

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 59672 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/122; A61K 31/4178;
A61K 9/00; A61P 33/00;
A61K 47/10; A61K 47/44**
- (43) Date de publication : **28.06.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **59672**
- (22) Date de Dépôt : **09.09.2021**
- (30) Données de Priorité : **14.09.2020 EP 20196085.3**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2021/074864 09.09.2021**
- (71) Demandeur(s) : **BIMEDA AMEA LIMITED, Floor 1B, The Herbert Building, The Park, Carrickmines Dublin D18 K8Y4 (IE)**
- (72) Inventeur(s) : **YANG, Li Ying ; CHENG, Xiao Xun ; MCHARDY, Nicholas**
- (74) Mandataire : **U.T.P.S.CO.LTD**
-
- (54) Titre : **FORMULATION INJECTABLE VÉTÉRINAIRE OPTIMISÉE**
- (57) Abrégé : Une formulation vétérinaire unique injectable comprend du buparvaquone, de l'imidocarb ou des sels de ceux-ci et est sensiblement exempte d'eau. La formulation peut comprendre un agent stabilisant qui, dans un cas, est du propylène glycol. La formulation est utilisée dans le traitement ou la prophylaxie des parasites Theileria et/ou des parasites Anaplasma, Babesia et/ou Ehrlichia. La formulation peut être administrée en une quantité d'environ 1 ml par 20 kg de poids corporel chez les bovins, les moutons, les chèvres et les chevaux, ou d'environ 1ml pour 15kg de poids corporel chez les chiens.

-1-

مستحضر حقن بيطري محسن**الملخص**

يشتمل المستحضر البيطري الوحيد القابل للحقن على بوبارفاكون، إيميدوكارب أو أملاح منه والتي تكون خالية بشكل جوهري من الماء. يمكن أن تشتمل الصيغة على عامل تثبيت والذي يكون في حالة واحدة عبارة عن بروبييل جليكول. يستخدم المستحضر في العلاج أو الوقاية من طفيليات الثيليريا و/ أو طفيليات الأنابلازما، البايبازيا و/ أو إريشيا. يمكن تعاطي المستحضر بكمية من حوالي 1 مل لكل 20 كجم من وزن الجسم في الأبقار، الأغنام، الماعز، والخيول، أو حوالي 1 مل لكل 15 كجم من وزن الجسم في الكلاب.

-2-

مستحضر حقن بيطري محسن

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:-

- يتعلق الاختراع بمستحضر بيطري قابل للحقن.
- يعرف البوبارفاكون بفعاليته المضادة لطفيليات الثيليريا. ويعرف الإيميدوكارب ديبروبونات بفاعليته المضادة للأنابلازما، الباييزيا (الأشكال "الكبيرة" فقط) والإيرليشيا.
- 5 يصف طلب البراءة الدولية WO2016/071446A مستحضر قابل للحقن يشتمل على بوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبونات. يتم توجيه الاختراع لتقديم تركيبة محسنة.
- وفقاً للاختراع، يتم توفير تركيبة بيطرية مفردة قابلة للحقن في العضل تشتمل على بوبارفاكون وإيميدوكارب وأملاح منهما حيث يكون المستحضر خالي فعلياً من الماء.
- 10 يقدم الاختراع أيضاً تركيبة بيطرية واحدة قابلة للحقن في العضل تشتمل على بوبارفاكون وإيميدوكارب أو أملاحهما وعامل تثبيت.
- في أحد التجسيمات، يكون عامل التثبيت عبارة عن بروبييل جليكول الذي يقدم محلول عالي الثبات. ويعد البروبييل جليكول عبارة عن 1، 2- بروبيلين جليكول ويعرف أيضاً باسم بروبان ديول.
- 15 في حالة واحدة يكون البروبييل جليكول بكمية من 5% إلى 30% من وزن التركيبة. قد يكون بروبييل جليكول بكمية تتراوح من 10% إلى 25% من وزن التركيبة. في حالة واحدة يكون البروبييل جليكول بكمية حوالي 20% من وزن التركيبة.
- قد تشتمل التركيبة على بوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبونات. قد يوجد البوبارفاكون بكمية حوالي 50 مجم/مل. قد يوجد إيميدوكارب ديبروبونات بكمية حوالي 48 مجم/مل.
- 20 في أحد التجسيمات، تشتمل التركيبة على N- ميثيل بيروليدون. في حالة واحدة، يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية من 20% إلى 70% من وزن التركيبة. قد يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية من 40% إلى 60% من وزن التركيبة.

في حالة واحدة، يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية تبلغ حوالي 58% من وزن التركيبة.

في أحد التجسيمات، تشتمل التركيبة على مذيب مشترك. في إحدى الحالات، يكون المذيب المشترك عبارة عن زيت جوز هند مُقسم.

5 في حالة واحدة يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية من 3% إلى 30% من وزن التركيبة. يمكن أن يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية تتراوح من 10% إلى 20% من وزن التركيبة.

في حالة واحدة، يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية حوالي 15% من وزن التركيبة. قد تشتمل التركيبة على عامل سطحي منشط.

10 ويكون البوبارفاكون غير قابل للذوبان في الماء تمامًا. لقد وجدنا أن إضافة الماء إلى المحاليل العضوية للبوبارفاكون يتسبب في إفراغ الدواء من المحلول. يظل البوبارفاكون المترسب في موقع الحقن ويكون له تأثير علاجي أقل بكثير.

يكون مستحضر الاختراع في حالة واحدة عبارة عن محلول مشترك لكل من البوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبيونات. يوجد كلا المكونين الفعالين في محلول تمامًا وبالتالي يتم توفيرهم بيولوجيًا. 15

يفضل استخدام المستحضر الذي يمثل محلول للمكونات الفعالة على أي نوع آخر من التركيبات القابلة للحقن، مثل المعلق أو المستحلب. وبالتالي، تتحقق صياغة الاختراع بشكل مفيد جدًا.

يفضل أن يحتوي المستحضر على أقل كمية، إن وجدت، من الماء. لقد وجدنا أنه مع مرور الوقت، حتى الكميات الصغيرة من الماء تسبب إختزال لإيميدوكارب ديبروبيونات، خاصة في التركيزات المنخفضة في المحاليل المائية. 20

لقد وجدنا أن إيميدوكارب ديبروبيونات لا يذوب في N-ميثيل بيروليدون. ومع ذلك، فقد وجدنا بشكل مفاجئ أن إيميدوكارب ديبروبيونات قابل للذوبان في خليط من N-ميثيل بيروليدون وبروبيل جليكول. بالإضافة إلى ذلك، وجدنا أن المذيبات توفر تركيبة مستقرة أثناء

ظروف التخزين المختلفة. لا تكون التركيبية مستقرة فقط ولكنها أيضًا أقل سمية وتسبب تهيج أقل حيث يمكن تقليل كمية N-ميثيل بيروليدون في المستحضر.

في المستحضر الخاص بالاختراع، يتم تحريك الإيميدوكارب ديبروبونات ببطء من محلول مائي وعلى مدى فترة طويلة نسبيًا. وبالتالي، يتم تحقيق تراكيزات منخفضة نسبيًا ولكنها فعالة علاجياً في الدم على مدى فترة طويلة نسبيًا ويتم تقليل تأثيرات مضادات الكولين قصيرة المدى.

يساعد تضمين زيت جوز الهند المُقسم في تعبئة المكونات النشطة من موقع الحقن ويعزز فعالية البوبارفاكون.

يقدم الاختراع أيضًا طريقة للعلاج أو الوقاية من طفيليات الثيليريا والأنابلازما، بابيزيا و/ أو إرليشيا تشتمل على تعاطي حقنة من تركيبة الاختراع لحيوان غير بشري. تسبب هذه الطفيليات أمراض مهمة اقتصاديًا في الأبقار، الأغنام، الماعز، الخيول والكلاب، خاصة في البلدان الاستوائية وشبه الاستوائية.

تمثل الثيليريا والبابيسيا عضوان أوليان من الطفيليات الكبيرة والمتنوعة من فئة سبوروزوا والتي تشمل أيضًا الملاريا والطفيليات الكروية. تتطفل السبوروزوانس على مجموعة واسعة من الحيوانات، بما في ذلك الثدييات، الزواحف، الطيور، الأسماك، وبعض اللافقاريات. يُعتقد أن الثيليرياس تتطفل فقط على الثدييات العشبية ولكن النطاق المضيف من البابيزيا أوسع بكثير. من الناحية التاريخية، تم تقسيم البابيزيات تقريبًا إلى أشكال "كبيرة" و "صغيرة" ولكن خلال الثلاثين عام الماضية أو نحو ذلك، تم إعادة تصنيف بعض الأشكال "الصغيرة" على أنها ثيليرياس وأنواع أخرى. على سبيل المثال، تم التعرف الآن على "Babesia equi" السابقة بأنها *Theileria equi*.

تعد الأنابلازما والإرليشيا بكتيريا أولية، غير متعلقة بالسبوروزوا.

وتعد بعض مركبات هيدروكسي نافثوكينون، بما في ذلك بوبارفاكون، فعالة جدًا ضد الثيليرياس وبعض أنواع البابيزيا "الصغيرة" السابقة، ولكن ليس لها تأثير مفيد ضد أكثر أنواع البابيزيا "الكبيرة" انتشارًا في الماشية، بما في ذلك *B bigemina* و *B. bovis*. ومع ذلك، فإن لها بعض التأثير ضد البعض الآخر، بما في ذلك *B. divergens*، والتي تحدث بشكل رئيسي

في شمال أوروبا. وبالتالي، لا يمكن إجراء تنبؤات مؤكدة، دون إجراء دراسات فردية، حول ما إذا كان طفيلي سبوروزوان معين عرضة إما لبوبارفاكون أو إيميدوكارب، أو لكلا المركبين. ومع ذلك، فمن المحتمل جدًا أن تكون التركيبة الحالية من بوبارفاكون وإيميدوكارب فعالة ضد جميع الأمراض التي تسببها الثيليرياس والبايزيا، وعلى الأقل، معظم الأمراض ذات التصنيف غير المؤكد والتي ترتبط بشكل وثيق بهاتين المجموعتين. 5

ويكون إيميدوكارب ديبروبيونات ليس له أي تأثير على ثيليرياس الماشية، ولكنه فعال ضد *Th equi*، وإن كان بجرعات أعلى من جرعات بابيسيا الكبيرة للخيل، *B caballi*. ينفرد إيميدوكارب بفعاليته المضادة لجميع أنواع بابيزيا الماشية والمضادة لأنابلازما الأبقار، التي تسببها *Anaplasma marginale*، وبعض أنواع *ehrlichias*، بما في ذلك *Ehrlichia canis*. 10

في إحدى الحالات، يتم تعاطي المستحضر بكمية تبلغ حوالي 1 مل لكل 20 كجم من وزن الجسم في الأبقار، الأغنام، الماعز والخيل. في حالة أخرى، يتم تعاطي المستحضر بكمية حوالي 1 مل لكل 15 كجم من وزن الجسم في العجول والكلاب.

15 الوصف التفصيلي:-

سيتم فهم الاختراع بشكل أكثر وضوحًا من الوصف التالي لتجسيم منه، على سبيل المثال فقط.

تعد الصيغة القابلة للحقن الخاصة بالاختراع هي تركيبة منفردة من منشطات بوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبيونات. ويكون لدى إثنين من المنشطات خصائص ذوبان متنوعة. 20

مثال 1 - المقارن

قائمة المواد الفعالة والسواغات

(1) بوبارفاكون 50 مجم لكل مل.

(2) إيميدوكارب 48 مجم لكل مل.

(3) N-ميثيل بيروليدون (NMP) تتراوح من 20% إلى 70% بالوزن. 25

-6-

- (4) نطاق بروبييل جليكول (PG) حوالي 5-30% بالوزن
- (5) ميجليول 812 (زيت جوز الهند المُقسّم) وسلسلة ميجليول على سبيل المثال 814، 840، 818، بتركيز يتراوح من 3% إلى 36% بالوزن.
- (6) ماء للحقن. يصل إلى 10% من الوزن.
- (7) أي عامل نشط سطحي آخر على سبيل المثال سوربيتان مونوليت (Span 80) بتركيز يتراوح بين 0-5% من حيث الوزن.
- يستخدم NMP كمذيب للبوارفاكون. تُستخدم الميجليولات كمذيب مشترك وللتحكم في معدل نضوب/ امتصاص البوارفاكون وأيضًا لتقليل التهيج الناتج عن إيميدوكارب ديبروبيونات في موقع الحقن. يستخدم الماء للحقن كمذيب لمادة إيميدوكارب ديبروبيونات. يمكن استخدام العوامل النشطة على السطح، مثل سوربيتان وسبانز وما شابه ذلك كمذيب عام وكمستحلب.

مثال 2

قائمة المنشطات والسواغات لكل مل

- (1) بوارفاكون 50 مجم.
- (2) إيميدوكارب ديبروبيونات 48 مجم.
- (3) -N ميثيل بيروليدون 600 مجم (75 مل)
- (4) بروبييل جليكول 200 مجم (20 مل)
- (5) ميجليول 812 (زيت جوز الهند المُقسّم) وسلسلة ميجليول على سبيل المثال 814، 840، 818. بنطاق تركيز 150 مجم (15 مل)
- طريقة التحضير**
- (1) يضاف PG إلى NMP ويتم خلطه.
- (2) يضاف إيميدوكارب ديبروبيونات إلى المذيب المختلط، ويخلط حتى قرب الذوبان.
- (3) يضاف بوارفاكون ويتم خلطه.
- (4) يضاف ميجليول ويخلط حتى يكون رائق.

-7-

(5) يضبط مستوى الحجم باستخدام NMP، إذا تطلب ذلك.

مثال 3 - اختبار التثبيت

مستحضر المثال 1 عبارة عن تركيبة موصوفة في البراءة الدولية WO2016/071446A. يكون مستحضر المثال 2 عبارة عن تركيبة طبقاً للاختراع الذي تم تحضيره على النحو الموصوف أعلاه. لقد عزز مستحضر المثال 2 بشكل كبير التثبيت عند مقارنته بمستحضر المثال 1.

الجدول 1

الصيغة 2	الصيغة 1	
5.0 جم	5.0 جم	BPQ
4.8 جم	4.8 جم	IMDP
58 مل	75 مل	NMP
15 مل	15 مل	ميغليول 812
20 مل	N/A	بروبان ديول
N/A	3 مل	ماء
100 مل	100 مل	المجموع

الجدول 2

مقارنة نتيجة اختبار الاستقرار - ACC 40م° / رطوبة نسبية 75%

-8-

الصيغة 2	الصيغة 1		
٩٩,٢٠	١٠٢,٢٣	IMDP	أصلي
٩٥,٩٩	٩٦,٩٢	BPQ	
٩٧,٠٨	١١,٦/-٩٠,٦٣	IMDP	1 شهر
٩٥,٧٣	٨٩,٢٩	BPQ	
٩٤,٣٩	٧٤,٩١	IMDP	2 شهر
٩٥,١٥	٨١,٦٤	BPQ	
٩٣,٦٢	٦٨,١٥	IMDP	3 أشهر
٩٢,٤٥	٧٥,٩٠	BPQ	
	43.94	IMDP	6 أشهر
	59.01	BPQ	

الجدول 3

مقارنة نتيجة اختبار الثبات - ACC 30°م / رطوبة نسبية 65%			
الصيغة 2	الصيغة 1		
٩٩,٢٠	١٠٤,٢٥	IMDP	أصلي

-9-

٩٥,٩٩	٩٥,١١	BPQ	
	١٠٠,٥٨	IMDP	1 شهر
	٩١,٠٣	BPQ	
	٩٧,٢٥	IMDP	2 شهر
	٨٨,٧٨	BPQ	
	٩٣,٨	IMDP	3 أشهر
	٨٥,٥	BPQ	

الجدول 4

مقارنة بين نتيجة اختبار الاستقرار غير العام - LT / RT			
الصيغة 2	الصيغة 1		
99.20	١٠٢,٢٣	IMDP	أصلي
95.99	٩٦,٦٢	BPQ	
	١٠٠,٠٨	IMDP	1 شهر
	٩٤,٣١	BPQ	

-10-

	٩٩,٠٨/٩٤,٩٣	IMDP	2 شهر
	٩٣,٤٥/٩٣,٦٣	BPQ	
	٩٦,٢٩/٩٧,٥٥	IMDP	3 أشهر
	٩٣,٢٣/٩٣,٥١	BPQ	
	٩١,٥٠/٩١,١٨	IMDP	6 أشهر
	٨٩,١١/٩٠,٢٠	BPQ	
	٨٧,٢٤/٨٣,٣٣	IMDP	12 شهر
	٨٨,٣٥/٨٥,٨١	BPQ	

RT - درجة حرارة الغرفة، 10 وحوالي 30 درجة مئوية، LT-25 درجة مئوية 60%

رطوبة نسبية

الجدول 5:

اختبار الاستقرار طويل المدى لمستحضر المثال 2 -		
25م رطوبة نسبية 60%		
الصيغة 2		
١٠٥,٧٩	IMDP	أصلي

-11-

١٠٢,٢٩	BPQ	
١٠٣,٥٨	IMDP	3 أشهر
١٠١,١٢	BPQ	
١٠٢,٦٩	IMDP	6 أشهر
١٠٠,٥٩	BPQ	
١٠٥,٩٧	IMDP	9 شهور
١٠١,٣٦	BPQ	
١٠٤,١	IMDP	12 شهر
١٠٠,٣٩	BPQ	
١٠١,٦١	IMDP	18 شهر
٩٩,٢٥	BPQ	
١٠٠,٨٩	IMDP	24 شهر
٩٨,٠٥٣	BPQ	

المزايا العلاجية - في الماشية

غالبًا ما تكون حالات داء الثيليريوس في الماشية معقدة بسبب العدوى المتزامنة مع *Anaplasma* و/أو *Babesia*. ينتقل الثلاثة عن طريق القراد. قد تُخفي العلامات السريرية لمرض الثيليريوس علامات العدوى الأخرى، والتي إذا لم يتم علاجها، فمن المحتمل أن تقتل الحيوان حتى لو تم علاج الثيليريوسيس. المنتج الوحيد الذي يعالج الأمراض الثلاثة له مزايا واضحة. 5

يسبب الثيليريوسيس تثبيط مناعي شديد في مراحله اللاحقة. يمكن أن يؤدي ذلك إلى عدوى مع *Anaplasma* و/أو *Babesia* التي لم تكن واضحة سريريًا في وقت العلاج للثاليريوسيس، لتصبح مهمة سريريًا بعد المعالجة من مرض الثاليريوس. قد يفترض الطبيب البيطري أن هذه العلامات تشير إلى أن الثاليريوس لم يتم علاجها من خلال العلاج الأولي، لذلك فهو يعطي علاج إضافي باستخدام عقار ثيليريا، والذي ليس له أي تأثير على أنابلازما أو بابيزيا. سيكون العلاج الصحيح باستخدام إيميدوكارب ديبروبيونات. لذلك، 10

يحتمل موت الحيوان بشكل كبير، الذي تم إضعافه فعليًا بواسطة الثاليريوية، بسبب داء الأنابلازما أو البابيزيا. يعمل استخدام صياغة الاختراع، التي تعالج جميع الأمراض الثلاثة، على تجنب مشكلة التشخيص الخاطئ. يعتبر المنتج المركب الذي يحتوي على كل من المكونات النشطة مناسب ويكون أقل تكلفة من الجرعات الفردية، من حيث الأدوية، المحاقن 15 والإبر، كما أنه يوفر الوقت ويسبب إجهاد أقل للحيوان المعالج.

يمكن تحصين الماشية ضد جميع أشكال الثيليريوسيس (حمى الساحل الشرقي، مرض الرواق والثاليريا الاستوائية) من خلال إجراء بسيط بالتعرض الطبيعي للعدوى عن طريق القراد وعلاج (NEAT) مع عقار البوبارفاكون المضاد للثاليريا خلال المراحل المبكرة للمرض اللاحق. ومع ذلك، نظرًا لأن الأنابلازما وداء البابيزيا ينتقلان أيضًا عن طريق القراد، فهناك خطر أيضًا من الإصابة بهذه الأمراض. يزيل استخدام منتج واحد لعلاج الأمراض الثلاثة خطر عدم تشخيص الأمراض الإضافية وبالتالي عدم علاجها، وقد يؤدي أيضًا إلى التحصين ضد داء البابيزيا وداء البابيزيا وأيضًا الثاليريوسيس. 20

المزايا العلاجية - في الخيول

تتأثر الخيول في بلدان من فرنسا إلى جنوب إفريقيا وأستراليا والصين إلى الأمريكتين
 بمرضين ينتقلان عن طريق دم القراد، تسببهما بابيزيا كابالي (بابيزيا "كبيرة") و *Theileria equi*
 التي تعتبر، حتى وقت قريب، بابيزيا "صغيرة" - *Babesia equi*. ويعد الإيميدوكارب
 ديبروبيونات هو الدواء المفضل. كانت فعالة جدًا، بجرعة واحدة، ضد *Babesia caballi*
 5 ولكن أقل فعالية ضد "*Babesia equi*"، والتي تتطلب ما يصل إلى أربع حقن، كل منها
 بجرعة مضاعفة لـ *Babesia caballi*. يعمل عادة مستحضر الاختراع على علاج كلا
 المرضين بحقنة واحدة - إيميدوكارب ديبروبيونات يعالج عدوى بابيزيا كابالي والبوبارفاكون
 يعالج *Theileria equi* (مع بعض التأثير الإضافي من إيميدوكارب ديبروبيونات). المنتج
 الوحيد الذي يعالج كلا المرضين له مزايا واضحة مقارنة بإثنين من المنتجات المنفصلة،
 10 ويكون التأثير المضاد للبكتيريا للبوبارفاكون له مزايا متأصلة على إيميدوكارب ديبروبيونات
 الذي تكون آثاره المضادة للفريريات معتدل نسبيًا. تعد العدوى المختلطة مع كلا الطفيلين
 شائعة في بعض المناطق، ولكن من المحتمل أن يتم استبعاد عدوى *Theileria equi* عند
 استخدام مسحات من الدم كوسيلة مساعدة للتشخيص لأن طفيليات *Babesia caballi* تعد
 أكثر وضوحًا، والعلامات السريرية للمرضين (على وجه الخصوص فقر الدم) متشابهة. على
 الرغم من صغر حجمها، ولكن تكون عدوى *Theileria equi* أكثر خطورة من *Babesia*
 15 *caballi*، لذا فإن أحد المنتجات يعالج الاثنين دون الحاجة إلى التشخيص التفريقي.
 في حين أن علاج الخيول باستخدام إيميدوكارب ديبروبيونات يقضي بسهولة على
 عدوى *Babesia caballi* تمامًا، إلا أنه لا يقضي باستمرار على *Theileria equi*. لذلك قد
 تظل الخيول المعالجة حاملة لهذه العدوى بدون أعراض. عند الإجهاد الشديد، قد يصاب
 20 هؤلاء "الحاملين" مرة أخرى بمرض إكلينيكي. يمكن أن تكون الخيول الحاملة والمريضة
 سريريًا مصدر لعدوى القراد، لذلك يمكن أن تصاب المنطقة الخالية من الأمراض بالعدوى،
 مما يشكل خطر كبير على جميع الخيول الأخرى.
 سوف يعمل العلاج بحقنة واحدة تحتوي على بوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبيونات
 بشكل كبير على زيادة الفرصة، وربما يضمن، القضاء على عدوى *Theileria equi* تمامًا
 25 عن طريق العلاج، وبالتالي تقليل أو إزالة المخاطر للخيول "الحاملة" المعالجة.

سوف تؤثر الثايليريا السريرية أو البابينيوسيس سلبيًا على أداء الخيول. هناك أيضًا بعض الأدلة على أنه حتى الحالة الحاملة لهذه الأمراض قد تقلل من أداء خيول السباق. إذا كان الأمر كذلك، فإن المنتج الذي يمكن أن يقضي تمامًا على العدوى يمكن أن يكون ذا قيمة، مع عدم انتهاك أنظمة مضادة للمنشطات.

5 نظرًا لأنه مرض خطير ويصعب علاجه، فإن بعض البلدان، وعلى الأخص الولايات المتحدة الأمريكية، تحظر استيراد الخيول من مناطق *Theileria equi* المتوطنة، بما في ذلك الشرق الأوسط وأمريكا الجنوبية، ما لم يتم إثبات أنها ليست حاملة للخيول من العدوى. يتضمن ذلك الحجر الصحي لمدة ستة أشهر قبل الاستيراد، وخلال هذه الفترة يجب "فحص" الخيول بشكل متكرر لإثبات عدم وجود العدوى. ويتضح الارتفاع الكبير في التكلفة، خاصة إذا تم استيراد خيول عربية على سبيل المثال. ستكون تركيبات الاختراع التي تقضي على العدوى بشكل موثوق، ذات قيمة كبيرة حيث يمكن اعتبار الدليل على أنه قد تم استخدامه لعلاج الحيوان كدليل على أن الخيول أصيبت بعدوى *Theileria equi*، وبالتالي لا تكون هناك حاجة إلى الحجر الصحي.

المزايا العلاجية - في الكلاب

15 تتأثر الكلاب في البلدان الاستوائية وشبه الاستوائية، وبعض البلدان المعتدلة مثل فرنسا، إيطاليا، إسبانيا والولايات المتحدة الأمريكية، بثلاثة أمراض دم تنتقل عن طريق القراد على الأقل. يتم علاج كلاب البابينزيا (حمى الكلاب الصفراوية) ومعظم أشكال مرض إيرليشيا (أنابلزما) (بما في ذلك مرض نيروبي النزفي) بسهولة بواسطة إيميدوكارب ديبروبونات، ويكون ذلك بجرعات علاجية عالية نسبيًا قد يلزم تكرارها. ومع ذلك، لا يتأثر العديد من "البابينزيا الصغيرة" تمامًا بهذا الدواء. ومع ذلك، تتعرض هذه الطفيليات بشدة 20 للعلاج باستخدام البوبارفاكون. بينما في الواقع لا تعد هذه الطفيليات نوع من البابينزيا، ولا تمثل ثايليريا أيضًا، لأن الثيليرياس هي طفيليات بشكل خاص من الحيوانات العشبية، وليست آكلات اللحوم. حاليًا، لا توجد أدوية بيطرية متاحة لمعالجتها بشكل فعال.

تعد العدوى المختلطة لاثنتين أو جميع هذه الطفيليات الثلاثة شائعة، وقد يصعب 25 اكتشاف "بابينزيا الصغيرة" وداء إيرليش، بالأخص في وجود كلاب بابينزيا، كما هو الحال مع

عدوى الخيول والماشية، وهو منتج يعالج جميع الأمراض الثلاثة دون الحاجة إلى التشخيص التفريقي له مزايا واضحة على إيميدوكارب ديبروبيونات بمفرده. أهمية المستحضر

5 يكون البوبارفاكون بتركيز 50 مجم/ مل ويمثل تركيبة "نموذجية" لعلاج داء الثاليريوس في الماشية. يصل إلى التركيزات العلاجية خلال ساعتين من الحقن ويستمر تأثيره حوالي ثلاثة أيام. تُعالج حقنة عضلية واحدة معظم الحالات، على الرغم من أنه قد تكون هناك حاجة إلى حقنة ثانية في الحالات الأكثر شدة. يعتمد مستحضر الاختراع على ذلك الخاص بالبوبارفاكون، لذلك من المتوقع ألا يتغير تأثيره العلاجي ضد الثاليريوسيس. البوبارفاكون غير قابل للذوبان في الماء تمامًا. تؤدي إضافة الماء إلى المحاليل العضوية للبوبارفاكون إلى إفراغ الدواء من المحلول. يبقى البوبارفاكون الذي يتسبب في موقع الحقن، لذلك فإن تأثيره العلاجي ضئيل جدًا. عند استخدامه بمفرده، يتم صياغة إيميدوكارب ديبروبيونات كمحلول 120 مجم/ مل في الماء. يستخدم هذا التركيز العالي حيث تكون التركيزات المنخفضة غير مستقرة بمرور الوقت. تصل إلى التركيزات العلاجية في أقل من ساعة بعد الحقن العضلي وتأثيره ضد أنابلازما يستمر أيضًا لمدة ثلاثة أيام تقريبًا، لكنه فعال ضد الباييزيا لفترة أطول. على الرغم من أن إيميدوكارب شديد الذوبان في الماء، إلا أنه غير قابل للذوبان تمامًا في المذيبات العضوية.

تكون مستحضر الاختراع في حالة واحدة عبارة عن محلول متحد من كل من بوبارفاكون وإيميدوكارب ثنائي بروبونات. يذوب إيميدوكارب أولاً في حجم أدنى من الماء يضاف إلى تركيبة بوبارفاكون، ولكنه لا يسبب ترسيب البوبارفاكون. بطريقة غير متوقعة، يبدو أن ثنائي بروبونات إيميدوكارب "يشغل" الماء تمامًا بحيث لا توجد مياه "احتياطية" تسبب ترسيب البوبارفاكون. ينشط كلا المكونين في محلول تمامًا وبالتالي يتاحان بشكل حيوي. يفضل استخدام المستحضر الذي يمثل محلول للمكونات النشطة على أي نوع آخر من التركيبات القابلة للحقن، مثل المعلق أو المستحلب. وبالتالي، فإن تحقيق مستحضر الاختراع يعتبر جديد ومفيد جدًا.

في مستحضر الاختراع يكون كل من إيميدوكارب ديبروبيونات وبوبارفاكون في محلول غالباً في حاوية عضوية. ويعد ذلك أمر مثير للدهشة، بالأخص في ضوء التركيزات العالية لكل من المركبات النشطة في المستحضر.

أهمية الحركة الدوائية والسمية

- 5 يعتبر البوبارفاكون غير سام بشكل فريد للحيوانات المعالجة والأشخاص البشريين. الحد الأدنى للجرعة السمية المطلقة هو على الأقل 100 ضعف الجرعة العلاجية. إيميدوكارب أكثر سمية بشكل ملحوظ. حتى مع الجرعة العلاجية العادية البالغة 2.4 مجم/كجم من وزن الجسم، يمكن أن يسبب آثار جانبية ضارة ملحوظة (ولكن قابلة للعكس) وألم شديد وتورم في موقع الحقن في بعض (في الواقع) أو معظم الحالات، خاصة في الكلاب والخيول. 10 قد يتم تأكيد ذلك حيث يصل إلى تركيزات عالية جداً (عالية غير ضرورية للأغراض العلاجية) في الدم بعد الحقن بوقت قصير جداً. ومع ذلك، ينخفض تركيزه بعد ذلك إلى مستويات "مقبولة" أكثر خلال ساعات قليلة. الحد الأدنى للجرعة المميتة من إيميدوكارب ديبروبيونات يكون فقط حوالي 9.6 مجم/كجم من وزن الجسم (أي أربعة أضعاف الجرعة العلاجية) عند حقنها في العضل كمحلول مائي.
- 15 من المتوقع في صياغة الاختراع أن يترك إيميدوكارب ديبروبيونات موقع الحقن بشكل أبطأ بشكل ملحوظ، وعلى مدى فترة أطول بكثير من محلول مائي 120 مجم/مل. من المتوقع أن يؤدي ذلك إلى ألم وتورم أقل بشكل ملحوظ، وجميع الآثار الجانبية الضارة الأخرى. تمثل ميزة ملحوظة على منتجات إيميدوكارب ديبروبيونات الحالية، خاصة بالنسبة للخيول والكلاب، التي يكره أصحابها العلاجات المؤلمة لأسباب مفهومة.
- 20 في حين أن الوقت اللازم لإيميدوكارب ديبروبيونات في صياغة الاختراع للوصول إلى ذروة التركيز في الدم بعد الحقن سوف يتأخر إلى حد ما، فمن غير المحتمل أن يتم تقليل تأثيره العلاجي ومدته بشكل كبير. وبالتالي، يجب أن يكون التأثير العلاجي للعناصر النشطة في المستحضر ضد جميع الأمراض المستهدفة متطابق عملياً مع تأثير المكونات الفعالين عند حقنها كمنتجات منفصلة.

ستتراوح جرعة مستحضر الاختراع بشكل عام بين 1 مل/ 10 كجم و 1 مل/ 30 كجم من وزن الجسم، محقونة عضلياً، في جميع أنواع الحيوانات ولجميع الأمراض المستهدفة. قد تكون الحقن الإضافية المماثلة ضرورية في حالات المرض الأكثر تقدماً.

بشكل عام، ستكون الجرعة 1 مل/ 20 كجم من وزن الجسم في الأبقار والخيول - 5 أي نفس جرعة البوبارفاكون، وتصل إلى 1 مل/ 10 كجم لبعض أمراض الكلاب. على النقيض من ذلك، يبلغ حجم جرعة المستحضر المائي 120 مجم/ مل من إيميدوكارب ديبروبونات 1 مل/ 50 أو 100 كجم، اعتماداً على المرض المراد علاجه. هذه الجرعة، في حين أنها مناسبة للماشية والخيول البالغة، فهي صغيرة بشكل غير مناسب للعجول والمُهرات والكلاب- خاصة الجراء (الكلاب الصغيرة)، التي قد تكون جرعة أقل من 0.1 مل. 10

لا يقتصر الاختراع على التجسيم الموضح في هذا الطلب، والذي يمكن أن يتنوع بالتفصيل.

عناصر الحماية

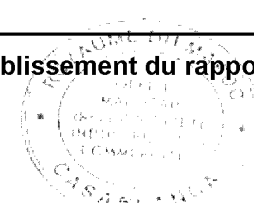
1. صياغة بيطرية واحدة قابلة للحقن في العضل تشتمل على بوبارفاكون وإيميدوكارب وأملاح منهما حيث يكون المستحضر خالي تمامًا من الماء.
2. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 1 حيث يشتمل المستحضر على عامل تثبيت.
3. 5 مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 2 حيث يشتمل عامل التثبيت على بروبيل جليكول.
4. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 3 حيث يكون بروبيل جليكول بكمية من 5% إلى 30% من وزن التركيبة.
5. 10 مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 3 أو 4 حيث يكون البروبيل جليكول بكمية من 10% إلى 25% من وزن التركيبة.
6. مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 3 إلى 5 حيث يكون البروبيل جليكول بكمية من حوالي 20% من وزن التركيبة.
7. مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 6 تشتمل على بوبارفاكون وإيميدوكارب ديبروبيونات.
8. 15 مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 7 حيث يكون البوبارفاكون بمقدار حوالي 50 مجم/مل.
9. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 7 أو 8 حيث يكون إيميدوكارب ديبروبيونات بكمية حوالي 48 مجم/مل.
10. مستحضر كما ذكر في أي عنصر حماية من 1 إلى 9 تشتمل على N-ميثيل بيروليدون. 20

-19-

11. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 10 حيث يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية من 20% إلى 70% من وزن التركيبة.
12. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 10 أو 11 حيث يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية من 40% إلى 60% من وزن التركيبة.
13. 5 مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 10 إلى 12 حيث يكون N- ميثيل بيروليدون بكمية من حوالي 58% من وزن التركيبة.
14. مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 13 تشتمل على زيت جوز الهند المُقسم.
15. 10 مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 14 حيث يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية من 3% إلى 30% من وزن التركيبة.
16. مستحضر كما ذكر في عنصر الحماية 14 أو 15 حيث يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية من 10% إلى 20% من وزن التركيبة.
17. مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية 14 إلى 16 حيث يكون زيت جوز الهند المُقسم بكمية تبلغ حوالي 15% من وزن التركيبة.
18. 15 مستحضر كما ذكر في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 17 تشتمل على عامل سطحي نشط.
19. طريقة علاج أو الوقاية من طفيليات الثيليريا، الأنا بلازما، البابسيا و/ أو الإريشيا تشتمل على تعاطي تركيبة قابلة للحقن كما هو مذكور في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 18 لحيوان غير بشري.
20. 20 طريقة كما ذكرت في عنصر الحماية 19 حيث يتم تعاطي المستحضر بكمية حوالي 1 مل لكل 20 كجم من وزن الجسم في الأبقار، الأغنام، الماعز والخيول.

21. طريقة كما ذكرت في عنصر الحماية 19 حيث يتم تعاطي المستحضر بكمية حوالي 1 مل لكل 15 كجم من وزن الجسم في الكلاب.

**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 : 59672	Date de dépôt : 09/09/2021
Déposant : BIMEDA AMEA LIMITED	Date d'entrée en phase nationale : 14/03/2023
	Date de priorité: 14/09/2020
Intitulé de l'invention : FORMULATION INJECTABLE VÉTÉRINAIRE OPTIMISÉE	
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 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 forme et de clarté	
<input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
<input checked="" 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 : Meslohi Hicham	Date d'établissement du rapport : 21/04/2023
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
16 Pages
- Revendications
21

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/122, A61K31/4178, A61K 9/00, A61P33/00

CPC : A61K31/122, A61K31/4178, A61K47/10, A61K47/44, A61K9/0019, A61P33/00

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2016071446 A1, BIMEDA AMEA LTD, 12/05/2016	1
Y		2-21
Y	CN107334731 A, FEED RES INST CAAS, 10/11/2017	2-21

***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 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité**

Les revendications 19-21 telles que rédigées concernent une méthode de traitement thérapeutique, et ont été interprétées durant cette recherche comme des revendications de produit pour une utilisation médicale. Toutefois, le déposant est invité à modifier lesdites revendications dans une forme correcte "composé/composition pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, sous peine de rejet au sens de l'article 24 de ladite loi.

Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 2-21	Oui
	Revendications 1	Non
Activité inventive	Revendications Aucune	Oui
	Revendications 1-21	Non
Application Industrielle	Revendications 1-21	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 : WO2016071446 A1

D2 : CN107334731 A

1. Nouveauté

Le document D1 décrit une composition injectable vétérinaire comprenant de la buparvaquone et de l'imidocarb et une quantité négligeable en eau.

A la lumière de ces divulgations l'objet de la revendication 1 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.

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 2-21 d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 2.

La différence entre la revendication 2 et le document D1 réside dans l'utilisation du propylène glycol en tant que solvant.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut-être considéré comme la fourniture d'une autre formulation comprenant l'imidocarb et le buparvaquone.

La solution proposée par la présente demande ne peut être considérée comme inventive.

En effet, le document D2 divulgue que la présence de propylène glycol améliore la stabilité de l'imidocarb. Par conséquent, l'utilisation du propylène glycol en tant que solvant pour l'imidocarb a déjà été suggérée.

Ainsi, l'homme du métier en partant des documents D1 et D2 peut arriver à l'objet de la revendication 2 sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent l'objet de la revendication 2 n'implique pas une 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 3-21 n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent, l'objet desdites revendications n'est pas inventif 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.