



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35943 B1

(51) Cl. internationale :
A61P 35/00; A61K 31/505

(43) Date de publication :
01.12.2014

(21) N° Dépôt :
37365

(22) Date de Dépôt :
18.09.2014

(30) Données de Priorité :
21.03.2012 DE 10 2012 204 506.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2013/055561 18.03.2013

(71) Demandeur(s) :
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STR 10 40789
MONHEIM (DE)**

(72) Inventeur(s) :
KORNACKER, Martin

(74) Mandataire :
CABINET GHARS

(54) Titre : **UTILISATION DE (RS)-S-CYCLOPROPYL-S-(4-{[4-{ [(1R, 2R)-2-HYDROXY-1-MÉTHYLPROPYL]OXY}-5-(TRIFLUORMÉTHYL) PYRIMIDIN-2-YL]AMINO}**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION DE (R)-S-CYCLOPROPYL-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-HYDROXY-1-MÉTHYLPROPYL]OXY}-5-(TRIFLUORMÉTHYL)PYRIMIDIN-2-YL]

استخدام (RS)-S-سيكلوبروبيل-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-ميثيل
بروبيل] أوكسي}-5-(تراي فلوروميثيل) بيريميدين-2-يل] أمينو} فينيل) سولفوكساميد من
أجل معالجة أورام محددة

المخلص

يتعلق الاختراع باستخدام (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-ميثيل
بروبيل] أوكسي}-5-(تراي فلوروميثيل) بيريميدين-2-يل] أمينو} فينيل) سولفوكساميد
و/أو (S)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-ميثيلبروبيل] أوكسي}-5-(تراي
فلوروميثيل) بيريميدين-2-يل] أمينو} فينيل) سولفوكساميد، لمعالجة أورام محددة.

بسم الله الرحمن الرحيم

استخدام (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-هيدروكسي-1-ميثيل بروبييل} أوكسي}-5-(تراي فلوروميثيل) بيريميدين-2-يل} أمينو} فينيل) سولفوكساميد من أجل معالجة أورام محددة

الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl] oxy}-5-(trifluoromethyl) pyrimidin-2-yl] amino} phenyl) sulphoximide، تحديداً (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{{4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide لمعالجة أورام محددة. 5

الخلفية التقنية

كينازات المعتمدة على cyclin (cyclin-dependent kinases) (CDKs) هي عائلة إنزيم التي تلعب دوراً هاماً في تنظيم دورة الخلية ولذلك تمثل هدفاً مثيراً للاهتمام على وجه الخصوص من أجل تصميم الجزيئات التثبيطية الصغيرة. يمكن استخدام مثبطات انتقائية CDKs من أجل علاج السرطان أو اضطرابات أخرى يسببها انقسام الخلية الفاسد. 10

تم بالفعل وصف pyrimidines ومماثلاتها كمركبات نشطة، على سبيل المثال 2-anilinopyrimidines كمبيدات للفطريات (براءة الاختراع الألمانية 4029650) أو مشتقات pyrimidine مستبدلة من أجل معالجة الاضطرابات العصبية أو اضطرابات التنكس العصبي (الطلب الدولي رقم: 99/19305). يتم وصف مشتقات pyrimidine الأكثر تنوعاً كمثبطات CDK، على سبيل المثال pyrimidines مستبدلة مع 2-amino-4 (الطلب الدولي رقم: 01/14375)، purines (الطلب الدولي رقم: 99/02162)، 5-cyanopyrimidines (الطلب الدولي رقم: 02/04429)، anilinopyrimidines (الطلب الدولي رقم: 00/12486) و 2-hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-pyrimidines (الطلب الدولي رقم: 00/39101). 15

يكشف الطلب الدولي رقم: 02/096888 والطلب الدولي رقم: 03/076437 تحديداً عن مشتقات pyrimidine لها نشاط تثبيطي CDK. 20

إن أمثلة على مركبات sulphoximine نشطة هي triazoles مُعدلة مع sulphonimidoyl كمبيدات للفطريات

(H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181)

5 أو arylalkylsulphoximines كمبيدات للأعشاب ومبيدات للآفات

(Shell International Research, Ger. P. 2 129 678).

يكشف الطلب الدولي رقم: 2005/037800 عن مشتقات anilinopyrimidine مستبدلة مع sulphoximine معن عنها كمثبطات كينازات معتمدة على cyclin. تتوافر أمثلة على بناءات التي تكون، في الموضع 5 من pyrimidine، إما غير مستبدلة أو مستبدلة مع هالوجين، تحديدا bromine. لا يكون لأي من البناءات الخاصة المعن عنها بديل 5-trifluoromethyl.

10 يتم وصف مثبطات CDK الشاملة الجديدة والعمليات من أجل تحضيرها في الطلب الأوروبي PCT رقم: PCT /2009/007247، يشار إلى الكشف الخاص بها عن طريق الطلب الحالي والذي يندمج في الطلب الحالي بهذا المرجع. يكون (1R, 2R)- $4-[[4-((1R, 2R)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]oxy)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino\}phenyl)-S-methylsulphoximide$ هو مركب تمثيلي 1.

15 يتعلق الطلب الأوروبي رقم: PCT /2011/054733 باستخدام مجموعة مثبطات CDK الشاملة من أجل اضطرابات ورمية مختلفة. يكون (1R, 2R)- $4-[[4-((1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino\}phenyl)sulphoximide$ هو مركب تمثيلي 1.

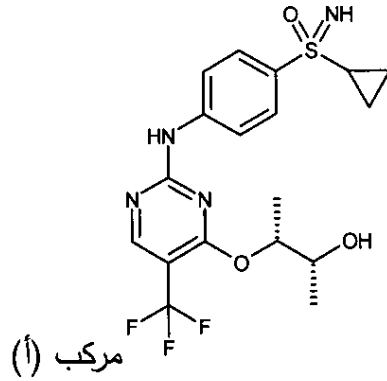
20 تتعلق براءة الاختراع الألمانية رقم: 102010014427 باتحاد من المجموعة المذكورة أعلاه من مثبطات CDK الشاملة مع العلاجات الورمية الأخرى من أجل اضطرابات ورمية مختلفة. يكون (1R, 2R)- $4-[[4-((1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino\}phenyl)sulphoximide$ هو مركب تمثيلي 1.

الكشف عن الاختراع

25 بناء على الفن السابق، يكون غرض الاختراع الحالي هو توفير مركبات من أجل مرضى يعانون من سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية

في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، تثبتت هذه المركبات على الأقل اضطراب الورم، بدون أي آثار جانبية تؤدي إلى وقف العلاج. يمكن توقع هذا فقط على نطاق محدود.

وجد الآن أن المركب (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulphoximide (مركب أ)، تحديداً (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulphoximide (مركب أ)، في الأنواع المحددة من الورم، يؤدي بالفعل إلى التوقف عن نمو، حيث تظهر الآثار الجانبية على نطاق يمكن معالجته بسهولة.



10

يكون (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulphoximide (مركب أ) هو مشتق anilino pyrimidine مستبدل مع sulphoximine منتقى يمكن فصله إلى اثنين من الأيزومرات الفراغية (stereoisomers)، تحديداً:

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulphoximide (مركب أ) و (S)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino} phenyl)sulphoximide (مركب ب).

يفضل المركب أ ويخضع، حسب BAY1000394، إلى تجارب سريرية. عند الإشارة إلى المركب (أ) هنا أدناه، يفهم أنه يعني كل من الأيزومرات الفراغية (أ) و (ب) النقية وأي خليط من المركبين. يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية. علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، 15 حيث يوجد 3 أيام للمعالجة و 4 أيام بدون معالجة. علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا 20

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، 25 حيث أنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا جرعة من 0.5 مجم إلى 20 مجم، يفضل من 1 إلى 15 مجم يوميا.

في حالة علاج اتحاد مع مواد أخرى مضادة لفرط الانقسامية، مثبطة للخلايا أو سامة للخلايا، قد يكون من الضروري تقليل الجرعة.

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل تحضير دواء لمعالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.

10

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل تحضير دواء لمعالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، حيث يوجد 3 أيام للمعالجة و 4 أيام بدون معالجة.

20

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي استخدام

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل تحضير دواء لمعالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية،

حيث أنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا جرعة من 0.5 مجم إلى 20 مجم، يفضل من 1 إلى 15 مجم يوميا.

في حالة علاج اتحاد مع مواد أخرى مضادة لفرط الانقسامية، مثبطة للخلايا أو سامة للخلايا، قد يكون من الضروري تقليل الجرعة.

5 علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، حيث يوجد 3 أيام للمعالجة و4 أيام بدون معالجة.

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

25 تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، حيث أنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا جرعة من 0.5 مجم إلى 20 مجم، يفضل من 1 إلى 15 مجم يوميا.

5 في حالة علاج اتحاد مع مواد أخرى مضادة لفرط الانقسامية، مثبطة للخلايا أو سامة للخلايا، قد يكون من الضروري تقليل الجرعة.

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي أدوية ومستحضرات دوائية تشمل

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

10 تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.

15 علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي أدوية ومستحضرات دوائية تشمل

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية، حيث يوجد 3 أيام للمعالجة و4 أيام بدون معالجة.

علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي أدوية ومستحضرات دوائية تشمل

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

تحديدا

- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية،
 5 حيث أنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا جرعة من 0.5 مجم إلى 20 مجم، يفضل من 1 إلى 15 مجم يوميا.
- في حالة علاج اتحاد مع مواد أخرى مضادة لفرط الانقسامية، مثبطة للخلايا أو سامة للخلايا، قد يكون من الضروري تقليل الجرعة.
 في كل من العلاج الفردي وعلاج الاتحاد، يفضل 3 أيام للمعالجة و 4 أيام بدون معالجة.
 10 مع ذلك، يتكيف بروتوكول المعالجة، عند الرغبة، مع حالة المرض الفردي للمريض و/أو في علاج الاتحاد مع المادة أو المواد المستخدمة في علاج الاتحاد.
 علاوة على ذلك يوفر الطلب الحالي اتحادات من
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
 15 تحديدا
- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
 مع مركب نشط إضافي واحد على الأقل من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
 20 يشمل الاختراع الحالي أيضا استخدام الأملاح المقبولة فسيولوجيا (physiologically acceptable salts) من المركب (أ).
 تتضمن الأملاح المقبولة فسيولوجيا من المركب (أ) أملاح إضافة حمض من الأحماض المعدنية، carboxylic acids و sulfonic acids، على سبيل المثال أملاح من
 25 ،phosphoric acid ،sulphuric acid ،hydrobromic acid ،hydrochloric acid ،toluenesulphonic acid ،ethanesulphonic acid ،methanesulphonic acid ،trifluoroacetic ،acetic acid ،naphthalenedisulphonic acid ،benzenesulphonic acid

fumaric acid، citric acid، malic acid، tartaric acid، lactic acid، propionic acid، acid
benzoic acid و maleic acid، acid.

تتضمن أيضا الأملاح المقبولة فسيولوجيا من المركب (أ) أملاح من القواعد الشائعة، مثلا،
على سبيل المثال والتفضيل، أملاح فلزية قلووية (مثلا أملاح الصوديوم وأملاح البوتاسيوم)،
أملاح فلزية أرضية قلووية (مثلا أملاح الكالسيوم وأملاح المغنسيوم) وأملاح الأمونيوم المشتقة
من ammonia أو أمينات عضوية لها 1 إلى 16 ذرة كربون مثل، على سبيل المثال والتفضيل،
ethylamine، diethylamine، triethylamine، ethyldiisopropylamine،
monoethanolamine، diethanolamine، triethanolamine، dicyclohexylamine،
procaine، dimethylaminoethanol، arginine، N-methylmorpholine، dibenzylamine،
lysine، ethylenediamine و N-methylpiperidine. 10

يوفر الاختراع الحالي إضافيا أدوية تشمل المركب (أ) ومركب نشط إضافي واحد على
الأقل أو أكثر من أجل معالجة و/أو الوقاية من سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري
المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
يمكن أن يعمل المركب (أ) طبقا للاختراع نظاميا و/أو موضعيا. لهذا الغرض، يمكن
إعطاء المركب (أ) بطريقة مناسبة، على سبيل المثال، معويا، عن غير الطريق المعوي، داخل
الرئة، داخل الأنف، تحت اللسان، داخل اللسان، شديقا، داخل المستقيم، داخل الجلد، عبر
الجلد، داخل الملتحمة، داخل الأذن، أو كزرعة أو دعامة.

من أجل طرق الإعطاء هذه، يمكن إعطاء المركب (أ) في أشكال إعطاء مناسبة.
تكون أشكال الإعطاء المناسبة من أجل الإعطاء المعوي هي التي تعمل طبقا للفن السابق
وتوصل المركبات طبقا للاختراع بسرعة و/أو بطريقة معدلة، والتي تحتوي على المركبات طبقا
للاختراع في شكل بلورة و/أو غير متبلور و/أو مذاب، مثلا أقراص (أقراص غير مغلفة أو
مغلفة، على سبيل المثال بأغلفة مقاومة للعصارة المعدية أو الأغلفة غير القابلة للذوبان أو
المذابة مع تأخير أو التحكم في إطلاق المركب طبقا للاختراع)، أغشية/ مواد مجفدة، كبسولات
(على سبيل المثال كبسولات جيلاتين صلبة أو رخوة)، أقراص مغلفة، حبيبات، حبات،
مساحيق، مستحلبات، معلقات، أيروسولات أو محاليل. 25

وجد أن المحاليل المشتملة على أو المتكونة من مساعدات للانحلال، منشطات السطح
و/أو مادة منكهة واحدة أو أكثر مفيدة من أجل المركب (أ).

- تكون مساعدات الانحلال المناسبة هي macrogols، تحديداً macrogol 400.
- تكون منشطات السطح المناسبة هي polysorbates، تحديداً polysorbate 20.
- تكون المواد المنكهة المناسبة أساسياً هي زيوت، تحديداً menthol.
- 5 قد يكون التركيز الدوائي من 0.1 مجم/ملييلتر إلى 10 مجم/ملييلتر، يفضل من 0.2 مجم/ملييلتر إلى 8 مجم/ملييلتر، يفضل تحديداً من 0.3 مجم/ملييلتر إلى 6 مجم/ملييلتر والأكثر تفصيلاً من 0.4 مجم/ملييلتر إلى 4 مجم/ملييلتر.
- تكون الأمثلة المحددة هي التركيزات 0.2 مجم/ملييلتر و 4.8 مجم/ملييلتر.
- وجد أيضاً أن الأقراص المشتملة على أو المتكونة من حشوات، مواد تشبثية و/أو مادة إضافة واحدة أو أكثر من أجل الكبس مفيدة للمركب (أ).
- 10 تكون الحشوات المناسبة هي polyols مثلا mannitol، تحديداً في شكل محبب، أو أيضاً مشتقات cellulose مثل cellulose بلوري دقيق.
- تكون مواد الإضافة المناسبة للكبس هي stearates، تحديداً magnesium stearate.
- تكون مواد التشبث المناسبة هي مشتقات cellulose، تحديداً croscarmellose.
- 15 قد يكون التركيز الدوائي من 0.1 مجم/القرص إلى 10 مجم/القرص، يفضل من 0.3 مجم/القرص إلى 8 مجم/القرص، يفضل تحديداً من 0.4 مجم/القرص إلى 6 مجم/القرص والأكثر تفضيلاً من 0.5 مجم/القرص إلى 5 مجم/القرص.
- يكون المثال المحدد هو التركيز 5 مجم/القرص.
- قبل ومن أجل الصياغة في شكل دواء، يفضل وجود المركب (أ) في شكل ممكن.
- 20 إن الإعطاء عن غير الطريق المعوي يمكنه أن يتجاوز خطوة امتصاص (مثلاً، داخل الوريد، داخل الشريان، داخل القلب، داخل العمود الفقري أو داخل النخاع) أو يمكن أن يتضمن امتصاص (مثلاً داخل العضل، تحت الجلد، داخل الجلد، عبر الجلد أو داخل الغشاء البريتوني). تتضمن أشكال الإعطاء المناسبة للإعطاء عن غير الطريق المعوي مستحضرات الحقن والتشريب في شكل محاليل، معلقات، مستحلبات، أشكال مجفدة أو مساحيق معقمة.
- 25 بالنسبة لطرق الإعطاء الأخرى، تكون الأمثلة المناسبة هي أدوية استنشاق (متضمنة مستنشقات مساحيق، رذاذات للاستنشاق، بخاخات)، نقاط للأنف، محاليل أو رشاشات، أقراص للإعطاء عبر اللسان، تحت اللسان أو شدياً، أغشية/رقائق أو كبسولات تحاميل، مستحضرات للأذن أو العين، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسولات، خلطات مختلطة)، معلقات محبة

للدهن، مراهم، كريمات، أنظمة علاجية عبر الجلد (مثلا، رقعات)، لبن، معاجين، رغوات، مساحيق للرش، ازدراعات أو دعامات.

يمكن تحويل المركب (أ) إلى أشكال الإعطاء المذكورة.

5 يمكن أن يتحقق هذا بطريقة معروفة بذاتها، عن طريق الخلط مع مواد مسوغة خاملة غير سامة مناسبة دوائيا. تتضمن هذه المواد المسوغة ضمن غيرها مواد حاملة (على سبيل المثال cellulose بلوري دقيق، mannitol، lactose)، مذيبات (مثلا polyethylene glycols سائلة)، مستحلبات وعوامل تشتيت أو ترطيب (على سبيل المثال sodium dodecylsulphate)، بوليولات (على سبيل المثال polyoxysorbitan oleate)، مواد رابطة (على سبيل المثال polyvinylpyrrolidone)، بوليمرات تخليقية وطبيعية (على سبيل المثال ألومين)، مثبتات (مثلا مضادات أكسدة، على سبيل المثال ascorbic acid)، مواد تلوين (مثلا أصباغ غير عضوية، مثلا أكسيدات الحديد) ومواد تعديل النكهة و/أو الرائحة.

يوفر الاختراع الحالي إضافيا أدوية تشمل المركب (أ)، نموذجا معا مع مادة مساعدة خاملة، غير سامة، مناسبة دوائيا واحدة أو أكثر، ومن أجل استخدامها للأغراض المذكورة مسبقا.

15 تجرى صياغة المركب (أ) إلى مستحضرات دوائية بطريقة معروفة بذاتها عن طريق تحويل المركب (المركبات) النشط إلى شكل الإعطاء المطلوب باستخدام مواد مساعدة شائعة في الفن من المستحضر الدوائي.

هنا، تكون المواد المساعدة المناسبة، على سبيل المثال، هي مواد حاملة، حشوات، مواد تشتيت، مواد رابطة، مرطبات، مزلاقات، مواد امتصاص ومواد امتزاز، مخففات، مذيبات، مذيبات مشتركة، مستحلبات، مواد مساعدة للانحلال، مصحات النكهة، مواد تلوين، مواد حافظة، مثبتات، عوامل ترطيب، أملاح من أجل تغيير الضغط الأسموزي أو مثبت للأس الهيدروجيني.

يجب الإشارة إلى

Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed.

Mac Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

قد توجد المستحضرات الدوائية

في شكل صلب، على سبيل المثال كأقراص، أقراص مغلفة، حبات، تحميلات، كبسولات، أنظمة عبر الجلد أو

في شكل شبه صلب، على سبيل المثال، كمرام، كريمات، هلامات، تحميلات، مستحلبات أو

5 في شكل سائل، على سبيل المثال كمحاليل، صبغات بالماء، معلقات أو مستحلبات. يمكن أن تكون المواد المساعدة لغرض الاختراع، على سبيل المثال، هي أملاح، saccharides (monosaccharides، disaccharides، trisaccharides، oligosaccharides و/أو polysaccharides)، بروتينات، أحماض أمينية، ببتيدات، دهون، شموع، زيوت، هيدروكربونات ومشتقات منها، حيث قد تكون المواد المساعدة من أصل طبيعي أو يمكن الحصول عليها بصورة تخليقية أو عن طريق التخليق الجزئي. 10

يكون من المناسب من أجل الإعطاء المعوي أو عن طريق الفم تحديدا الأقراص، الأقراص المغلفة، الكبسولات، الحبات، المساحيق، الحبيبات، أقراص المص، معلقات، مستحلبات أو محاليل.

يكون من المناسب من أجل الإعطاء عن غير الطريق المعوي تحديدا المعلقات، المستحلبات وعلى وجه الخصوص المحاليل. 15

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام المركب (أ)، تحديدا المركب (أ)، من أجل علاج سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.

الجرعة وبرتوكول المعالجة:

20 يمكن ويجب أن تختلف الجرعة وبرتوكول المعالجة اعتمادا على اعتمادا على نوع الكارسينوما وهدف المعالجة.

عموما، تكون الجرعة اليومية من 0.5 مجم إلى 20 مجم ويمكن تقسيمها إلى العديد من وحدات الجرعة المتماثلة أو المختلفة، يفضل 2.

يفضل أن تكون الجرعة اليومية من 1 مجم إلى 15 مجم ويمكن تقسيمها إلى العديد من وحدات الجرعة المتماثلة أو المختلفة، يفضل 2. 25

يطبق هذا على العلاج الفردي بالإضافة إلى علاج الاتحاد مع مواد أخرى مضادة لفرط الانقسامية، مثبتة للخلايا أو سامة للخلايا، حيث إنه في حالة علاج الاتحاد قد يكون من الضروري تقليل الجرعة.

قد تجرى المعالجة خلال 2 إلى 60 يوم، حيث يفضل أن يلي المعالجة 2 إلى 30 يوم من عدم المعالجة. 5

تكون بروتوكولات المعالجة الناجحة هي 28 يوم من المعالجة يليها 14 يوم من عدم المعالجة، وتحديدًا 3 أيام من المعالجة يليها 4 أيام من عدم المعالجة. تكون المعالجة ناجحة إذا كان هناك توقف عن نمو المرض على الأقل وتظهر الآثار الجانبية إلى مدى يمكن معالجته بسهولة، لكن يكون مقبولًا بسهولة على الأقل.

يمكن أن يتحقق توقف نمو المرض في مرضى ورم الغشاء الظهاري المتوسط باستخدام جرعة يومية من 2.4 مجم، 9.6 مجم و19.2 مجم التي تُقسم إلى وحدتي جرعة متماثلتين. هنا، توجد 3 أيام من المعالجة و4 أيام من عدم المعالجة. 10

يمكن أن يتحقق توقف نمو المرض في مرضى سرطان الغدة الدرقية باستخدام جرعة يومية من 0.6 مجم التي تُقسم إلى وحدتي جرعة متماثلتين. هنا، يوجد 28 يوم من المعالجة و14 يوم من عدم المعالجة. 15

يمكن أن يتحقق توقف نمو المرض في مرضى سرطان الغدة الدرقية باستخدام جرعة يومية من 15 مجم التي تُقسم إلى وحدتي جرعة (5 مجم صباحًا، 10 مجم مساءً). هنا، يوجد 3 أيام من المعالجة و4 أيام من عدم المعالجة.

يمكن أن يتحقق توقف نمو المرض في مرضى يعانون من كارسينوما خلية صدفية في المريء باستخدام جرعة يومية من 1 مجم التي تُقسم إلى وحدتي جرعة متماثلتين. هنا، يوجد 28 يوم من المعالجة و14 يوم من عدم المعالجة. 20

يمكن أن يتحقق توقف نمو المرض في مرضى يعانون من كارسينوما خلية صدفية بالخلايا القنوية الصفراوية باستخدام جرعة يومية من 10 مجم التي تُقسم إلى وحدتي جرعة متماثلتين. هنا، يوجد 3 أيام من المعالجة و4 أيام من عدم المعالجة.

قد يستخدم المركب (أ) بمفرده أو، حسب الرغبة، في اتحاد مع مادة نشطة فارماكولوجيا أخرى واحدة أو أكثر، بشرط أن لا يؤدي هذا الاتحاد إلى آثار جانبية غير مرغوبة أو غير مقبولة. طبقًا لذلك، يوفر الاختراع الحالي إضافيًا أدوية تشمل واحد على الأقل من المركبات 25

طبقا للاختراع ومركب نشط إضافي واحد أو أكثر، تحديدا من أجل معالجة و/أو منع الاضطرابات المذكورة أعلاه.

على سبيل المثال، يمكن أن يتحد المركب (أ) مع مواد معروفة مضادة لفرط الانقسامية، مثبطة للخلايا أو سامة للخلايا من أجل معالجة اضطرابات سرطانية. يتحدد على وجه الخصوص اتحاد المركبات طبقا للاختراع مع مواد أخرى شائعة من أجل علاج سرطان أو أيضا مع علاج إشعاعي.

كأمثلة على المركبات النشطة المناسبة للاتحادات، قد تذكر:

،alitreinoin ،alfaferone ،alendronic acid ،aldesleukin ،afinitor ،Abraxane ،amifostine ،aminoglutethimide ،altretamine ،aloxi ،aloprim ،allopurinol ،arsenic trioxide ،arglabin ،aranesp ،anzmet ،anastrozole ،amsacrine ،amrubicin 10 ،bestatin ،tice-BCG أو BCG ،azathioprine ،5-azacytidine ،aromasin ،bleomycin ،bexarotene ،betamethasone sodium phosphate ،betamethasone acetate ،capecitabine ،campath ،calcitonin ،busulfan ،bortezomib ،broxuridine ،sulphate ،cisplatin ،chlorambucil ،cerubidin ،celmoleukin ،cefesone ،casodex ،carboplatin ،dacarbazine ،cytarabine ،cyclophosphamide ،clodronic acid ،cladribin 15 ،delestrogen ،decadron phosphate ،decadron ،daunoxome ،dactinomycin ،diethylstilbestrol ،dexrazoxane ،deslorelin ،depomedrol ،denileukin ،diftitox ،eligard ،DW-166HC ،dronabinol ،doxorubicin ،doxifluridine ،docetaxel ،diflucan ،ergamisol ،eptaplatin ،epogen ،epoetin-alfa ،epirubicin ،emend ،ellence ،elitek ،ethyol ،ethinylestradiol ،estramustine sodium phosphate ،estradiol ،estrace 20 ،finasteride ،filgrastim ،farstone ،fadrozole ،etoposide ،etopophos ،etidronic acid ،5-fluorodeoxyuridine ،fludarabin ،fluconazole ،floxuridine ،fligrastim ،formestane ،flutamide ،fluoxymesterone ،5-fluorouracil (5-FU) ،monophosphate ،gemtuzumab ،gemcitabine ،gammagard ،fulvestrant ،fotemustine ،fosteabine ،hycamtin ،histrelin ،granisetron hydrochloride ،goserelin ،gliadel ،gleevec 25 ،ibritumomab tiuxetan ،hydroxyurea ،erythro-hydroxynonyladenine ،hydrocortone ،interferon-alpha-2α ،interferon-alpha-2 ،interferon-alpha ،ifosfamide ،idarubicin

†interferon-beta †interferon-alpha-n3 †interferon-alpha-n1 †interferon-alpha-2β
 †lapatinib †kytril †irinotecan †iressa †intron A †interleukin-2 †interferon-gamma-1α
 †leuprolide acetate †leuprolide †leucovorin †letrozole †lentinan sulphate
 †lomustine †levoxyl †levothroid †levofolic acid calcium ملح †levamisole
 medroxyprogesterone †mecobalamin †mechlorethamine †marinol †lonidamine 5
 †mesna †6-mercaptopurine †menest †melphalan †megestrol acetate †acetate
 †mitotane †mitomycin C †minocycline †miltefosine †metvix †methotrexate
 †neupogen †neumega †neulasta †nedaplatin †myocet †modrenal †mitoxantrone
 ondansetron †octreotide †OCT-43 †NSC-631570 †nolvadex †nilutamide
 †pegaspargase †pediapred †paclitaxel †oxaliplatin †orapred †hydrochloride 10
 †pirarubicin †pilocarpine hydrochloride †picibanil †pentostatin †pegasys
 †prednisone †prednisolone †prednimustine †porfimer sodium †plicamycin
 rhenium-186 †rebif †RDEA119 †raltitrexed †procrit †procarbazine †premarin
 †sargramostim †sandostatin †salagen †romurtide †roferon-A †rituximab †etidronate
 strontium-89 †streptozocin †solu-medrol †sobuzoxane †sizofiran †semustine 15
 †taxoter †tastolactone †tasonermin †tamsulosin †tamoxifen †synthroid †chloride
 †testred †testosterone propionate †teniposide †temozolomide †teceleukin
 †toremifen †topotecan †tiludronic acid †thyrotropin †thiotepa †thioguanine
 †trimethylmelamine †trexall †tretinoin †teosulfan †tastuzumab †tositumomab
 †valrubicin †uridine †UFT †triptorelin pamoate †triptorelin acetate †trimetrexate 20
 †zinecard †virulizin †vinorelbine †vindesine †vincristine †vinblastine †vesnarinone
 †affinitak †actimmune †acolbifen †zofran; ABI-007 †zinostatin-stimalamer
 BAY 43-9006 †atrasentan †atamestane †asoprisnil †arzoifen †aminopterin
 †crisnatol †cetuximab †celebrex †CDC-501 †CCI-779 †avastin †(sorafenib)
 †dutasteride †dSLIM †doxorubicin-MTC †DN-101 †decitabine †cyproterone acetate 25
 †histamine dihydrochloride †fenretinide †exatecan †eflornithine †edotecarin
 †ibandronic acid †holmium-166 DOTMP †histrelin ازدرع هلام مائي

،L-651582 ،keyhole limpet hemocyanine ،ixabepilone ،intron-PEG ،gamma
 ،MS-209 ،minodronate ،miproxifen ،lonafarnib ،libra ،lasofoxifen ،lanreotide
 ،nolatrexed ،neovastat ،nemorubicin ،nafarelin ،MX-6 ،liposomal MTP-PE
 ،pamidronate disodium ،paclitaxel polyglutamate ،osidem ،onko-TCS ،oblimersen
 ،13-cis-retic acid ،ranpirnas ،raloxifen ،R-1549 ،quazepam ،QS-21 ،PN-401 5
 ،thymosin-alpha-1 ،taxoprexin ،tarceva ،T-138067 ،seocalcitol ،satraplatin
 ،transMID-107R ،toremifen ،TLK-286 ،tirapazamine ،tipifarnib ،tiazofurin
 zoledronic acid ،Z-100 ،vinflunin ،verteporfin ،vatalanib ،vapreotide ،valspodar
 واتحادات منها.

10 وسائل تنفيذ الاختراع

في تجسيد مفضل، يمكن اتحاد المركب (أ) مع عوامل مضادة لفرط الانقسامية، التي، على
 سبيل المثال- بدون هذه القائمة- يمكن أن تكون حاسمة:

،5-azacytidine ،azathioprine ،L-asparaginase ،aminoglutethimide ،Abraxane
 ،colaspase ،cisplatin ،chlorambucil ،carmustine ،carboplatin ،busulfan ،bleomycin
 ،daunorubicin ،dactinomycin ،dacarbazine ،cytarabine ،cyclophosphamide 15
 doxorubicin ،docetaxel ،2',2'-difluorodeoxycytidine ،diethylstilbestrol
 ،erythro-hydroxynonyladenine ،epothilone ،epirubicin ،(adriamycin) ومشتقاته،
 ،5-fluorodeoxyuridine ،fludarabin phosphate ،etoposide ،ethinylestradiol
 ،flutamide ،fluoxymerone ،5-fluorouracil ،5-fluorodeoxyuridine monophosphate
 ،idarubicin ،hydroxyprogesterone caproate ،hydroxyurea ،hexamethylmelamine 20
 ،mechlorethamine ،lomustine ،leucovorin ،irinotecan ،interferon ،ifosfamide
 ،6-mercaptopurine ،melfhalan ،megestrol acetate ،medroxyprogesterone acetate
 ،paclitaxel ،mitoxantrone ،mitotane ،mitomycin C ،methotrexate ،mesna
 ،prednisolone ،plicamycin ،N-phosphonoacetyl L-aspartate (PALA) ،pentostatin
 ،tamoxifen ،streptozocin ،semustine ،raloxifen ،procarbazine ،prednisone 25
 ،topotecan ،thiotepa ،thioguanine ،testosterone propionate ،teniposide
 .vinorelbine و vindesine ،vincristine ،vinblastine ،uridine ،trimethylmelamine

بطريقة واعدة للغاية، يمكن أن يتحد أيضا المركب (أ) مع علاجات بيولوجية مثل الأجسام المضادة (على سبيل المثال Avastin، Rituxan، Erbitux، Herceptin، cetuximab) وبيروتينات تخليقية.

5 يمكن أيضا تحقيق الآثار الإيجابية باستخدام المركب (أ) بالاتحاد مع علاجات أخرى موجهة ضد تكوين الأوعية الدموية، على سبيل المثال، مع Avastin، axitinib، regorafenib، Recentin، sorafenib أو sunitinib. تكون الاتحادات مع مثبطات proteasome ومن mTOR ومضادات الهرمونات ومثبطات إنزيم أيضا steroida مناسبة تحديدا بسبب نمط الآثار الجانبية المفضل الخاص بها.

10 عموما، يمكن متابعة الأهداف التالية مع اتحاد المركب (أ) مع عوامل نشطة أخرى بصورة مثبتة للخلية أو سامة للخلية:

- فعالية مُحسنة في تبطيء نمو الورم، تقليل حجمه أو حتى في إزالته نهائيا، مقارنة مع المعالجة مع المركب النشط الفردي؛
 - إمكانية استخدام العلاجات الكيميائية بجرعات أقل منها في حالة العلاج الفردي؛
 - إمكانية العلاج الأكثر تحمل مع آثار جانبية أقل مقارنة مع الإعطاء الفردي؛
 - إمكانية معالجة نطاق أكبر من الأورام؛
 - تحقيق معدل استجابة أعلى للعلاج؛
 - زمن بقاء على قيد الحياة أطول لمريض مقارنة مع العلاج القياسي الحالي.
- إضافة لذلك، يمكن أيضا استخدام المركبات طبقا للاختراع بالارتباط مع العلاج الإشعاعي و/أو التدخل الجراحي.

20 تحضير المركبات طبقا للاختراع

يتم وصف تحضير المركبات طبقا للاختراع على نطاق واسع في الطلب الأوروبي رقم: PCT /2009/007247، حيث يشار إلى الكشف الخاص به عن طريق الطلب الحالي والذي يندمج في الطلب الحالي عن طريق هذا المرجع.

25 يكشف الطلب الأوروبي رقم: PCT /2011/066295، حيث يشار بالمثل إلى الكشف الخاص به عن طريق الطلب الحالي والذي يندمج في الطلب الحالي عن طريق هذا المرجع، عن مستحضر يتم تطويره إضافيا.

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

مثال 1:

التجربة السريرية في مرضى لديهم أورام الغشاء الظهاري المتوسط

المرضى:

5 المريض 1010، السن: 66 عام، ذكر، ورم ظهاري متوسط بالغشاء الظهاري، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع Alimta و cisplatin و gemcitabine،
dekabine، doxorubicin

المريض 1016، السن: 55 عام، أنثى، ورم ظهاري متوسط بالغشاء الظهاري، مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع Alimta و cisplatin و Alimta و carboplatin و Avastin و Avastin و gemcitabine،

10 المريض 1023، السن: 69 عام، ذكر، ورم ظهاري متوسط بغشاء الجنب، مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع cisplatin و Alimta

المريض 1024، السن: 50 عام، ذكر، ورم ظهاري متوسط بغشاء الجنب، مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع cisplatin و Alimta و Avastin،
Avastin و carboplatin و Alimta و doxorubicin و dekapine

شكل الإعطاء: 15

معوي

المستحضر

20 محلول معوي في تركيزي جرعة، مقومات ممكنة BAY 1000394 (0.2 مجم/ مليلتر و 4.8 مجم/ مليلتر)، Levomenthol (مرادف: l-menthol وعوامل منكهة)، (400) macrogol (مرادف: (400) polyethylene glycol، مساعد للانحلال)، (منشط سطح) polysorbate 20

الجرعة وبروتوكول المعالجة:

جرعة مرتين يوميا 1.2 مجم (المريض 1010)، 4.8 مجم (المريض 1016) و 9.6 مجم (المرضى 1023 و 1024)، بروتوكول الإعطاء 3 أيام من المعالجة و 4 أيام من عدم المعالجة، معالجة طويلة الأمد حتى يتقدم المرض

النتائج الهامة: 25

المريض 1010 يحقق ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة 4 شهور

المريض 1016 يحقق ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة 3 شهور

المريض 1023 يحقق ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة حوالي شهرين

المريض 1024 يحقق ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة حوالي شهرين

مثال 2:

التجربة السريرية في مرضى لديهم سرطان الغدة الدرقية

المرضى: 5

المريض 2006، الدراسة السريرية 14856، السن: 43 عام، ذكر، سرطان غدة درقية
حليمي مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع AAG-17،
Sutent، sorafenib، erlotinib، وtemsirolimus

المريض 1030، الدراسة السريرية 14484، السن: 52 عام، أنثى، سرطان غدة درقية
مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع Adriamycin
Sutent، Nexavar، Taxol وcarboplatin /cisplatin وcarboplatin

شكل الإعطاء:

معوي

المستحضر

المريض: 2006: محلول معوي، مقومات ممكنة BAY 1000394 (0.2 مجم/ مليلتر)،
Levomenthol (مرادف: l-menthol وعوامل منكهة)، (400) macrogol (مرادف:
polyethylene glycol (400)، مساعد للانحلال)، polysorbate 20 (منشط سطح)

المريض: 1030: قرص، مقومات BAY 1000394، ممكنة، 5 مجم/ قرص،
mannitol محبب (حشوة)، cellulose بلوري دقيق (حشوة)، croscarmellose (مشتت)،
magnesium stearate (مضاف للكبس)، طلاء أحمر (غلاف)

الجرعة وبروتوكول المعالجة:

المريض 2006: جرعة مرتين يوميا 0.3 مجم، بروتوكول الإعطاء 28 يوم من المعالجة
و14 يوم من عدم المعالجة، معالجة طويلة الأمد حتى يتقدم المرض

المريض 1030: جرعة 5 مجم صباحا، 10 مجم مساء، بروتوكول الإعطاء 3 أيام من
المعالجة و4 أيام من عدم المعالجة، معالجة طويلة الأمد حتى يتقدم المرض

النتائج الهامة:

المريض 2006 يحقق المريض ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة حوالي شهرين

المريض 1030 يحقق المريض ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 وتمت معالجته لأكثر من 3 شهور

مثال 3: 5

التجربة السريرية في مريض لديه كارسينومات خلية صدفية بالمريء
المريض:

المريض 3002، السن: 61 عام، أنثى، كارسينوما خلية صدفية بالمريء مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاج نظامي مسبق مع cisplatin و Xeloda

شكل الإعطاء: 10

معوي

المستحضر

محلول معوي، مقومات ممكنة BAY 1000394 (0.2 مجم/ مليلتر)، Levomenthol (مرادف: l-menthol وعوامل منكهة)، (400) macrogol (مرادف: polyethylene glycol (400)، مساعد للانحلال)، polysorbate 20 (منشط سطح)

الجرعة وبرتوكول المعالجة:

جرعة مرتين يوميا 0.5 مجم، بروتوكول الإعطاء 28 يوم من المعالجة و 14 يوم من عدم المعالجة، معالجة طويلة الأمد حتى يتقدم المرض

النتائج الهامة:

20 يحقق المريض ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 ويعالج لمدة أكثر من شهرين

مثال 4:

التجربة السريرية في مريض لديه كارسينومات خلية قنوية صفراوية
المريض:

المريض 1026، السن: 62 عام، أنثى، كارسينوما خلية قنوية صفراوية مرحلة 4، مرض متدرج في سجل الدراسة، علاجات نظامية مسبقة مع oxaliplatin / cisplatin و Gemzar، 5-

folinic acid و fluorouracil

شكل الإعطاء:

معوي

المستحضر

قرص، مقومات BAY 1000394، ممكنة، 5 مجم/ قرص، mannitol محبب (حشوة)،
cellulose بلوري دقيق (حشوة)، croscarmellose (مشتت)، magnesium stearate (مضاف
5 للكبس)، طلاء أحمر (غلاف)

الجرعة وبروتوكول المعالجة:

جرعة مرتين يوميا 5 مجم، بروتوكول الإغطاء 3 أيام من المعالجة و4 أيام من عدم
المعالجة، معالجة طويلة الأمد حتى يتقدم المرض

النتائج الهامة:

10 يحقق المريض ثبات للمرض طبقا إلى RECIST 1.1 وتمت معالجته لمدة حوالي أكثر من
4 شهور

عناصر الحماية

- 1- استخدام 1
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
- 4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
5 الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
- 2- استخدام 1
- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
- 4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
5 الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
- 3- استخدام 1
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
- 4 من أجل تحضير دواء لمعالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات
5 الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
- 4- استخدام 1
- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
- 4 من أجل تحضير دواء لمعالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات
5 الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية.
- 5- الاستخدام طبقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، يتميز بمعالجة ورم بالغشاء الظهاري
المتوسط. 2
- 6- الاستخدام طبقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، يتميز بوجود 3 أيام من المعالجة و 4 أيام
من عدم المعالجة. 2

- 7- الاستخدام طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، يتميز بأنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا
جرعة من 1 مجم إلى 15 مجم يوميا. 2
- 8- المركب 1
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية. 5
- 9- المركب 1
- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية. 5
- 10- دواء أو مستحضر دوائي يشمل 1
- (RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية. 5
- 11- دواء أو مستحضر دوائي يشمل 1
- (R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide
4 من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا
الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية الصفراوية. 5
- 12- مركب طبقا لعنصر الحماية 7 أو 8 أو دواء أو مستحضر دوائي طبقا لعنصر الحماية 9 أو
10، يتميز بوجود 3 أيام من المعالجة و4 أيام من عدم المعالجة. 2

- 13- مركب طبقا لعنصر الحماية 8 أو 9 أو دواء أو مستحضر دوائي طبقا لعنصر الحماية 10 1
 أو 11، يتميز بمعالجة ورم بالغشاء الظهاري المتوسط. 2
- 14- مركب طبقا لأي من عناصر الحماية 8، 9 و 13 أو دواء أو مستحضر دوائي طبقا لأي من 1
 عناصر الحماية 10، 11 و 13، يتميز بأنه أثناء أيام المعالجة تؤخذ معويا جرعة من 1 مجم إلى 2
 15 مجم يوميا. 3
- 15- اتحاد من 1

(RS)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

- 4 مع مركب نشط إضافي واحد على الأقل من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء 4
 الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية 5
 الصفراوية. 6
- 16- اتحاد من 1

(R)-S-cyclopropyl-S-(4-{[4-{{(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl}oxy}-5-

(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulphoximide

- 4 مع مركب نشط إضافي واحد على الأقل من أجل معالجة سرطان الغدة الدرقية، أورام الغشاء 4
 الظهاري المتوسط، كارسينومات الخلايا الصدفية في المريء أو كارسينومات بالخلايا القنوية 5
 الصفراوية. 6