأثيره الدوائي ومن ناحية أخرى إطلاق المقوم النشط (I) بسرعة. 10

أثناء تطوير الصياغة، جرى الأخذ في الاعتبار الخصائص المادية الكيميائية في اتحاد مع الخواص الحيوية الخاصة للمقوم النشط (I). إن تبادل الملح للمقوم النشط (I) [= ملح صوديوم] في أملاح ضعيفة قابلية الذوبان، على سبيل المثال، تدخل في الخصائص الكيميائية المادية. 15  
لقد وجد أن المقوم النشط (I) يميل إلى تشكيل أملاح ضعيفة قابلية الذوبان في وجود كاتيونات ثنائية التكافؤ وثلاثية التكافؤ التي تكون قابليتها للذوبان فقط 100/1 أو 10000/1 من قابلية ذوبان ملح الصوديوم.

قابلية ذوبان أملاح مقوم نشط متنوعة من مركب الصيغة (II):

الملاح	قابلية الذوبان في الماء عند 25° مئوية [مجم/100 مليلتر]
ملح صوديوم (المقوم النشط (I))	2625
ملح مغنسيوم	4
ملح حديد (II)	0.2
ملح كالسيوم	27
ملح حديد (III)	19
ملح ألومنيوم	6

ينتج عن هذا أن تبادل ملح المقوم النشط (I) في الحالة الصلبة يسيء بدرجة كبيرة إلى نتائج إطلاق المقوم النشط (I) بعد تخزين الأقراص. هذه الإساءة واضحة بوجه خاص عند تركيزات مقوم نشط عالية.

يجب منع تبادل ملح المقوم النشط (I) في تطوير أشكال الجرعة الدوائية الصلبة من أجل الإعطاء المعوي الذي يشمل المقوم النشط (I). 5

في سياق الاختراع الحالي، يتحدد تركيز المقوم النشط (I) بواسطة المقوم النشط (I) (ملح صوديوم).

جرعة قرص 100 مجم، يعني 100 مجم من مركب الصيغة (II)، تقابل 107 مجم من المقوم النشط (I) (ملح صوديوم).

في سياق الاختراع الحالي، تركيز مقوم نشط عالي يعني تركيز مقوم نشط (I)  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر. 10

يوفر الاختراع الحالي أشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، تتميز بأن:

(أ) تركيز المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ هو  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، 15

(ب) تركيز لاكتوز هو  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،

(ج) تركيز المقوم النشط (I) هو  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، و

(د) إذا كان شكل الجرعة له غطاء غشاء، لا يشمل غطاء الغشاء المذكور polyethylene .glycol 20

في سياق الاختراع الحالي، المواد المساعدة هي مواد رابطة، مواد حاشية ومواد رابطة جافة، معززات تفكك ومواد مزلجة.

مادة مساعدة لها كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ هي، على سبيل المثال، .magnesium stearate

في سياق الاختراع الحالي، يوجد على الأقل مادة حاشية واحدة وعلى الأقل على الأقل مادة مزلجة واحدة في أشكال الجرعة الدوائية الصلبة للإعطاء المعوي كمواد مساعدة. 25

يشمل غطاء الغشاء عوامل تغطية و/أو تشكيل غشاء و/أو مواد ملونة/أصباغ. هذه المكونات لغطاء الغشاء قد تحتوي اختياريًا على كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ. مواد ملونة/أصباغ لها كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ هي، على سبيل المثال، iron oxide و titanium dioxide.

5 في سياق الاختراع الحالي، تتكون الأقراص من لب قرص ويكون لللب القرص اختياريًا غطاء غشاء. يشمل لب القرص المقوم النشط (I)، على الأقل مادة حاشية واحدة وعلى الأقل مادة مزلجة واحدة واختياريًا مواد مساعدة إضافية. يفضل أن يكون للأقراص غطاء غشاء. يفضل أن يكون للأقراص غطاء غشاء لا يشمل polyethylene glycol.

10 شكل الجرعة الدوائية الصلبة المبتكرة للإعطاء المعوي يفضل أن يشمل، على سبيل المثال، حبيبات، كبسولات جيلاتين صلب مملوءة بالحبيبات، أكياس أو أقراص؛ تفضل الأقراص. تفضل بوجه خاص أقراص إطلاق سريع للمقوم النشط (I).

15 في سياق الاختراع الحالي، أقراص الإطلاق السريع هي بوجه خاص الأقراص التي لها إطلاق على الأقل 85% من المقوم النشط (I) لكل عينة اختبار في وسط الإطلاق بعد 30 دقيقة، من 6 عينات اختبار، طبقًا لطريقة الإطلاق من European Pharmacopoeia باستخدام الجهاز 2 (المحرك). سرعة دوران القلاب هي 50 دورة في الدقيقة (revolutions per minute) (rpm) في وسط الإطلاق المتكون من 900 مليلتر من حمض هيدروكلوريك 0.1 عياري. تستخدم هذه الطريقة من أجل أقراص الإطلاق السريع حيث جرعة القرص هي  $\geq 100$  مجم (تقابل 107 مجم من المقوم النشط (I) (ملح صوديوم)) لضمان شروط الغرق في وسط الإطلاق. من المفهوم أن شروط الغرق تعني حجم ثلاثة أضعاف من وسط الإطلاق المطلوب لتحضير محلول مشبع من كمية المقوم النشط الموجودة في القرص.

20 تفضل بوجه خاص أقراص الإطلاق السريع، التي لها إطلاق على الأقل 85% من المقوم النشط (I) لكل عينة اختبار في وسط الإطلاق بعد 30 دقيقة، من 6 عينات اختبار، طبقًا لطريقة الإطلاق من European Pharmacopoeia باستخدام الجهاز 2 (المحرك)، بعد شهر واحد من التخزين المفتوح عند 40° مئوية و 75% رطوبة نسبية.

25 يوفر الاختراع الحالي أشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تتضمن sodium 1-[6-

(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate

(المقوم النشط (I))، تتميز بأن:

- (أ) تركيز المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ هو  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (ب) تركيز لاكتوز هو  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (ج) تركيز المقوم النشط (I) هو  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (د) إذا كان شكل الجرعة له غطاء غشاء، لا يشمل غطاء الغشاء المذكور polyethylene و glycol،
- (هـ) ينطلق بسرعة المقوم النشط (I).
- يوفر الاختراع الحالي أشكال جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تتضمن -[6-1 sodium (المقوم النشط (I))، تتميز بأن:
- 10 (morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate
- (أ) تركيز المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ هو  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (ب) تركيز لاكتوز هو  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (ج) تركيز المقوم النشط (I) هو  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر،
- (د) إذا كان شكل الجرعة له غطاء غشاء، لا يشمل غطاء الغشاء المذكور polyethylene و glycol،
- (هـ) ينطلق بسرعة المقوم النشط (I)،
- حيث على الأقل ينطلق 85% من المقوم النشط (I) لكل عينة اختبار في وسط الإطلاق بعد 30 دقيقة، من 6 عينات اختبار متعلقة بشكل الجرعة الدوائية، طبقاً لطريقة الإطلاق من
- 20 European Pharmacopoeia باستخدام الجهاز 2 (المحرك)،
- يوجد المقوم النشط (I) في تعديل البلورة، حيث نحصل على المقوم النشط (I) في المستحضر بالطريقة الموصوفة طبقاً إلى الطلب الدولي 2012/065967 في المثال 1 ويشار إليه بالتعديل I في سياق الاختراع الحالي.
- يوجد المقوم النشط (I) في أشكال الجرعة الدوائية طبقاً للاختراع في شكل متبلور. في تجسيد مفضل بوجه خاص من الاختراع الحالي، يستخدم المقوم النشط المتبلور (I) في شكل ممكن من تعديل البلورة I. في هذا السياق، يفضل أن يكون للمقوم النشط (I) متوسط مقاس
- 25



جسيم  $X_{50}$  (مقدار 50%) أقل من 10 ميكرومتر، بوجه خاص بين 1 و 8 ميكرومتر، وأيضا قيمة  $X_{90}$  (مقدار 90%) أقل من 20 ميكرومتر.

يوجد المقوم النشط (I) في شكل الجرعة الدوائية طبقا للاختراع عند تركيز  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل في تركيز 10 إلى 50% على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل بوجه خاص في تركيز 10 إلى 40% على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل خصيصا في تركيز 15 إلى 30% على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر.

يوجد لاكتوز في شكل الجرعة الدوائية طبقا للاختراع عند تركيز  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل في تركيز صفر إلى 5% على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل بوجه خاص عدم وجود لاكتوز.

توجد المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ في شكل الجرعة الدوائية طبقا للاختراع عند تركيز  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل في تركيز صفر إلى 0.05% على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، يفضل بوجه خاص عدم وجود مواد مساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ.

#### 15 الوصف التفصيلي

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لتحضير شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، تركيز المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية التكافؤ  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، تركيز لاكتوز  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر وتركيز المقوم النشط (I)  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، تتميز بأن:

(أ) تحضر مبدئيا حبيبية تشمل المقوم النشط (I)، و

(ب) تتحول الحبيبية، اختياريا مع إضافة مواد مساعدة مقبولة دوائيا، إلى شكل الجرعة الدوائية.

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لتحضير شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي تشمل

sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، تركيز المواد المساعدة ذات كاتيونات ثنائية التكافؤ و/أو ثلاثية

التكافؤ  $\geq 0.1\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، تركيز لاكتوز  $\geq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر وتركيز المقوم النشط (I)  $\leq 10\%$  على أساس الوزن الإجمالي للمستحضر، تتميز بأن:

(أ) تحضر مبدئياً حبيبة تشمل المقوم النشط (I)، و  
5 (ب) تتحول الحبيبة، اختياريًا مع إضافة مواد مساعدة مقبولة دوائياً، إلى شكل الجرعة الدوائية،

وحيث ينطلق على الأقل  $85\%$  من المقوم النشط (I) لكل عينة اختبار في وسط الإطلاق بعد 30 دقيقة، من 6 عينات اختبار متعلقة بشكل الجرعة الدوائية، طبقاً لطريقة الإطلاق من European Pharmacopoeia باستخدام الجهاز 2 (المحرك).

10 يجوز تحضير الحبيبة في خطوة الطريقة (أ) عن طريق تحبيب مبلل في خلاط (= تحبيب خلاط) أو في قاع متميع (= تحبيب قاع متميع) أو بتحبيب جاف بواسطة اندماج دوار؛ يفضل التحبيب المبلل كتحبيب قاع متميع.

15 في عملية التحبيب المبلل، يجوز شحن المقوم النشط (I) كمادة صلبة في الخليط الأولي (شحن أولي) أو يمكن تعليقه في مائع التحبيب أو دمج جزئياً في الشحنة الأولية والجزء الآخر في مائع التحبيب. يفضل شحن المقوم النشط (I) في الخليط الأولي (الشحن الأولي).  
يشتمل مائع التحبيب المستخدم طبقاً للاختراع على مذيب ومادة رابطة محبة للماء. تتشتت المادة الرابطة المحبة للماء هنا في مائع التحبيب أو يفضل إذابتها فيه.

يجوز استخدام مذيبات عضوية، مثل ethanol أو acetone أو ماء أو خلطات منها، كمذيب لمائع التحبيب. يفضل أن المذيب المستخدم هو الماء.

20 المواد الرابطة المحبة للماء المستخدمة هي إضافات محبة للماء مقبولة دوائياً، يفضل التي

تذوب في مذيب مائع التحبيب. يفضل استخدام بوليمرات محبة للماء هنا مثل

(HPMC) hydroxypropylmethylcellulose، sodium carboxymethylcellulose،

methylcellulose (HPC)، hydroxypropylcellulose، hydroxypropylcellulose منخفض

الاستبدال (L-HPC)، LF، polyvinylpyrrolidone، hydroxypropylcellulose

25 كحول polyvinyl، بوليمرات تساهمية vinyl acetate-pyrrolidone (على سبيل المثال

(BASF، Kollidon® VA64)، جيلاتين، صمغ جوار، نشا متحللة بالماء جزئياً، أو alginates

xanthan. يفضل استخدام hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) كمادة رابطة محبة للماء.

توجد المادة الرابطة المحبة للماء في هذه الحالة عند تركيز من 1 إلى 12% (على أساس الوزن الإجمالي لشكل الجرعة الدوائية)، يفضل 1 إلى 6%.

5 في الخليط الأولي (الشحنة الأولية) من التحييب المبلل، توجد إضافات مقبولة دوائيا أخرى، مثل المواد الحاشية، المواد الرابطة الجافة ومعززات التفكك (المواد المفككة).

المواد الحاشية والمواد الرابطة الجافة هي، على سبيل المثال، مسحوق cellulose، cellulose بلوري مجهري، cellulose بلوري مجهري يحتوي على سليكا، mannitol، maltitol، xylitol و sorbitol، يفضل cellulose بلوري مجهري أو mannitol أو خليط من cellulose بلوري مجهري و mannitol. 10

المواد المعززة للتفكك (المواد المفككة) هي، على سبيل المثال، carboxymethylcellulose، croscarmellose (carboxymethylcellulose متقاطع الرباطة)، crospovidone، polyvinylpyrrolidone متقاطع الرباطة)، hydroxypropylcellulose منخفض الاستبدال (L-HPC)، نشا sodium carboxymethyl glycolate، نشا صوديوم بطاطا، نشا متحللة بالماء جزئيا، نشا قمح، نشا ذرة، نشا أرز ونشا بطاطا. 15

عندئذ تتحول الحبيبة الناتجة في خطوة الطريقة (أ) إلى شكل الجرعة الدوائية المبتكرة في خطوة الطريقة (ب).

تتضمن خطوة الطريقة (ب)، على سبيل المثال، على التقريص، التعبئة في كبسولات، تفضل كبسولات جيلاتين صلب، أو التعبئة في أكياس، في كل حالة طبقا لطرق مألوفة شائعة للماهر في الفن، اختياريًا مع إضافة إضافات مقبولة دوائيا أخرى. 20

أمثلة على إضافات مقبولة دوائيا هي، على سبيل المثال، مواد مزلجة، مواد مزلقة، مواد لتنظيم التدفق ومعززات للتفكك (مواد مفككة).

المواد المزلجة، المواد المزلقة و مواد تنظيم التدفق هي، على سبيل المثال، fumaric acid، sodium stearyl fumarate، stearic acid، كحولات دهنية ذات وزن جزيئي أعلى، نشويات (نشا قمح، أرز، ذرة أو بطاطا)، تالك، silicon dioxide (غروي) عالي التشتت و glyceryl distearate، يفضل sodium stearyl fumarate أو glyceryl distearate، يفضل بوجه خاص sodium stearyl fumarate. 25

معززات تفكك (مواد مفككة) هي، على سبيل المثال، carboxymethylcellulose، croscarmellose (carboxymethylcellulose متقاطع الرباطة)، crospovidone، (polyvinylpyrrolidone متقاطع الرباطة)، hydroxypropylcellulose منخفض الاستبدال (L-HPC)، نشا sodium carboxymethyl، نشا متحللة بالماء جزئياً، نشا قمح، نشا ذرة، نشا أرز ونشا بطاطا. 5

الحبيبات أو الأقراص طبقاً للاختراع تغطي اختياريًا في خطوة إضافية باستخدام شروط شائعة مألوفة للماهر في الفن. تحدث التغطية بإضافة غطاء مألوف وعوامل تشكيل غشاء مألوفة للماهر في الفن، مثل hydroxypropylcellulose، hydroxypropylmethylcellulose (على سبيل المثال 5 cP hydroxypropylmethylcellulose أو 15 cP)، polyvinylpyrrolidone بوليمرات تساهمية vinyl acetate-vinylpyrrolidone (على سبيل المثال BASF، Kollidon® VA64)، شيلاك، glyceryl triacetate، triethyl citrate، تالك و/أو مواد ملونة/أصباغ مثل titanium dioxide، iron oxides، indigotin أو مواد لك ملونة مناسبة. 10

التحبيب المبيل موصوف في:

1) W5A. Ritschel, A. Bauer-Brandl, "Die Tablette" (Tablets), Editio Cantor Verlag, 2nd Edition, 2002, pages 268-314.

2) K. H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie" (Textbook of pharmaceutical technology), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6th Edition, 1999, pages 305-313.

يجوز أيضاً خلط المقوم النشط (I) والمواد المساعدة وتقريصها مباشرة (التقريص المباشر). 20  
يفضل إجراء التقريص مع الحبيبة المحضرة أولياً.

وجد أيضاً، بصورة مدهشة، في سياق تطوير القرص، أن تأثير الضوء على المقوم النشط (I) أو ألباب القرص ينتج تحول إلى اللون البني. بذلك، فإن تغطية شكل العقار مفضلة من أجل حماية كافية من الضوء.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً أدوية تشمل شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي طبقاً للاختراع تشمل المقوم النشط (I). 25

يتعلق الاختراع الحالي أيضا باستخدام أشكال الجرعة الدوائية الصلبة للإعطاء المعوي طبقا للاختراع التي تشمل المقوم النشط (I) وفي تحضير دواء من أجل الوقاية من، الوقاية الثانوية و/أو علاج اضطرابات، خصوصا الاضطرابات القلبية الوعائية، فشل القلب، الأنيميا، اضطرابات الكلى المزمنة وعدم كفاءة الكلى.

5 يتعلق الاختراع الحالي أيضا باستخدام أشكال الجرعة الدوائية الصلبة للإعطاء المعوي طبقا للاختراع التي تشمل المقوم النشط (I) من أجل الوقاية من، الوقاية الثانوية و/أو علاج اضطرابات، خصوصا الاضطرابات القلبية الوعائية، فشل القلب، الأنيميا، اضطرابات الكلى المزمنة وعدم كفاءة الكلى.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا باستخدام sodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]- (I) 10 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate في تحضير شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي طبقا للاختراع.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بطريقة من أجل الوقاية من، الوقاية الثانوية من و/أو علاج اضطرابات قلبية وعائية، فشل القلب، الأنيميا، اضطرابات الكلى المزمنة وعدم كفاءة الكلى عن طريق إعطاء شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء المعوي طبقا للاختراع تشمل المقوم النشط (I). 15

فيما يلي، يصور الاختراع بالتفصيل عن طريق أمثلة تشغيل مفضلة؛ مع هذا، لا يقتصر الاختراع على هذه الأمثلة. ما لم يحدد خلاف هذا، كل الكميات المعطاة بالنسبة المئوية من الوزن.

### 1. طريقة الإطلاق

20 طبقا إلى مجموعة المواصفات الطبية الأوروبية (European Pharmacopoeia)، الطبعة السادسة، المنقحة سنة 2008، يختبر شكل العقار مع جهاز 2 (محرك). سرعة دوران القلب هي 50 دورة في الدقيقة في 900 ملليلتر 0.1 hydrochloric acid عياري. عندئذ يتحقق معيار الإطلاق إذا أطلق كل عينات الاختبار الست على الأقل 85% من المقوم النشط (I) في وسط الإطلاق بعد فترة تحري 30 دقيقة. تستخدم هذه الطريقة لأقرص إطلاق سريع حيث 25 جرعة القرص هي  $\geq 100$  مجم (تقابل 107 مجم من المقوم النشط (I) (ملح صوديوم)) من أجل ضمان شروط غرق في وسط الإطلاق. من المفهوم أن شروط الغرق تعني حجم ثلاثة

أضعاف من وسط الإطلاق المطلوب لتحضير محلول مشبع من كمية المقوم النشط الموجودة في القرص.

## 2. تحديد مقاومة الكسر

طبقا إلى مجموعة المواصفات الطبية الأوروبية (European Pharmacopoeia)، الطبعة السادسة، المنقحة سنة 2008، تقاس القوة المطلوبة لكسر أقراص تحت ضغط. تتكون أداة القياس من فكين متقابلين. يتحرك أحد الفكين فوق الآخر. أسطح الفك مستوية وأكبر من منطقة الاتصال مع القرص ومرتببة أيضا عمودية على اتجاه الحركة. تعابير الأداة مع نظام له دقة حوالي 1 نيوتن. يوضع القرص بين الفكين، حيث، عند الملاءمة، يؤخذ في الاعتبار الشكل، الحزوز والنقش. من أجل كل قياس، يوجه القرص بنفس الطريقة بالنسبة إلى اتجاه القوة. يجري الاختبار على 10 أقراص. تجب إزالة كسور القرص قبل كل اختبار.

## 3. طريقة تحضير تحبيب قاع متميع

الأمثلة 1-6، 2-6، 8-6، 9-6 و 10-6

تذاب المادة الرابطة في الماء ويلحق المقوم النشط (I) في هذا المحلول. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش هذا المعلق كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من مواد حاشية، اختياريًا لاكتوز و 50% من معزز التفكك. بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، النصف الآخر من معزز التفكك ومادة مزلجة، وهي اختياريًا magnesium stearate. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص. عندئذ تغلف الأقراص بأصباغ معلقة في محلول مائي متكون من عوامل تغليف وتشكيل غشاء واختياريًا polyethylene glycol.

## 20 المثال 3-6

تذاب المادة الرابطة في الماء ويلحق المقوم النشط (I) في هذا المحلول. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش هذا المعلق كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من مواد حاشية، اختياريًا لاكتوز ومعززات تفكك. بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، مادة مزلجة. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص.

## 25 الأمثلة 4-6 و 5-6

تذاب المادة الرابطة في الماء. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش محلول المادة الرابطة كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من المقوم النشط (I) ومواد حاشية واختياريًا لاكتوز.

بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، معزز التفكك و magnesium stearate. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص.

الأمثلة 6-6 و 7-6

5 تذاب المادة الرابطة في الماء ويعلق 50 % من المقوم النشط (I) في هذا المحلول. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش هذا المعلق كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من 50% مقوم نشط (I) ومواد حاشية و 50% من معزز التفكك. بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، النصف الآخر من معزز التفكك و magnesium stearate. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص. عندئذ تغلف الأقراص بأصباغ معلقة في محلول مائي متكون من عوامل تغليف وتشكيل غشاء و polyethylene glycol 10

الأمثلة 6-11، 6-12، 6-15، 6-16، 6-17، 6-18 و 6-19

تذاب المادة الرابطة في ماء. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش محلول المادة الرابطة كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من المقوم النشط (I) ومواد حاشية، اختياريًا لاكتوز ومعزز تفكك. بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، مادة مزلجة. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص. عندئذ تغلف اختياريًا الأقراص بأصباغ معلقة في محلول مائي متكون من عوامل تغليف وتشكيل غشاء.

المثال 6-21

20 تذاب المادة الرابطة في ماء. أثناء تحبيب قاع متميع، يرش محلول المادة الرابطة كمائع تحبيب على الشحنة الابتدائية المتكونة من المقوم النشط (I)، المواد الحاشية ومعزز التفكك. بعد التجفيف والنخل (مقاس عين 0.8 ملليمتر) تضاف وتخلط الحبيبات الناتجة، أولاً عامل الانزلاق ثم المادة المزلجة في عملية من مرحلتين. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص. عندئذ تغلف الأقراص بأصباغ معلقة في محلول مائي متكون من عوامل تغليف وتشكيل غشاء.

4. طريقة تحضير تحبيب خلط

الأمثلة 6-13 و 6-14 25

في خلط سريع، يخلط المقوم النشط (I)، المواد الحاشية وحوالي 40% من معزز التفكك (الشحنة الابتدائية للحبيبة). يحضر محلول مادة رابطة 3% ويضاف كمائع تحبيب إلى الشحنة

الابتدائية للحبيبة. يخلط بتجانس الخليط ككل بمساعدة قلاب سريع الدوران. بعد الخلط، تتخل الحبيبة الرطبة (مقاس عين 2 ملليمتر) وتجفف. بعد نخل الحبيبة المجففة (مقاس عين 0.8 ملليمتر)، تخلط الأخيرة مع حوالي 60% من معزز التفكك و magnesium stearate، ويجري هذا في خطوتي خلط منفصلتين. الحبيبة الجاهزة للكبس الناتجة تتضغط لإنتاج الأقراص.

#### 5. طريقة تحضير دمج أسطوانة

#### المثال 6-20

يخلط المقوم النشط (I)، مادة حاشية، معزز تفكك ومادة رابطة جافة في خلاط هبوط حر. ينخل خليط المسحوق (مقاس عين 1 ملليمتر) وبعدها يخلط ثانية في خلاط هبوط حر. يضاف silicon dioxide عالي التشتت منخول ويوزع بتجانس بواسطة الخليط. قبل خطوة الخليط الأخيرة يضاف magnesium stearate. الخليط النهائي الناتج يجب جافا بواسطة دمج أسطوانة وبعدها تتضغط الحبيبة لإعطاء الأقراص.

#### الاختصارات

محلول مائي 2% من HPMC 5 سنتي بوز له لزوجة 5 ميغا باسكال عند 20° مئوية	Hydroxypropylmethylcellulose 5 cP (HPMC 5cP)
محلول مائي 5% من HPC LF له لزوجة 75-150 ميغا باسكال عند 20° مئوية	Hydroxypropylcellulose LF (HPC LF)
محلول مائي 2% من HPMC 3cP له لزوجة 2.4-3.6 ميغا باسكال عند 20° مئوية	Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP (HPMC 3cP)
نصف قطر الانحناء (radius of curvature)	RC
المتوسط (mean)	Mn
الرطوبة النسبية (relative humidity)	RH
نيوتن (Newton)	N

#### 6. تركيبات شكل الجرعة بالمليجرام/ قرص

7-6	6-6	5-6	4-6	3-6	2-6	1-6	
107	53.5	32.1	32.1	32.1	21.4	5.35	المقوم النشط (I)
							المادة الرابطة
12.6	6.3	4.5	4.5	4.5	9	2.25	Hydroxypropyl



								methylcellulos e 5cP
---	---	---	---	---	---	---	---	Hydroxypropyl cellulose LF
---	---	---	---	---	---	---	---	Hydroxypropyl methylcellulos e 3cP
المواد الحاشية والمواد الرابطة الجافة								
---	---	42	42.3	46.8	102	25.5	---	cellulose بلوري مجهرى
---	---	---	31.2	31.2	86	21.5	---	Lactose monohydrate
256	128	31.2	---	---	---	---	---	Mannitol
معزز التفكك								
35	17.5	9	9	4.5	20	5	---	Sodium croscarmellose
المادة المزوجة، عامل الانزلاق، مادة تنظيم التدفق								
9.4	4.7	1.2	0.9	0.9	1.6	0.4	---	Magnesium stearate
---	---	---	---	---	---	---	---	Sodium stearyl fumarate
---	---	---	---	---	---	---	---	Glyceryl distearate
---	---	---	---	---	---	---	---	silicon dioxide عالي التشتت
عوامل التغطية وتشكيل الغشاء والمواد الملونة/ الأصباغ								
5	2.5	---	---	---	3.54	0.88	---	Hydroxypropyl

								methylcellulos e 5cP
---	---	---	---	---	0.71	0.18		Polyethylene glycol 6000
1	0.5	---	---	---	---	---		Polyethylene glycol 3350
---	---	---	---	---	---	---		Red iron oxide
0.6	0.3	---	---	---	0.42	0.10		Yellow iron oxide
1	0.5	---	---	---	0.71	0.18		تالك
2.4	1.2	---	---	---	1.62	0.41		Titanium dioxide
430	215	120	120	120	247	61.75		الإجمالي
16x7 WR7 +2	12x6 WR5 +2	7WR10			9WR15	5WR6		المقاس (مليمتر)
105	95	73	77	69	90	52		مقاومة انكسار اللب (نيوتن) [المتوسط]
14-6	13-6	12-6	11-6	10-6	9-6	8-6		
53.5	53.5	80.25	26.75	53.5	53.5	53.5		المقوم النشط (I)
المادة الرابطة								
7.5	5.4	11.25	3.75	6.3	6.3	6.3		Hydroxypropyl methylcellulos e 5cP
---	---	---	---	---	---	---		Hydroxypropyl cellulose LF



							glycol 6000
---	---	---	---	---	---	---	Polyethylene glycol 3350
---	---	0.4	0.2	---	---	---	Red iron oxide
---	---	---	---	---	---	---	Yellow iron oxide
---	---	0.8	0.4	---	---	---	تالك
---	---	2.8	1.4	---	---	---	Titanium dioxide
250	195	383	129	219.5	210	210	الإجمالي
9WR1	8WR1	14x7	7WR10	12x6WR5+2			المقاس (مليمتر)
5	2	WR6+2					
69	67	129	60	79	106	107	مقاومة انكسار اللب (نيوتن) [المتوسط]
21-6	20-6	19-6	18-6	17-6	16-6	15-6	
80.25	53.5	53.5	53.5	53.5	53.5	53.5	المقوم النشط (I)
المادة الرابطة							
---	---	5.4	5.4	10.5	7.5	7.5	Hydroxypropyl methylcellulose 5cP
---	6.25	---	---	---	---	---	Hydroxypropyl cellulose LF
11.25	---	---	---	---	---	---	Hydroxypropyl methylcellulose 3cP
المواد الحاشية والمواد الرابطة الجافة							



---	---	---	---	---	---	---	Yellow iron oxide
0.8	---	---	---	---	---	---	تالك
2.8	---	---	---	---	---	---	Titanium dioxide
383	250	180	180	350	250	250	الإجمالي
14x7 WR6 +2	12x6 WR5 +2	8WR12		14x7 WR6+ 2	9WR15		المقاس (مليمتر)
135	88	82	80	95	79	80	مقاومة انكسار اللب (نيوتن) [المتوسط]

## 7. نتائج لإطلاق بعد تحضير الأقراص

تحقق معيار الإطلاق	الإطلاق بعد 30 دقيقة	القرص طبقا للمثال
	الحد الأدنى / الحد الأقصى / المتوسط (n = 6)	
نعم	101/104/100	1-6
نعم	98/99/94	2-6
لا	59/69/38	3-6
لا	71/74/64	4-6
نعم	90/91/87	5-6
نعم	94/96/91	6-6
نعم	94/95/91	7-6
نعم	98/100/98	8-6
نعم	99/100/99	9-6
نعم	95/96/93	10-6
نعم	99/101/99	11-6
نعم	94/97/88	12-6

نعم	94/95/93	13-6
نعم	96/97/94	14-6
نعم	94/95/94	15-6
لا	91/95/84	16-6
لا	87/92/76	17-6
نعم	95/95/93	18-6
لا	86/92/81	19-6
نعم	95/97/93	20-6
نعم	91/96/85	21-6

## 8. نتائج الإطلاق بعد اختبار إجهاد القرص

القرص طبقا للمثال	الإطلاق بعد 30 دقيقة الحد الأدنى/ الحد الأقصى/ المتوسط (n = 6)	تحقق معيار الإطلاق	الشروط
1-6	101/103/98	نعم	شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)
6-6	12/20/4	لا	شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)
8-6	86/91/80	لا	شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)
9-6	99/99/97	نعم	شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)
10-6	93/97/91	نعم	شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق

بدون غطاء (تخزين مفتوح)			
شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)	نعم	94/97/90	11-6
شهر واحد 40° مئوية/75% رطوبة نسبية، في دورق بدون غطاء (تخزين مفتوح)	نعم	93/95/89	12-6

الأمثلة 1-6 و 2-6 هي أقراص ذات تركيزات منخفضة من المقوم النشط (I) وتعمل كأمتلة مقارنة. في هذه الأمثلة، يكون تركيز المقوم النشط (I) أقل من 10% على أساس الوزن الكلي للمستحضر. تظهر هذه الأقراص خواص الإطلاق المرغوبة.

إذا زاد تركيز المقوم النشط (I) في الأقراص من المثال 1-6 حوالي 3 أضعاف، بما ينتج الأقراص من المثال 3-6، فإن الأقراص من المثال 3-6 لا تحقق خواص الإطلاق بعد تحضير الأقراص.

إن تباينات ضئيلة في مقدار معزز التفكك، كما هو ظاهر في المثال 4-6، لا تغير من خصائص إطلاق القرص. نرى تأثير كبير على خواص الإطلاق بعد استبدال المادة الحاشية lactose monohydrate مع mannitol (المثال 5-6) أو عن طريق استخدام فقط mannitol كمادة حاشية (الأمثلة 6-6 و 7-6). على الرغم من أن هذه المستحضرات الثلاثة تحتوي أيضا على magnesium stearate كمادة مزلجة وأن الأمثلة 6-6 و 7-6 تحتوي أيضا على polyethylene glycol في التغليف، يكون الإطلاق من الأقراص هو مستحضر يحتذى به. هنا، التأثير السلبي من magnesium stearate و polyethylene glycol يصبح أولا ملحوظا أثناء مسار اختبار الإجهاد (المثال 6-6).

بالاعتماد على الأمثلة 6-8، 6-9 و 6-10، يصبح تأثير magnesium stearate كبيرا على التخزين تحت شروط رطبة. كل أمثلة القرص الثلاثة خالية من لاكتوز و polyethylene glycol؛ وتتوسع بالكامل في نوع المادة المزلجة. يفشل فقط المستحضر المحتوي على magnesium stearate في تلبية متطلبات الإطلاق بعد شهر واحد من التخزين (المثال 6-8). تحتوي الأمثلة 6-11 و 6-12 على حوالي 20% من المقوم النشط (I) في الحبيبة، بدون لاكتوز وبدون magnesium stearate في لب القرص وبدون polyethylene glycol في تغليف



الغشاء. يحقق الأخير متطلبات الإطلاق بعد التحضير وبعد شهر واحد من التخزين المفتوح تحت شروط رطوبة.

تؤكد الأمثلة 6-13 و 6-14 ملاءمة تحبيب الخلاط كطريقة التحبيب المبلل الثانية لتحضير حبيبات/ أقراص مع المقوم النشط (I). بعد التحضير مباشرة، تظهر الأقراص هيئة الإطلاق المرغوبة. 5

تتحرى الأمثلة 6-16، 6-17 و 6-19 بصفة عامة تأثير تركيز المقوم النشط في الحبيبات (بين 15% و 30%) باستخدام lactose monohydrate كمادة مساعدة. حتى المستحضر الأكثر تخفيفاً (المثال 6-17) بعد تحضير الأقراص لا يظهر خصائص الإطلاق المرغوبة.

على العكس، المستحضرات 6-15، 6-18 و 6-21، حيث يستبدل lactose monohydrate مع mannitol، تظهر هيئة الإطلاق المرغوبة. 10

يؤكد المثال 6-20 ملاءمة التحبيب الجاف كطريقة تحبيب إضافية من أجل تحضير حبيبات/ أقراص مع المقوم النشط (I). بعد التحضير، تظهر الأقراص هيئة الإطلاق المرغوبة. كما تظهر البيانات في الجداول للإطلاق بعد تحضير الأقراص (تحت 7). ولإطلاق بعد اختبار إجهاد الأقراص (تحت 8)، فقط الأقراص مع تراكيزات عالية من المقوم النشط (I) التي لا تحتوي على لاكتوز، ولا magnesium stearate ولا polyethylene glycol، لها هيئة الإطلاق المرغوبة بصورة مدهشة. هذه الأقراص من الأمثلة 6-9، 6-10، 6-11، 6-12، 6-15، 6-18 و 6-21.

تتضح جدا هذه الخواص المدهشة عند مقارنة الأقراص من الأمثلة 6-6، 6-8 و 6-16، التي لا تظهر هيئة الإطلاق المرغوبة، مع الأقراص من الأمثلة 6-9 و 6-10.


عناصر الحماية

- 1- شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء الفموي يشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))،  
 2  
 يتميز بأنه: 3
- (أ) يوجد hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) بصفته المادة الرابطة المحبة للماء، cellulose بلوري مجهري أو mannitol أو خليط من cellulose بلوري مجهري و mannitol بصفته المادة المألئة ومادة رابطة جافة، sodium croscarmellose بصفته معزز التفكك و sodium stearyl fumarate أو glyceryl distearate بصفته مادة مزلفة،  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8
- (ب) لا يقل تركيز المقوم النشط (I) عن 10% على أساس الوزن الإجمالي لشكل الجرعة الدوائية الصلبة، و  
 9  
 10
- (ج) إذا كان شكل الجرعة له تغليف غشاء، لا يشمل تغليف الغشاء المذكور polyethylene glycol.  
 11  
 12
- 2- شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء الفموي طبقاً لعنصر الحماية 1، تتميز بأن شكل الجرعة هو قرص.  
 1  
 2
- 3- شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء الفموي طبقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، يتميز بأن تركيز المقوم النشط (I) هو 10 إلى 40% على أساس الوزن الإجمالي لشكل الجرعة الدوائية الصلبة.  
 1  
 2
- 4- شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء الفموي طبقاً لعنصر الحماية 2 أو 3، يتميز بأن القرص له تغليف غشاء.  
 1  
 2
- 5- طريقة لتحضير شكل جرعة دوائية صلبة للإعطاء الفموي تشمل sodium 1-[6-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olate (المقوم النشط (I))، hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) بصفته المادة الرابطة المحبة للماء، cellulose بلوري مجهري أو mannitol أو خليط من cellulose بلوري مجهري و mannitol بصفته المادة المألئة ومادة رابطة جافة، sodium croscarmellose بصفته معزز التفكك و sodium stearyl fumarate أو glyceryl distearate بصفته مادة مزلفة وتركيز للمقوم النشط (I) لا يقل عن 10% على أساس الوزن الإجمالي لشكل الجرعة الدوائية الصلبة، تتميز بأنه:  
 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8

- 9 (أ) تحضر مبدئيا حبيبة تشمل المقوم النشط (I)، و
- 10 (ب) تتحول الحبيبة، اختياريًا مع إضافة مواد مساعدة مقبولة دوائيا، إلى شكل الجرعة
- 11 الدوائية.
- 1 -6- طريقة طبقا لعنصر الحماية 5، تتميز بتحضير الحبيبة بواسطة التحبيب المبلل.
- 1 -7- طريقة طبقا لعنصر الحماية 6، تتميز باستخدام تحبيب قاع متميع كطريقة للتحبيب المبلل.

**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 : 38974	Date de dépôt : 13/10/2014
Déposant : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	Date d'entrée en phase nationale : 14/04/2016
Date de priorité: 17/10/2013	
Intitulé de l'invention : FORMES GALÉNIQUES PHARMACEUTIQUES CONTENANT DU SODIUM 1-[6-(MORPHOLINE-4-YL)PYRIMIDINE-4-YL]-4-(1H-1,2,3- TRIAZOL-1-YL)-1H-PYRAZOL-5-OLATE	
Classement de l'objet de la demande :	
CIB : A61K31/00, A61K9/28, A61K9/20	
CPC : 61K31/00, A61K9/28, A61K9/20	
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	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: Redouane. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 10/11/2020
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  
7
- 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)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

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

Nouveauté	Revendications 1 - 7 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1 - 7 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1 - 7 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: W02012065967

**1. Nouveauté**

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

2-7 dépendantes sont aussi nouvelles.

## 2. Activité inventive

Le document D1 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit une forme d'administration pharmaceutique solide, applicable par voie orale comprenant de la 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1 H-1,2,3triazol-1-yl)-1 H-pyrazol-5-olate de sodium.

l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par: (a) la concentration d'excipients dont les cations sont à 2 et/ou 3 valents est <0,1% par rapport à la masse totale de la formulation; (b) la concentration de lactose est <10% par rapport au poids total de la formulation; (c) la concentration de l'ingrédient actif (1) est <10% par rapport au poids total de la formulation; (d) si la forme posologique est pelliculée, cette pellicule ne contient pas de polyéthylène glycol.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une formulation avec les caractéristiques précitées (a) et (d).

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

Les arguments fournis par le demandeur dans les observations à la suite de la décision du rejet, notamment les données comparatives dans les tableaux 7 et 8 de la présente demande. En effet les tests de libération montrent que les formes solides ayant une concentration élevée du PA sans lactose, stéarate du magnésium ou polyéthylène glycol ont une libération optimale (ex 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-15, 6-18- 6-21).

Par conséquent, l'objet des revendications 1-7 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

## 3. Application industrielle

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