



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35405 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; C07C 69/604; A61K 31/517; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **01.09.2014**

-
- (21) N° Dépôt : **36642**
- (22) Date de Dépôt : **03.01.2014**
- (30) Données de Priorité : **07.06.2011 KR 10-2011-0054685**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2012/003970 18.05.2012**
- (71) Demandeur(s) : **HANMI PHARM. CO., LTD., 893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon Hwaseong-si Gyeonggi-do 445-910 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Yong Il ; KIM, Kyeong Soo ; KIM, Jin Cheul ; KIM, Yo Han ; PARK, Jae Hyun ; WOO, Jong Soo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN DÉRIVÉ D'AMIDE INHIBANT LA CROISSANCE DES CELLULES CANCÉREUSES ET UN LUBRIFIANT À BASE D'UN SEL NON MÉTALLIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant un dérivé d'amide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un lubrifiant à base d'un sel non métallique. La composition pharmaceutique peut être utilisée comme inhibiteur efficace de la croissance des cellules cancéreuses, car elle est très stable pendant son stockage et sa qualité ne change pas au cours du temps.

- أ -

(تركيبه صيدلانية تشتمل على مشتق أميد يعمل على تثبيط نمو الخلايا السرطانية ومادة

مزلفة من ملح غير فلزي)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبه صيدلانية تشتمل على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه

ومادة مزلفة من ملح غير فلزي، يمكن استخدامها كمثبط فعال لنمو الخلايا السرطانية بسبب

ثباتها المحسن عند التخزين بدون تغير جودتها بمرور الوقت.

(تركيبة صيدلانية تشتمل على مشتق أميد يعمل على تثبيط نمو الخلايا السرطانية ومادة

مزلفة من ملح غير فلزي)

الوصف الكامل

المجال التقني:

5 يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه يعمل على تثبيط نمو الخلايا السرطانية ومادة مزلفة من ملح غير فلزي.

الخلفية التقنية:

يُعرف مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) بأنه يشتمل على أربعة أنواع مستقبل فرعية، أي، EGFR/ErbB1، Her-2/ErbB2، Her-3/ErbB3، و Her-4/ErbB4. يتم التعبير وراثياً عنها بشكل مفرط بشكل غير طبيعي في غالبية خلايا الورم الصلبة. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تنشيط المستقبل بواسطة المركبات الترابطية إلى تنشيط مسار إرسال الإشارات الخلوي، مما يزيد من النمو، التمايز، تولد أوعية الأورام وانتشارها، ومقاومة خلايا الورم (A. Wells, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999, 31, 637-643). بالتالي، من المتوقع أن ينتج عن إعاقة مسار إرسال إشارات خلوية الورم الذي يساهم في حدوثه مستقبل عامل نمو البشرة تأثيرات مضادة للورم. ولهذا السبب، كانت هناك جهود بحثية لتطوير عقاقير مضادة للسرطان تستهدف مستقبل عامل نمو البشرة.

10

15

يتم تصنيف العقاقير المضادة للسرطان المذكورة والتي تستهدف مستقبل عامل نمو البشرة إلى مجموعتين: أجسام مضادة أحادية النسيلة تستهدف نطاق خارج الخلية وعقاقير صغيرة الجزيئات تستهدف إنزيم تيروسين كيناز داخل الخلية. يكون للأجسام المضادة أحادية النسيلة ميزة تتمثل في الفاعلية الصيدلانية الجيدة مع نطاق أقل من التأثيرات الجانبية بسبب ارتباطها الانتقائي على

مستقبلات عامل نمو البشرة. مع ذلك، يكون للأجسام المضادة أحادية النسيلة عيوب تتمثل في أنها مكلفة بعض الشيء ويجب إعطائها بالحقن. في غضون ذلك، تعتبر العقاقير صغيرة الجزيئات التي تستهدف إنزيم تيروسين كيناز غير مكلفة نسبياً ويمكن إعطائها عن طريق الفم، كما يكون فاعلية صيدلانية جيدة من خلال التفاعل مع أنواع المستقبل الفرعية (على سبيل المثال، EGFR، Her-2، Her-3 و Her-4) انتقائياً أو في وقت واحد.

5

تشتمل أمثلة العقاقير صغيرة الجزيئات على مثبطات انتقائية ل EGFR مثل Iressa® (Gefitinib)، Tarceva® (Erlotinib، Roche) و AstraZenaca) و مثبطات مزدوجة تعمل في آنٍ واحد على إعاقه EGFR و Her-2 مثل Tykerb® (Lapatinib، GlaxoSmithKline). يتم استخدام هذه العقاقير حالياً لعلاج سرطان الرئة وسرطان الثدي المتقدم إيجابي Her-2، على الترتيب. بالتالي يتم أيضاً إجراء التجارب السريرية لزيادة الفاعلية ضد الأورام الصلبة الأخرى.

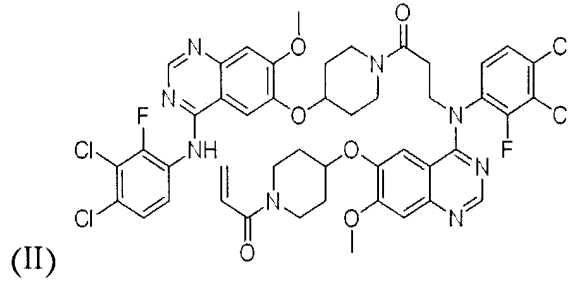
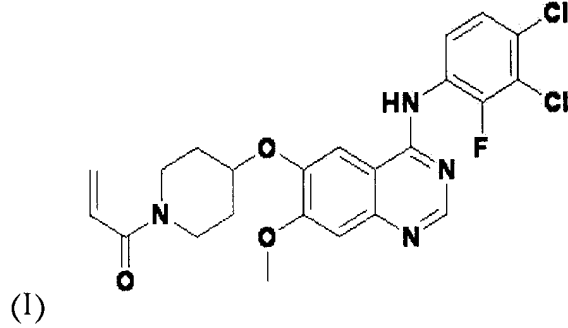
10

أظهرت دراسة حديثة أن طفرة ثانية--أي، استبدال ثيرونين بمثيونين عند موضع الحمض الأميني 790 في مواضع ربط أدينوسين تراي فوسفات (ATP) لنطاق إنزيم كيناز تيروسين EGFR يمكن أن يقلل قدرة العقار على الارتباط، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في معدل استجابة العقار (C.H. Gow, et al., *PLoS Med.*, 2005, 2(9), e269). بالتالي، يتطلب الأمر تطوير عقار له نشاطات تثبيط محسنة ضد الخلايا السرطانية المقاومة ل EGFR.

15

تكشف براءة الاختراع الكورية التي تم الكشف عن محتواها الفني رقم 2008-0107294 عن مركب له الصيغة (I)، الذي يعمل انتقائياً وفعالاً على تثبيط نمو الخلايا السرطانية وتطوير مقاومة العقار المستحثه ب EGFR وطافرات منه بدون تأثيرات جانبية. مع ذلك، تم اكتشاف أن الصيغة الصيدلانية التي تشتمل على مركب له الصيغة (I) كمكون فعال ومواد إضافة مقبولة صيدلانياً

منه يُسهل تكوين مركب له الصيغة (II) (فيما يلي، يُشار إليه بالمركب IV ذو الصلة) في ظل ظروف تخزين محددة، وبالتالي يتم تقليل كمية المركب الذي له الصيغة (I).



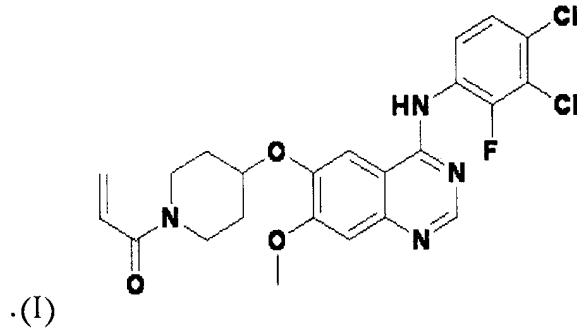
5 يمثل نقاء مكون فعال عاملاً هاماً لتحضير تركيبة صيدلانية آمنة وفعالة بسبب أنه يمكن أن ينتج عن بعض الشوائب الموجودة في مادة العقار تأثيرات جانبية أثناء العلاج. يمكن إزالة بعض الشوائب أثناء تحضير العقار. ولكن تظل بعض المواد التي يتم إنتاجها بواسطة تحلل العقار بسبب التغييرات في الظروف المختلفة المذكورة مثل درجة الحرارة، الرطوبة والضوء في صورة شوائب.

حاول المخترعون الحاليون دراسة العوامل التي تعزز تكوين المركب IV ذو الصلة أثناء تخزين صيغة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) واكتشفوا أن مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً، بشكل محدد الأملاح غير الفلزية المتضمنة في المواد المزلقة، تتسبب في سرعة تكوين المركب IV ذو الصلة. ولهذا السبب، قام المخترعون الحاليون بتطوير تركيبة صيدلانية لها ثبات مُحسن بواسطة استخدام مادة مزلقة من ملح غير فلزي، والتي تكون خالية من مكون ملح فلزي.

الكشف عن الاختراع:

يتمثل الهدف من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية لها ثبات مُحسن، تشتمل على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه، تعمل بفاعلية على تثبيط نمو الخلايا السرطانية.

وفقاً لأحد جوانب الاختراع الحالي، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومادة مزلفة من ملح غير فلزي:



5

الوصف المختصر للأشكال:

ستتضح الأهداف والسمات المذكورة أعلاه بالإضافة إلى أهداف وسمات أخرى خاصة بالاختراع الحالي من الوصف التالي للاختراع، مع الأخذ في الاعتبار الأشكال المرفقة، والتي توضح على الترتيب:

شكل 1: عبارة عن نتائج اختبار الثبات التي توضح كمية المركب IV ذو الصلة التي تم إنتاجها

بعد تسخين التركيبات الصيدلانية للأمثلة 1 إلى 8 والمثال المقارن 1 عند 60 درجة مئوية؛

شكل 2: عبارة عن نتائج اختبار الثبات التي توضح كمية المركب IV ذو الصلة التي تم إنتاجها

بعد تسخين التركيبات الصيدلانية للأمثلة المقارنة 1 إلى 4 ومثال 1 عند 60 درجة مئوية؛

شكل 3: عبارة عن نتائج اختبارات الثبات المعجل التي توضح كمية المركب IV ذو الصلة التي تم

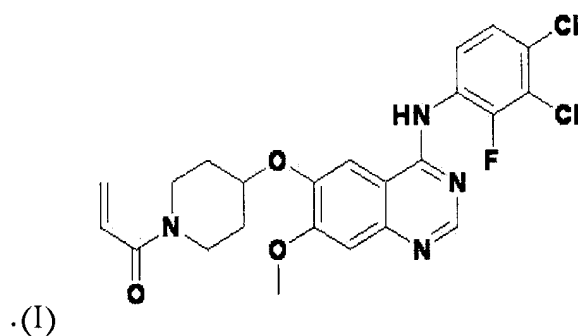
إنتاجها بعد كشف التركيبات الصيدلانية للأمثلة 1 و 2 والأمثلة المقارنة 1 و 3 في ظل ظروف

معجلة (40 درجة مئوية ورطوبة نسبية تبلغ 75%)؛ و

شكل 4: عبارة عن نتائج اختبارات الثبات المعجل في زجاجة HDPE والتي توضح كمية المركب IV ذو الصلة التي تم إنتاجها بعد كشف التركيبات الصيدلانية للأمثلة 1 و 2 والأمثلة المقارنة 1 و 3 في ظل ظروف معجلة (40 درجة مئوية ورطوبة نسبية تبلغ 75%).

الوصف التفصيلي للاختراع:

5 يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومادة مزلفة من ملح غير فلزي:



تم وصف كل مكون للتركيبة الصيدلانية الابتكارية بالتفصيل فيما يلي.

(أ) مكون فعال صيدلانياً

10 تشتمل التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كمكون فعال صيدلانياً.

يمكن للمركب الذي له الصيغة (I) (فيما يلي يُشار إليه باسم "HM781-36B")، براءة الاختراع الكورية التي تم الكشف عن محتواها الفني رقم 2008-0107294، أن يثبط بشكل انتقائي وبفاعلية نمو الخلايا السرطانية وتطوير مقاومة العقار المستحثه ب EGFR وطافرات منه، بينما لا يتسبب في تأثيرات جانبية خطيرة.

يشتمل الملح المقبول صيدلانياً من المركب الذي له الصيغة (I)، على سبيل المثال وليس الحصر، على ملح إضافة حمض من حمض عضوي أو غير عضوي. يمكن أن تشتمل أمثلة ملح إضافة الحمض غير العضوية أملاح من حمض هيدروكلوريك، حمض كبريتيك، حمض داي سلفونيك، حمض نيتريك، حمض فوسفوريك، حمض بيركلوريك، أو حمض بروميك؛ يمكن أن تشتمل أمثلة ملح إضافة حمض العضوية على أملاح من حمض فورميك، حمض أسيتيك، حمض بروبيونيك، حمض أوكساليك، حمض سكسينيك، حمض بنزويك، حمض سيتريك، حمض مالبيك، حمض مالونيك، حمض تارتاريك، حمض جلوكونيك، حمض لاکتيك، حمض جنسيتيك، حمض فيوماريك، حمض لاكتويونيك، حمض ساليسيليك، حمض فثاليك، حمض إيمونيك، حمض أسبارتيك، حمض جلوتاميك، حمض جامسيليك، حمض بسيليك، أو حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين). يمكن أيضاً أن يشتمل الملح المقبول صيدلانياً على أملاح فلزية مُشتقة من فلزات قلوية مثل كالسيوم، صوديوم، مغنسيوم، سترنشيوم، بوتاسيوم، وما شابه.

في الاختراع الحالي، يمكن استخدام مركب الذي له الصيغة (I) بكمية تتراوح من 0.1 إلى 50% بالوزن، ويفضل من 0.5 إلى 10% بالوزن، على أساس الوزن الإجمالي للتركيبية. يمكن أن يكون المركب متضمناً في التركيبية بكمية تتراوح من 0.1 مجم إلى 100 مجم، ويفضل من 0.5 إلى 50 مجم، لكل 1 وحدة جرعة من التركيبية.

(ب) مادة مزلفة من ملح غير فلزي

تكون المواد المزلفة عبارة عن مكونات تتم إضافتها لتحسين عملية ضغط الحبيبات، وتعتبر سواغات حرجة، وتلعب أجواراً هامة في صناعة تركيبات صلبة مضغوطة. تشتمل مميزات استخدام المواد المزلفة على التدفق المحسن للمسحوق أو المواد الحبيبية، الأمر الذي يجعل من السهل تعبئتها في قالب؛ احتكاك منخفض للمسحوق أو المواد الحبيبية بالإضافة إلى ما بين المسحوق أو المواد

الحبيبية والمثقاب أو القالب؛ وقابلية انضغاط وتصريف محسنة للأقراص. يمكن تصنيف المواد المزلفة كما هو موضح في جدول 1.

جدول <1>

الفئة	مادة مزلفة
أملاح فلزية لحمض دهني	ستيارات الكالسيوم، ستيارات المغنسيوم، صوديوم ستيريل فيومارات، ستيارات الزنك
إسترات لحمض دهني	جليسريل بهنات، جليسريل بالميتوستيرات، جليسريل مونوستيرات، جليسريل ترايميرستات، جليسريل ترايستيرات، إستر السكروز لحمض دهني
أحماض دهنية وكحولات	حمض بالميتيك، كحول بالميتويل، حمض ستيريك، كحول ستيريل
الزيوت	زيت خروع مهدرج، زيت معدني، زيت نباتي مهدرج
أخرى	حمض فيوماريك، بولي إيثيلين جليكول (PEG 4000 و PEG 6000)، بولي تترافلورو إيثيلين، تلك

تتميز التركيبة الصيدلانية الخاصة بالاختراع الحالي التي تشتمل على مركب له الصيغة (I) باستخدام مادة مزلفة من ملح غير فلزي بهدف منع تكون المركب IV ذو الصلة، والتي يمكن أن تتكون بخلاف ذلك بسبب ملح فلزي إذا كان متضمناً في التركيبة.

5

يشير تعبير "مادة مزلفة من ملح غير فلزي" وفقاً للاختراع الحالي إلى مادة مزلفة خالية من المواد الفلزية، على سبيل المثال، الأملاح غير الفلزية مثل ستيارات الكالسيوم، ستيارات المغنسيوم،

صوديوم ستيريل فيومارات، ستيارات الزنك، وما شابه. يمكن أن تشمل أمثلة مادة مزلفة من ملح غير فلزي وفقاً للاختراع الحالي على إسترات لحمض دهني، أحماض دهنية، كحولات دهنية، زيوت، حمض فيوماريك، مركبات بولي إيثيلين جليكول (PEGs)، مركبات بولي تترافلورو إيثيلين، نشأ، تلك، وما شابه. يمكن تحقيق الثبات عند التخزين للتركيبات الصيدلانية الابتكارية بواسطة استخدام المواد المزلفة من ملح غير فلزي المذكورة.

5

بشكل خاص، يمكن أن تشمل أمثلة المادة المزلفة من ملح غير فلزي، والتي يمكن استخدامها في الاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، على إسترات لحمض دهني (على سبيل المثال، جليسريل بهنات، جليسريل بالميتوستيرات، جليسريل مونوستيرات، جليسريل ترايميرستات، جليسريل ترايستيرات، إستر السكروز لحمض دهني، وما شابه)؛ أحماض دهنية وكحولات دهنية (على سبيل المثال، حمض بالميتيك، كحول بالميتويل، حمض ستيريك، كحول ستيريل، وما شابه)؛ زيوت (على سبيل المثال، زيت خروع مهدرج، زيت معدني، زيت نباتي مهدرج، وما شابه)؛ حمض فيوماريك؛ بولي إيثيلين جليكول (على سبيل المثال، PEG 4000 أو PEG 6000)؛ بولي تترافلورو إيثيلين؛ نشأ؛ وتلك. يمكن استخدام المواد المزلفة من ملح غير فلزي بمفردها أو في صورة خليط مما سبق.

10

على نحو مفضل، يمكن أن تشمل المواد المزلفة من ملح غير فلزي التمثيلية وفقاً للاختراع الحالي على إستر السكروز لحمض دهني، زيت نباتي مهدرج، حمض ستيريك، جليسريل بهنات، جليسريل بالميتوستيرات، تلك، نشأ، وPEG 6000، بشكل أكثر تفضيلاً إستر السكروز لحمض دهني وزيت نباتي مهدرج.

15

في الاختراع الحالي، يمكن استخدام المادة المزلقة من ملح غير فلزي بكمية تتراوح من 0.1 إلى 100 جزء بالوزن، يفضل من 0.1 إلى 50 جزء بالوزن، على نحو مفضل أكثر من 0.25 إلى 10 جزء بالوزن، على أساس 1 جزء بالوزن من المركب الذي له الصيغة (I).

5 إذا كانت كمية المادة المزلقة من ملح غير فلزي المستخدمة أقل من 0.1 جزء بالوزن، لن يتم إطلاق قرص تم تشكيله بسهولة من قالب الصب أو يمكن أن يلتصق بقالب الصب أثناء تكوين القرص. من ناحية أخرى، إذا كانت الكمية أكبر من 100 جزء بالوزن، يعاني القرص من مشكلات مثل التغطية أو نزع الصفائح. علاوة على ذلك، حيث أن المواد المزلقة تكون بصفة عامة غير آلفة للماء، إذا تم استخدامها بكمية كبيرة، ويمكن أن تتسبب في مشكلات غير مقصودة مثل التفتت المتأخر ومعد تحلل منخفض.

10 (ج) مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً

كما يمكن أن تشمل التركيبة الصيدلانية الخاص بالاختراع الحالي على مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً ويمكن صياغتها في صور إعطاء مختلفة، يفضل صورة إعطاء عن طريق الفم. يمكن أن تشمل الأمثلة التوضيحية للصيغة للإعطاء عن طريق الفم على مسحوق، قرص، حبوب، كبسولات، سائل، معلق، مستحلب، شراب، وحبيبات، ويفضل أقراص وكبسولات، ولكن لا تكون محدودة عليها.

في الاختراع الحالي، يمكن أن تشمل مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً على مادة مخففة، مادة رابطة، مادة مفتتة، وما شابه.

يمكن أن تشمل أمثلة المادة المخففة على سليولوز دقيق البلورات، لاكتوز، مانيتول، كالمسيوم فوسفات، وما شابه؛ يمكن أن تشمل أمثلة المادة الرابطة على بوفيدون، هيدروكسي بروبيل سليولوز (HPC)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز (HPMC)، كحول بولي فينيل (PVA)،

صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز، وما شابه؛ ويمكن أن تشمل أمثلة المادة المفتتة على كروس بوفيدون، صوديوم كروس كارميلوز، صوديوم نشا جليكولات، وما شابه.

يمكن استخدام المادة المخففة بكمية تتراوح من 20 إلى 95% بالوزن، يمكن استخدام المادة الرابطة بكمية تتراوح من 1 إلى 10% بالوزن، ويمكن استخدام المادة المفتتة بكمية تتراوح من 1 إلى 30% بالوزن، على أساس الوزن الإجمالي للتركيبة.

5

يمكن تغليف التركيبة الصيدلانية الخاص بالاختراع الحالي باستخدام ركيزة تغليف لتجنب أن تكون التركيبة في حالة تلامس مباشر مع يد أو جلد المستخدم.

يمكن أن تشمل ركيزة التغليف التي يمكن استخدامها في الاختراع الحالي على ركيزة تغليف ذات إطلاق سريع، ركيزة تغليف معوية، أو ركيزة تغليف ممتدة المفعول. يمكن اختيار ركيزة التغليف ذات الإطلاق السريع من المجموعة التي تتألف من هيدروكسي بروبيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز، كحول بولي فينيل، كحول بولي فينيل-بوليمر مطعم ببولي إيثيلين جليكول (BASF، Kollocoat IR®)، وخليط مما سبق. يمكن اختيار ركيزة التغليف المعوية من المجموعة التي

10

تتألف من بوليمر مشترك من (ميث) أكريلات (EVONIK، Eudragit®)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز فثالات، سليولوز أسيتات فثالات، وخليط مما سبق. يمكن اختيار ركيزة التغليف ممتدة المفعول من المجموعة التي تتألف من سليولوز أسيتات، إيثيل سليولوز، بولي فينيل أسيتات، وخليط مما سبق.

15

يمكن وضع ركيزة التغليف على سطح التركيبة بكمية تتراوح من 1 إلى 50 جزء بالوزن، يفضل من 1 إلى 30 جزء بالوزن، على أساس 100 جزء بالوزن من الجزء الأساسي غير المغلف.

كما يوفر الاختراع الحالي طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه ومادة مزلفة من ملح غير فلزي.

20

يمكن تحضير صيغة من التركيبة الصيدلانية التي تشتمل على المكونات الواردة أعلاه بواسطة الطريقة التالية، والتي تشتمل على الخطوات:

(1) خلط مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه مادة الإضافة المقبولة صيدلانياً المذكورة مثل مادة مخففة ومادة رابطة، وتفتيت الخليط للحصول على حبيبات؛

5 (2) خلط الحبيبات التي تم تحضيرها في الخطوة (1) مع مادة الإضافة المقبولة صيدلانياً المذكورة مثل مادة مخففة ومادة مفتتة، وإضافة مادة مزلفة من ملح غير فلزي إليها للحصول على حبيبات مخلوطة؛ و

(3) إخضاع الحبيبات المخلوطة التي تم تحضيرها في الخطوة (2) لخطوة صياغة.

10 في أحد نماذج الاختراع الحالي، يمكن تحضير التركيبة الصيدلانية الابتكارية بواسطة خلط مركب له الصيغة (I) ومانيتول في محلول من بوفيدون في ماء منقى، إخضاع الخليط الذي تم تحضيره بواسطة التحبيب الرطب، ثم تخفيف الحبيبات الناتجة. يمكن تشكيل الحبيبات التي تم تحضيرها في صورة قرص بواسطة خلط الحبيبات التي تم تحضيرها مع مانيتول وكروس بوفيدون، إضافة مادة مزلفة من ملح غير فلزي إليها، ثم تشكيل الحبيبات المخلوطة في صورة أقراص بواسطة آلة صنع أقراص.

15 يمكن إجراء الخطوات المختلفة المتعلقة بصياغة التركيبة الصيدلانية الخاص بالاختراع الحالي وفقاص للتقنيات التقليدية المعروفة في المجال. علاوة على ذلك، كما يمكن أن تشتمل الطريقة الخاصة بالاختراع الحالي على خطوة تغليف الصيغة التي تم تحضيرها في الخطوة (3) باستخدام ركائز التغليف المذكورة أعلاه للتخزين التقليدي وسهولة الاستخدام.

يمكن للتركيبة الصيدلانية الخاص بالاختراع الحالي أن تعمل بفاعلية على تثبيط نمو الخلايا السرطانية بواسطة تضمين المركب الذي له الصيغة (I)، الذي يعمل انتقائياً وبفاعلية على تثبيط

نمو الخلايا السرطانية وتطوير مقاومة العقار المستحثه ب EGFR وطافرات منه. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للتركيبية الصيدلانية الخاصة بالاختراع الحالي أن تُثبت تكون الشوائب (أي، مركبات IV ذات الصلة) إلى أقل من 0.5% بالوزن في ظل ظروف قصوى (على سبيل المثال، يتم تركها في وعاء HDPE مانع لتسرب الهواء عند 60 درجة مئوية لمدة 4 أسابيع)، وفي ظل ظروف مُعجلة (على سبيل المثال، يتم تركها في وعاء HDPE مانع لتسرب الهواء عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية لمدة 6 أشهر) بواسطة تضمين المادة المزلقة من ملح غير فلزي. بالتالي، يمكن للتركيبية الصيدلانية الخاصة بالاختراع الحالي أن تحسن فاعلية وثبات المركب الذي له الصيغة (I).

5

بالتالي، يوفر الاختراع الحالي طريقة لتثبيت تركيبية صيدلانية تشتمل على مركب الذي له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، تشتمل على إضافة المادة المزلقة من ملح غير فلزي إلى التركيبية الصيدلانية.

10

من المتوقع أن توضح الأمثلة التالية الاختراع الحالي بدون تقييد مجاله.

الأمثلة

الأمثلة 1 إلى 8: تحضير تركيبات صيدلانية تشتمل على مواد مزلقة من ملح غير فلزي

تم تحضير التركيبات الصيدلانية الخاصة بالأمثلة 1 إلى 3 باستخدام مركب له الصيغة (I) (فيما يلي، يُشار إليه ب "HM781-36B"، Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea)؛ مانيتول (Roquette)؛
 (BASF) Povidone®؛ (BASF) Crospovidone®؛ وإستر السكرورز لحمض دهني (Daiichi Kogyo)
 (Japan، Seiyaku)، زيت نباتي مهدرج (JRS Pharma، Lubritab®)، أو حمض ستيريك (Emery،
 Oleochemicals)، كمادة مزلقة من ملح غير فلزي، وفقاً للتركيبية والكمية (الوحدة: مجم) التي تم

15

وصفها في جدول 2.

بشكل خاص تم خلط HM781-36B ومانيتول وتم إخضاع الخليط لعملية تجيب رطب بواسطة طريقة تقليدية باستخدام محلول مادة رابطة من بوفيدون مُذاب في ماء منقى. بعد ذلك تم تجفيف الحبيبات الرطبة التي تم الحصول عليها، تم خلطها مع مانيتول وكروس بوفيدون، وبعد ذلك تمت إضافتها مع مادة مزلفة، والتي تم نخلها مسبقاً باستخدام منخل به ثقوب بحجم 30 مش، لتحضير خليط نهائي. تم تشكيل الخليط النهائي الذي تم تحضيره في صورة أقراص لها صلابة تتراوح من حوالي 5 إلى 10 كيلو بوند بواسطة آلة صنع أقراص (Korea، Sejong) وفقاً لطريقة تقليدية.

5

<جدول 2>

مثال 3	مثال 2	مثال 1			
0.5	0.5	0.5	HM781-36B	خليط	حبيبة رطبة
50	50	50	مانيتول		
1.5	1.5	1.5	بوفيدون	مادة رابطة	
<10>	<10>	<10>	<ماء منقى>		
42	42	42	مانيتول	خليط	الخليط النهائي
5	5	5	كروس بوفيدون		
-	-	2	إستر السكرورز لحمض دهني		
-	2	-	زيت نباتي مهدرج		

1	-	-	حمض ستيريك	
100	101	101	الوزن الإجمالي	

تم تحضير التركيبات الصيدلانية الخاصة بالأمثلة 4 إلى 8 بواسطة نفس الطريقة المذكورة أعلاه باستخدام مركب له الصيغة (I) (Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea ، HM781-36B)؛ مانيتول (Roquette)؛ (BASF) Povidone®؛ (BASF) Crospovidone®؛ وجليسريول بهنات (Compritol) (Roquette)؛ (Gattefosse ، 888 ATO®) جليسريول بالميتوستيرات (Gatefosse ، Compritol HD5®) ، تلك (Nippon Talc Corp., Japan) ، نشا (Roquette) ، أو (Japan ، Sanyo Chemical) PEG 6000 ، كمامة مزلفة من ملح غير فلزي، وفقاً للتركيبية والكمية (الوحدة: مجم) التي تم وصفها في جدول 3.

5

<جدول 3>

مثال 8	مثال 7	مثال 6	مثال 5	مثال 4			
0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	HM781-36B	خليط	حبية
50	50	50	50	50	مانيتول		
1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	بوفيدون	مادة رابطة	رطبة
<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<ماء منقى>		
42	42	42	42	42	مانيتول	خليط	
5	5	5	5	5	كروس بوفيدون		
-	-	-	-	2	جليسريول بهنات	الخليط النهائي	

-	-	-	2	-	جليسريل بالميتوستيرات
-	-	3	-	-	تلك
-	5	-	-	-	نشا
3					PEG 6000
102	104	102	101	101	الوزن الإجمالي

تم تحضير التركيبات الصيدلانية الخاصة بالأمثلة 9 إلى 15 بواسطة نفس الطريقة المذكورة أعلاه باستخدام مركب له الصيغة (I) (Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea ،HM781-36B)؛ مانيتول (Roquette)؛ (BASF) Povidone®؛ (BASF) Crospovidone®؛ وجليسريل مونوستيرات (Capmul) كحول بالميتويل (Landz International Company Ltd., China)، كحول ستيريل (Lubrizol Advanced Materials, U.S.)، زيت خروع مهدرج (BASF)، زيت معدني (Alfa Aesar)، حمض فيوماريك (Merck)، أو ثاني أكسيد السيليكون (Grace Davison, U.S.)، كمادة مزلفة من ملح غير فلزي، وفقاً للتركيبية والكمية (الوحدة: حجم) التي تم وصفها في جدول 4.

5

<جدول 4>

مثال	مثال	مثال	مثال	مثال	مثال	مثال 9		
15	14	13	12	11	10			
0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	HM781-36B	حببية خليط

50	50	50	50	50	50	50	مانيتول	رطوبة
1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	بوفيدون	مادة
<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<ماء منقى>	رابطة
42	42	42	42	42	42	42	مانيتول	خليط
5	5	5	5	5	5	5	كروس بوفيدون	
-	-	-	-	-	-	5	جليسريل مونوستيرات	الخليط النهائي
-	-	-	-	-	5	-	كحول بالميتويل	
-	-	-	-	5	-	-	كحول ستيريل	
-	-	-	5	-	-	-	زيت خروع مهدرج	
-	-	5	-	-	-	-	زيت معدني	
-	5	-	-	-	-	-	حمض فيوماريك	
2	-	-	-	-	-	-	ثاني أكسيد السيليكون	
101	104	104	104	104	104	104	الوزن الإجمالي	

أمثلة مقارنة 1 إلى 4: تحضير تركيبات صيدلانية تشتمل على مواد مزلقة من ملح فلزي

تم تكرار الإجراءات الخاصة بالأمثلة الواردة أعلاه باستخدام التركيبة والكمية (الوحدة: مجم) التي تم وصفها في جدول 5، لتحضير التركيبات الصيدلانية الواردة في الأمثلة المقارنة 1 إلى 4 التي تشتمل على مواد مزلقة من ملح فلزي.

<جدول 5>

5

مثال مقارنة	مثال مقارنة	مثال مقارنة	مثال مقارنة			
4	3	2	1			
0.5	0.5	0.5	0.5	HM781-36B	خليط	حببية
50	50	50	50	مانيتول		
1.5	1.5	1.5	1.5	بوفيدون	مادة رابطة	رطبة
<10>	<10>	<10>	<10>	<ماء منقى>		
42	42	42	42	مانيتول	خليط	
5	5	5	5	كروس بوفيدون		
-	-	-	1	ستيارات المغنسيوم	الخليط النهائي	
-	-	1	-	ستيارات الكالسيوم		
-	1	-	-	صوديوم ستيريل فيومارات		

1	-	-	-	ستيارات الزنك
100	100	100	100	الوزن الإجمالي

مثال اختبار: قياس المركب ذو الصلة الذي تم الحصول عليه

بهدف قياس ثبات التركيبات الصيدلانية عند التخزين التي تم تحضيرها في الأمثلة 1 إلى 8 والأمثلة المقارنة 1 إلى 4، تمت تعبئة كل من التركيبات الصيدلانية مع 1 جم من جل السيليكا في زجاجة HDPE وتخزينها في غرفة (60 درجة مئوية). بعد 2 و 4 أسابيع، على الترتيب، تم استخلاص المركب IV ذو الصلة، منتج تحليل رئيسي لـ HM781-36B، بواسطة 60% من أسيتونيتريل في صورة مذيب، وتم إجراء تحليلات HPLC. تم توضيح نتائج الأمثلة 1 إلى 8 في جدول 6 وشكل 1، وتم توضيح نتائج الأمثلة المقارنة 1 إلى 4 في جدول 7 وشكل 2.

<جدول 6>

مثال	1	2	3	4	5	6	7	8
مبدئي	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05
أسبوعين، 60 درجة مئوية	0.26	0.23	0.17	0.27	0.21	0.15	0.18	0.37
4 أسابيع، 60 درجة مئوية	0.34	0.35	0.31	0.38	0.36	0.26	0.29	0.45

<جدول 7>

4	3	2	1	مثال مقارن
0.04	0.04	0.04	0.04	مبدئي
1.09	1.60	0.98	1.52	أسبوعين، 60 درجة مئوية
1.98	3.41	2.25	2.46	4 أسابيع، 60 درجة مئوية

بهدف ملاحظة التغييرات في ثبات التركيبات الصيدلانية التي تم تحضيرها وفقاً للأمثلة 1 و 2 والأمثلة المقارنة 1 و 3 مقابل درجة الحرارة والرطوبة، تم تعريض التركيبات الصيدلانية لـ 40 درجة مئوية ورطوبة نسبية تبلغ 75%. بعد أسبوع 1 وأُسبوعين، على الترتيب، تم استخلاص المركب IV ذو الصلة، منتج تحليل رئيسي لـ HM781-36B، بواسطة 60% أستونيتريل في صورة مذيب، ثم تم إجراء تحليلات HPLC. تم توضيح النتائج في جدول 8 وشكل 3.

5

<جدول 8>

مثال مقارن 3	مثال مقارن 1	مثال 2	مثال 1	
0.04	0.04	0.04	0.05	مبدئي
0.32	0.73	0.10	0.12	أسبوع واحد عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية

0.51	1.18	0.15	0.16	أسبوعين عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية
------	------	------	------	----------------------------------------------

بهدف ملاحظة التغييرات في ثبات التركيبات الصيدلانية التي تم تحضيرها وفقاً للأمثلة 1 و2 والأمثلة المقارنة 1 و3 مقابل درجة الحرارة والرطوبة في ظل ظروف مُعجلة، تم تعريض التركيبات لـ 40 درجة مئوية ورطوبة نسبية تبلغ 75% في أوعية HDPE محكمة الغلق لمدة 1، 3 و6 أشهر. تم استخلاص المركب IV ذو الصلة لكل تركيبة بواسطة 60% أسيتونيتريل في صورة مذيب، ثم تم إجراء تحليلات HPLC. تم توضيح النتائج في جدول 9 وشكل 4.

5

<جدول 9>

مثال 3	مثال 1	مثال 2	مثال 1	
0.04	0.04	0.04	0.05	مبدئي
0.28	0.31	0.14	0.15	شهر 1 ACLTD عند 40 درجة مئوية
0.32	0.41	0.15	0.17	3 شهور ACLTD عند 40 درجة مئوية
0.58	0.62	0.18	0.20	6 أشهر ACLTD عند 40 درجة مئوية

كما هو موضح في الجداول 6 إلى 9 والأشكال 1 إلى 4، تم تقليل تكون المركب IV ذو الصلة بحوالي 4 إلى 10 مرات أو أكثر في التركيبات الصيدلانية التي تشتمل على أي من المواد المزلقة من

ملح غير فلزي مقارنةً بالتركيبات الصيدلانية التي تشتمل على مواد مزلقة من ملح فلزي. بالتالي، يمكن بشكل كبير تحسين ثبات التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على HM781-36B كمكون فعال عند التخزين بواسطة إضافة أي من المواد المزلقة من ملح غير فلزي إلى التركيبات الصيدلانية.

وفقاً للتعليمات الخاصة بـ International Conference on Harmonisation of Technical

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)، تبلغ حدود 5

الشوائب غير المعروفة والمعروفة 0.2% و 0.5%، على الترتيب. أظهرت التركيبات الصيدلانية

الخاصة بالأمثلة 1 و 2 وفقاً للاختراع الحالي نتائج مرضية أقل من 0.5% عند 40 درجة مئوية في

اختبار ثبات مُعجل كما تم وصفه في تعليمات ICH. بخلاف ذلك، تعدت التركيبات الصيدلانية

الخاصة بالأمثلة المقارنة 1 و 3 التي تشتمل على مواد مزلقة من ملح فلزي تقليدية الحدود المحددة

مسبقاً لتعليمات ICH. 10

على الرغم من وصف الاختراع بالنسبة للنماذج المحددة المذكورة أعلاه، إلا أنه ينبغي إدراك أنه

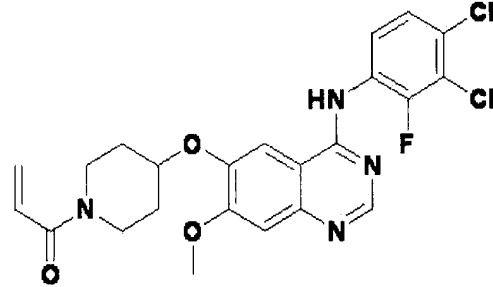
يمكن إدخال العديد من التعديلات والتغييرات على الاختراع بواسطة صاحب المهارة في المجال

والتي تقع أيضاً ضمن مجال الاختراع كما هو محدد بواسطة عناصر الحماية المرفقة.

عناصر الحماية

1- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه ومادة

2 مزلفة من ملح غير فلزي:



(I).

2- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار المادة المزلفة من ملح غير

2 فلزي المذكورة من المجموعة التي تتألف من إسترات لحمض دهني، أحماض دهنية، كحولات

3 دهنية، زيوت، حمض فيوماريك، مركبات بولي إيثيلين جليكول (PEGs)، مركبات بولي تتر

4 فلورو إيثيلين، تلك، وخليط مما سبق.

3- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يتم اختيار المادة المزلفة من ملح غير

2 فلزي المذكورة من المجموعة التي تتألف من جليسريل بهنات، جليسريل بالميتوستيرات، جليسريل

3 مونوستيرات، جليسريل ترايبيرسات، جليسريل ترايستيرات، إستر السكروز لحمض دهني،

4 حمض بالميتيك، كحول بالميتويل، حمض ستيريك، كحول ستيريل، زيت خروع مهدرج، زيت

5 معدني، زيت نباتي مهدرج، حمض فيوماريك، PEG 4000، PEG 6000، بولي تتر فلورو

6 إيثيلين، نشأ، تلك، وخليط مما سبق.

4- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث تكون المادة المزلفة من ملح غير فلزي

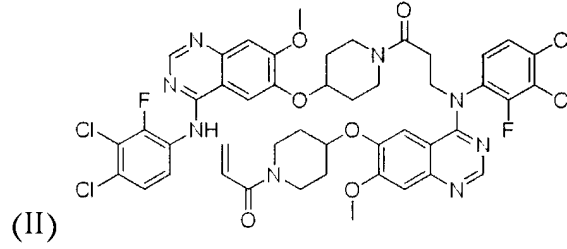
2 المذكورة عبارة عن إستر السكروز لحمض دهني أو زيت نباتي مهدرج.

5- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، يتم تضمين المركب الذي له الصيغة (I)

2 المذكور بكمية تتراوح من 0.1 مجم إلى 100 مجم لكل 1 وحدة جرعة من التركيبة.

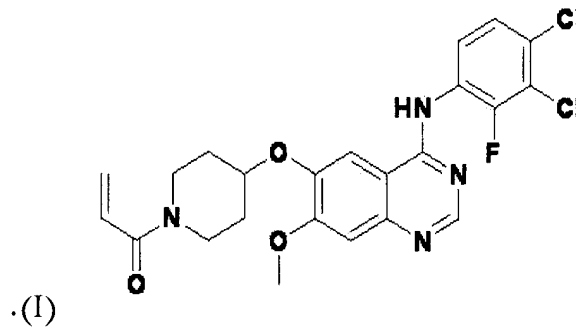
- 6- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم تضمين المادة المزلفة من ملح غير فلزي المذكورة بكمية تتراوح من 0.1 إلى 100 جزء بالوزن على أساس 1 جزء بالوزن من مركب الذي له الصيغة (I).
- 7- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل أيضاً على مادة إضافة مقبولة صيدلانياً يتم اختيارها من من المجموعة التي تتألف من مادة مخففة، مادة رابطة، مادة مفتتة، وخليط مما سبق.
- 8- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يتم تضمين المادة المخففة المذكورة بكمية تتراوح من 20% إلى 95% بالوزن على أساس الوزن الإجمالي للتركيبة.
- 9- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يتم تضمين المادة الرابطة المذكورة بكمية تتراوح من 1% إلى 10% بالوزن على أساس الوزن الإجمالي للتركيبة.
- 10- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يتم تضمين المادة المفتتة المذكورة بكمية تتراوح من 1% إلى 30% بالوزن على أساس الوزن الإجمالي للتركيبة.
- 11- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم تغليفها بركيزة تغليف يتم اختيارها من المجموعة التي تتألف من ركيزة تغليف ذات إطلاق سريع، ركيزة تغليف معوية، وركيزة تغليف ممتدة المفعول.
- 12- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 11، حيث يتم اختيار ركيزة التغليف المذكورة من المجموعة التي تتألف من هيدروكسي بروبيل سليولوز، هيدروكسيل بروبيل ميثيل سليولوز، كحول بولي فينيل، بوليمر مشترك مُطعم بكحول بولي فينيل-بولي إيثيلين جليكول، بوليمر حمض (ميث) أكريليك مشترك، حمض فثاليك هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز، حمض فثاليك سليولوز أسيتات، سليولوز أسيتات، إيثيل سليولوز، بولي فينيل أسيتات، وخليط مما سبق.

- 13- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل على مركب له الصيغة (II) أقل من 0.5% بالوزن يتم الحفاظ عليه في ظل ظروف قصوى في وعاء HDPE مانع لتسرب الهواء عند 60 درجة مئوية لمدة 4 أسابيع، أو يتم الحفاظ عليه في ظل ظروف مُعجلة في وعاء HDPE مانع لتسرب الهواء عند 40 درجة مئوية ورطوبة نسبية تبلغ 75% لمدة 6 أشهر:



- 14- طريقة لتحضير صيغة من التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل على خطوات:

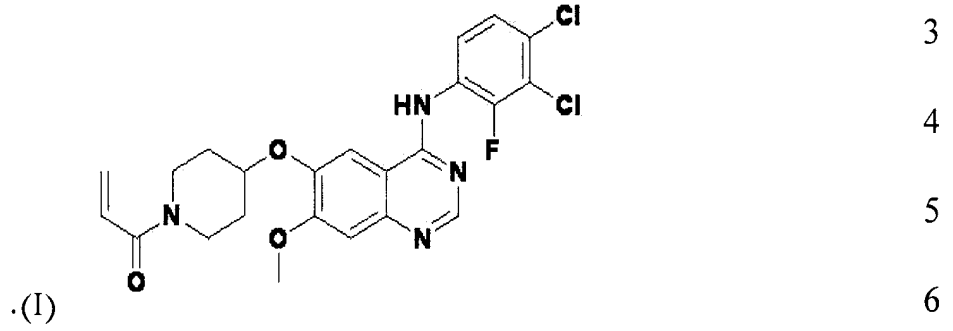
- (1) خلط مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه مع مادة إضافة مقبولة صيدلانياً، وتفتيت الخليط للحصول على حبيبات؛
- (2) خلط الحبيبات التي تم تحضيرها في الخطوة (1) مع مادة إضافة مقبولة صيدلانياً، وإضافة مادة مزلقة من ملح غير فلزي إليها للحصول على حبيبات مخلوطة؛ و
- (3) إخضاع الحبيبات المخلوطة التي تم تحضيرها في الخطوة (2) لخطوة صياغة.



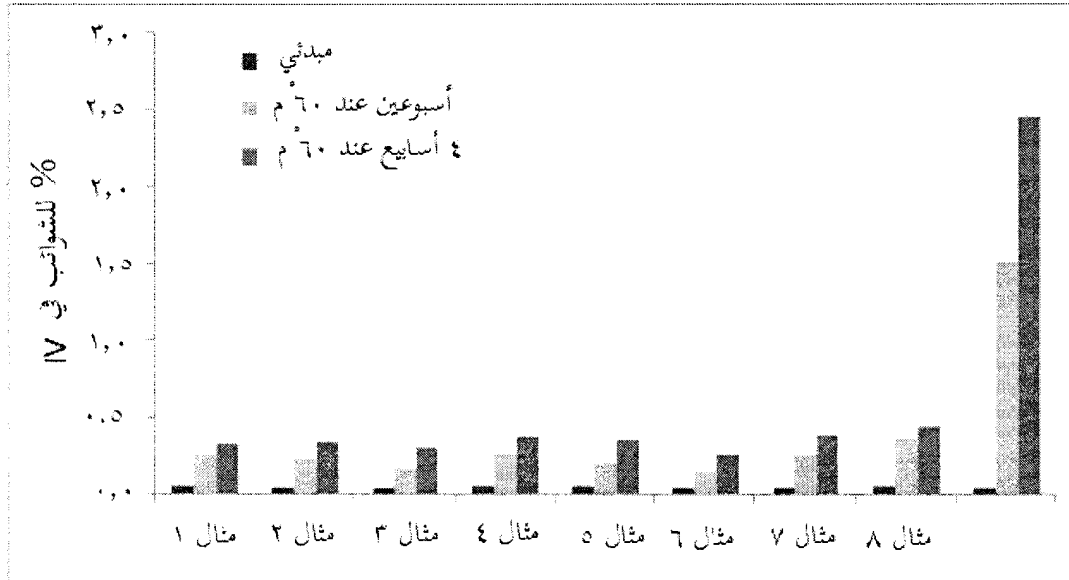
- 15- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 14، حيث تشتمل أيضاً على خطوة تغليف الصيغة التي تم تحضيرها في الخطوة (3) بركيزة تغليف يتم اختيارها من المجموعة التي تتألف من ركيزة تغليف ذات إطلاق سريع، ركيزة تغليف معوية، وركيزة تغليف ممتدة المفعول.

16- طريقة لتثبيت تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول 1

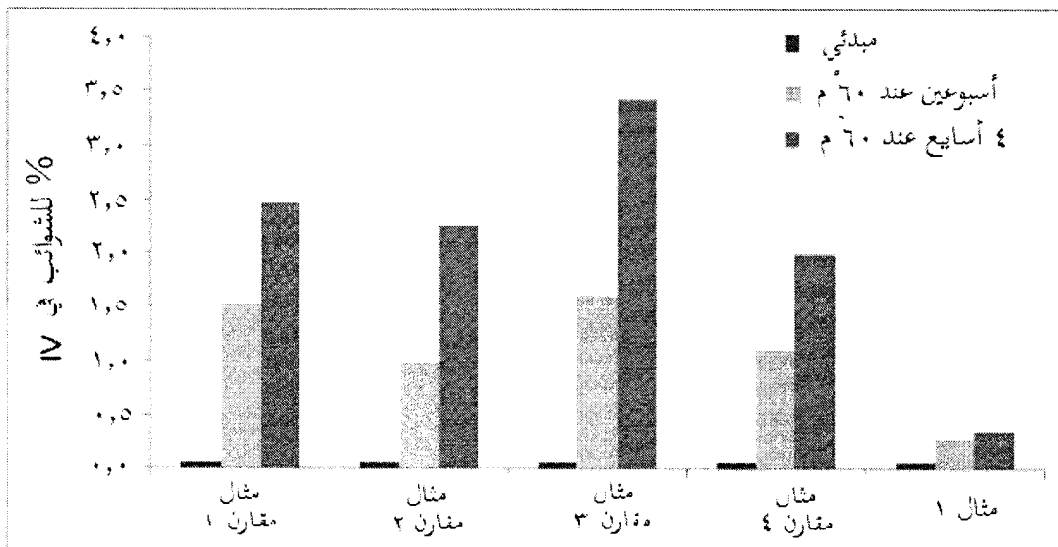
2 صيدلانياً منه، تشتمل على إضافة مادة مزلفة من ملح غير فلزي إلى التركيبة الصيدلانية: 2



شكل ١

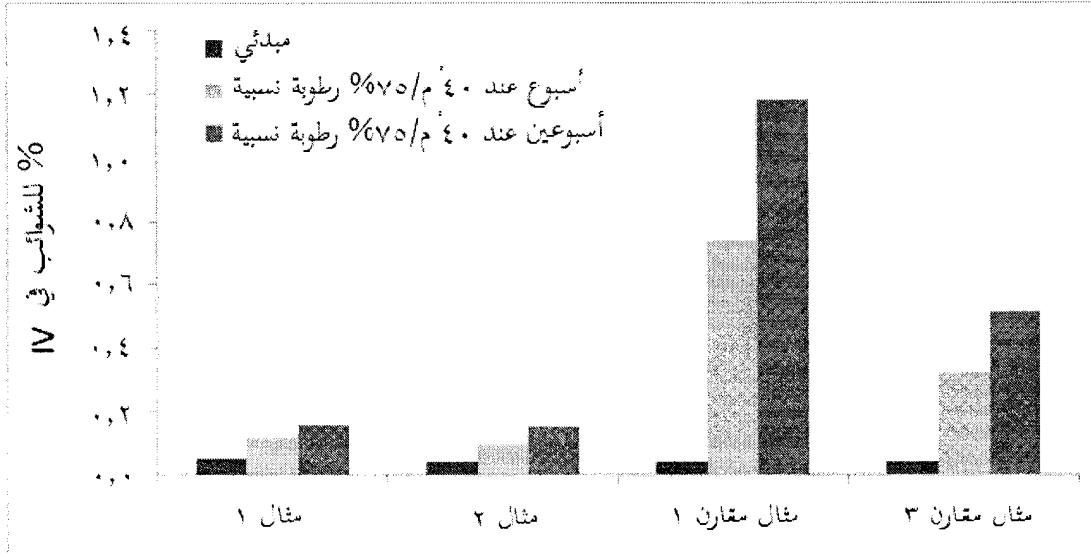


شكل ٢

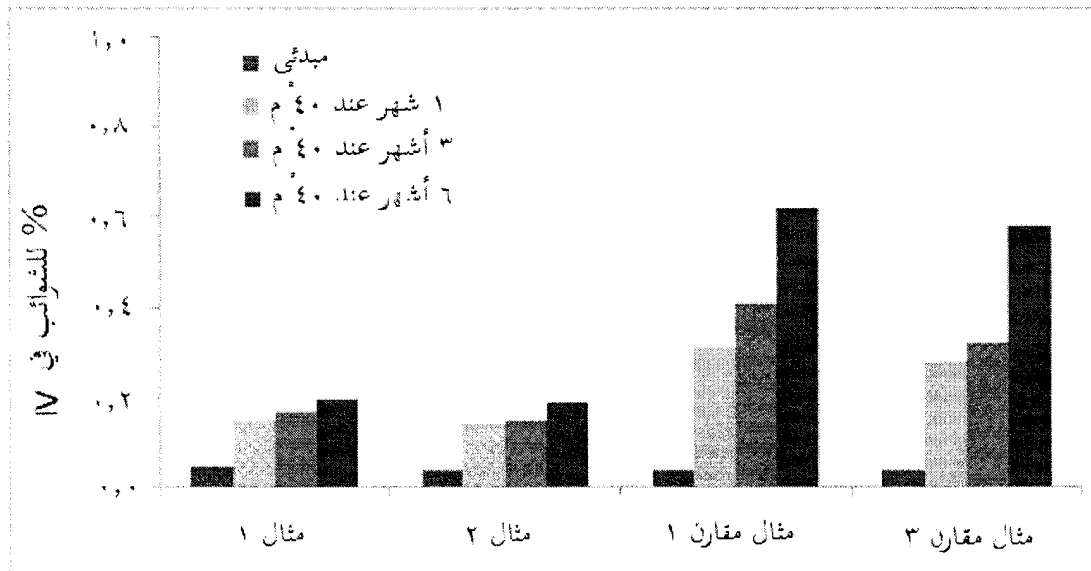


أصل		
اسم الطالب		
1	رقم اللوحة	2
عدد اللوحات		
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		

شكل ٣



شكل ٤



أصل		
اسم الطالب		
2	رقم اللوحة	2
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		