



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35169 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; C07D 401/14; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **02.06.2014**

- 
- (21) N° Dépôt : **36540**
- (22) Date de Dépôt : **06.12.2013**
- (30) Données de Priorité : **14.06.2011 US 61/496,913**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2012/042205 13.06.2012**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS, AG, Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **LI, Shoufeng ; KUMAR, Saran ; KAVIMANDAN, Nikhil Javant ; LU, Enxian**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**

- 
- (54) Titre : **LIBÉRATION MODIFIÉE DE 4-MÉTHYL-3-[ [4-(3-PYRIDINYL)-2-PYRIMIDINYLAMINO]-N-5-(4-MÉTHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)-3-(TRIFLUOROMÉTHYL)PHÉNYL] BENZAMIDE SOLUBILISÉ À L'AIDE D'ACIDES ORGANIQUES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES SOLUBLES DE NILOTINIB OU D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI, UTILISANT UN OU PLUSIEURS ACIDES ORGANIQUES QUI JOUENT LE RÔLE D'AGENT SOLUBILISANT, AUGMENTANT LA BIODISPONIBILITÉ DU NILOTINIB ET SUPPRIMANT L'EFFET NUTRITIF ASSOCIÉ À CERTAINES COMPOSITIONS DE NILOTINIB. LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES SE PRÉSENTENT COMME FORMES POSOLOGIQUES SOLIDES COMPRENANT LES CAPSULES ET LES COMPRIMÉS.

الوصف المختصر

يتعلق الاختراع بتركيبات صيدلانية قابلة للذوبان من نيلوتينيب أو ملح مقبول صيدلانياً منه تم ابتكار باستخدام واحد أو أكثر من أحماض عضوية حيث تعمل على هيئة عامل إذابة، زيادة التوافر الحيوي لنيلوتينيب ومنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبات معينة من نيلوتينيب. تكون التركيبات الصيدلانية في صورة صور جرعة صلبة للإعطاء عبر الفم، تتضمن كبسولات وأقراص.

5

01 JUN 2014

الوصف الكاملالاسممجال الاختراع

- 5 يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تتضمن مركب علاجي من نيلوتينيب (الصيغة I) الموجود في حالة مذابة أو غير متبلرة. تشمل تلك التركيبة الصيدلانية أيضاً على حمض عضوي على الأقل حيث تعمل في صورة عامل إذابة، زيادة التوافر الحيوي لنيلوتينيب ومنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبات معينة من نيلوتينيب.

خلفية الاختراع

- 10 يكون النيلوتينيب عبارة عن 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4-ميثيل-H1-إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد. يكون ملح مفيد بشكل محدد من نيلوتينيب هو هيدروكلوريد نيلوتينيب أحادي الهيدرات. يكون للمركبات العلاجية استخدام كمثبطات نشاط بروتين كيناز تيروسين (TK) لـ Bcr-Abl. تشمل أمثلة الحالات التي يمكن معالجتها بواسطة تلك المركبات العلاجية، بدون تقييد، على، سرطان الدم النخاعي المزمن وأورام سدوية معدية معوية.
- 15

توجد حاجة لصياغة نيلوتينيب والمركبات العلاجية الأخرى المكشوف عنها في هذه الوثيقة فيما بعد في تركيبات صيدلانية، بصفة خاصة صور جرعة صلبة للإعطاء عبر الفم، بحيث يمكن نقل المنافع العلاجية للمركبات إلى مريض بحاجة لها. تشمل إحدى مشاكل توفير تلك التركيبات التي تتضمن نيلوتينيب في الخواص الفسيولوجية الكيميائية للنيلوتينيب، وبما أن النيلوتينيب وملحه تكون

عبارة عن مركبات قابلة للذوبان بالماء بشكل ضعيف وتكون صعبة الصياغة والنقل (أي، جعلها متوافرة حيويًا عند ابتلاعها عن طريق الفم).

### الوصف المختصر للاختراع

يقدم الاختراع الحالي تركيبات صيدلانية قابلة للذوبان أو غير متبلرة من نيلوتينيب أو ملح مقبول صيدلانياً منه باستخدام واحد أو أكثر من أحماض عضوية حيث تعمل على هيئة عامل إذابة، زيادة 5 التوافر الحيوي لنيلوتينيب ومنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبات معينة من نيلوتينيب. تكون التركيبات الصيدلانية في صورة صور جرعة عن طريق الفم، ويفضل صور جرعة صلبة للإعطاء عبر الفم، تتضمن كبسولات، أقراص ومتعددات الدقائق.

تم تقديم السمات، والخصائص المميزة والتجسيديات المفضلة وفقاً للاختراع الحالي باختصار في البنود التالية، منفردة أو في توليفة على التوالي، وفقاً للاختراع: 10

غير بلوري 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل - H1- إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه. صورة جرعة تتضمن 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل - H1- إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد غير متبلر أو ملح مقبول صيدلانياً منه. 15

صورة جرعة من البند 2 تتضمن 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل - H1- إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل.

صورة جرعة من البند 2 أو 3 تتضمن 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل - H1- إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو 20

ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، بها توافر حيوي لحالة متسارعة يتجاوز 130 % من مباع تحت اسم كبسولة جيلاتين صلب Tasigna™.

صورة جرعة وفقاً لأي من النود من 3 إلى 5 تتضمن 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-(4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل)

5 فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، له معدل مطعم/ صائم 1.5-0.8 AUC و/ أو  $C_{max}$ .

صورة الجرعة وفقاً لأي من النود من 3 إلى 6، حيث يتم اختيار أحد الأحماض العضوية المذكورة على الأقل من حمض أسيتيك، حمض بروبيونيك، حمض أوكتانويك، حمض ديكانويك،

حمض دو ديكانويك، حمض جليكوليك، حمض لاكتيك، حمض فوماريك، حمض سكسينيك، حمض

10 أديبيك، حمض بيميليك، حمض سوبيريك، حمض أزيلايك، حمض ماليك، حمض ترتريك، حمض

سيتريك، حمض جلوتاميك، حمض أسبارتيك، حمض ماليك، حمض هيدروكسي ماليك، حمض

ميثيل ماليك، حمض سيكلو هكسان كربوكسيل، حمض أدامانتان كربوكسيل، حمض بنزويك،

حمض ساليسيليك، حمض 4- أمينو ساليسيليك، حمض فثاليك، حمض فينيل أسيتيك، حمض

مانديليك، حمض سيناميك، حمض ميثان أو إيثان سلفونيك، حمض 2- هيدروكسي إيثان سلفونيك،

15 حمض إيثان - 2، 1- داي سلفونيك، حمض بنزين سلفونيك وحمض أسكوربيك.

صورة الجرعة، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض سيتريك.

صورة الجرعة، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض لاكتيك.

صورة الجرعة، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض أسيتيك.

صورة الجرعة، تتضمن أيضاً مادة خفض التوتر السطحي أو بوليمر أنيوني.

20 صورة الجرعة، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي أو البوليمر الأنوني عبارة عن مثبط

CYP3A4 أو Pg-P.

صورة الجرعة، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي عبارة عن Poloxamer 407 و/ أو Vitamin E TPGS.

صورة الجرعة، حيث يكون البوليمر عبارة عن Eudragid L100-55.

صورة الجرعة، حيث تكون صورة الجرعة بمحتوى ماء أقل من 10 % وزن/ وزن، يفضل أقل

5 من 5 % وزن/ وزن، بشكل محدد أقل من 2 % وزن/ وزن.

صورة الجرعة، تتضمن أيضاً سواغات لتصليب صورة الجرعة.

صورة الجرعة، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن مادة صلبة.

صورة الجرعة، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن قرص.

صورة الجرعة، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن كبسولة.

10 طريقة لتحضير 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-(4-ميثيل -H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد غير متبلر أو ملح مقبول صيدلانياً منه، تتضمن خطوة إضافة حمض عضوي على الأقل.

طريقة لتحضير صورة جرعة تتضمن 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل]

أمينو]-N-5-(4-ميثيل -H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد

15 غير متبلر أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، تتضمن خطوة بثق مصهور

4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-(4-ميثيل -H1-إيميدازول

-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه والحمض العضوي

على الأقل.

- طريقة، حيث 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -  
 H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه  
 ويتم خلط حمض عضوي على الأقل وبتقها بشكل منصهر سوياً.
- طريقة لتحضير صورة جرعة تتضمن 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل]  
 5 أمينو]-N-5-4-ميثيل -H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو  
 ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل تتضمن خطوة تجفيف بالرش مذابة جزئياً  
 على الأقل من 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -  
 H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه  
 وإضافة الحمض العضوي على الأقل.
- 10 الطريقة، حيث يكون 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-  
 ميثيل -H1-إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً  
 منه والحمض العضوي على الأقل سوياً في محلول أو معلق للتجفيف بالرش.  
 الطريقة وفقاً لأي من البنود، تتضمن أيضاً خطوة إضافة مادة خفض للتوتر السطحي أو بوليمر  
 أنيوني.
- 15 الطريقة، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي أو البوليمر الأنوني عبارة عن مثبط CYP3A4  
 أو Pg-P.
- طريقة، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي عبارة عن Poloxamer 407 و/ أو Vitamin  
 E TPGS.
- طريقة، حيث يكون البوليمر عبارة عن Eudragid L100-55.
- 20 الطرق، تتضمن خطوة أخرى للحصول على صورة جرعة صلبة.

الطريقة، حيث تكون صورة الجرعة الصلبة عبارة عن قرص أو كبسولة.

استخدام حمض عضوي لزيادة التوافر الحيوي لنيلوتينيب.

استخدام حمض عضوي لمنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبه صيدلانية تتضمن نيلوتينيب أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

5 صورة جرعة وفقاً لأي من النود للاستخدام في صورة دواء.

صورة الجرعة، حيث يتم تخزين الدواء تحت تجميد عند 2 إلى 8 درجة مئوية.

### الوصف المختصر للرسومات

الشكل 1 يلخص سمة الإذابة لصياغة نيلوتينيب حمض لاكتيك.

الشكل 2 يلخص بيانات Cmax لصياغة نيلوتينيب حمض لاكتيك مختبرة في الكلاب.

10 الشكل 3 يلخص بيانات AUC لصياغة نيلوتينيب حمض لاكتيك مختبرة في الكلاب.

الشكل 4 يلخص بيانات انحراف أشعة X (XRD) لمركب وسيط من نيلوتينيب حمض سيتريك.

الشكل 5 يلخص بيانات قياس سعري لفحص الاختلاف لمركب وسيط من نيلوتينيب حمض سيتريك.

الشكل 6 يلخص بيانات قياس وزني حراري لمركب وسيط من نيلوتينيب حمض سيتريك.

15 الشكل 7 يلخص بيانات قياس وزني حراري لمركب وسيط من نيلوتينيب حمض سيتريك.

الشكل 8 يلخص بيانات XRD لصياغة نيلوتينيب حمض سيتريك بعد 6 شهور من التخزين عند الظروف المحيطة.

الشكل 9 يلخص سمة الإذابة من خطوتين لصياغة نيلوتينيب حمض سيتريك.

الشكل 10 يلخص سمة الإذابة من خطوتين لقرص نيلوتينيب حمض سيتريك MR (بطيء).



الشكل 11 يلخص بيانات  $C_{max}$  لصياغة نيلوتينيب حمض سيتريك مختبرة في الكلاب.

الشكل 12 يلخص بيانات AUC لصياغة نيلوتينيب حمض سيتريك مختبرة في الكلاب.

### الوصف التفصيلي للاختراع

يقدم الاختراع الحالي تركيبات صيدلانية قابلة للذوبان أو غير متبلرة من نيلوتينيب أو ملح مقبول

5 صيدلانياً منه باستخدام واحد أو أكثر من أحماض عضوية حيث تعمل على هيئة عامل إذابة، زيادة

التوافر الحيوي لنيلوتينيب ومنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبات معينة من نيلوتينيب.

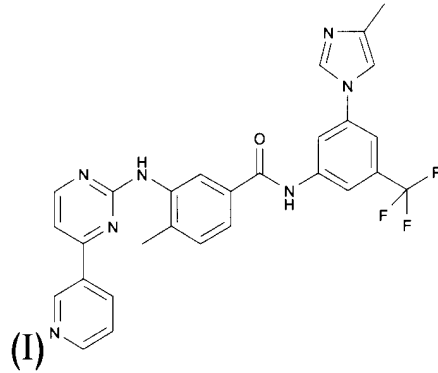
تكون صور الجرعة الصلبة القابلة للذوبان من نيلوتينيب مغلقة بشكل كبير في كبسولات جيلاتين

صلبة، مضغوطة في أقراص، أو محشوة في أكياس لتكوين صور جرعة صلبة للإعطاء عبر الفم.

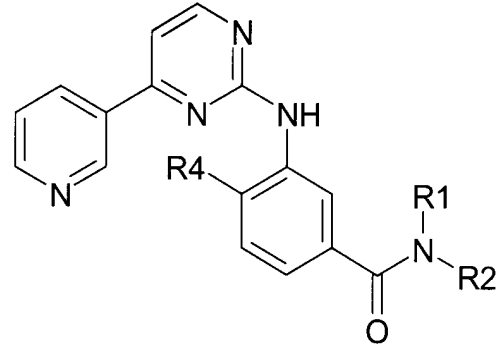
كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، يشير نيلوتينيب إلى 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-

10 بيريميدينيل] أمينو]-N-(4-ميثيل-H1-إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل)

فينيل] بنزاميد بالصيغة I:



يكون نيلوتينيب عبارة عن مركبات بالصيغة (II)



حيث

- $R_1$  تمثل هيدروجين، ألكيل أقل، ألكوكسي أقل - ألكيل أقل، أسيلوكسي - ألكيل أقل، كربوكسي - ألكيل أقل، ألكوكسي أقل كربونيل - ألكيل أقل، أو فينيل - ألكيل أقل؛
- 5  $R_2$  تمثل هيدروجين، ألكيل أقل، مستبدلة اختيارياً بواسطة واحدة أو أكثر من شقوق متشابهة أو مختلفة من  $R_3$ ، سيكلو ألكيل، بنز سيكلو ألكيل، سيكليل غير متجانس، مجموعة أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة تتضمن صفر، أو واحد، أو اثنين أو ثلاث ذرات نيتروجين بالحلقة وصفر أو واحد ذرة أكسجين وصفر أو واحد ذرة كبريت، حيث تكون المجموعات في كل حالة غير مستبدلة أو أحادية أو متعددة الاستبدال؛
- 10 و  $R_3$  تمثل هيدروكسي، ألكوكسي أقل، أسيلوكسي، كربوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل، كربامويل، كربامويل -N أحادي - أو N، -N ثنائية الاستبدال، أمينو، أحادي أو ثنائي الاستبدال أمينو، سيكلو ألكيل، سيكليل غير متجانس، مجموعة أريل، أو مجموعة أريل غير متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة تتضمن صفر، أو واحد، أو اثنين أو ثلاث ذرات نيتروجين بالحلقة وصفر أو واحد ذرة أكسجين وصفر أو واحد ذرة كبريت، حيث تكون المجموعات في كل حالة غير مستبدلة أو أحادية أو متعددة الاستبدال؛
- 15 أو حيث  $R_1$  و  $R_2$  سوياً تمثل ألكيلين مع أربع، أو خمس أو ست ذرات كربون اختيارياً أحادي أو ثنائي الاستبدال بواسطة ألكيل أقل، سيكلو ألكيل، سيكليل غير متجانس، فينيل، هيدروكسي،

- ألكوكسي أقل، أمينو، أحادي أو ثنائي الاستبدال أمينو، أوكسو، بيريديل، بيرازينيل أو بيريميدينيل؛  
 بنز ألكيلين مع أربع أو خمس ذرات كربون؛ أوكسا ألكيلين مع واحد أكسجين وثلاث أو أربع  
 ذرات كربون؛ أو آزا ألكيلين مع واحدة نيتروجين وثلاث أو أربع ذرات كربون حيث يكون  
 النيتروجين غير مستبدل أو مستبدل بواسطة ألكيل أقل، فينيل - ألكيل أقل، ألكوكسي أقل كربونيل  
 5 - ألكيل أقل، كربوكسي - ألكيل أقل، كربامويل - ألكيل أقل، كربامويل -N أحادي - أو N، -N  
 ثنائية الاستبدال - ألكيل أقل، سيكلو ألكيل، ألكوكسي أقل كربونيل، كربوكسي، فينيل، فينيل  
 مستبدل، بيريدينيل، بيريميدينيل، أو بيرازينيل؛  
 R<sub>4</sub> تمثل هيدروجين، ألكيل أقل، أو هالوجين؛  
 و-N أكسيد وبأملاح مقبولة صيدلانياً من ذلك المركب. تكون تلك المركبات العلاجية مناسبة  
 10 لتحضير تركيبية صيدلانية لمعالجة أمراك تعتمد على كيناز، بصفة خاصة أمراض تعتمد على  
 كيناز Bcr-Abl و Tie-2، على سبيل المثال، في صورة عقاقير لمعالجة واحد أو أكثر من  
 أمراض النكاث. أمراض النكاث.  
 ضمن تعريف "مركب علاجي"، تشير البادئة "أقل" إلى شق يحتوي على ما يصل إلى ويتضمن بحد  
 أقصى سبعة، بصفة خاصة ما يصل إلى ويتضمن بحد أقصى أربع ذرات كربون، تكون الشقوق  
 15 في المعادلة إما خطية أو متفرعة بتفرع واحد أو متعدد.  
 كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، عند استخدام صيغة الجمع للمركبات، والأملاح، وما شابه ذلك،  
 يعني ذلك أيضاً مركب، أو ملح واحد، أو ما شابه.  
 يمكن أن توجد أي ذرات كربون غير متماثلة في التجهيز (R)-، (S)- أو (R, S)-، على سبيل  
 المثال في التجهيز (R)- أو (S)-. بالتالي يمكن أن توجد المركبات في صورة خلاط من  
 20 أيزومرات أو في صورة أيزومرات نقية، على سبيل المثال في صورة مزدوجات تجاسم من

متشاكل نقي. يكون المتوقع أيضاً ضمن الاختراع الحالي هو استخدام أي صور صنوية متاحة من المركبات بالصيغة I.

يكون الألكيل أقل على سبيل المثال ألكيل بصورة ويتضمن واحد ما يصل إلى ويتضمن سبع، على سبيل المثال من ويتضمن واحد إلى ويتضمن أربع، ويكون خطي أو متفرع؛ على سبيل المثال، يكون ألكيل أقل عبارة عن بيوتيل، مثل  $n$ -بيوتيل،  $sec$ -بيوتيل، أيزو بيوتيل،  $t$ -بيوتيل، 5 بروبييل، مثل  $n$ -بروبييل أو أيزو بروبييل، إيثيل أو ميثيل. على سبيل المثال يكون ألكيل أقل عبارة عن ميثيل، بروبييل أو  $t$ -بيوتيل.

يكون أسيل أقل عبارة عن على سبيل المثال فورميل أو ألكيل أقل كربونيل، بالتحديد أسيتيل.

تكون مجموعة الأريل عبارة عن شق عطري حيث يرتبط بالجزء من خلال رابطة موضوعة عند ذرة كربون بحلقة عطرية من الشق. في تجسيد نموذجي، يكون الأريل عبارة عن شق عطري به ست إلى أربعة عشر ذرة كربون، بصفة خاصة فينيل، نافثيل، تترأ هيدرو نافثيل، فلورينيل أو فينانثرينيل، وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة واحدة أو أكثر، على سبيل المثال ما يصل إلى ثلاثة، بصفة خاصة مجموعة أو مجموعتين استبدال، بصفة خاصة منتقاة من أمينو، أحادي أو ثنائي الاستبدال أمينو، هالوجين، ألكيل أقل، مستبدلة ألكيل أقل، ألكينيل أقل، ألكينيل أقل، فينيل، هيدروكسي، هيدروكسي معالج بالإثير أو الإستر، نيترو، سيانو، كربوكسي، كربوكسي معالج 15 بالإستر، ألكانويل، بنزويل، كربامويل، كربامويل  $N$ -أحادي - أو  $N$ ،  $N$ -ثنائية الاستبدال، أميدينو، جوانيدينو، يوريدو، ميركابتو، سلفو، ألكيل أقل ثيو، فينيل ثيو، فينيل أقل ثيو، ألكيل أقل ثيو، ألكيل أقل فينيل ثيو، ألكيل أقل سلفينيل، فينيل سلفينيل، ألكيل أقل سلفينيل، ألكيل أقل فينيل سلفينيل، ألكيل أقل سلفونيل، فينيل سلفونيل، ألكيل أقل سلفونيل، ألكيل أقل فينيل سلفونيل، هالوجين - ألكيل أقل ميركابتو، هالوجين - ألكيل أقل سلفونيل، مثل بصفة خاصة تراي فلورو 20 ميثان سلفونيل، داي هيدروكسي بورا ( $B(OH)_2$ )، سيكليل غير متجانس، مجموعة أريل غير

- متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة وألكيلين أقل دايوكسي مرتبط بذرات C المجاورة للحلقة، مثل ميثيلين دايوكسي. يكون الأريل عبارة عن على سبيل المثال فينيل، نافثيل أو تترأ هيدرو نافثيل، حيث تكون في كل حالة إما غير مستبدلة أو بشكل مستقل مستبدلة بواسطة مجموعة أو مجموعتين استبدال منتقاة من المجموعة التي تتضمن هالوجين، بصفة خاصة فلور، كلور، أو برومين؛
- 5 هيدروكسي؛ هيدروكسي معالج بالإيثر بواسطة ألكيل أقل، على سبيل المثال، بواسطة ميثيل، بواسطة هالوجين - ألكيل أقل، على سبيل المثال، تراي فلورو ميثيل، أو بواسطة فينيل؛ ألكيلين أقل دايوكسي مرتبط بذرتين C متجاورتين، على سبيل المثال، ميثيلين دايوكسي، ألكيل أقل، على سبيل المثال، ميثيل أو بروبيل؛ هالوجين - ألكيل أقل، على سبيل المثال، تراي فلورو ميثيل؛ هيدروكسي - ألكيل أقل، على سبيل المثال، هيدروكسي ميثيل أو 2- هيدروكسي -2- بروبيل؛
- 10 ألكوكسي أقل - ألكيل أقل؛ على سبيل المثال، ميثوكسي ميثيل أو 2- ميثوكسي إيثيل؛ ألكوكسي أقل كربونيل - ألكيل أقل، على سبيل المثال، ميثوكسي كربونيل ميثيل؛ ألكينيل أقل، مثل 1- بروبينيل؛ كربوكسي معالج بالإستر، بصفة خاصة ألكوكسي أقل كربونيل، على سبيل المثال، ميثوكسي كربونيل، n- بروبوكسي كربونيل أو أيزو- بروبوكسي كربونيل؛ كربامويل N- أحادي الاستبدال، بالتحديد كربامويل أحادي الاستبدال بواسطة ألكيل أقل، على سبيل المثال، ميثيل، n-
- 15 بروبيل أو أيزو- بروبيل؛ أمينو؛ ألكيل أقل أمينو، على سبيل المثال، ميثيل أمينو؛ داي - ألكيل أقل أمينو، على سبيل المثال، داي ميثيل أمينو أو داي إيثيل أمينو؛ ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، بيروليدينو أو بييريدينو؛ أوكسا ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، مورفولينو، أزا ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، بيبرازينو، أسيل أمينو، على سبيل المثال، أسيتيل أمينو أو بنزويل أمينو؛ ألكيل أقل سلفونيل، على سبيل المثال، ميثيل سلفونيل؛ سلفامويل؛ أو فينيل سلفونيل.
- 20 تكون مجموعة سيكلو ألكيل عبارة عن على سبيل المثال سيكلو بروبيل، سيكلو بنتيل، سيكلو هكسيل أو سيكلو هبتيل، ويمكن أن تكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة واحدة أو أكثر، بصفة خاصة واحد أو اثنين، مجموعات استبدال منتقاة من المجموعة المحددة أعلاه في صورة

مجموعات استبدال للأريل، على سبيل المثال، بواسطة ألكيل أقل، مثل ميثيل، ألكوكسي أقل، مثل ميثوكسي أو إيثوكسي، أو هيدروكسي، وأيضاً بواسطة أوكسو أو مندمجة مع حلقة بنزو، مثل في بنز سيكلو بنتيل أو بنز سيكلو هكسيل.

- تكون ألكيل مستبدل عبارة عن ألكيل كما هو محدد سابقاً، بصفة خاصة ألكيل أقل، على سبيل المثال ميثيل؛ حيث يمكن أن توجد واحد أو أكثر، بصفة خاصة ما يصل إلى ثلاثة، مجموعات استبدال، بشكل أساسي من المجموعة المنتقاة من هالوجين، بصفة خاصة فلور، أمينو،  $N$ -ألكيل أقل أمينو،  $N$ ،  $N$ -داي - ألكيل أقل أمينو،  $N$ -ألكانويل أمينو أقل، هيدروكسي، سيانو، كربوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل، وفينيل - ألكوكسي أقل كربونيل. يكون تراي فلورو ميثيل مفيداً بصفة خاصة.
- 10 يكون أمينو أحادي أو ثنائي الاستبدال بصفة خاصة عبارة عن أمينو مستبدلة بواسطة واحدة أو اثنين من الشقوق منتقاة بشكل مستقل من واحدة أخرى من ألكيل أقل، مثل ميثيل؛ هيدروكسي - ألكيل أقل، مثل 2- هيدروكسي إيثيل؛ ألكوكسي أقل ألكيل أقل، مثل ميثوكسي إيثيل؛ فينيل - ألكيل أقل، مثل بنزيل أو 2- فينيل إيثيل؛ ألكانويل أقل، مثل أسيتيل؛ بنزويل؛ مستبدلة بنزويل، حيث يكون شق الفينيل مستبدل بصفة خاصة بواسطة واحدة أو أكثر، على سبيل المثال واحد أو اثنين من مجموعات استبدال منتقاة من نيترو، أمينو، هالوجين،  $N$ -ألكيل أقل أمينو،  $N$ ،  $N$ -داي - ألكيل أقل أمينو، هيدروكسي، سيانو، كربوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل، ألكانويل أقل، وكرامويل؛ وفينيل - ألكوكسي أقل كربونيل، حيث يكون شق الفينيل عبارة عن غير مستبدلة أو بصفة خاصة مستبدلة بواسطة واحدة أو أكثر، على سبيل المثال واحد أو اثنين من مجموعات استبدال منتقاة من نيترو، أمينو، هالوجين،  $N$ -ألكيل أقل أمينو،  $N$ ،  $N$ -داي - ألكيل أقل أمينو، هيدروكسي، سيانو، كربوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل، ألكانويل أقل، وكرامويل؛ و  $i$ s على سبيل المثال  $N$ -ألكيل أقل أمينو، مثل  $N$ -ميثيل أمينو، هيدروكسي - ألكيل أقل أمينو، مثل 2- هيدروكسي إيثيل أمينو أو 2- هيدروكسي بروبيل، ألكوكسي أقل ألكيل أقل، مثل ميثوكسي إيثيل، فينيل - ألكيل أقل

- أمينو، مثل بنزويل أمينو، N، N-داي - ألكيل أقل أمينو، N-فينيل - ألكيل أقل -N- ألكيل أقل أمينو، N، N-داي - ألكيل أقل فينيل أمينو، ألكانويل أمينو أقل، مثل أسيتيل أمينو، أو مجموعة استبدال منتقاة من المجموعة التي تتضمن بنزويل أمينو و فينيل - ألكوكسي أقل كربونيل أمينو، حيث يكون شق الفينيل في كل حالة غير مستبدل أو بصفة خاصة مستبدل بنيترو أو أمينو، أو أيضاً بواسطة هالوجين، أمينو، N-ألكيل أقل أمينو، N، N-داي - ألكيل أقل أمينو، 5 هيدروكسي، سيانو، كربوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل، ألكانويل أقل، كربامويل أو أمينو كربونيل أمينو. يكون الأمينو ثنائي الاستبدال أيضاً عبارة عن ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، بيروليدينو، 2- أوكسو بيروليدينو أو بيبريدينو؛ أوكسا ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، مورفولينو، أو آزا ألكيلين أقل - أمينو، على سبيل المثال، بييرازينو أو بييرازينو مستبدل بـ N، 10 مثل N-ميثيل بييرازينو أو N-ميثوكسي كربونيل بييرازينو.
- يكون الهالوجين بصفة خاصة عبارة عن فلور، كلور، برومين، أو يود، بصفة خاصة فلور، كلور، أو برومين.
- يكون الهيدروكسي المعالج بالإيثر بصفة خاصة C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> ألكيل أوكسي، مثل n-ديسيل أوكسي، ألكوكسي أقل، مثل ميثوكسي، إيثوكسي، أيزو بروبييل أوكسي، أو t-بيوتيل أوكسي، فينيل - ألكوكسي أقل، مثل بنزويل أوكسي، فينيل أوكسي، هالوجين - ألكوكسي أقل، مثل تراي فلورو 15 ميثوكسي، 2، 2، 2- تراي فلورو إيثوكسي أو 1، 1، 2، 2- تترافلورو إيثوكسي، أو ألكوكسي أقل حيث تكون مستبدلة بأريل غير متجانس أحادي أو ثنائي الحلقة يتضمن واحد أو اثنين من ذرات نيتروجين، على سبيل المثال ألكوكسي أقل حيث تكون مستبدلة بإيميدازوليل، مثل H1-إيميدازول -1-يل، بيروليل، بنز إيميدازوليل، مثل 1-بنز إيميدازوليل، بييريديل، بصفة خاصة 2، -3 أو 4- بييريديل، بييريميدينيل، بصفة خاصة 2- بييريميدينيل، بييرازينيل، أيزو كينولينيل، 20 بصفة خاصة 3- أيزو كينولينيل، كينولينيل، إندوليل أو ثيازوليل.

يكون الهيدروكسي المعالج بالإستر بصفة خاصة عبارة عن ألكانويل أقل أوكسي، بنزويل أوكسي، ألكوكسي أقل كربونيل أوكسي، مثل t- بيوتوكسي كربونيل أوكسي، أو فينيل - ألكوكسي أقل كربونيل أوكسي، مثل بنزويل أوكسي كربونيل أوكسي.

يكون الكربوكسي المعالج بالإستر بصفة خاصة ألكوكسي أقل كربونيل، مثل t- بيوتوكسي كربونيل، أيزو- بروبوكسي كربونيل، ميثوكسي كربونيل أو إيثوكسي كربونيل، فينيل - ألكوكسي أقل كربونيل، أو فينيل أوكسي كربونيل.

يكون الألكانويل بشكل أساسي عبارة عن ألكيل كربونيل، بصفة خاصة ألكانويل أقل، على سبيل المثال، أسيتيل.

يكون الكربامويل N- أحادي - أو N، N- ثنائية الاستبدال بصفة خاصة مستبدل بواسطة مجموعة أو مجموعتين استبدال بشكل مستقل منتقاة من ألكيل أقل، فينيل - ألكيل أقل وهيدروكسي - ألكيل أقل، أو ألكيلين أقل، أو كسا- ألكيلين أقل أو آزا- ألكيلين أقل مستبدل اختياريًا عند ذرة النيتروجين الطرفية.

تشير مجموعة أريل غير متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة تتضمن صفر، أو واحد، أو اثنين أو ثلاث ذرات نيتروجين بالحلقة وصفر أو واحد ذرة أكسجين وصفر أو واحد ذرة كبريت، حيث تكون المجموعات في كل حالة غير مستبدلة أو أحادية أو متعددة الاستبدال، إلى جزيء حلقي غير متجانس يكون غير مشبع في الحلقة التي تربط شق الأريل غير المتجانس بباقي الجزيء في الصيغة I وتكون على سبيل المثال عبارة عن حلق، عندما تكون في حلقة الربط، ولكن اختياريًا في أي حلقة مطوعة، يتم استبدال ذرة كربون واحدة على الأقل بذرة غير متجانسة منتقاة من المجموعة التي تشتمل على نيتروجين، أكسجين وكبريت؛ حيث يكون بحلقة الارتباط على سبيل المثال خمسة إلى إثني عشر، على سبيل المثال، خمس أو ست ذرات بالحلقة؛ وحيث يمكن أن تكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة واحدة أو أكثر، بصفة خاصة واحد أو اثنين، مجموعات



استبدال منتقاة من المجموعة المحددة أعلاه في صورة مجموعات استبدال للأريل، على سبيل المثال أكثر بواسطة ألكيل أقل، مثل ميثيل، ألكوكسي أقل، مثل ميثوكسي أو إيثوكسي، أو هيدروكسي. على سبيل المثال يتم اختيار مجموعة أريل غير متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة من H2- بيروليل، بيروليل، إيميدازوليل، بنز إيميدازوليل، بيرازوليل، إندازوليل، بيورينيل، بيريديل، بيرازينيل، بيريميدينيل، بيريدازينيل، H4- كينوليزينيل، أيزو كينوليل، كينوليل، فتالازينيل، 5 نافتيريدينيل، كينوكساليل، كينازولينيل، كينولينيل، بتيريدينيل، إندوليزينيل، H3- إندوليل، إندوليل، أيزو إندوليل، أوكسازوليل، أيزوكسازوليل، ثيازوليل، أيزو ثيازوليل، ترايازوليل، تترازوليل، فيورازانيل، بنزو [d] بيرازوليل، ثينيل وفيورانيل. على سبيل المثال يتم اختيار مجموعة أريل غير متجانسة أحادية أو ثنائية الحلقة من المجموعة التي تتكون من بيروليل، إيميدازوليل، مثل H1- إيميدازول -1- يل، بنز إيميدازوليل، مثل 1- بنز إيميدازوليل، إندازوليل، بصفة خاصة 5- 10 إندازوليل، بيريديل، بصفة خاصة 2-، 3- أو 4- بيريديل، بيريميدينيل، بصفة خاصة 2- بيريميدينيل، بيرازينيل، أيزو كينولينيل، بصفة خاصة 3- أيزو كينولينيل، كينولينيل، بصفة خاصة 4- أو 8- كينولينيل، إندوليل، بصفة خاصة 3- إندوليل، ثيازوليل، بنزو [d] بيرازوليل، ثينيل، وفيورانيل. في أحد التجسيديت النمذجية من الاختراع يكون شق البيريديل مستبدل بهيدروكسي في الموضوع أورثو بذرة النيتروجين وبالتالي يوجد جزئياً على الأقل في صورة المركب الصنوي 15 المقابل الذي يمثل بيريدين -2(H1) أون. في تجسيد نموذجي آخر، يكون شق البيريميدينيل مستبدل بهيدروكسي في كلاً من الموضوع 2 و 4 وبالتالي يوجد في صور صنوية متعددة، على سبيل المثال، في صورة بيريميدين -2(H3، H1)، 4- دايون.

يكون السيكليل غير المتجانس بصفة خاصة عبارة عن نظام حلقي غير متجانس ذو خمس، ست أو سبع - ذرات مع واحد أو اثنين من الذرات غير المتجانسة منتقاة من المجموعة التي تتضمن 20 نيتروجين، أكسجين، وكبريت، حيث يمكن أن تكون غير مشبعة أو مشبعة بالكامل أو جزئياً، وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بصفة خاصة بواسطة ألكيل أقل، مثل ميثيل، فينيل - ألكيل أقل،

مثل بنزول، أوكسو، أو أريل غير متجانس، مثل 2- بيبيرازينيل؛ يكون سيكليل غير متجانس بصفة خاصة عبارة عن 2- أو 3- بيروليدينيل، 2- أوكسو-5- بيروليدينيل، بيبيريدينيل، N- بنزول - 4- بيبيريدينيل، N- ألكيل أقل -4- بيبيريدينيل، N- ألكيل أقل - بيبيرازينيل، مورفولينيل، على سبيل المثال، 2- أو 3- مورفولينيل، 2- أوكسو - H1- أزيبين -3- يل، 2- تتراهيدرو فيورانيل، أو 2- ميثيل -1، 3- دايوكسولان -2- يل.

5

تكون الأملاح بصفة خاصة عبارة عن أملاح مقبولة صيدلانياً من مركبات بالصيغة I. تتكون تلك الأملاح، على سبيل المثال، في صورة أملاح إضافة حمض، على سبيل المثال مع أحماض عضوية أو غير عضوية، من مركبات بالصيغة I بأساس ذرة نيتروجين، بصفة خاصة الأملاح المقبولة صيدلانياً. تشمل الأحماض غير العضوية المناسبة، بدون تقييد، على أحماض هالوجين، مثل حمض هيدروكلوريك، حمض كبريتيك، أو حمض فوسفوريك.

10

تكون الأحماض العضوية المناسبة، على سبيل المثال، أحماض كربوكسيلي، فوسفونيك، سلفونيك أو سلفاميك، على سبيل المثال حمض أسيتيك، حمض بروبيونيك، حمض أوكتانويك، حمض ديكانويك، حمض دو ديكانويك، حمض جليكوليك، حمض لاکتيك، حمض فوماريك، حمض سكسينيك، حمض أدبيك، حمض بيميليك، حمض سوبيريك، حمض أزيلايك، حمض ماليك، حمض تترتريك، حمض سيتريك، أحماض أمينو، مثل حمض جلوتاميك أو حمض أسبارتيك، حمض ماليك، حمض هيدروكسي ماليك، حمض ميثيل ماليك، حمض سيكلو هكسان كربوكسيلي، حمض أدامانتان كربوكسيلي، حمض بنزويك، حمض ساليسيليك، حمض 4- أمينو ساليسيليك، حمض فثاليك، حمض فينيل أسيتيك، حمض مانديليك، حمض سيناميك، حمض ميثان أو إيثان سلفونيك، حمض 2- هيدروكسي إيثان سلفونيك، حمض إيثان - 2، 1- داي سلفونيك، حمض بنزين سلفونيك، حمض 2- نافتالين سلفونيك، حمض 1، 5- نافتالين - داي سلفونيك، حمض 2-، 3- أو 4- ميثيل بنزين سلفونيك، حمض ميثيل كبريتيك، حمض إيثيل كبريتيك، حمض دوديسيل

20

كبريتيك، حمض N- سيكلو هكسيل سلفاميك، حمض N- ميثيل -، N- إيثيل - أو N- بروبييل - سلفاميك، أو أحماض بروتونية عضوية أخرى، مثل حمض أسكوربيك.

وفقاً لأحد التجسيدات، تشتمل تركيبة صيدلانية على نيلوتينيب أو ملح مقبول صيدلانياً منه وواحد أو أكثر من أحماض عضوية حيث تعمل على هيئة عامل إذابة، زيادة التوافر الحيوي لنيلوتينيب

5 ومنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبات معينة من نيلوتينيب. تكون الأحماض العضوية المناسبة،

على سبيل المثال، أحماض كربوكسيلي، فوسفونيك، سلفونيك أو سلفاميك، على سبيل المثال حمض

أسيتيك، حمض بروبيونيك، حمض أوكتانويك، حمض ديكانويك، حمض دو ديكانويك، حمض

جليكوليك، حمض لاکتيك، حمض فوماريك، حمض سكسينيك، حمض أدبييك، حمض بيمبايك،

حمض سوبيريك، حمض أزيلايك، حمض ماليك، حمض ترتريك، حمض سيتريك، أحماض أمينو،

10 مثل حمض جلوتاميك أو حمض أسبارتيك، حمض مالبيك، حمض هيدروكسي مالبيك، حمض

ميثيل مالبيك، حمض سيكلو هكسان كربوكسيلي، حمض أدامانتان كربوكسيلي، حمض بنزويك،

حمض ساليسيليك، حمض 4- أمينو ساليسيليك، حمض فتاليك، حمض فينيل أسيتيك، حمض

مانديليك، حمض سيناميك، حمض ميثان أو إيثان سلفونيك، حمض 2- هيدروكسي إيثان سلفونيك،

حمض إيثان - 2، 1- داي سلفونيك، حمض بنزين سلفونيك، حمض 2- نافتالين سلفونيك، حمض

15 1، 5- نافتالين - داي سلفونيك، حمض 2-، 3- أو 4- ميثيل بنزين سلفونيك، حمض ميثيل

كبريتيك، حمض إيثيل كبريتيك، حمض دوديسيل كبريتيك، حمض N- سيكلو هكسيل سلفاميك،

حمض N- ميثيل -، N- إيثيل - أو N- بروبييل - سلفاميك، أو أحماض بروتونية عضوية

أخرى، مثل حمض أسكوربيك.

أحد الأملاح المفيدة من النيلوتينيب هي هيدروكلوريد نيلوتينيب مونوهيدرات، أو 4- ميثيل -N-

20 [3-(4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-5-(تراي فلورو ميثيل) فينيل]-3-[4- بيريدين -

3- يل بيريميدين -2- يل) أمينو] بنزاميد هيدروكلوريد هيدرات. تم الكشف عن أملاح مناسبة من

نيلوتينيب وصور متعددة منها بصورة عامة أكثر في WO2007/015870 و WO2007/015871.

كما هو مستخدم في هذه الوثيقة يشير التعبير "تركيبه صيدلانية"، على سبيل المثال، إلى خليط يتضمن كمية معينة من مركب علاجي، على سبيل المثال، كمية فعالة علاجياً، من مركب علاجي في مادة حاملة مقبولة صيدلانياً يتم إعطائه إلى كائن ثديي، على سبيل المثال، إنسان حتى يتم 5 معالجة أمراض تعتمد على كيناز.

كما هو مستخدم في هذه الوثيقة يشير التعبير "مقبول صيدلانياً" إلى تلك المركبات، المواد، التركيبات و/أو صور الجرعة، التي تكون، ضمن مجال الحكم الطبي السليم، مناسبة للتلامس مع أنسجة الكائنات الثديية، بصفة خاصة البشر، بدون تأثير سمي زائد، تهيج، استجابة حساسية ومشاكل مضاعفات أخرى تتناسب مع معدل منفعة/خطر مقبول. 10

يوجد تركيز المركب العلاجي في التركيبة الصيدلانية بكمية، على سبيل المثال، في كمية فعالة علاجياً، حيث سوف تعتمد على معدلات امتصاص، وتعطيل وإفراز العقار بالإضافة إلى العوامل الأخرى المعروفة لأحد ذوي المهارة العادية في الفن. علاوة على ذلك، يجب ملاحظة أن قيم الجرعة سوف تتغير مع شدة الحالة المرضية التي سيتم تخفيفها. يكون من المفهوم أيضاً أنه لأي مستقبل محدد، جرعة معينة يجب تعديل النظام الغذائي بمرور الوقت وفقاً للحاجة المستقلة الحكم المهني للشخص الذي يعطي أو يراقب إعطاء التركيبات الصيدلانية. يمكن إعطاء المركب العلاجي 15 مرة واحدة، أو يمكن تقسيمه إلى عدد من الجرعات الصغيرة التي سيتم إعطائها عند فترات زمنية متغيرة. وبالتالي، تكون كمية ملائمة، على سبيل المثال، كمية فعالة علاجياً ملائمة، معروفة لأحد المهرة في الفن.

على سبيل المثال، سوف تكون جرعة المركب العلاجي في النطاق من حوالي 0.1 إلى حوالي 20 1000 مجم لكل كيلو جرام من وزن جسم المستقبل باليوم. تتراوح جرعات الوحدة النموذجية

- للمركب العلاجي من 100 جم إلى 1000 مجم، تتضمن جرعات وحدة 100 مجم، 200 مجم، 300 مجم، 400 مجم، 600 مجم و 800 مجم. على نحو بديل، يمكن إعطاء جرعات أقل، على سبيل المثال، جرعات من 0.5 إلى 100 مجم؛ 0.5 إلى 50 مجم؛ أو 0.5 إلى 20 مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم باليوم. يمكن احتساب نطاق الجرعة الفعّالة من الأملاح المقبولة صيدلانياً بناءً على وزن الجزيء النشط الذي سيتم نقله. إذا عرض الملح نفسه نشاطاً، يمكن تقدير الجرعة الفعّالة كما سبق باستخدام وزن الملح، أو بواسطة وسائل أخرى معروفة لأولئك المهرة في الفن.
- كما هو مستخدم في هذه الوثيقة يشير التعبير "إطلاق فوري" إلى الإطلاق السريع لغالبية المركب العلاجي، على سبيل المثال، أكثر من حوالي 50%، حوالي 55%، حوالي 60%، حوالي 65%، حوالي 70%، حوالي 75%، حوالي 80%، أو حوالي 90% ضمن مدة زمنية قصيرة نسبياً، على سبيل المثال، خلال ساعة واحدة، 40 دقيقة، 30 دقيقة أو 20 دقيقة بعد الابتلاع عبر الفم. تكون الظروف المفيدة بشكل محدد للإطلاق الفوري هي على الأقل أو مساوية لحوالي 80% من المركب العلاجي ضمن ثلاثون دقيقة بعد الابتلاع عبر الفم. سوف يتم إدراك ظروف الإطلاق الفوري المحددة لمركب علاجي معين أو تكون معروفة بواسطة أحد المهرة في الفن.
- كما هو مستخدم في هذه الوثيقة يشير التعبير "إطلاق معدل" إلى إطلاق أبطأ من غالبية المركب العلاجي بالمقارنة بصور جرعة إطلاق فوري، على سبيل المثال، أكثر من حوالي 50%، حوالي 55%، حوالي 60%، حوالي 65%، حوالي 70%، حوالي 75%، حوالي 80%، أو حوالي 90% ضمن مدة زمنية قصيرة نسبياً، على سبيل المثال، خلال ساعة واحدة، 40 دقيقة، 30 دقيقة أو 20 دقيقة بعد الابتلاع عبر الفم. تكون الظروف المفيدة بشكل محدد للإطلاق المعدل هي إطلاق على الأقل أو مساوية لحوالي 80% من المركب العلاجي بعد ثلاثون دقيقة بعد الابتلاع عبر الفم. سوف يتم إدراك ظروف الإطلاق المعدل المحددة لمركب علاجي معين أو تكون معروفة بواسطة أحد المهرة في الفن.

كما هو مستخدم في هذه الوثيقة يشير التعبير "سواغة" إلى مكون أساسي مقبول صيدلانياً تستخدم بشكل شائع في التكنولوجيا الصيدلانية لتحضير صياغات حبيبية و/أو جرعة عبر الفم صلبة. تشمل أمثلة فئات السواغات، بدون تقييد، على مواد ربط، مواد تفتيت، مواد مشحمة، مواد مزلفة، ومثبتات، وحشوات ومواد منظفة. يمكن أن يختار أحد ذوي المهارة العادية في فن واحد أو أكثر من السواغات المذكورة آنفاً فيما يتعلق بخصائص معينة مطلوبة لصياغات حبيبية و/أو جرعة عبر الفم صلبة بواسطة التجارب الروتينية ودون أي عبء غير مبرر. يمكن أن تتغير كمية كل سواغة مستخدمة ضمن نطاقات تقليدية في الفن. تكشف المراجع التالية التي تم تضمينها في هذه الوثيقة كمراجع عن تقنيات وسواغات تستخدم لصياغة صور جرعة عن طريق الفم. انظر The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4<sup>th</sup> edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، يشير التعبير "تحبيب رطب" إلى العملية العامة لاستخدام سائل تحبيب في عملية تحبيب حتى يتم بعد ذلك تكوين حبيبات، كما تمت مناقشته في Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition (2000), Chapter 45

في تجسيديات نموذجية من الاختراع الحالي، يمكن تحضير صور الجرعة الصلبة من النيولوتينيب بواسطة التحبيب الجاف، التحبيب الرطب، الضغط بالبكرة، بثق المنصهر، التجفيف بالرش، الإذابة، الانصهار المتبوع بالتصليب السريع والترسيب بواسطة عمليات مذيب-مضاد للمذيب تتضمن مواعيد فوق الحرجة.

يقدم الاختراع الحالي أيضاً طريقة لزيادة التوافر الحيوي عن طريق إعطاء التركيبة أو التركيبة الصيدلانية الخاصة بالاختراع، على التوالي، إلى حيوان أو إلى مريض، حيث يتم تحديد التوافر

الحيوي الزائد عن طريق مقارنة قيمة Cmax أو قيمة AUC للتركيبية أو التركيبية الصيدلانية الخاصة بالاختراع مع التركيبية المكشوف عنها في الاختراع الحالي. على نحو مفضل تزيد الطريقة من التوافر الحيوي لعقار في حيوان أو مريض تم إعطاؤه على الأقل 1.3 ضعف، ويفضل ضعفين على الأقل، على نحو مفضل أكثر بثلاثة أضعاف على الأقل.

- 5 في أحد التجسيديات المفضلة للطريقة، تشتمل التركيبية أو التركيبية الصيدلانية الخاصة بالاختراع، على التوالي، على 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل-H1-إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد ويكون التوافر الحيوي الزائد لنيلوتينيب على الأقل 1.3 ضعف، ويفضل ضعفين على الأقل، ويفضل أكثر أيضاً ثلاثة أضعاف على الأقل بالمقارنة بـ 4-ميثيل-3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل-H1-إيميدازول-1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد في كبسولة جيلاتين صلب المباعة باسم Tasigna<sup>TM</sup> المصنعة بواسطة Novartis.

يمكن قياس التوافر الحيوي من قبل أحد الفنيون المهرة بواسطة طرق تقليدية. على سبيل المثال، يتم إعطاء أقراص، كبسولات، سوائل، مساحيق، الخ، عن طريق الفم إلى البئر أو الحيوانات ويمكن قياس مستويات الدم.

- 15 يقدم الاختراع الحالي أيضاً طريقة لخفض تأثير الطعام عن طريق إعطاء التركيبية أو التركيبية الصيدلانية الخاصة بالاختراع، على التوالي، إلى حيوان أو إلى مريض.

يتم تحديد "تأثير الطعام" في ذلك الطلب كنسبة من قيم Cmax و/ أو AUC من العقار المختبر في كلب مغذى مقابل كلب صائم. إذا كانت النسبة فوق 1، ويفضل فوق 1.1، يتم اعتبار أن العقار المختبر له تأثير تغذية. قياس قيم Cmax و/ أو AUC للعقار المختبر في كلب مغذى ويكون في كلب صائم عبارة عن ممارسة عيارية في الفن، ممثلة بواسطة المثال 2 من الطلب الحالي. يمكن تحديد انخفاض تأثير الطعام عن طريق مقارنة قيمة النسبة من التركيبية أو تركيبية صيدلانية وفقاً

- 20

للاختراع وقيمة تركيبة بدون الصورة المذابة المكشوف عنها في الاختراع الحالي. على نحو مفضل يكون للتركيبة أو التركيبة الصيدلانية الخاصة بالاختراع على الأقل 15% تأثير غذاء منخفض، ويفضل 20%، ويفضل 25%، ويفضل 30%، ويفضل 40%، تأثير غذاء منخفض.

في أحد التجسيديات من الطريقة، تشتمل التركيبة على مذاب أو 4-ميثيل -3-[[4]-3-

5 بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-تراي

فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد غير متبلر وبها على الأقل 15% تأثير طعام منخفض، ويفضل 20%،

ويفضل 25%، ويفضل 30%، ويفضل 40%، عند المقارنة بـ 4-ميثيل -3-[[4]-3-

بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-تراي

فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد في كبسولة جيلاتين صلبة مباحة باسم Tasigna<sup>TM</sup> المصنعة بواسطة

10 Novartis وتستخدم في صورة منتج مرجعي في ذلك الاختراع.

يمكن أن تشتمل التركيبة أو التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع أيضاً على واحد أو أكثر عوامل

ربط، عوامل حشو، عوامل تشحيم، عوامل تعليق، محليات، عوامل إكساب نكهة، مواد حافظة،

محاليل منظمة، عوامل ترطيب، عوامل تآلق وسواغات أخرى. تكون تلك السواغات معروفة في

الفن. من بين أمثلة عوامل الحشو يوجد لاكتوز، مونوهيدرات، لاكتوز غير مائي، بلورات سيلولوز

15 دقيقة، مثل Avicel<sup>®</sup> PH101 و Avicel<sup>®</sup> PH102، بلورات سيلولوز دقيقة وبلورات سيلولوز

دقيقة سيليكية (ProSolv SMCC<sup>®</sup>)، ومواد نشا مختلفة؛ تتمثل أمثلة عوامل ربط في مواد

سيلولوزية مختلفة وبولي فينيل بيروليديون متشابك. تشتمل المواد المشحمة المناسبة على، عوامل

تعمل على قابلية تدفق المسحوق الذي سيتم ضغطه، وهي ثاني أكسيد السيليكون غرواني، مثل

Aerosil<sup>®</sup> 200، تالك، حمض ستيريك، ماغنسيوم ستيرات، كالسيوم ستيرات وجل سيليك. تكون

20 أمثلة المواد المحلية هي أي مادة محلية طبيعية أو صناعية، مثل سكروز، زيليتول، صوديوم

سكارين، سيكلامات، أسبارتام، سكرالوز، مالتيتول وأكسولفام. تتمثل أمثلة العوامل المنكهة في

Magnasweet<sup>®</sup> (العلامة التجارية لـ MAFCO)، نكهة صمغ فقاعي، مكسبات نكهة الفاكهة،



- وما شابه ذلك. تتمثل أمثلة المواد الحافظة في بوتاسيوم سوربات، ميثيل بارابين، بروبيل بارابين، حمض بنزويك وأملاحه، إسترات أخرى من حمض بارا هيدروكسي بنزويك، مثل بيوتيل بارابين؛ كحولات، مثل كحول إيثيلي أو بنزيلي. تشمل المواد المخففة المناسبة على حشوات خاملة مقبولة صيدلانياً، مثل بلورات سيلولوز دقيقة، لاكتوز، كالمسيوم فوسفات ثنائي القاعدة، ساكريدات و/ أو خلائط من أي مما سبق. تشمل أمثلة المواد المخففة على بلورات سيلولوز دقيقة، مثل Avicel® 5 PH101 و PH102؛ Avicel® لاكتوز، مثل لاكتوز مونوهيدرات، لاكتوز غير مائي، و Pharmatose® DCL21؛ كالمسيوم فوسفات ثنائي القاعدة، مثل Emcompress®؛ مانيتول؛ نشأ؛ سوربيتول؛ سكروز؛ وجلوكوز. تكون أمثلة العوامل الفوارة عبارة عن مقترنات فوارة، مثل حمض عضوي وكربونات أو بيكربونات. تشمل أمثلة الأحماض العضوية، على سبيل المثال، حمض سيتريك، تترتيك، ماليك، فوماريك، أدبيك، سكسينيك وأجينيك وأنهيدريدات وأملاح 10 حمض. تشمل أمثلة الكربونات والبيكربونات المناسبة على، على سبيل المثال، صوديوم كربونات، صوديوم بيكربونات، بوتاسيوم كربونات، بوتاسيوم بيكربونات، ماغنسيوم كربونات، صوديوم جليسين كربونات، L- ليسين كربونات وأرجينين كربونات. على نحو بديل، يمكن أن يوجد فقط مكون بيكربونات صوديوم من مقترن الفوران.
- 15 في أحد التجسيدات، تكون التركيبة في صورة جرة صلبة عبر الفم أو في صورة جرعة سائلة عبر الفم. تشمل صورة الجرعة السائلة عبر الفم على محاليل، معلقات. تشمل صورة الجرعة الصلبة عبر الفم على أقراص، حبات، كبسولات، مساحيق. في أحد التجسيدات، تكون صورة الجرعة الصلبة عبارة عن قرص.
- 20 في أحد السمات، يقدم الاختراع الحالي عملية لتحضير التركيبة تتضمن خطوات مزج المكون الأساسي النشط صيدلانياً، أو المركب أو الجزيء الصغير، على التوالي مع البوليمر الخاص بالاختراع. يمكن معالجة المزيج مرة أخرى لتكوين حبيبات عن طريق ضغط بالبكرة، التحبيب

الرطب، التحبيب الجاف.. ألخ. يمكن معالجة الحبيبات مرة أخرى لتكوين كبسولات، مضغوطة في أقراص أو حبات.

تم تقديم الأمثلة التالية لتوضيح الاختراع الحالي. يجب إدراك أنه، مع ذلك، لا يتقيد الاختراع بالظروف الخاصة أو التفاصيل الموصوفة في الأمثلة أدناه. تكون الأمثلة التالية للتوضيح، ولكن لا تعمل على تقييد مجال الاختراع الموصوف في هذه الوثيقة. يقصد من الأمثلة فقط اقتراح طريقة 5 لممارسة الاختراع الحالي.

تم ذكر كمية المكونات الأساسية، الممثلة بالنسبة المئوية بالوزن من التركيبة الصيدلانية، المستخدم في كل مثال في الجداول المقابلة الموجودة بعد الوصف الخاص. بالنسبة للكبسولة، عند احتساب وزن التركيبة الصيدلانية (أي، وزن حشوة الكبسولة)، يتم استثناء وزن غلاف الكبسولة نفسه من 10 الاحتساب.

### المثال 1: صياغة نيلوتينيب حمض لاكتيك

تم اكتشاف على نحو غير متوقع أن نيلوتينيب له قابلية ذوبان عالية جداً في حمض لاكتيك (< 600 مجم/مل عند 65 درجة مئوية) ويمكن أن يحتفظ بقابليته للذوبان عند رقم هيدروجيني معوي في وجود مواد خافضة للتوتر السطحي و/ أو بوليمرات. تم تطوير نيلوتينيب مذاب معدّل يطلق صورة جرعة صلبة تتضمن حمض لاكتيك. توضح تلك الصياغة توافر حيوي أعلى في كلاً من 15 حالة الصيام والتغذية بالمقارنة بـ FMI، وتأثير الطعام محجوز لمصاحب لنيلوتينيب. يتم استخدام مواد خفض توتر سطحي و/ أو بوليمر لمنع الترسب بعد إذابة نيلوتينيب المنطلق من قالب المصاغ. بسبب الطبيعة السائلة لحمض لاكتيك يكون قالب الصياغة هذا في الصورة السائلة. مع ذلك، عن طريق تضمين سواغات مناسبة إضافية، يمكن أن تكون الصياغة متصلبة عند درجة حرارة الغرفة. يحسّن ذلك من الثبات الفيزيائية والكيميائية لنيلوتينيب في الصياغة. بالإضافة لذلك، 20 توفر الحالة الصلبة أيضاً فرصة تنظيم معدل إطلاق العقار.

تم وصف أمثلة صياغة نيلوتينيب أحماض اللاكتيك في الجدول 1.

الجدول 1 صياغة نيلوتينيب مذاب تتضمن حمض لاكتيك

الصيغة ب	الصيغة أ	المكون الرئيسي (مجم/ جرعة)
200	100	قاعدة نيلوتينيب حرة
350	175	حمض لاكتيك
70	60	Poloxamer 407
60	50	Vitamine TPGS
150	100	HPMC 3 cps
--	160	PEG3350
830	645	الإجمالي

في تلك الصياغات، يتم استخدام حمض لاكتيك لإذابة نيلوتينيب وحفظ النيلوتينيب في الحالة السائلة/المذابة. تم استخدام Poloxamer 407 وبوليمر VitaminE TPGS و/أو مادة خفض التوتر السطحي، على التوالي، في صورة مثبطات ترسيب وبالإضافة لذلك تكون تلك السواغات معروفة أيضاً بمثبطات CYP3A4 & Pg-P. تكون الوظيفة الثنائية لتلك البوليمرات أيضاً حرجة لتحسين التوافر الحيوي. يتم استخدام HPMC 3 cps في صورة عامل إطلاق متحكم به. يتم استخدام PEG3350 في صورة عامل تصليب لتحويل الصياغة إلى الحالة الصلبة عند درجة حرارة الغرفة.

10

### عملية التصنيع

1. تم تسخين مزيج من Poloxamer 407، Vitamin-E TPGS و/ أو PEG3350 إلى 65 درجة مئوية لتكوين محلول رائق (المحلول أ).
2. تمت إذابة AMN107 حر القاعدة في حمض لاكتيك عند 65 درجة مئوية (المحلول ب).

3. محلول مختلط من أ وب، وبعد ذلك إضافة HPMC 3 cps لتكوين معلق

4. تم حشو المعلق المنصهر بحجم 00/0 كبسولات وتركها لتتصلب عند درجة حرارة الغرفة.

الإذابة على خطوتين: 37 درجة مئوية، 500 مل من محلول منظم للرقم الهيدروجيني 2 إلى

1000 مل من محلول منظم للهيدروجيني 6.8. مجداف USP عند 75 لفة بالدقيقة. تم توضيح أن

5 الصيغة ب تكون عبارة عن صياغة إطلاق معدلة ويمكن تثبيط ترسيب نيلوتينيب بعد إطلاقه من

ال قالب. في حالة [FMI]<sub>[K1]</sub> (إشارة مرجعية لكبسولات Tasigna)، يترسب النيلوتينيب مباشرةً

بعد تحويل الرقم الهيدروجيني للوسط من 2 إلى 6.8 (الشكل 1).

### دراسة PK على الكلب

يلخص الشكلان 2 و 3 بيانات PK لكلب (Cmax و AUC) بالصيغة ب (200 مجم نيلوتينيب) في

10 ظروف الصيام والإطعام. توضح تلك الصياغة توافر حيوي أعلى في كلاً من الحالة الصائمة

والمطعمة في الكلاب مقارنةً بـ FMI، وتقع تأثير الطعام المصاحب لنيلوتينيب.

### الاستقرار الكيميائي

يعرض النيلوتينيب متطلبات للنقاء والاستقرار للتلويث المطفر (371-03) (>3 جزء بالمليون عند

الإطلاق و>6 جزء بالمليون أثناء الاستقرار). تعرض الصيغة ب مستويات تلويث 2.3 جزء

15 بالمليون عند النقطة الزمنية المبدئية، ولكن تعرض مستويات تلويث 19.4 جزء بالمليون بعد 1

شهور من التخزين عند درجة حرارة الغرفة، حيث تكون فوق 6 جزء بالمليون من القيود الخاصة.

تم توجيه ذلك الوصف لـ FMI. يكون سبب تلك الزيادة هو النسبة المئوية العالية لمحتوى الماء

(10% وزن/وزن) في حمض اللاكتيك. حتى يتم التغلب على مبدأ الثبات هذا، يفضل استخدام

حمض لاكتيك نقي والتخزين تحت تجميد عند 2-8 درجة مئوية.

20 المثال 2: صياغة نيلوتينيب حمض سيترك صلبة

حتى يتم التغلب على مشكلة الاستقرار لصور نيلوتينيب حمض اللاكتيك المذاب الصلبة، تم تقديم أحماض عضوية صلبة. على نحو غير متوقع، تم اكتشاف أن حمض السيتريك يوفر قابلية ذوبان عالية بشكل ملحوظ للعقار في إيثنول. تسمح تلك الطريقة بتطوير خاصية عملية التجفيف بالرش في صورة وسائل لتوليد صورة جرعة صلبة مذاب من نيلوتينيب. تم ضغط أقراص عقار AMN107 الوسيط المذاب في MR (إطلاق سريع وبطيء) مع السواغات الإضافية الخارجية، 5 حيث يعرض استقرار كيميائية جيد وتمنع تأثير الطعام أيضاً في الكلاب.

تم وصف أمثلة مركبات وسيطة لتركيبات عقار AMN107 صلب مذاب مجفف بالرش في الجدول 2.

الجدول 2 تركيبات مركبا وسيطة مذابة من نيلوتينيب باستخدام حمض سيتريك.

المكون الرئيسي (مجم/ جرعة)	مركب نيلوتينيب الوسيط أ	مركب نيلوتينيب الوسيط ب
نيلوتينيب HCl	220	220
حمض سيتريك، غير مائي	300	300
PVP K30	200	250
Vitamin E TPGS	--	35
<b>الإجمالي</b>	<b>720</b>	<b>805</b>

10 توضح الأشكال 4-7 أن مركب النيلوتينيب أ وب يكون غير متبلر مع Tg تبلغ 77.42 درجة مئوية و 81.64 درجة مئوية على التوالي ويمكن أن تمتص ~ 5% (وزن/ وزن) من الماء عند 25 درجة مئوية و 50% RH. تم خلط المركب الوسيط أ مع سواغات الطور الخارجي الإضافي

وضغطها في أقراص. تم وصف أمثلة تلك الأقراص في الجدول 3. يتم أيضاً تضمين كبسولة IR كمرجع للمقارنة مع القرص IR لتحديد تأثير ضغط القرص.

الجدول 3 تركيبة قرص/ كبسولة النيلوتينيب الوسيط المطلق (IR)/ معدل الإطلاق (MR) (إطلاق سريع وبطيء) يتضمن حمض سيتريك كعامل إذابة.

5

قرص MR ج (بطيء)	قرص MR ب (سريع)	قرص IR	كبسولة IR	قرص MR أ	المكون الرئيسي (مجم/ جرعة)
720	720	720	720	720	المركب الوسيط أ
70	70	70	70	70	Poloxamer 407
--	--	--	--	150	Avicel
--	--	50	50	--	Crospovidone
100	100	--	--	--	Eudragit L100-55
--	--	--	--	50	HPMC 3 cps
100	--	--	--	--	HPMC K100 LV CR
5	5	5	5	10	Aerosil
8	8	8	8	5	ماغنسيوم ستريات
--	--	4	--	5	ماغنسيوم

					ستريات (خارجي)
1003	903	857	853	1010	الإجمالي
250.7	225.7	214	213	--	جرعة 50 مجم

### عملية التصنيع

تم تحضير قرص MR أ، كبسولة IR وقرص IR بواسطة ضغط بالاسطوانة كما هو موصوف في الخطوات التالية.

1. تم إمرار كل المكونات فيما عدا ماغنسيوم ستيرات خلال شبكة رقم 35 ومزجها (200 إطلاق).

5

2. تمت إضافة ماغنسيوم ستيرات (داخلي) إلى الخطوة 1 ومزجها (80 إطلاق).

3. تم ضغط المزيج بالاسطوانة.

4. تم طحن الشريط وتصفيته خلال شبكة رقم 18.

5. تمت إضافة ماغنسيوم ستيرات خارجي إلى الحبيبات من الخطوة 4 ومزجها (80 إطلاق). ثم

10 تم ضغط ذلك المزيج النهائي بعد ذلك. بالنسبة للكبسولة، لم يتم إضافة أي ماغنسيوم ستيرات خارجي قبل الحشو داخل كبسولات.

تم مزج قرص MR ب (سريع) وقرص MR ج (بطيء) في الحالة الجافة كما تم وصفه في الخطوات التالية.

1. كل المكونات فيما عدا ماغنسيوم ستيرات تم إمرار خلال شبكة رقم 35 ومزجها (200 إطلاق).

15

2. تمت إضافة ماغنسيوم ستيارات إلى الخطوة 1 ومزجها (80 إطلاق). تم ضغط المزيج النهائي في أقراص.



### الاستقرار الكيميائي

يعرض قرص MR أ مستويات تلووث طفرة تبلغ 2.05 جزء بالمليون خلال الفترة المبدئية. بعد شهر واحد من التخزين عند 40 درجة مئوية و 75% RH، فإنها تعرض مستويات تلووث 2.3 جزء بالمليون في وجود 1 جم من مادة التجفيف بينما، يتم ملاحظة مستويات تلووث 12.8 جزء بالمليون في وجود مادة التجفيف حيث تكون فوق الحدود الموصوفة. تكرر تلك البيانات الحالية 5 لمادة مجففة للاستقرار طويل الأجل.

### الاستقرار الفيزيائي

يلخص الشكل 8 بيانات XRD لـ AMN107 لقرص MR ب و ج بعد 6 شهور من التخزين عند 25 درجة مئوية و 60% RH. بعد 6 شهور تحت تلك الظروف، احتفظ AMN107 لقرص MR ب و ج، على التوالي، بطبيعته غير المتبلرة. 10

### الذوبان

تكون ظروف الذوبان ذو الخطوتين المستخدم لصياغات النيلوتينيب التالية، كبسولة IR، قرص IR وقرص MR ب (سريع) هي: 37 درجة مئوية؛ الخطوة 1، 0-60 دقيقة 500 مل من محلول منظم للرقم الهيدروجيني 2، الخطوة 2، < 60 دقيقة 1000 مل من محلول منظم للهيدروجيني 6.8؛ المجداف عند 75 لفة بالدقيقة. تكون ظروف الذوبان على خطوتين لقرص MR ج (بطيء) 15 هي: 37 درجة مئوية؛ الخطوة 1، 0-120 دقيقة 500 مل من محلول منظم للرقم الهيدروجيني 2، الخطوة 2، 120-180 دقيقة 1000 مل من محلول منظم للهيدروجيني 6.8؛ المجداف عند 75 لفة بالدقيقة.

تم تلخيص بيانات الإذابة لقرص IR وكبسولة وقرص MR ب (سريع) وقرص MR ج (بطيء) في الأشكال 9 و 10. يمكن رؤية أن الكبسولة IR لها معدل ذوبان أسرع مقارنةً بقرص IR. 20 يوضح القرص MR ب (سريع) يتضمن Eudragit L100-55 معدل إطلاق أبطيء بقليل في

الرقم الهيدروجيني 2 وتشبيح فائق أعلى في الرقم الهيدروجيني 6.8 مقارنةً بقرص IR بدون Eudragit L100-55. يكون Eudragit L100-55 عبارة عن بوليمر أنيوني قابل للذوبان عند الرقم الهيدروجيني 6.8 وتوفر تثبيت للترسيب. وبالتالي من المتوقع أن يوفر استخدام مثبطات الترسيب الأخرى تشبيح فائق أقل. تم تطوير إطلاق بطيء لصياغة قرص MR ج خلال تصفية بوليمرات بدرجات لزوجة متعددة واختيار لاحق من بوليمر ملائم. يكون للبوليمر المختار، 5 HPMC K100 LV CR اللزوجة المطلوبة ويوفر سمة الإطلاق المتوقعة. كما يمكن رؤيته من الشكل 10، يوضح قرص MR ج (بطيء) يتضمن Eudragit L100-55 و HPMC K100 LV CR إطلاق بطيء في الرقم الهيدروجيني 2.

### بيانات PK في الكلاب

10 تم اختبار صياغات 50 مجم من نيلوتينيب MR (سريع و بطيء) مذابة باستخدام حمض سيترريك في الكلاب. تم استخدام المادة الصلبة - المعلقة من MicroEmulsion (SSME) المصاغ مسبقاً مختبرة في العيادة في صورة عينة مقارنة بما أنه يوضح توافر حيوي أعلى ومعلق منتظم لتأثير الطعام في الدراسة المعملية البشرية مقارنة بـ FMI وبالتالي تم اعتبار ذلك أفضل مرجع للمقارنة مع. توضح النتائج (الأشكال 11 و 12) أن كلاً من IR وقرص MR تعرض توافر حيوي 15 للنيلوتينيب تحت كلاً من الحالة الصائمة والمطعمة في الكلاب. كنتيجة لذلك، يعرض كلاً من IR وMR (إطلاق بطيء) من صياغات نيلوتينيب عدم وجد أي تأثير طعام.

يكون من المفهوم أنه على الرغم من وصف الاختراع الحالي بالترافق مع الوصف التفصيلي لها فإنه من المقرر أن يكون الوصف السابق للتوضيح ولا يقيد مجال الاختراع، الذي تم تحديده بواسطة مجال عناصر الحماية التالية. تكون السمات الأخرى والمميزات والتعديلات ضمن مجال عناصر الحماية.

### عناصر الحماية

- 1- 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد غير بلوري أو ملح مقبول صيدلانياً منه.
- 5 2- صورة جرعة تتضمن 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) بنزاميد غير بلوري أو ملح مقبول صيدلانياً منه.
- 3- صورة جرعة وفقاً لعنصر الحماية 2 تتضمن 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل.
- 10 4- صورة جرعة وفقاً لعنصر الحماية 2 أو 3 تتضمن 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، بها توافر حيوي لحالة متسارعة يتجاوز 130 % من كبسولة من جلاتين صلب تتضمن 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد.
- 15 5- صورة جرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4 تتضمن 4- ميثيل -3-[[4- (3- بيريدينيل)-2- بيريميدينيل] أمينو]-N-5- (4- ميثيل -H1- إيميدازول -1- يل)-3- (تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، له معدل مطعم/ صائم 0.8-1.5 لـ AUC و/ أو  $C_{max}$ .
- 20

- 6- صورة الجرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 3 إلى 5، حيث يتم اختيار الحمض العضوي المذكور على الأقل من حمض أسيتيك، حمض بروبيونيك، حمض أوكتانويك، حمض ديكانويك، حمض دو ديكانويك، حمض جليكوليك، حمض لاكتيك، حمض فوماريك، حمض سكسينيك، حمض أدبيك، حمض بيميليك، حمض سوبيريك، حمض أزيليك، حمض ماليك، حمض ترتريك، حمض سيتريك، حمض جلوتاميك، حمض أسبارتيك، حمض ماليك، حمض هيدروكسي ماليك، حمض 5 ميثيل ماليك، حمض سيكلو هكسان كربوكسيل، حمض أدامانتان كربوكسيل، حمض بنزويك، حمض ساليسيليك، حمض 4-أمينو ساليسيليك، حمض فتاليك، حمض فينيل أسيتيك، حمض مانديليك، حمض سيناميك، حمض ميثان أو إيثان سلفونيك، حمض 2-هيدروكسي إيثان سلفونيك، حمض إيثان - 2، 1-داي سلفونيك، حمض بنزين سلفونيك وحمض أسكوربيك.
- 7- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 3، 5، أو 6، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض سيتريك.
- 8- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 3، 5، أو 6، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض لاكتيك.
- 9- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 3، 5، أو 6، حيث يكون الحمض العضوي عبارة عن حمض أسيتيك.
- 10- صورة الجرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 3 إلى 9 تتضمن أيضاً مادة خفض للتوتر السطحي أو بوليمر أنيوني.
- 11- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 10، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي أو البوليمر الأنوني عبارة عن مثبط CYP3A4 أو Pg-P.
- 12- صورة الجرعة وفقاً لعنصر الحماية 10 أو 11، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي عبارة عن Poloxamer 407 و/ أو Vitamin E TPGS.

13- صورة الجرعة وفقاً لعنصر الحماية 10 أو 11، حيث يكون البوليمر عبارة عن Eudragid L100-55.

14- صورة الجرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 13، حيث تكون صورة الجرعة بمحتوى ماء أقل من 10 % وزن/ وزن، يفضل أقل من 5 % وزن/ وزن، بشكل محدد أقل من 2 % وزن/ وزن.

5

15- صورة الجرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 14 تتضمن أيضاً سواغات لتصليب صورة الجرعة.

16- صورة الجرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 15، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن مادة صلبة.

17- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 16، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن قرص.

10

18- صورة الجرعة وفقاً لعناصر الحماية 16، حيث تكون صورة الجرعة عبارة عن كبسولة.

19- طريقة لتحضير 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل  
ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد غير متبلر أو ملح مقبول صيدلانياً منه، تتضمن خطوة إضافة حمض عضوي على الأقل.

20- طريقة لتحضير صورة جرعة تتضمن غير متبلر 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-

15

بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل، تتضمن خطوة بثق مصهور 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-5-4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه والحمض العضوي على الأقل.

20

- 21- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 20، حيث يتم خلط 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-[5-(4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل وبتقها بشكل منصهر سوياً.
- 22- طريقة لتحضير صورة جرعة تتضمن 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-[5-(4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وحمض عضوي على الأقل تتضمن خطوة تجفيف بالرش مذابة جزئياً على الأقل من 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-[5-(4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه وإضافة الحمض العضوي على الأقل.
- 23- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 22، حيث يكون 4-ميثيل -3-[[4-(3-بيريدينيل)-2-بيريميدينيل] أمينو]-N-[5-(4-ميثيل -H1- إيميدازول -1-يل)-3-(تراي فلورو ميثيل) فينيل] بنزاميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه والحمض العضوي على الأقل سوياً في محلول أو معلق للتجفيف بالرش.
- 24- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 20 إلى 23 تتضمن أيضاً خطوة إضافة مادة خفض للتوتر السطحي أو بوليمر أنيوني.
- 25- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 24، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي أو البوليمر الأنونيوني عبارة عن مثبط CYP3A4 أو Pg-P.
- 26- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 24 أو 25، حيث تكون مادة خفض التوتر السطحي عبارة عن Poloxamer 407 و/ أو Vitamin E TPGS.
- 27- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 24 أو 25، حيث يكون البوليمر عبارة عن Eudragid L100-55.

28- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 20 إلى 27 تتضمن خطوة أخرى للحصول على صورة جرعة صلبة.

29- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 28، حيث تكون صورة الجرعة الصلبة عبارة عن قرص أو كبسولة.

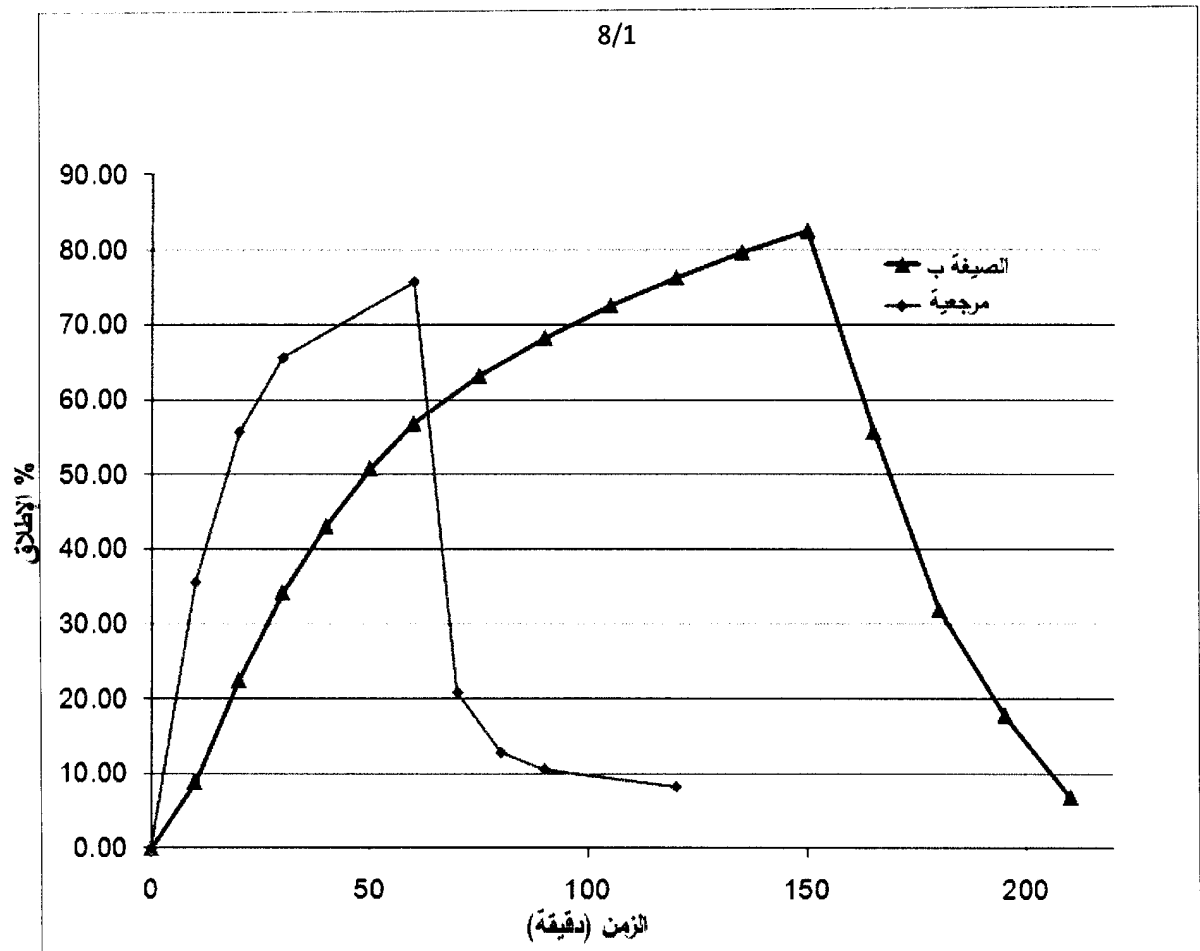
5 30- استخدام حمض عضوي لزيادة التوافر الحيوي لنيلوتينيب.

31- استخدام حمض عضوي لمنع تأثير الطعام المصاحب لتركيبه صيدلانية تتضمن نيلوتينيب أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

32- صورة جرعة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 20 للاستخدام في صورة دواء.

33- صورة الجرعة وفقاً لعنصر الحماية 32، حيث يتم تخزين الدواء تحت تجميد عند 2 إلى 8 درجة مئوية.

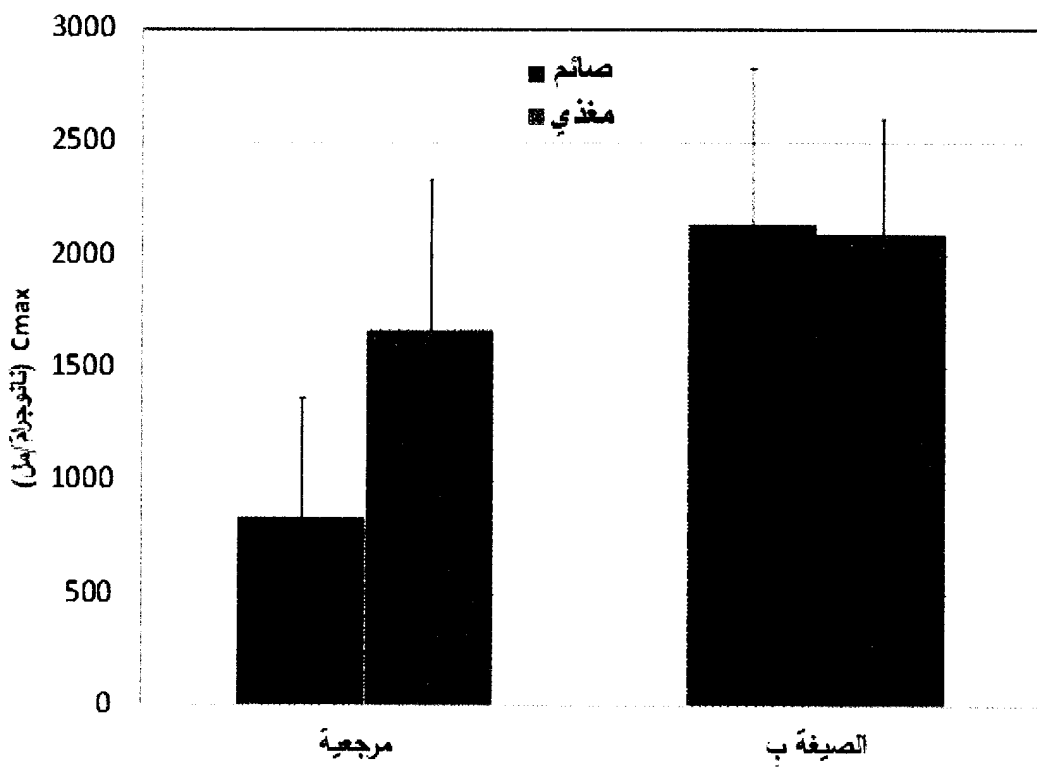
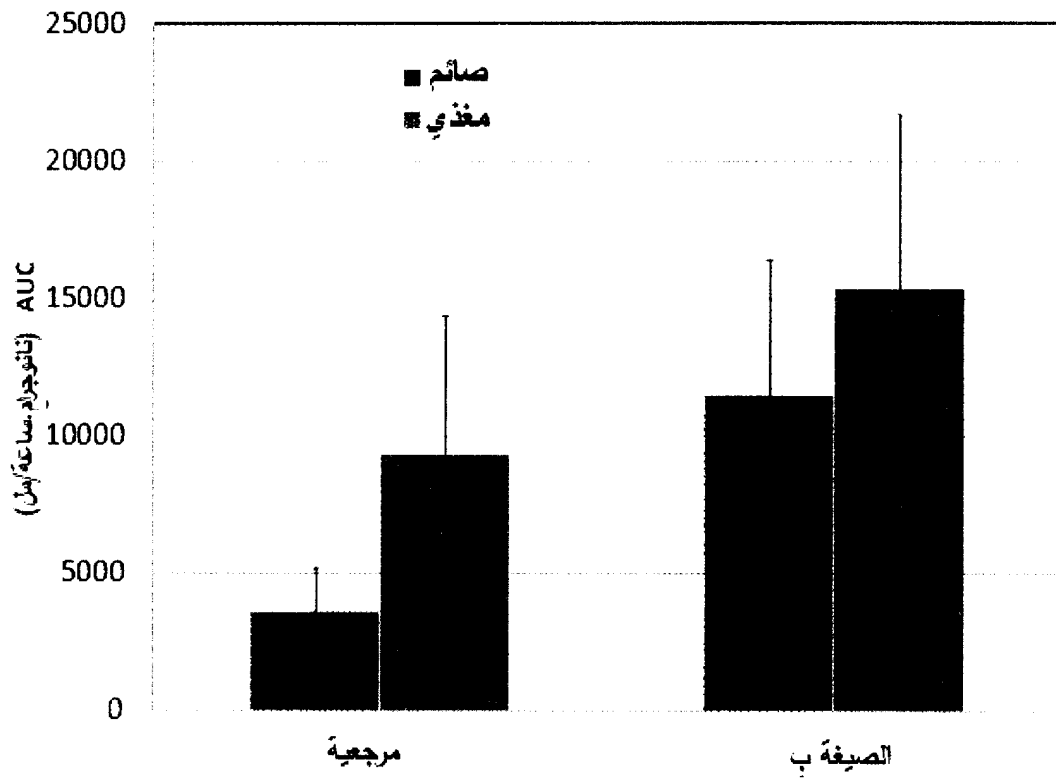
10



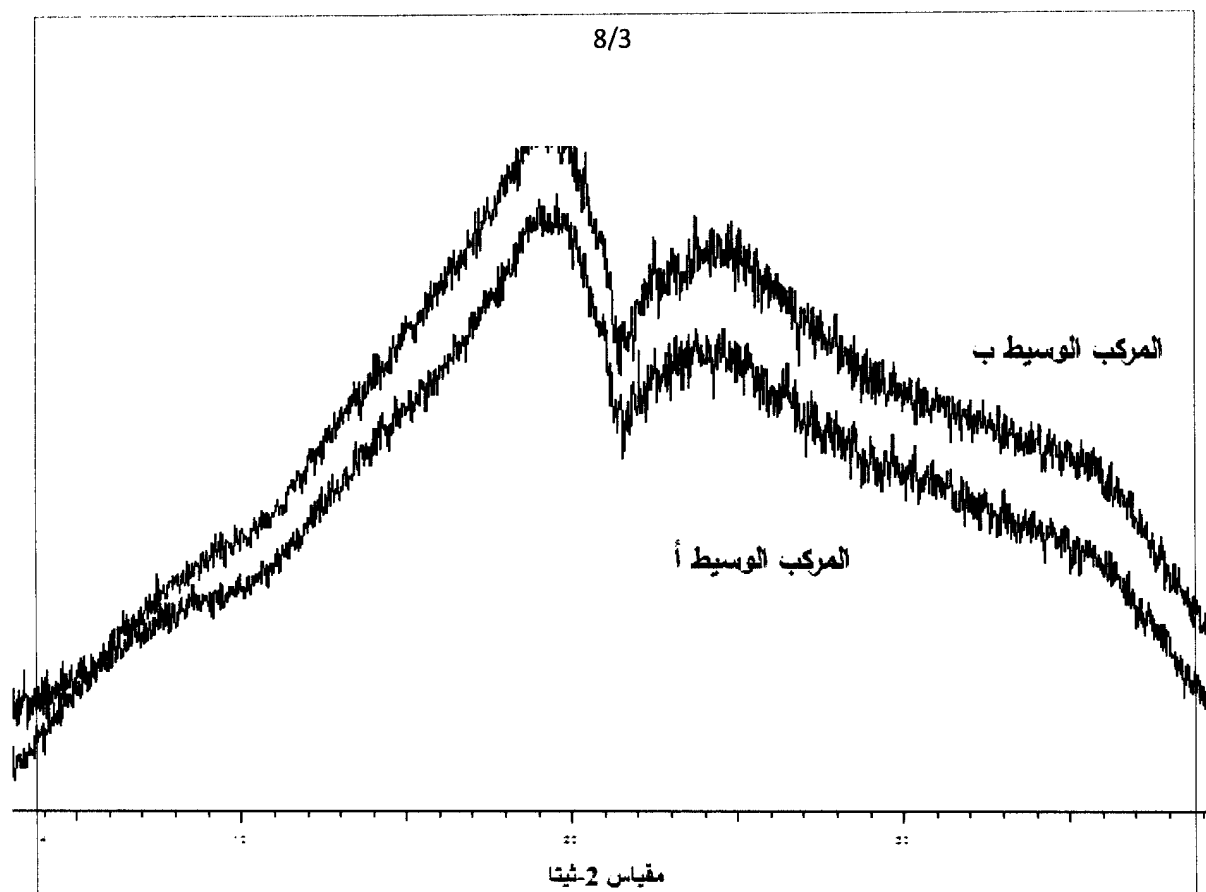
الشكل 1



8/2



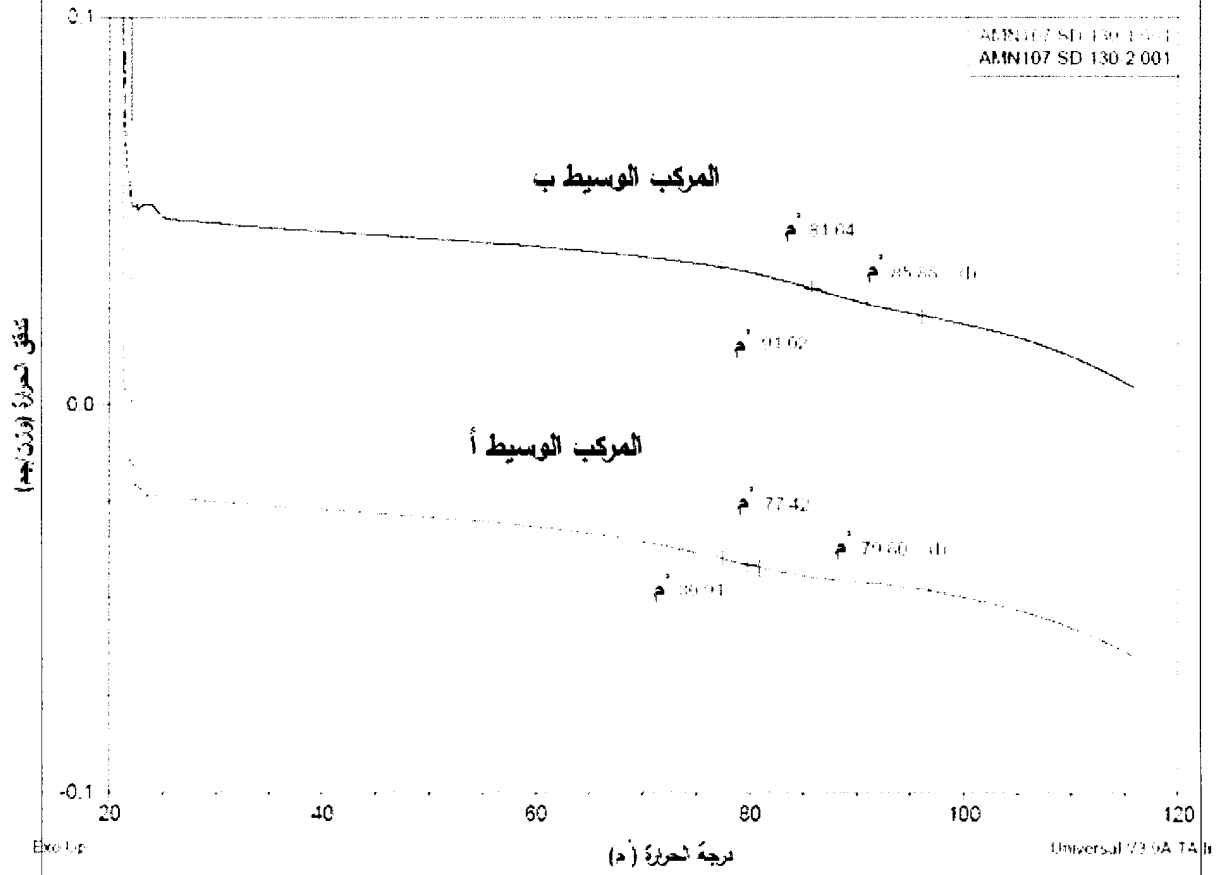
الشكل 2 و 3



الشكل 4

P

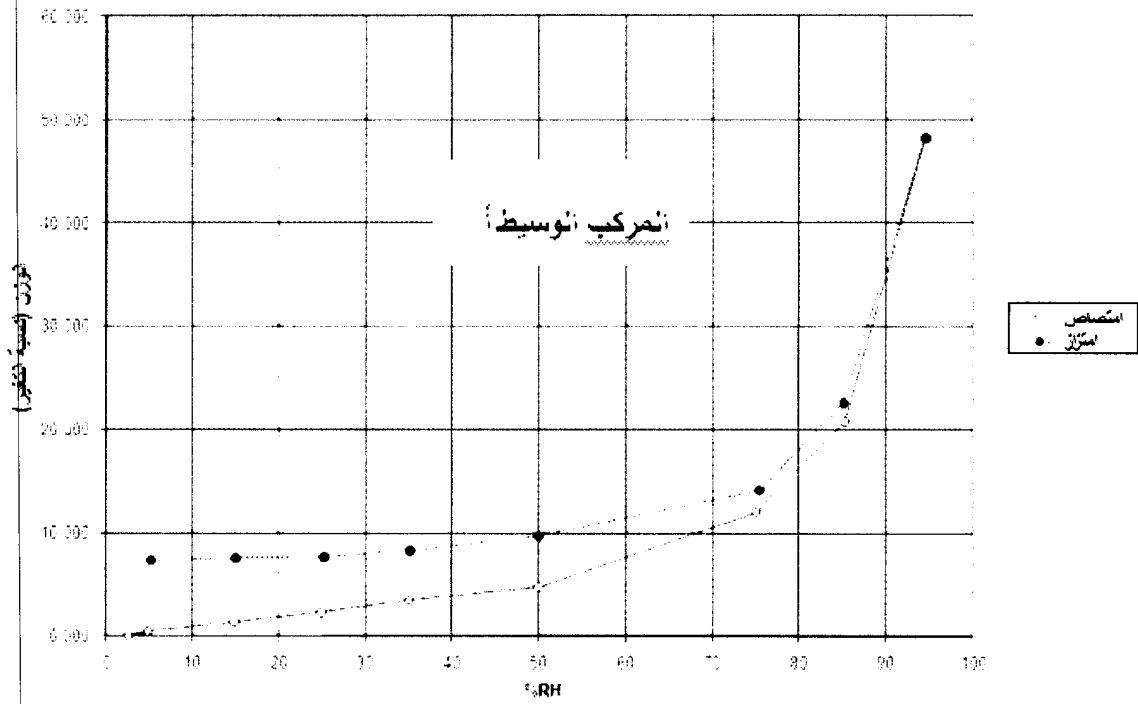
8/4



الشكل 5

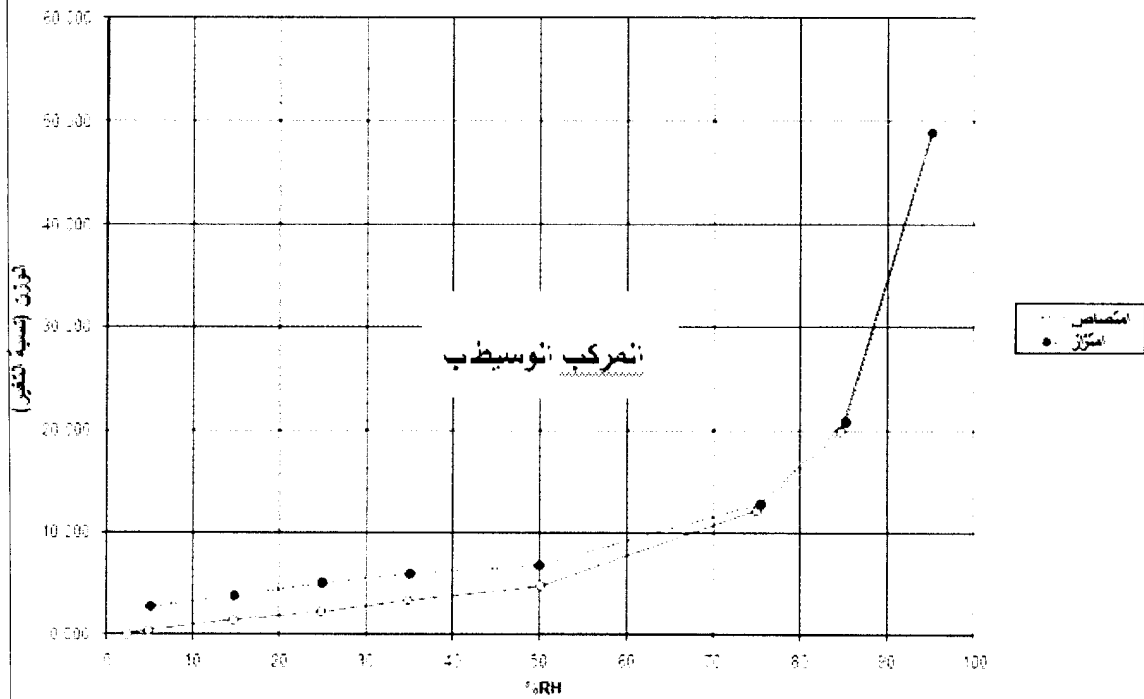
8/5

امتصاص / امتزاز متساوي التأثير الحراري



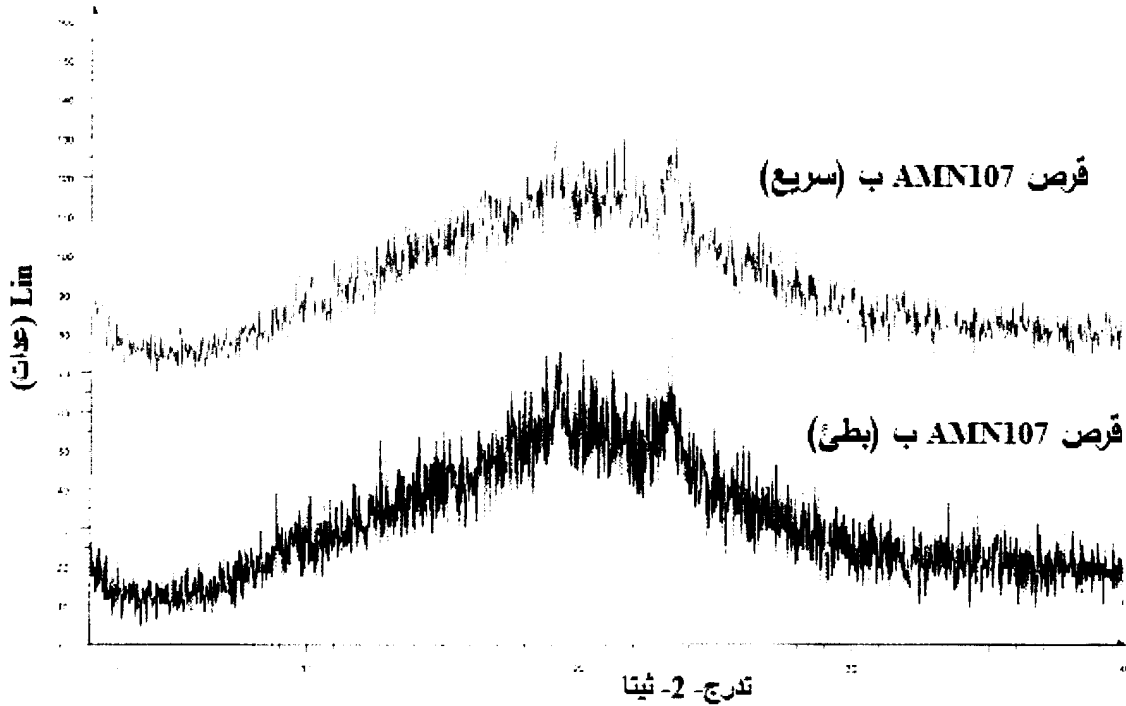
الشكل 6

امتصاص / امتزاز متساوي التأثير الحراري



الشكل 7

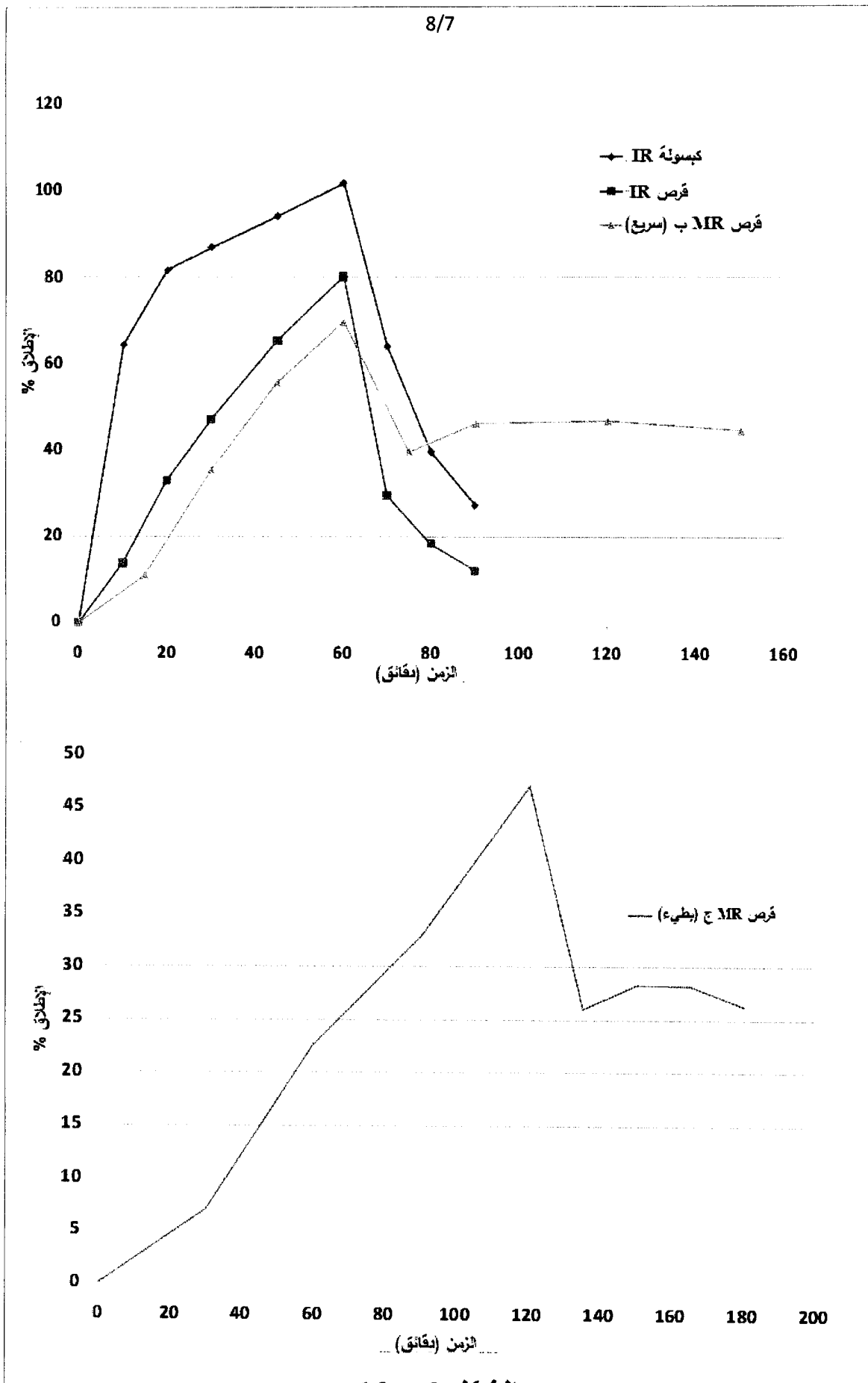
P



AMN107 Disk (Fast) and AMN107 Disk (Slow) performance comparison. The graph shows the number of lines (Lin) versus the gradient (تدرج - 2- ثيتا). The fast disk (AMN107 ب (سريع)) shows a higher peak performance compared to the slow disk (AMN107 ب (بطيء)).

الشكل 8

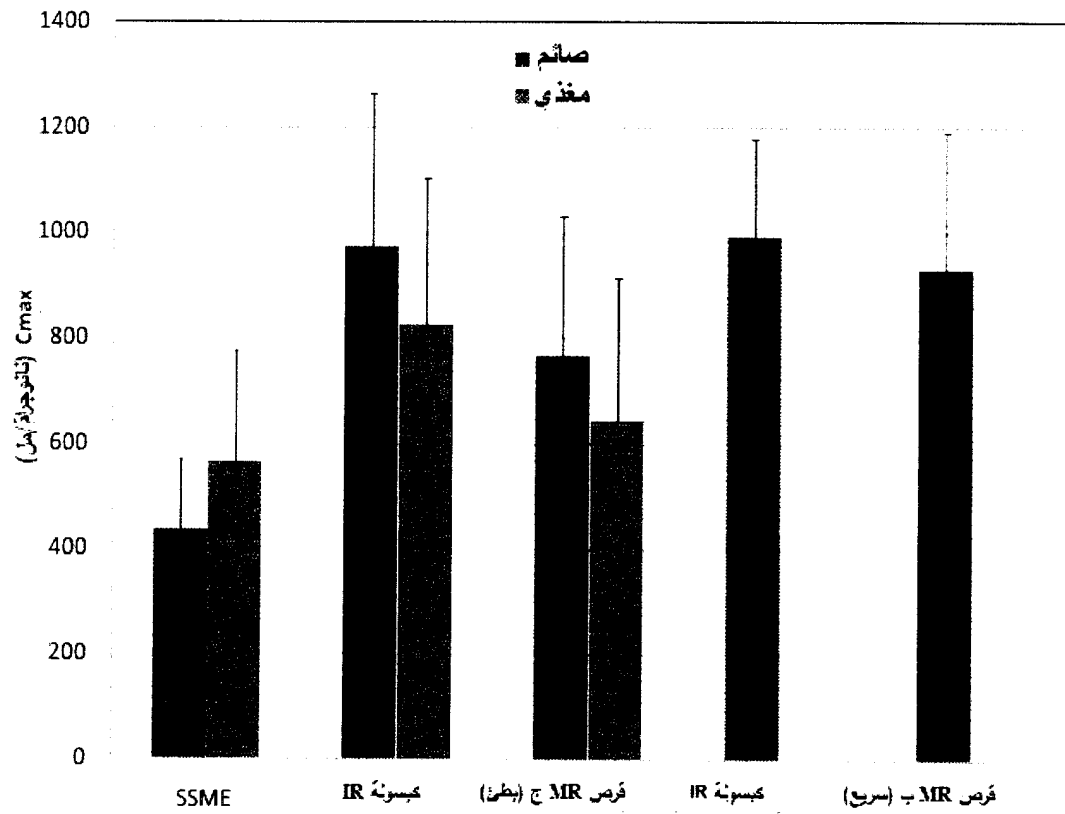
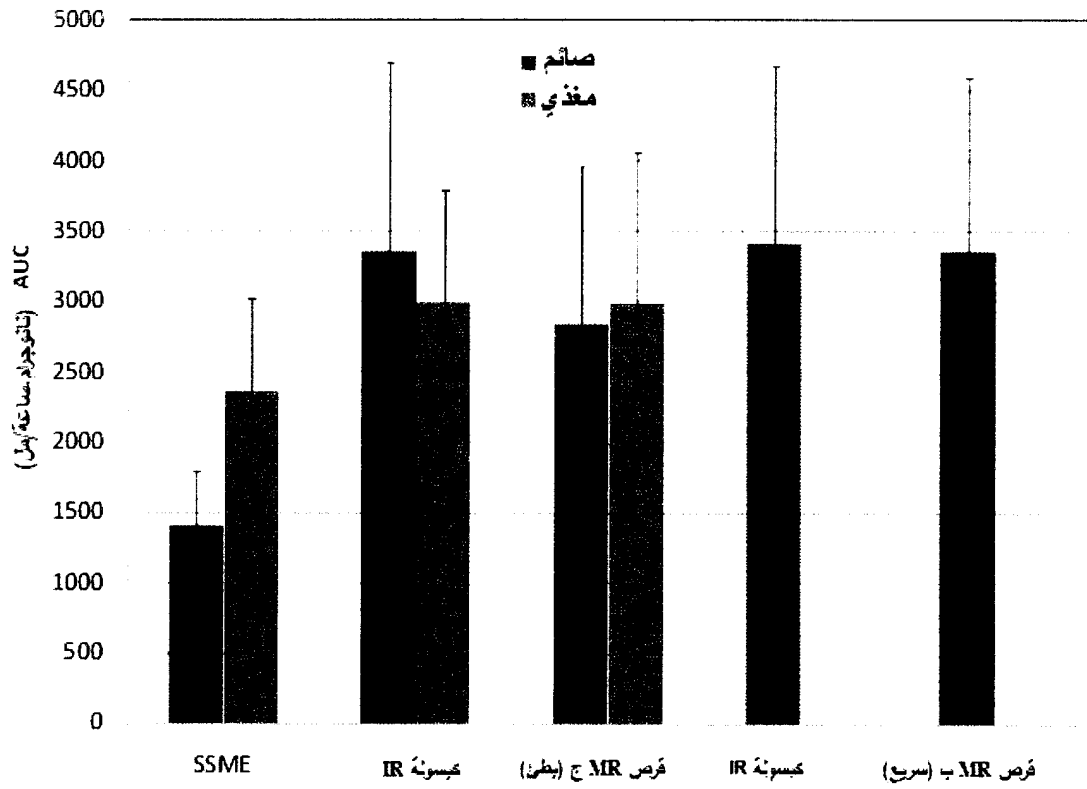
P



الشكل 9 و 10

f

8/8



الشكل 11 و 12