ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33374 B1

(51) Cl. internationale :
C07K 14/785; A61K 38/00

(43) Date de publication :
01.06.2012

(21) N° Dépôt :
34471

(22) Date de Dépôt :
21.12.2011

(30) Données de Priorité :
05.06.2009 EP 09162052.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2010/003293 31.05.2010

(71) Demandeur(s) :
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo 26/A I-43100 Parma (IT)

(72) Inventeur(s) :
PIVETTI, Fausto ; BOCCHI, Monica ; SOLIANI RASCHINI, Annamaria

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **COMPOSITION DE SURFACTANT RECONSTITUÉ AMÉLIORÉE CONTENANT DES ANALOGUES DE LA PROTÉINE B DU SURFACTANT (SP-B) ET DE LA PROTÉINE C DU SURFACTANT (SP-C)**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET UN SURFACTANT PULMONAIRE RECONSTITUÉ COMPRENANT UN SUPPORT LIPIDIQUE, UNE COMBINAISON D'UN ANALOGUE POLYPEPTIDIQUE DE LA PROTÉINE DE SURFACTANT NATIVE SP-C AVEC UN ANALOGUE POLYPEPTIDIQUE PARTICULIER DE LA PROTÉINE DE SURFACTANT NATIVE SP-B. LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT LEURS FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT OU LA PROPHYLAXIE DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE ET D'AUTRES TROUBLES RESPIRATOIRES.

(تركيبة خافضة للتوتر السطحي محسنة معادة التكوين تحتوي على نظائر بروتين B خافض للتوتر السطحي (SP-B) وبروتين C خافض للتوتر السطحي (SP-C))

الملخـــــــص

يتعلق الاختراع الحالي بمادة خافضة للتوتر السطحي رئوية معادة التكوين تشتمل على مـــادة حاملة شحمية، وتوليفة من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي الأصـــلي SP-C مع نظير عديد ببتيد خاص من البروتين الخافض للتوتر السطحي الأصلي SP-B.

كما يتعلق الاختراع بصيغ صيدلانية منها واســـتخدامها لعـــلاج أو الوقايـــة مـــن RDS واضطرابات تنفسية أخرى.

MA 33374B1

01 JUIN 2012

(تركيبة خافضة للتوتر السطحي محسنة معادة التكوين تحتوي على نظائر بروتين B خافض للتوتر السطحي (SP-B) وبروتين C خافض للتوتر السطحي (SP-C))

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بمادة خافضة للتوتر السطحي رئوية معادة التكوين ملائمة للوقاية من و/ أو علاج متلازمة ضيق التنفس (RDS) واضطرابات تنفسية أخرى.

الخلفية التقنية:

تتكون رئة الإنسان من عدد كبير من الأكياس الهوائية الصغيرة، تسمى الحويصلات، حيث تتبادل الغازات بين الدم وأحياز الهواء بالرئتين. في الأفراد الأصحاء، يتم التوسط في هذا التبادل بواسطة وجود معقد خافض للتوتر السطحي يحتوي على بروتين يمنع انهيار الرئتين عند نهاية الزفير.

يتكون المعقد الخافض للتوتر السطحي بالرئة بشكل رئيسي من شحوم ويحتوي على كميات ضئيلة من بروتينات متنوعة. يؤدي غياب مستويات متكافئة من هذا المعقد إلى قصور وظيفي بالرئة. تسمى هذه المتلازمة متلازمة ضيق التنفس (RDS) وهي تصيب بشكل شائع الأطفال المبتسرين.

يتم علاج المتلازمة المذكورة بواسطة مستحضرات خافضة للتوتر السطحي معدلة متاحة تجارياً يتم استخلاصها من رئة حيوان، مثل مستحضر الذهب القياسي المعروف بالاسم التجاري Curosurf®.

المكونات الرئيسية لهذه المستحضرات الخافضة للتوتر السطحي هي الشحوم الفوسفورية وبروتينات خافضة للتوتر السطحي غير آلفة للماء B و C (SP-B و SP-C).

بسبب عيوب المستحضرات الخافضة للتوتر السطحي من أنسجة الحيوان، مثل تعقيد عملية الإنتاج، والتلوث الفيروسي المحتمل و/ أو حث التفاعلات المناعية، تمت إتاحة المواد الخافضة للتوتر السطحي الصناعية في المجال.

يمكن أن تكون المواد الخافضة للتوتر السطحي الصناعية المذكورة ببساطة عبارة عن خلائط من مركبات تخليقيو، بشكل رئيسي شحوم فوسفورية وشحوم أخرى وتكون معروفة باعتبارها مواد خافضة للتوتر السطحي "صناعية"؛ على الرغم من أنه قد تم استخدامها في إجراءات إكلينيكية لعدة سنوات، غير أن فعاليتها غير مقارنة لتلك الخاصة بالمادة الخافضة للتوتر السطحي الطبيعية المعدلة.

كما أنه جاري في الوقت الحالي تطوير المواد الخافضة للتوتر السطحي التي تحتوي أيضاً على بروتينات/ ببتيدات خافضة للتوتر السطحي. وتسمى إما المواد الخافضة للتوتر السطحي "معادة التركيب" أو "المحاكية الحيوية".

مع ذلك، وفقاً للمراجع المتاحة، لم تبدي أي من المواد الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين التي تم تطويرها حتى الآن فعالية فيما يتعلق بإذعان الرئة مقارنة بتلك الخاصة بالمواد الخافضة للتوتر السطحي التي يتم استخلاصها من الحيوانات. علاوة على ذلك، هي تعزز أحجام غاز الرئة الضعيفة ودرجة الانفتاح الحويصلية في نهاية الزفير، وتكون هناك حاجة إلى التوية مع ضغط زفيري طرفي موجب (PEEP) لتحقيق نشاط في جسم الكائن الحي مقارن بذلك المتحقق بواسطة المواد الخافضة للتوتر السطحي المعدلة (Johansson J *et al* J Appl

Physiol 2003, 95, 2055-2063; Davis AJ et al Am J Respir Crit Care Med (1998; 157, 553-559).

والتوضيح الملائم هو أن المواد الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تحت التطوير، لا تعيد إنتاج النموذج البروتيني الكامل للمواد الخافضة للتوتر السطحي الطبيعية المعدلة حيث أنها تشتمل فقط على المركب البروتيني (الببتيد).

على الجانب الآخر، إلى جانب الفعالية الجيدة، يجب أن تبدي تركيبات المادة الخافضة للتوتر السطحي أيضاً لزوجة منخفضة للسماح بتحضير معلق مركز في وسط مائي.

وتعد إمكانية تحضير معلق مركز بكمية صغيرة، بالفعل من السمات ذات أهمية خاصة لإعطائها إلى حديثي الولادة ذوي وزن منخفض للغاية.

ويعد نظام الببتيد: الشحم الفوسفوري خليط معقد بشكل كبير تعتمد خواصه بشكل كبير على تركيبة خليط الشحم الفوسفوري إلى جانب توليفة الشحوم الفوسفورية/ الببتيد الخاصة.

سوف يؤثر وجود ببتيد آخر على خواص الانسيابية للتركيبة مما يجعل النظام أكثر تعقيداً.

في الفن السابق، تم الكشف عن مواد خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تشتمل على كل من نظائر SP-C SP-B التي تشابه بروتينات البشر الخافضة للتوتر السطحي، على سبيل المثال، في طلبات براءة الاختراع الدولية رقم WO0076535، وWO2008011559، وWO2008044109.

مع ذلك، لم يتم توضيح أن أي من التركيبات التي تم الكشف عنها فيها تتمتع بخواص مثالية فيما يتعلق بإذعان الرئة إلى جانب الخواص الانسيابية، وبخاصة اللزوجة.

بالتالي، لا تزال هناك حاجة إلى مستحضرات خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين لها فعالية مقارنة لتلك الخاصة بالمواد الخافضة للتوتر السطحي التي يتم استخلاصها من رئتي حيوان إلى جانب خواص انسيابية مثالية تسمح بالإمداد السهل والتوزيع إلى الجزء القصبي-الحويصلي من الرئتين بعد الإعطاء.

يخاطب الاختراع الحالي توفير تركيبة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين لها خواص محسنة فيما يتعلق بإذعان الرئة واللزوجة.

الكشف عن الاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بمادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تشتمل على:

أ) ما يتراوح من 1.2 إلى 1.8% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم: 1)؛

ب) ما يتراوح من 0.1 إلى 0.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

شحم فوسفوري مشبع وأحادي التشبع في نسبة وزنية تتراوح من 45: 55 إلى 55: 45؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً تركيبات صيدلانية تشتمل على المادة الخافضة للتوتر السطحي المطلوب حمايتها بمفردها أو في توليفة مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً.

كما يوفر الاختراع الحالي استخدام المادة الخافضة للتوتر السطحي المطلوب حمايتها كدواء.

في سمة أخرى، يوفر الاختراع استخدام المادة الخافضة للتوتر السطحي المطلوب حمايتها للوقاية من و/ أو علاج متلازمة ضيق التنفس (RDS) واضطرابات تنفسية أخرى.

علاوة على ذلك، يوفر الاختراع استخدام المادة الخافضة للتوتر السطحي المطلوب حمايتها لتصنيع دواء للوقاية من و/ أو علاج متلازمة ضيق التنفس (RDS) واضطرابات تنفسية أخرى.

كما يوفر الاختراع طريقة للوقاية من و/ أو علاج متلازمة ضيق التنفس (RDS) واضطرابات تنفسية أخرى، حيث تشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء مريض في حاجة إلى هذا العلاج، كمية فعالة علاجياً من المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين المذكورة أعلاه.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع طريقة تشتمل على إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي المخففة الخاصة بالاختراع إلى الرئة بواسطة تقنية الغسل لإزالة المادة المؤذية و/ أو النضح الالتهابي، لمد الرئة وتحسين الوظائف التنفسية.

أخيراً، يتعلق الاختراع أيضاً بطقم علاجي، يشتمل على: أ) المادة الخافضة للتوتر السطحي المذكورة سابقاً في صورة مسحوق في صورة جرعة وحدة أولى؛ ب) مادة حاملة مقبولة صيدلانياً في صورة جرعة وحدة ثانية؛ و ج) وسيلة حاوية للاحتواء على صورتي الجرعة الأولى والثانية المذكورتين.

التعريفات

تم تعريف "نشاط المادة الخافضة للتوتر السطحي" لمستحضر مادة خافضة للتوتر السطحي على أنها القدرة على تقليل جهد السطح.

يتم اختبار الفعالية في المختبر لمستحضرات المادة الخافضة للتوتر السطحي الخارجية المنشأ بشكل عام عن طريق قياس قدرتها على تقليل جهد السطح باستخدام جهاز ملائم مثل ميزان Wilhelmy ومقياس التوتر السطحي Captive Bubble Surfactometer.

يتم اختبار مستحضرات المادة الخافضة للتوتر السطحي خارجية المنشأ في جسم الكائن الحي بشكل عام عن طريق قياس متغيرين: 1) الحجم المدي وهو معامل لإذعان الرئة و

2) حجم غاز الرئة وهو معامل لتمدد الهواء الحويصلي أو الانفتاح عند نهاية الزفير، ومن ثم إمكانية تكوين رقاقة شحم فوسفوري مستقر في الحويصلات عند نهاية الزفير.

يشير التعبير كمية "فعالة علاجياً" كما هو مستخدم في هذه البراءة إلى كمية من مادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تتمكن من منع، وتجنب، وتقليل أو استبعاد المرض التنفسي أو الاضطرابات المتعلقة بنقص أو قصور المادة الخافضة للتوتر السطحي داخلية المنشأ.

يشير التعبير "مقبول صيدلانياً" أو "محتمل فسيولوجياً" إلى تركيبات، ووسط، ومذيبات، وأملاح يمكن إعطاؤها إلى إنسان بدون إنتاج آثار فسيولوجية غير مرغوب فيها.

يعني التعبير "نظير عديد ببتيد للبروتين الخافض للتوتر السطحي الأصلي SP-C"، عديد ببتيد له متوالية حمض أميني حيث، مقارنة ببروتين SP-C الأصلي، تكون الأحماض الأمينية مفقودة و/ أو تم استبدالها بأحماض أمينية أخرى، طالما أن عديد الببتيد، في خليط مع شحوم

فوسفورية، يبدي نشاط خافض للتوتر السطحي تنفسي (كما هو واضح في تجارب الفعالية في المختبر وفي جسم الكائن الحي).

يعني التعبير "نظير عديد ببتيد لبروتين خافض للتوتر السطحي أصلي SP-B"، عديد ببتيد له متوالية حمض أميني حيث، مقارنة ببروتين SP-B الأصلي، تكون الأحماض الأمينية مفقودة، و/ أو تم استبدالها بأحماض أمينية أخرى، طالما أن عديد الببتيد، في خليط مع شحوم فوسفورية، يبدي نشاط خافض للتوتر السطحي تنفسي (كما هو واضح في تجارب الفعالية في المختبر وفي جسم الكائن الحي).

يدل التعبير "معاود الارتباط" عند استخدامه بالإشارة، على سبيل المثال، إلى خلية، أو حمض نووي، أو بروتين، أو ناقل، على أن الخلية، أو الحمض النووي، أو البروتين، أو الناقل، قد تم تعديله بواسطة إدخال حمض نووي أو بروتين مغاير المنشأ أوتبديل حمض نووي أو بروتين أصلي.

كما هو مستخدم في هذه البراءة، يدل التعبير "حوالي" الذي يتم تطبيقه على قيمة نقطة، مع تغير ± 1%.

إن الشحوم الفوسفورية هي شحوم حيث تم استبدال حمض دهني واحد بمجموعة فوسفات وجزيء عضوي بسيط. والفئة الأكثر شيوعاً للشحوم الفوسفورية التي يمكن إيجادها في المستحضرات الخافضة للتوتر السطحي هي: فوسفاتيديل كولينات (PC)، وفوسفاتيديل إيثانول أمين (PE)، وفوسفاتيديل جليسرول (PG)، وفوسفاتيديل إينوسيتول (PI)، وفوسفاتيديل سيرين (PS).

تتم أسترة أشطار جليسرول للشحوم الفوسفورية بشكل رئيسي بواسطة أحماض دهنية طويلة السلسلة والتي يمكن أن تتشبع بدورها (على سبيل المثال، حمض ميريستيك، وباليتيك،

وستياريك)، وأحادية التشبع (على سبيل المثال، حمض أوليك) أو عديدة التشبع (على سبيل المثال، حمض لينوليك وأراكيدونيك).

على وجه الخصوص، الأنواع المأخوذة بعين الاعتبار في التطبيق هي:

- 1، 2- داي بالميتويل- *sn* – جليسرول-3- فوسفوكولين، المعروف أيضاً بداي بالميتويل- فوسفاتيديل كولين (DPPC)، وهو مشتق مشبع، و1- بالميتويل-2- أوليل- *sn* - جليسرول-3- فوسفوجليسرول، المعروف أيضاً باسم بالميتويل-أوليل- فوسفاتيديل جليسرول (POPG) وهو مشتق أحادي التشبع.

تم استخدام التعبيرات "عديد ببتيد"، و"ببتيد" و"بروتين" على نحو متبادل في هذه البراءة للإشارة إلى بوليمر لوحدات حمض أميني بنائية.

تم توضيح متواليات الحمض الأميني وفقاً للرمز المكون من حرف واحد مع الحمض الأميني الذي يحمل مجموعة الأمينو الحرة عند الطرف الأيسر (النهاية الطرفية للأمينو) والحمض الأميني الذي يحمل مجموعة كربوكسيل الحرة عند الطرف الأيمن (النهاية الطرفية كربوكسي).

تكون كل وحدات الحمض الأميني البنائية التي تم تعريفها في هذه البراءة في الشكل L الطبيعي وتم تقرير المتواليات التي تم تعريفها في هذه البراءة وفقاً للاختصارات المعيارية لوحدات الحمض الأميني البنائية. لتجنب الشك، تمت الإشارة إلى مشتق الحمض الأميني L – نور- ليوسين في هذه البراءة بالتعبير nLeu، ويتم اختصار L – أورنيثين بـ Orn.

وصف مختصر للأشكال والرسومات:

الشكل 1 عبارة عن توضيح للنتائج فيما يتعلق بالأحجام المدية (مل/ كجم) كدالة على الزمن/ الضغط للمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع (N3) مقابل Curosurf® والحيوانات غير المعالَجة (ن = عدد الحيوانات).

الشكل 2 عبارة عن توضيح للنتائج فيما يتعلق بأحجام غاز الرئة (مل/ كجم) للمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع (N3) مقابل Curosurf® والحيوانات غير المعالَجة (ن = عدد الحيوانات).

الوصف التفصيلي للاختراع:

تم تركيب تصميم تجريبي متعدد العوامل للبحث في كيفية تأثر اللزوجة بالكميات النسبية من الشحوم الفوسفورية ونظائر SP-B وSP-C في التركيبات الخافضة للتوتر السطحي التي تم الكشف عنها بشكل عام في طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109، إلى جانب كيفية تأثر هذه المكونات ببعضها البعض في المواد الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

تم اكتشاف أن كمية نظير SP-B لها تأثير كبير على لزوجة التركيبة الخافضة للتوتر السطحي، ومن ثم أن محتوى نظير SP-B يجب الحفاظ عليه منخفضاً بقدر الإمكان، بما يتوافق مع الفعالية العلاجية لتقليل لزوجة المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين إلى مستويات منخفضة بشكل ملحوظ.

يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109 باستخدام نسب DPPC: POPG مساوية على نحو مفضل أو أعلى من 7: 3، في وجود نظير SP-B. لم تتحدث براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109 عن لزوجة هذه التركيبات الخافضة للتوتر السطحي. لقد تم الآن اكتشاف أنه عندما تقل كمية نظير SP-B في المادة الخافضة للتوتر

السطحي، تؤدي النسب المرتفعة بين الشحوم الفوسفورية ثنائية التشبع مثل DPPC والشحوم الفوسفورية غير المشبعة مثل POPG إلى لزوجة مرتفعة بشكل غير مقبول للتركيبة المناظرة. مع ذلك، لقد تغلبنا على هذه المشكلة عن طريق تحضير مواد خافضة للتوتر السطحي SP-B منخفضة حيث تقل النسبة بين الشحم الفوسفوري غير المشبع إلى الشحم الفوسفوري المشبع إلى أقل من النسب التي تم الكشف عنها في الفن السابق، ويفضل أن تتراوح بين حوالي 1:1، وقد أوضحت أن هذه التركيبات الخافضة للتوتر السطحي لها لزوجة منخفضة بشكل مثير للدهشة، مما يجعلها نافعة لكل التطبيقات الإكلينيكية.

في أحد النماذج، يتعلق الاختراع الحالي بمادة خافضة للتوتر السطحي معادة التركيب، تشتمل على:

أ) ما يتراوح من 1.2 إلى 1.8% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم: 1)؛

ب) ما يتراوح من 0.1 إلى 0.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

شحم فوسفوري مشبع وأحادي التشبع في نسبة وزنية تتراوح من 45: 55 إلى 55: 45؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

في المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع، يشكل مكـــون نظـــير بروتين SP-C على نحو مفضل ما يتراوح بين 1.4 و1.6%، ويفضل أكثر حوالي 1.5% بالوزن من إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

في المواد الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع، يفضل أن يشكل مكون نظير بروتين SP-B على نحو مفضل ما يتراوح بين 0.2 و0.4%، ويفضل أكثـــر حـــوالي 0.2% بالوزن من إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

يمكن أن تشتمل المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع على نحـــو نافع شحوم فوسفورية مشبعة مثل داي باليتويل فوسفاتيديل كولين (DPPC) وداي باليتويل فوسفاتيديل جليسرول (DPPG) وشحوم فوسفورية أحادية التشبع مثل باليتويـــل أوليـــل فوسفاتيديل كولين (POPC) وباليتويل أوليل فوسفاتيديل جليسرول (POPG).

الشحم الفوسفوري المشبع المفضل للاستخدام وفقاً للاختراع هو DPPC، بينمـــا الـــشحم الفوسفوري أحادي التشبع المفضل هو POPG.

على نحو نافع، يشكل الوزن المجمع للشحوم الفوسفورية 90% على الأقل، وعلى نحو نافع 95% على الأقل، ويفضل 97.7% على الأقل، ويفضل أكثر 98.3% على الأقل مـــن إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي.

في أحد النماذج، يتعلق الاختراع الحالي بمادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تشتمل على:

أ) حوالي 1.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C الذي يتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم 1)؛

ب) حوالي 0.2% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

ج) 1، 2- داي بالميتويل- *sn* – جليسرو-3- فوسفوكولين (DPPC) و1- بالميتويل-2- أوليل- *sn* - جليسرول-3- فوسفوجليسرول (POPG) بنسبة وزن حوالي 50: 50؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

في أحد النماذج الخاصة، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة مادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تشتمل على:

أ) حوالي 1.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C الذي يتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم 1)؛

ب) حوالي 0.2% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B الأصلي المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

ج) حوالي 49.15% بالوزن من 1، 2- داي بالميتويل- *sn* – جليسرو-3- فوسفوكولين (DPPC)؛ و

د) حوالي 49.15% بالوزن من 1- بالميتويل-2- أوليل- *sn* - جليسرول-3- فوسفوجليسرول (POPG)؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

في نموذج مفضل، يمكن أن يكون عديد الببتيد ذي هوية متوالية رقم 2 في صورة جزيء مرتبط بثاني كبريتيد حيث تكون روابط ثاني الكبريتيد بين الجزيئات، بين وحدتي سيستين بنائيتين عند المواضع 1- و33- و/ أو بين وحدتي سيستين بنائيتين عند المواضع 4- و27-.

تمت الإشارة إلى عديد الببتيد بهوية متوالية رقم 1 في طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109 (المتضمنة في هذه البراءة في مجملها كمرجع) بأنه SP-C33(Leu)، بينما تمت الإشارة إلى عديد الببتيد من هوية متوالية رقم 2 في طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109 على أنه Mini-B(Leu)، والصورة المرتبطة بثاني الكبريتيد له بأنه ox Mini-B(Leu).

بل وفي نموذج أكثر تفضيلاً، تتكون المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع بشكل رئيسي من كل المكونات أ)، وب)، وج) وعلى نحو اختياري د) بالكميات المطلوب حمايتها.

على نحو نافع، يمكن أن يتواجد عديدي الببتيد في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً. تتضمن الأملاح المذكورة على سبيل المثال، أملاح حمض هيدروكلوريك، وحمض أسيتيك، وحمض تراي فلورو أسيتيك.

على نحو مفضل، يتواجد عديدي الببتيد في التركيبة في صورة أسيتات.

كما يمكن أن يتواجد POPG على نحو نافع في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال، ملح الصوديوم (POPG Na).

يمكن تحضير عديدات الببتيد لهوية متوالية رقم 1 وهوية متوالية رقم 2 وفقاً لطرق تخليقية أو تقنيات معاودة الارتباط الجيني معروفة جيداً لصاحب المهارة في المجال.

يمكن إيجاد تلخيص ممتاز للتقنيات العديدة المتاحة في J.M. Steward و J.D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", W.H. Freeman Co., San Francisco, 1969، و J. Meienhofer, "Hormonal Proteins and Peptides", Vol.2, p. 46, Academic Press (New York), 1983 لتخليق ببتيد الطور الصلب، و E. Schroder and K. Kubke, "The Peptides", Vol. 1, Academic Press (New York), 1965 لتخليق محلول تقليدي.

يمكن تحضير عديدات الببتيد على نحو مفضل باستخدام تقنية تخليقية لطور صلب تم وصفها مبدئياً بواسطة Merrifield, in J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154 (1963). يمكن إيجاد تقنيات تخليق عديد ببتيد أخرى، على سبيل المثال، في M. Bodanszky et al., Peptide Synthesis, John Wiley & Sons, 2d Ed., (1976) إلى جانب أعمال مرجعية أخرى معروفة لأصحاب المهارة في المجال.

يمكن إيجاد مجموعات حماية ملائمة للاستخدام في هذا التخليق في النصوص السابقة إلى جانب J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, NY (1973).

على سبيل المثال، يمكن تحضير عديدي الببتيد كما تم الوصف في طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO2008044109.

تختلف الجرعات الفعالة للمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع لعلاج مرض مثل RDS، كما تم الوصف في هذه البراءة، بناء على عدة عوامل مختلفة، وتتضمن نوع المرض، ووسيلة الإعطاء، ووزن والحالة الفسيولوجية للمريض، وما إذا كان العلاج وقائي أو علاجي.

على وجه العموم، تتكون الجرعة مما يتراوح بين 0.01 مجم إلى 10 جم لكل كجم من وزن الجسم، ويفضل من 0.1 إلى 1 جم لكل كجم من وزن الجسم ويمكن أن يختلف تكرار الإعطاء بناء على ما إذا كان العلاج وقائي أو علاجي. على نحو نمطي، يتم إعطاء جرعة من حوالي 50 مجم/ كجم، 100 مجم/ كجم، أو 200 مجم/ كجم في جرعة واحدة. للاستخدام في حديثي الولادة، يكون إعطاء واحد أو اثنين كافيين بشكل عام.

على الرغم من أنه يمكن أن تختلف المتطلبات بناء على حدة المرض التنفسي و/ أو متغيرات أخرى، يكون تحديد النطاقات المثالية للجرعات الفعالة في حدود الشخص الماهر بالمجال.

كما يتعلق الاختراع الحالي بصيغ صيدلانية تشتمل على المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً للاختراع.

يتم إعطاء الصيغ المذكورة على نحو نافع في صورة محلول، أو مشتت، أو معلق، أو مسحوق جاف. على نحو مفضل، تشتمل هذه التركيبات على المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين مذابة أو معلقة فق مذيب محتمل فسيولوجياً ملائم أو مادة حاملة لإعادة التعليق، مثل الماء أومحلول مائي ملحي فسيولوجي (0.9% وزن/ حجم NaCl).

يمكن أن تشتمل صيغ الاختراع الحالي على محاليل مائية، ويفضل معقمة، والتي يمكن أن تشتمل أيضاً على عوامل منظمة للرقم الهيدروجيني، ومواد مخففة ومواد مضافة ملائمة أخرى.

يمكن تقديم الصيغ في جرعة وحدية أو حاويات متعددة الجرعات، على سبيل المثال، أمبولات وقوارير محكمة الغلق، أو يمكن تخزينها في حالة مجمدة أو مجففة بالتجميد تتطلب فقط إضافة مادة حاملة سائلة معقمة قبل الاستخدام مباشرة.

على نحو مفضل، يتم الإمداد بالمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع في صورة معلق معقم في محلول مائي ملحي فسيولوجي منظم في قوارير زجاجية تستخدم مرة واحدة.

يمكن تحضير الصيغ الصيدلانية وفقاً للتقنيات التقليدية المعروفة جيداً في صناعة الدواء. تتضمن هذه التقنيات خطوة خلط عديدات الببتيد والشحوم الفوسفورية في وجود مذيب عضوي. بعد ذلك تتم إزالة المذيب بواسطة الفصل الغشائي أو التبخير تحت النيتروجين و/ أو التعرض إلى التفريغ أو بواسطة تقنيات ملائمة أخرى معروفة جيداً لصاحب المهارة في المجال، مثل التجفيف بالتجميد.

على نحو نافع، يمكن أن تكون كمية المذيبات المتخلفة أقل من 0.1% ويفضل أن تكون أقل من 0.05%، ويفضل أكثر أن تكون أقل من 0.003%، بل ويفضل أكثر أن تكون أقل من 0.001% بالوزن.

بعد ذلك يرتبط المسحوق الذي تم الحصول عليه بشكل منتظم وجيد مع المواد الحاملة السائلة أو مواد حاملة صلبة موزعة بدقة أو كليهما.

يمكن تعقيم خليط عديدات الببتيد والشحوم الفوسفورية قبل إزالة المذيب على سبيل المثال، بواسطة الترشيح المعقم. في بعض النماذج الأخرى، يتم تعقيم تركيبة المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين بشكل طرفي وفقاً لطرق معروفة جيداً في المجال.

يتم إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع بطريقة معروفة لصاحب المهارة في المجال، على سبيل المثال، بواسطة التركيب داخل الرغامي (التسريب أو جرعة كبيرة دفعة واحدة أو من خلال قثطرة)، أو بواسطة الإعطاء بالرش، أو الترذيذ.

كما تم الكشف في هذه البراءة، يتعلق الاختراع باستخدام كل من صيغ المادة الخافضة للتور السطحي المركزة والمخففة، بناء على الاستخدام الخاص، كما سيتم الوصف بشكل أكبر في هذه البراءة. يتم استخدام التركيبات الخافضة للتوتر السطحي المركزة بشكل نمطي للإعطاء من نوع "جرعة كبيرة دفعة واحدة"، بينما يتم استخدام التركيبات الخافضة للتوتر السطحي المخففة نمطياً لإعطاءات من نوع "الغسل".

على نحو نافع، تكون لزوجة الصيغ المذكورة أقل من 20 سنتي بواز، ويفضل أن تكون أقل من 15 سنتي بواز، بعد التحديد بواسطة مقياس لزوجة شائع متاح في السوق وفقاً لطرق معروفة جيداً في المجال.

على نحو نافع، للإعطاء من نوع "جرعة كبيرة دفعة واحدة"، يكون تركيز المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين فيما يتعلق بالوزن لكل مل من المحلول أو المعلق (بعد إضافة مادة حاملة سائلة) في نطاق من حوالي 0.1 إلى حوالي 100 مجم/ مل، ويفضل من 5 إلى 80 مجم/ مل.

في نموذج مفضل للاختراع، عند إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين بواسطة التركيب داخل الرغامي كمعلق في محلول ملحي فسيولوجي (0.9% بالوزن من كلوريد الصوديوم في الماء)، يكون التركيز حوالي 80 مجم/ مل.

لهذا، يتعلق نموذج مفضل للاختراع بصيغة صيدلانية في صورة معلق مائي في محلول ملحي فسيولوجي يشتمل على حوالي 80 مجم/ مل من مادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين مكونة من

أ) حوالي 1.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم: 1)؛

ب) حوالي 0.2% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

ج) حوالي 49.15% بالوزن من 1، 2- داي باليتويل- *sn* – جليسرو-3- فوسفوكولين (DPPC)؛ و

د) حوالي 49.15% بالوزن من 1- بالميتويل-2- أوليل- *sn* – جليسرو-3- فوسفو جليسرول (POPG)؛ و

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

على نحو نمطي، تكون لزوجة الصيغة المذكورة حوالي 9 ±3 سنتي بواز عند 25°م و8 ±3 سنتي بواز عند 37°م كما تحدد باستخدام مقياس لزوجة دوراني شائع متاح في السوق.

عند الاستخدام للإعطاء بالغسل، يتم إعطاء تركيز مادة خافضة للتوتر السطحي نمطي يتراوح بين حوالي 0.1 و20 مجم/ مل، ويفضل أكثر حوالي 0.5 إلى 10 مجم/ مل (فيما يتعلق بالمادة الخافضة للتوتر السطحي بالمجم لكل مل من المحلول أو المعلق).

طالما أنها تعتمد على التركيز، تكون لزوجة الصيغ المخففة أقل بشكل أكبر من ذلك.

عند الاستخدام كعلاج صيدلاني، يمكن إعطاء الصيغ التي تشتمل على المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع الحالي إما بمفردها أو على نحو اختياري بالاشتراك مع مركبات أو تركيبات أخرى يمكن استخدامها في علاج الأمراض أو الاضطرابات التنفسية. على سبيل المثال، إذا ما تم علاج مريض من اضطراب تنفسي ناتج عن عدوى بكتيرية، فإنه يمكن إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع الحالي بالاشتراك مع مركب آخر مستخدم لعلاج العدوى البكتيرية، مثل مضاد حيوي.

على العكس، في بعض الحالات، على سبيل المثال، لمنع مضاعفات مثل خلل التنسج الشعبي الرئوي، يمكن إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع الحالي بالاشتراك مع كورتيكوستيرويدات مثل بيوديسونيد وبيكلوميتاسون داي بروبيونات.

في بعض النماذج، يمكن تعبئة المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع، والمادة الحاملة لإعادة التعليق على نحو منفصل في نفس الوقت في وسيلة حاوية ملائمة. تم وصف هذه التعبئة المنفصلة للمكونات في وسيلة حاوية ملائمة أيضاً كطقم علاجي.

لهذا، يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بطقم علاجي، يشتمل على: أ) المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع في صورة مسحوق في صورة جرعة وحدية أولى؛ ب) مادة حاملة مقبولة صيدلانياً في صورة جرعة وحدية ثانية؛ وج) وسيلة حاوية للاحتواء على صورتي الجرعة الأولى والثانية المذكورتين.

على نحو مفضل، تكون المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً عبارة عن محلول مائي ملحي فسيولوجي، ويفضل أكثر أن يكون معقم.

كما تم الكشف في هذه البراءة، هناك مجموعة متنوعة من طرق إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وصيغها الخاصة بالاختراع الحالي، متاحة ومعروفة جيداً لذوي المهارة بالمجال.

بناء على نوع المرض، على سبيل المثال، رضيع أو شخص بالغ مصاب بمتلازمة ضيق التنفس، يمكن أن تكون طرق العلاج المختلفة ملائمة.

على نحو نمطي، يتم إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي بواسطة التركيب داخل الرغامي إلى المرضى (على سبيل المثال، المبتسرين) الذي يظلون تحت تهوية ضغط موجب متصلة أو متقطعة (IPPV).

على نحو بديل، يمكن إعطاء المادة الخافضة للتوتر السطحي باستخدام قثطرة رقيقة موضوعة في الرغامي ويتم دعم تنفس المريض بواسطة وسائل أنفية تم تصميمها خصيصاً مثل الكمامات، أو الأجسام مخروطة الشكل، أو أنابيب وفقاً للطرق المعروفة باسم ضغط مجرى الهواء الموجب المستمر الأنفي (nCPAP).

ويكون المنهج الأخير ممكن فقط مع مادة خافضة للتوتر السطحي ذات لزوجة منخفضة حيث أن اللزوجة المرتفعة يمكن أن تتسبب في صعوبة مرور المادة الخافضة للتوتر السطحي من خلال القثطرة الرقيقة.

في الحالات التي يعاني فيها المريض من حالة ضيق تنفس متعلقة بالالتهاب الرئوي، أو عدوى رئوية أو كدمة رئوية، ويمكن اقتراح أنماط علاج خاصة. في إحدى الطرق العلاجية المذكورة، يتم غسل رئتي المريض باستخدام تركيبة خافضة للتوتر السطحي بالاختراع الحالي في صورة علاجات أحادية أو متعددة.

تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع ملائمة لمنع، أو تأخير، أو تخفيف، أو كبت، أو تثبيط تطور أعراض أو الحالات المتعلقة بمرض تنفسي.

على وجه الخصوص، تكون نافعة للوقاية من و/ أو علاج متلازمة ضيق تنفس (RDS) في حديثي الولادة المبتسرين أو أمراض أخرى متعلقة بقصور المادة الخافضة للتوتر السطحي أو قصور وظيفي يتضمن إصابة حادة بالرئة (ALI)، RDS في البالغين (ARDS)، ومتلازمة الشفط العقي (MAS)، وخلل التنسج الشعبي الرئوي (BPD).

قد تكون نافعة أيضاً للوقاية من و/ أو علاج اضطرابات تنفسية أخرى مثل المرض الرئوي الساد المزمن (COPD)، والربو، والعدوى التنفسية (على سبيل المثال، التهاب رئوي،

والمتكيسة الرئوية الجؤجؤية، والتليف الكيسي والفيروس المخلوي التنفسي) إلى جانب علاج أوساط التهاب الأذن المصلي (الأذن الصمغية).

يوضح المثال التالي الاختراع بمزيد من التفصيل.

الأمثلة

المثال 1 – تأثير المكونات على اللزوجة

تم إنشاء تصميم تجريبي متعدد العوامل لتقييم تأثير المكونات على الصيغة فيما يتعلق باللزوجة. تم اختبار نسب مئوية مختلفة لعديدات الببتيد SP-C33(leu) وox-Mini-B(leu) إلى جانب نسب مختلفة لـ DPPC وPOPG Na.

يتم إعادة تعليق كل الخلائط التي تم الحصول عليها في محلول مائي ملحي فسيولوجي (0.9% وزن/ حجم) عند تركيز يبلغ 80 مجم/ مل.

تتحدد اللزوجة عند 25°م و37°م باستخدام مقياس اللزوجة VISCO STAR Plus (Fungilab) بتطبيق سرعة دوران تبلغ 100 دورة في الدقيقة.

للمقارنة، يبدي Curosurf® لزوجة تتراوح من 6 إلى 10 ميجا باسكال (1 ميجا باسكال= 1 سنتي بواز).

تم تقرير النتائج في الجدول 1.

الجدول 1

التركيبة	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N8	N9
% SPC33(leu)	%0.5	%0.5	%1.5	%1.5	%1	%1.5	%1.5	%0.5
ox-	%0.2	%1	%0.2	%1	%0.5	%0.2	%1	%1

%MiniB(leu) POPG /DPPC Na	3	1	1	3	1	2	3	1	3
اللزوجة 25 ° م (سنتي بواز)	**54.3**	**288**	**9.7**	**56.8**	**83.4**	**554.9**	**671.2**	**73.8**	
اللزوجة 37 ° م (سنتي بواز)	**29.8**	**700**	**7.2**	**37.1**	**33.7**	**119.8**	**338.1**	**37**	

توضح النتائج أن التركيزات المنخفضة من ox-Mini-B(leu) وفي وجود نسبة منخفضة بين DPPC وPOPG (العمود N3 في الجدول 1) أن لزوجة الخليط منخفضة للغاية. تقترح هذه النتائج أنه بتقليل كمية نظير SP-B في المادة الخافضة للتوتر السطحي وفي الوقت ذاته تقليل تركيز الشحم الفوسفوري المشبع بالنسبة إلى الشحم الفوسفوري غير المشبع، يمكن الحصول على تركيبة ذات لزوجة منخفضة بالقدر الكافي لاستخدامها لكل تطبيقات المادة الخافضة للتوتر السطحي، وتتضمن الاستخدام في صورة مركزة.

المثال 2– تصنيف المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين N3

يذوب خليط من DPPC : POPG Na بنسبة 1: 1، وSPC-33(leu) وox Mini-B(leu) بالكميات المذكورة بالنسبة المئوية للتركيبة N3 في الجدول 1 بالمثال 1 في كلوروفورم/ إيثانول 98: 2 (حجم/ حجم).

يتبخر المذيب ويتميه المسحوق الناتج بعد ذلك في 0.9% وزن/ حجم من محلول NaCl المائي مع التقليب، لإنتاج تركيز مادة خافضة يبلغ 80 مجم/ مل.

تم تقرير التركيبة الوحدية في الجدول 2.

الجدول 2

المكون	%	التركيز

SP-C33(leu)	**1.5**	**1.2 مجم/ مل**
Ox-Mini-B(leu)	**0.2**	**0.16 مجم/ مل**
DPPC	**49.15**	**39.32 مجم/ مل**
POPG Na	**49.15**	**39.32 مجم/ مل**

تتأكد لزوجة الصيغة المذكورة بأنها منخفضة للغاية، على سبيل المثال، حوالي 9 سنتي بواز عند 25°م وحوالي 7 سنتي بواز عند 37°م. علاوة على ذلك، هي لا تتغير بعد 6 شهور من التخزين عند 5°م.

كما يتضح أن الصيغة مستقرة كيميائياً بعد 6 شهور من التخزين وتكون الكمية الإجمالية لصور الشحوم الفوسفورية المتحللة التي يتم الكشف عنها بواسطة HPLC أقل من 1% بالوزن.

المثال 3– نشاط المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين N3 في جسم الكائن الحي

تم اختبار المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين بالمثال 2 في أرانب حديثي الولادة مبتسرين، تم الحصول عليها بواسطة استئصال الرحم عند سن حمل 27 يوم. تتم التجارب بدون تطبيق ضغط زفيري طرفي موجب (PEEP).

تستخدم الكائنات التي تستقبل Curosurf® كعينات مقارن إيجابية وأعضاء النسل الواحد غير المعالج كعينات مقارنة سلبية.

يتم إعطاء كل مستحضرات المادة الخافضة للتوتر السطحي بتركيز يبلغ 80 مجم/ مل وجرعة معيارية تبلغ 2.5 مل/ كجم.

تتم وضع الأرانب حديثة الولادة المبتسرين تحت التهوية على التوازي مع متوالية تمت معايرتها لضغوط نفخ الذورة. لفتح الرئتين، يتم ضبط الضغط أولاً على 35 سم H_2O لمدة دقيقة

واحدة. بعد مناورة الإجلاب المذكورة، يتم خفض الضغط إلى 25 سم H_2O لمدة 15 دقيقة وأيضاً إلى 20 و15 سم H_2O.

أخيراً، يرتفع الضغط مرة أخرى إلى 25 سم H_2O لمدة 5 دقائق، وبعدها تتم تهوية الرئتين لمدة 5 دقائق إضافية بواسطة النيتروجين ثم تُستأصل لقياسات حجم الغاز.

تم قياس كل من الأحجام المدية وأحجام غاز الرئة، التي تم التعبير عنها بواسطة مل/ كجم، وتم تقرير النتائج المعطاة في صورة قيم متوسطة في الشكلين 1 و2، على الترتيب.

من الشكل 1، يمكن إدراك أن الكائنات التي تم علاجها بواسطة المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع تبدي تحسين في الأحجام المدية الأفضل بشكل ضئيل من تلك التي تم تلقيها بعد إعطاء Curosurf®. تقترح هذه النتيجة أن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الصناعية الخاصة بالاختراع يمكنها الإمداد بفعالية إكلينيكية أفضل من معيار الذهب الحالي في المجال.

فيما يتعلق بأحجام غاز الرئة، يوضح الشكل 2 أن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع يمكنها تعزيز قيمة مقارنة بتلك الخاصة بالمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين التي تم اختبارها في المثال 3 من طلب براءة الاختراع الدولية رقم WO 2008044109 والتي تحتوي على نسبة أعلى بين DPPC وPOPG (68: 31).

علاوة على ذلك، يتضح أن قيمة أحجام غاز الرئة للمادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين الخاصة بالاختراع، قوية وقابلة للتكاثر.

عناصر الحماية

1- مادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين تشتمل على:

أ) ما يتراوح من 1.2 إلى 1.8% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم: 1)؛

ب) ما يتراوح من 0.1 إلى 0.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

شحم فوسفوري مشبع وأحادي التشبع في نسبة وزنية تتراوح من 45: 55 إلى 55: 45؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

2- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث تشتمل على:

أ) حوالي 1.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C الذي يتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم 1)؛

ب) حوالي 0.2% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

ج) 1، 2- داي باليتويل- *sn* – جليسرو-3- فوسفوكولين (DPPC) و1- باليتويل-2- أوليل- *sn* - جليسرول-3- فوسفوجليسرول (POPG) بنسبة وزن حوالي 50: 50؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

3- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لعنصر الحماية رقم 2، حيث تشتمل على:

أ) حوالي 1.5% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الأصلي الخافض للتوتر السطحي SP-C الذي يتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLILLLILGALLLGL (هوية متوالية رقم 1)؛

ب) حوالي 0.2% بالوزن من نظير عديد ببتيد من البروتين الخافض للتوتر السطحي SP-B الأصلي المتكون من المتوالية التي تم التعبير عنها بواسطة الصيغة CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (هوية متوالية رقم: 2)؛

ج) حوالي 49.15% بالوزن من 1، 2- داي بالميتويل- *sn* – جليسرو-3- فوسفوكولين (DPPC)؛ و

د) حوالي 49.15% بالوزن من 1- بالميتويل-2- أوليل- *sn* - جليسرول-3- فوسفوجليسرول (POPG)؛

تم حساب كل الكميات بالنسبة إلى إجمالي وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التركيب.

4- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 3، حيث يمكن أن يكون عديد الببتيد ذي هوية متوالية رقم 2 في صورة جزيء مرتبط بثاني كبريتيد حيث تكون روابط ثاني الكبريتيد بين الجزيئات، بين وحدتي سيستين بنائيتين عند المواضع 1- و33- و/ أو بين وحدتي سيستين بنائيتين عند المواضع 4- و27-.

5- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون POPG في صورة ملح مقبول صيدلانياً.

6- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لعنصر الحماية رقم 5، حيث يكون الملح هو ملح الصوديوم.

7- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتواجد كل عديد ببتيد من عديدات الببتيد المذكورة في صورة ملح مقبول صيدلانياً.

8- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لعنصر الحماية رقم 7، حيث يكون الملح هو ملح أسيتات.

9- صيغة صيدلانية تشتمل على مادة خافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، حيث تكون الصيغة المذكورة في صورة محلول، أو مشتت، أو معلق، أو مسحوق جاف، على نحو اختياري، في توليفة مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً.

10- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 9، حيث تكون الصيغة المذكورة في صورة معلق مائي.

11- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 10، حيث تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين بتركيز يتراوح من 0.1 إلى 160 مجم/مل من المعلق المائي.

12- طقم علاجي، يشتمل على:

أ) مادة خافضة للتوتر السطحي وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8 في صورة مسحوق في صورة جرعة وحدة أولى؛

ب) مادة حاملة مقبولة صيدلانياً في صورة جرعة وحدة ثانية؛

وج) وسيلة حاوية للاحتواء على صورتي الجرعة الأولى والثانية المذكورتين.

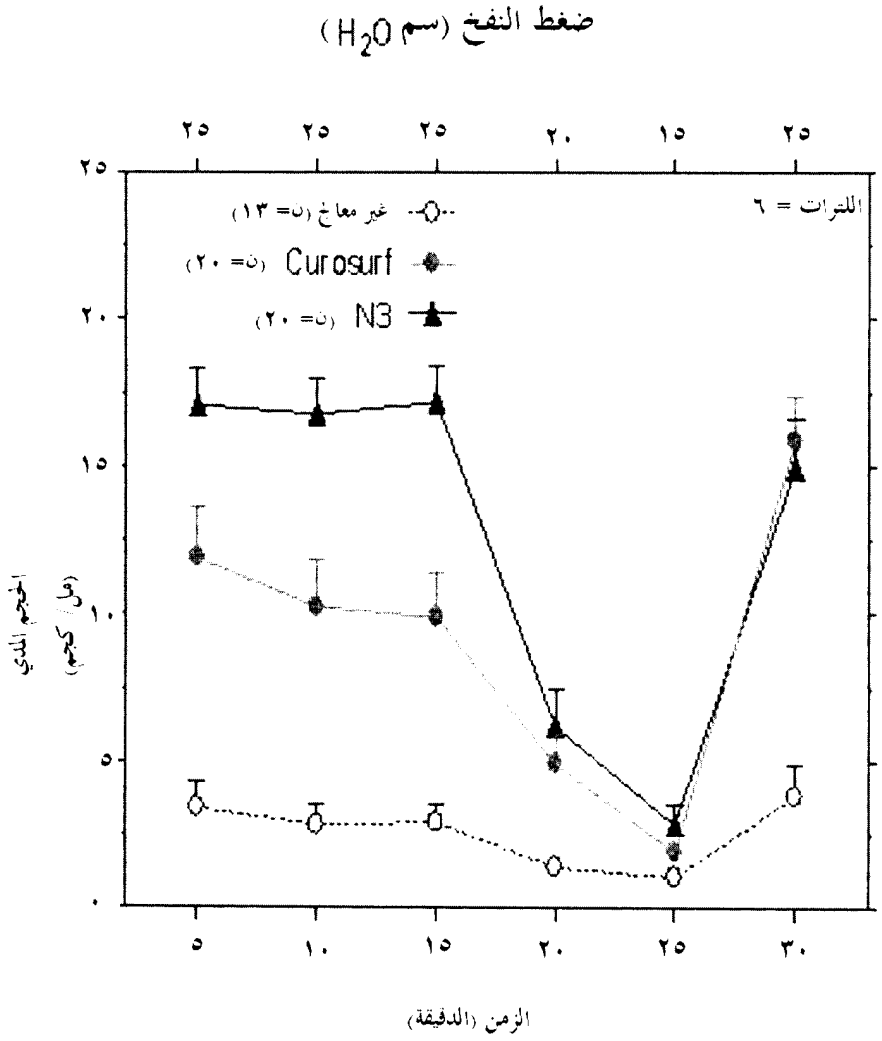
13- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، للاستخدام كدواء.

14- المادة الخافضة للتوتر السطحي معادة التكوين وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، للاستخدام لعلاج أو الوقاية من متلازمة ضيق التنفس (RDS) في المواليد المبتسرين أو لعلاج أو الوقاية من أمراض أخرى متعلقة بنقص أو قصور وظيفي في المادة الخافضة للتوتر السطحي.

15- المادة الخافضة للتوتر السطحي وفقاً لعنصر الحماية رقم 14، حيث يتضمن المرض RDS في البالغين (ARDS)، ومتلازمة الشفط العقي (MAS)، وخلل التنسج الشعبي الرئوي (BPD).

تركيبة خافضة للتوتر السطحي معادة التركيب محسنة تحتوي على نظائر بروتين B خافض للتوتر السطحي (SP-B) وبروتين C خافض للتوتر السطحي (SP-C)

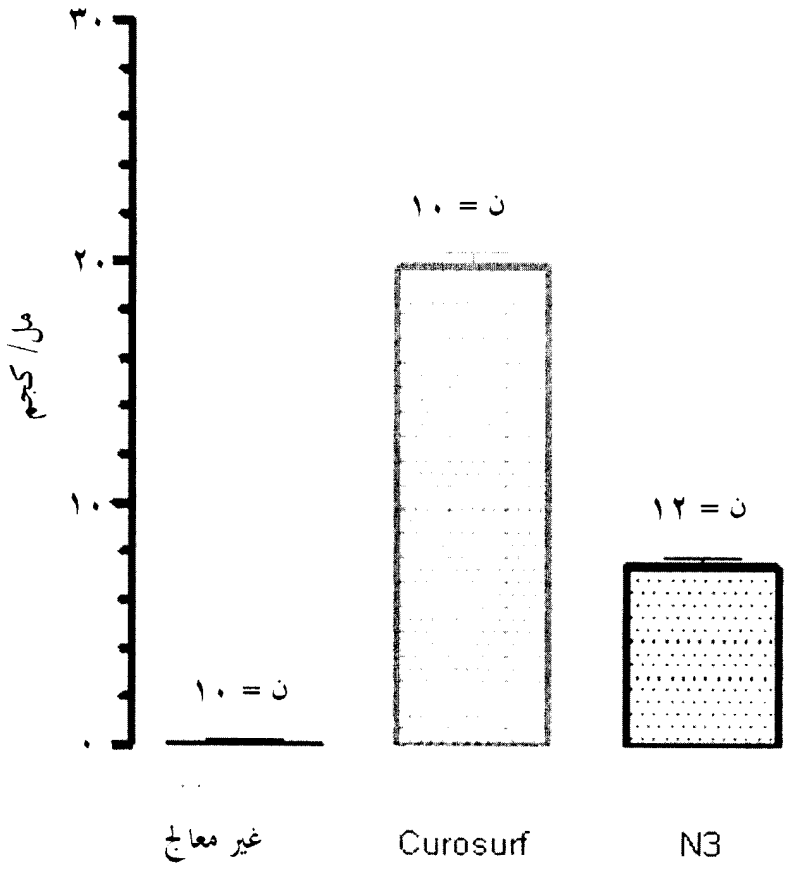
الشكل ١



اسم الطالب			
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل/الطالب			
عدد اللوحات	2	رقم اللوحة	1

تركيبة خافضة للتوتر السطحي معادة التركيب محسنة تحتوي على نظائر بروتين B خافض للتوتر السطحي (SP-B) وبروتين C خافض للتوتر السطحي (SP-C)

الشكل ٢



اسم الطالب			
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل/الطالب			
عدد اللوحات	2	رقم اللوحة	2