

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 39450 B2

(51) Cl. internationale :
A61P 25/24; A61K 31/4985

(43) Date de publication :
29.10.2021

(21) N° Dépôt :
39450

(22) Date de Dépôt :
09.05.2014

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/PT2014/000026 09.05.2014

(71) Demandeur(s) :
**TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., Rua Tapada Grande, N.º 2
Abrunheira P-2710-089 Sintra (PT)**

(72) Inventeur(s) :
**PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio ; EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe ; ALMEIDA
PECORELLI, Susana Marques ; CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto
Eufrásio ; LOPES, Ana Sofia da Conceição ; DAMIL, João Carlos Ramos ; E OLIVEIRA
SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda**

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

(54) Titre : **SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES D'ÉNANTIOMÈRES DE
PIRLINDOLE S'UTILISANT EN MÉDECINE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de (R)-pirlindole et de (S)-pirlindole énantiomériquement purs, qui présentent un profil de biodisponibilité accrue et se destinent à un usage médical.

(أملاح مقبولة صيدلانيا من متشاكلات بيرليندول للاستخدام في الدواء)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بأملاح مقبولة صيدلانيا من مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) نقية تشاكليا يكون لها إتاحة حيوية متزايدة للاستخدام في الدواء.

(أملاح مقبولة صيدلانية من متشاكلات بيرليندول للاستخدام في الدواء)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بأملاح مقبولة صيدلانية من مركبات بيرليندول-(R) نقية تشاكليا و بيرليندول- (S) لاستخدام في مجال الدواء. 5

الخلفية التقنية

عادةً ما يتم توصيل المواد الصيدلانية الفعالة إلى المريض، على سبيل المثال، في صورة صلبة كجزء من صورة جرعات معتمدة. ويمكن أن توجد المواد الفعالة هذه في صورة متنوعة من الأشكال الصلبة المميزة، لكل منها خواص مادية كيميائية تنفرد بها وتؤثر على الإتاحة الحيوية، مثل إذابة العقار وامتصاصه. تعد جميع الخواص الفنية هذه هامة للوصول إلى منتج الدواء الأخير. 10

وعلى وجه التحديد، كي يكون جزيء صيدلي "فعالاً"، يستلزم توصيله إلى موقع التأثير في الجسم. وفي الأغلب ما تكون الجزئيات غير "متاحاً حيوياً" بشكل مباشر، ومن ثم لا يتم امتصاصها بشكل مباشر في الجسم. ولامتصاص الجزئيات، يلزم أن تظهر معدلات كافية من حيث الذوبان والانحلال.

يحدث انحلال الجزيء في الغالب في المعدة (لصور الجرعات الفموية)، حيث يتم الامتصاص في الأمعاء. يكون الرقم الهيدروجيني في المعدة منخفضاً إلى حد ما (يتباين ما بين 1 إلى 5 على حسب الفرد)، أي أن الانحلال الأولي يحدث في بيئة حمضية إلى حد ما. وبينما نجد الكثير من المنتجات الصيدلانية إما أحماض أو قواعد فهذا يعني أن معدل ذوبانها/انحلالها تعتمد بشكل كبير على الرقم 15

الهيدروجيني، لهذا عند تقييم الإتاحة الحيوية للعقاقير يكون قيم الرقم الهيدروجيني للانحلال له دورًا هامًا.

بيرليندول، 2، 3، 3أ، 4، 5، 6-هكساهدرو-1H-8-ميشيل-بيرازين [3، 2، 1-z، k] كربازول، عبارة عن مركب رباعي الحلقات وهو معروف للغاية في مجال الدواء باعتباره مثبت عكسي مونو أمين أكسيداز أ، ويستخدم كدواء لعلاج الاكتئاب.

كما اتضح أيضًا أن البيرليندول مفيدًا لعلاج الأمراض التي يُميزها التكاثر المفرط لخلايا الكيراتين و/أو الخلايا التائية، وتحديدًا الصدفية والتهاب الجلد العصبي، كما هو متناول بالوصف في طلب البراءة الأمريكي 0254106/2008 US.

وتشمل صور البيرليندول الفعالة صيدلانيًا أملاح الميسيلات والهيدروكلوريد منها.

10 بيد أن طرق العلاج بالبيرليندول قد كشفت أن المجال لا يزال يتسع لإدخال تحسينات فيما يخص توفير صور بديلة للمركب الأصلي من البيرليندول تُظهر معدل انحلال محسن ومعدل ذوبان كافي لأغراض تطوير العقار.

لهذا يقدم الاختراع الحالي صور جديدة بديلة وثابتة من البيرليندول تظهر معدلات فائقة غير متوقعة من الانحلال في بيئة حمضية، التي يترتب عليها ارتفاع معدلات الامتصاص للمادة الفعالة المذكورة ومن ثم تكون مناسبة تحديدًا للاستخدام في مجال الدواء.

الكشف المختصر عن الاختراع

قد اكتشف مخترعو الاختراع الحالي أن الأملاح الخاصة لكلا النوعين من المتشاكلات، (S)- بيروليندول و(R)-بيرليندول، تظهر معدلات ذوبان فائقة غير متوقعة في بيئة حمضية، لتضمن بهذا

خواص انحلال فائقة غير متوقعة للمادة الفعالة في المعدة الأمر الذي يؤدي إلى معدل امتصاص فائق في الأمعاء.

يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير أملاح مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات البيرليندول للاستخدام في مجال الدواء.

5 لهذا، يتجسد هدف أول للاختراع في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن متشاكلات البيرليندول تتمثل في بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) نقية تشاكليا.

10 يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) عبارة عن أحماض عضوية، غير عضوية أو نشطة ضوئيًا.

15 يتمثل هدف إضافي للطلب الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن هذه الأملاح عبارة عن أملاح لأحماض عضوية وغير عضوية لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S)، حيث يتم اختيار الأحماض العضوية وغير العضوية من المجموعة المتكونة من: حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك (HBR)، حمض كبريتيك، حمض فوسفوريك، حمض سيتريك، حمض سيتريك لا مائي، حمض مندليك، حمض سكسينيك وميثان سلفونيك.

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن الأحماض النشطة ضوئيًا التي تشكل الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) مختارة من المجموعة المتكونة من حمض ماندليك-(S)، حمض ماندليك-(R)، حمض α -(+)-(R)-ميثوكسي-تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض α -(-)-(S)-

تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض (S)-(-)- α -ميثوكسي- α -تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض (1S)،
 (3R)-(-)-كامفوريك؛ حمض (1R، 3S)-(+)-كامفوريك؛ حمض L-(-)-ماليك، حمض D-
 (+)-ماليك، أو أحماض نشطة ضوئيًا معروفة للغاية على نحو مماثل في المجال.

5 يتمثل هدف إضافي للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في
 مجال الدواء تتميز بأن الأملاح مختارة من المجموعة المتكونة من: (S)-بيرليندول (R)-مانديلات،
 (R)-بيرليندول (S)-مانديلات، (R)-بيرليندول هيدروبروميد، (S)-بيرليندول هيدروبروميد، (S)-
 بيرليندول سيترات، (R)-بيرليندول سيترات، (S)-بيرليندول ميسيلات و (R)-بيرليندول ميسيلات.

10 يتجسد هدف آخر للاختراع الحالي في تركيبات الصيدلانية للاستخدام في الدواء تتضمن أملاح
 مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات البيرليندول كما سبق تعريفها مع مواد حاملة مقبولة صيدلانيًا، مواد
 ناقلة أو سواغات.

يتمثل هدف أخير للاختراع الحالي في تركيبات صيدلانية مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة
 أقراص، حبيبات، حبيبات ناعمة، كبسولات، مساحيق وحبوب.

وصف الاختراع

15 يتضمن مركب بيرليندول ذرة كربون لا تماثلية، التي تشير إلى إمكانية وجود الجزئي في صورة نوعين من
 المتشاكلات، بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R).

بيد أن، إلى الآن، لا يوجد منتج صيدلي لأي من هذه المتشاكلات، سواء أكان معتمدًا بالفعل أو
 من المنتظر اعتماده، وليس معروفًا في مجال الدواء سوى استخدام صورة الراسيمات، كملح حمض
 هيدروكلوريك.

وقد وجد مخترعو الاختراع الحالي أن أملاح محددة من نوعي المتشاكلات؛ بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) تظهر معدلات ذوبان فائقة غير متوقعة في بيئة حمضية، مما يضمن خواص انحلال فائقة غير متوقعة للمادة الفعالة في المعدة، وامتصاص فائق في الأمعاء الأمر الذي يؤدي إلى خواص فائقة غير متوقعة للإتاحة الحيوية للمادة الفعالة.

5 أملاح بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) مركبات جديدة، لم يسبق الكشف عنها في الفن السابق، إذا لا يوجد، وفق الفن السابق المتاح، أي طريقة مناسبة لتوفير الأملاح المقبولة صيدلانيًا من المركبات النشطة ضوئيًا هذه.

وفي هذا الصدد، لم يتطرق المنشور (1999) *Chirality* 11:261-266 إلى إنتاج أملاح مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات البيرليندول عبر البلورة الانتقائية باستخدام أحماض نشطة ضوئيًا على المستوى الصناعي. وتشرح الوثيقة استخدام تقنية الاشتقاق على نحو مرتبط بالاستشراب التحضيري. 10

بيد أن، لغرض الاختراع الحالي، تمكن مخترعو الاختراع الحالي من الحصول على مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) نقية تشاكليا عبر البلورة الانتقائية باستخدام أحماض نشطة ضوئيًا، في صورة أملاح مقبولة صيدلانيًا.

وإلى الآن فإن ملح خليط البيرليندول الراسيمي، هيدروكلوريد البيرليندول-(rac)، هو صورة الملح الوحيدة التي تستخدم حاليًا في صور الجرعات الصيدلانية. وفيما يخص هذا الأمر من المعروف جيدًا 15 أن المادة الصيدلانية الفعالة المذكور تعكس بعض الصعوبات التي تتصل بالذوبان، وتحديدًا عند إعطائها لحالة تسجل معدة حمضية عالية رقمها الهيدروجيني حوالي 1 إلى 2، مما يؤدي إلى ربط العلاجات باستخدام المادة الفعالة هذه بالامتصاص الضعيف للمادة الفعالة ومن ثم انخفاض الإتاحة الحيوية للعامل العلاجي.

وفي هذا الشأن، توصف الإتاحة الحيوية جزء من جرعة تم إعطائها من مادة عقار غير متحولة تصل إلى الجهاز الدوري بعد مسار خاص من الإعطاء. وتتشكل الإتاحة الحيوية بواسطة أيض المرور الأول لمادة العقار وذوبانه وعدم ثباته. وعند إعطاء العقار في الوريد، تصل الإتاحة الحيوية له إلى 100%. بيد أن، عند إعطاء مادة العقار عبر مسارات أخرى (مثل عن طريق الفم)، تنخفض الإتاحة الحيوية لها بسبب عدم اكتمال امتصاصه وأيض المرور الأول. ويرتبط المستوى المنخفض من الإتاحة الحيوية بضعف وجود مادة العقار بمكان الفعل (مثل مستقبل، إنزيم، قناة أيونات) ومن ثمَّ يُضعف من النشاط الدوائي.

5

وقد اكتشف أيضًا مخترعو الاختراع الحالي أن قابلية ذوبان هيدروكلويد بيرليندول-(rac) 0.1 في 0.1 عياري من HCl حوالي 1.6 جم/لتر الذي يصنف المنتج في وسط مذيب ذاك وكونه قابلة للذوبان بدرجة طفيفة ومن ثمَّ إتاحة حيوية منخفضة.

10

ولغرض الاختراع الحالي، يشير مصطلح "ملح مقبول صيدلانيًا" إلى تلك الأملاح لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) التي تعد، في إطار تقييم طبي سديد، مناسبة للاستخدام بتلامسها مع أنسجة وأعضاء البشر والحيوانات من رتب أقل دون آثار سمية، تهيج، استجابة على شكل حساسية وما شابه ذلك وبما يوازي نسبة معقولة من الفائدة/الخطر. ويتضمن جزيء البيرليندول كذلك مجموعة أمينية ثانوية، التي لها طبيعة قاعدية ومن ثمَّ تشكل أملاح إضافة حمض، التي قد تكون أحماض مقبولة صيدلانيًا.

15

لهذا، تشمل الأملاح المقبولة صيدلانيًا وفق الاختراع الحالي تلك أملاح إضافة الحمض المقبولة صيدلانيًا هذه التي تشكلت بواسطة أحماض عضوية وغير عضوية وتلك الأملاح المقبولة صيدلانيًا التي تشكلت بواسطة أحماض نشطة ضوئيًا.

9

وتشمل أملاح إضافة الحمض لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S)، على سبيل المثال لا الحصر، اسيتات أدبيات، أليجنات، سيترات، اسبارات، بنزوات، بنزين سلفونات، بيسلفات، بيوتيرات، كامفورات، كامفور سلفونات، داي جلوكونات، فيومارات، جليسيروفوسفات، هيما سلفات، هبتانوات، هكسانوات، فيومارات، هيدروكلوريد، هيدروبروميد، هيدرو ايوديد، 2- هيدروكسي ايثان سلفونات (ازثيونات)، لاكتات، ماليتات، ميثان سلفونات، نيكوتينات، 2- نافثالين سلفونات، بيكرات، بيفالات، بروبيونات، سكسينات، طرطرات، ثيوسيانات، فوسفات، جلوتامات، بيكرونات، بارا-طولوين سلفونات وإنديكانوات.

ومن الأمثلة غير الحصرية للأحماض التي يمكن استخدامها لتشكيل أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا بواسطة مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) أحماض غير عضوية مثل حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك (HBR)، حمض كبريتيك وحمض فوسفوريك وأحماض عضوية مثل حمض سيتريك، حمض سيتريك لا مائي، حمض مانديليك، حمض سكسينيك، وحمض ميثان سلفونيك.

ومن ضمن الأمثلة غير الحصرية لـ "الأحماض النشطة ضوئيًا" التي يمكن استخدامها لتشكيل أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا بواسطة مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) حمض مدنديليك- (S)، حمض مانديليك (R)، حمض (R)-(+)- α -ميثوكسي- α -تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض (S)-(+)- α -ميثوكسي- α -تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض (3R, IS)-(-)-كامفوريك، حمض (1R, 3S)-(+)-كامفوريك، حمض L-(-)-ماليك، حمض D-(+)-ماليك، أو أحماض نشطة ضوئيًا معروفة بالمثل في المجال.

وتشمل الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات بيرليندول وفق الاختراع الحالي:

(S)-بيرليندول (R)-مانديلات، (R)-بيرليندول (S)-مانديلات، (R)-بيرليندول هيدروبروميد، (S)-بيرليندول هيدروبروميد، (S)-بيرليندول سيترات، (R)-بيرليندول سيترات، (S)-بيرليندول ميسيلات و (R)-بيرليندول ميسيلات، (S)-بيرليندول (+)- α -ميثوكسي- α -تراي فلوروفينيل اسيتات، (S)-بيرليندول بنزين سلفونات، (R)-بيرليندول بارا-طولوين سلفونات، (S)-بيرليندول بيسلفات، (R)-بيرليندول أوكسالات، (R)-بيرليندول ماليات، (S)-بيرليندول اسيتات، (S)-بيرليندول جلوتامات، (S)-بيرليندول لاكتات، (R)-بيرليندول أدبيات، (R)-بيرليندول بنزوات و (S)-بيرليندول مالات.

5

كما سابق ذكره، قد اكتشف مخترعو الاختراع الحالي أن الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول، بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) تظهر معدلات ذوبان فائقة غير متوقعة مع رقم هيدروجيني حمضي عالي، ومن ثم تكون مناسبة على الأخص للاستخدام في مجال الدواء.

10

يوضح الاختبار التالي معدلات الذوبان الفائقة على نحو غير متوقع للأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) وفق الاختراع الحالي مقابل ملح (rac)-بيرليندول هيدروكلوريد، المعروف في المجال.

ومن المعروف جيدًا في المجال اختبار الذوبان الذي يجري لتوضيح مزايا الاختراع الحالي ويستند إلى "طريقة التشبع التقليدية بقارورة الرج"، التي تتضمن: الرج عند 37 م لمدة 15 ساعة لمحمول فائق التشبع من المادة الصلبة في HCl (مائي) 0.1 عياري، متبوعًا بالترشيع، والتخفيف بالماء والتحديد الكمي بمقياس الأشعة تحت البنفسجية بطول موجي 267 نانومتر.

15

وتتضح النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول التالي 1.

الجدول 1، بيانات معدل الذوبان في 0.1 عياري من HCl

A

المركب	الذوبان (جم/لتر) *
R-بيرليندول -S-مانيدلات	5.8
S-بيرليندول -R-مانيدلات	5.4
R-بيرليندول هيدروبروميد	4.8
R-بيرليندول سيترات	5.9
R-بيرليندول ميسيلات	6.4
S-بيرليندول هيدروبروميد	4.7
S-بيرليندول ميسيلات	7.0
S-بيرليندول سيترات	6.8
(rac)-بيرليندول . HCL	1.6

من البيانات المعروضة في الجدول 1، يمكن التوصل بسهولة إلى ذوبان الأملاح الجديدة لمتشاكلات البيرليندول أعلى 3 أو 4 مرات ذوبان (rac)-بيرليندول هيدروكلوريد، وهذا بمثابة نتيجة في غاية الأهمية وغير متوقعة.

5 تتضمن الطريقة المستخدمة للحصول على الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) المقررة في الاختراع الحالي بلورة ل (rac)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة مع الأحماض النشطة ضوئيًا في مذيب عضوي و تصلبها فيما بعد على نحو اختياري لتشكيل الأملاح المقبولة صيدلانيًا باستخدام الأحماض المقبولة صيدلانيًا.

تتضمن الطريقة الخطوات التالية:

10 (1) انحلال (rac)-بيرليندول هيدروكلوريد في مذيب مائي، متبوعًا باستخلاص تالي باستخدام مذيب مضاف إليه كلور وإزالة كلية للمذيب للحصول على (rac)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة؛

(2) انحلال (rac)-بيرليندول الناتج في الخطوة (1) في مذيب عضوي، متبوعًا بإضافة حمض نشط ضوئيًا للتحلل؛

(3) تقليب المعلق الذي تشكل في الخطوة (2) لمدة 15 دقيقة إلى ساعتين بينما يترسب ملح مزدوجات التجاسم؛

(4) ترشيح ملح مزدوجات التجاسم الناتج وتنقيته عبر تعليقه في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانيًا الذي تشكل باستخدام الحمض النشط ضوئيًا؛

إضافة إلى خطوات العملية التفصيلية، وحيث تتمثل المنتجات المراد الحصول عليها في متشاكل (S)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول كملح إضافة حمض مقبول صيدلانيًا باستخدام أحماض عضوية وغير عضوية مناسبة، تضم العملية المذكورة على نحو اختياري الخطوات التالية

(5) الحصول على مركبات بيرليندول-(S) و/أو بيرليندول-(R) نقية تشاكليا في صورة قاعدة حرة عبر انحلال المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة (4) في مذيب مائي، يلي الاستخلاص باستخدام مذيب مضاف إليه كلور والإزالة الكاملة للمذيب؛

(6) والحصول على مركبات بيرليندول-(S) أو بيرليندول-(R) في صورة أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا عبر تصلب مركبات بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) نقية تشاكليا في صورة قاعدة حرة الناتجة في الخطوة (5) باستخدام حمض مقبولة صيدلانيًا لتشكيل ملح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا لمتشاكل بيرليندول-(S) أو بيرليندول-(R).

إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي يشير المصطلح "مذيب مائي"، على سبيل المثال، إلى ماء منزوع الأيونات.

إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي يشير المصطلح "مذيب عضوي" إلى مذيبات تستخدم في العادة في الكيمياء العضوية أو خللاط منها بأي نسب.

يتم اختيار الأمثلة غير الحصرية للمذيبات العضوية في الخطوتين (2) و(4) للعملية موضوع الاختراع الحالي من المجموعة المتكونة من: ميثانول، ايثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، كحول تيرت-بيوتيل، 2-بيوتانول، اسيتون، ايثيل ميثيل كيتون، ميثيل ايزوبيوتيل كيتون، داي ميثيل سلفوكسيد، 1، 2-داي كلوروايثان، داي ايثيل اثير، داي ميثيل اثير، داي ميثيل فورماميد، ميثيل تيرت-بيوتيل اثير، 2-بروبانول، بيريدين، طولوين، إزولين وما شابه ذلك، وخلائط منها بأي نسب.

5

ومن المذيبات المفضلة: ايثانول، ميثانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، كحول تيرت-بيوتيل، اسيتون، ميثيل ايثيل كيتون وايزوبروبانول وكذلك خلائط منها بأي نسب، مثل ايزوبروبانول/اسيتون (1:1)، ايثانول/اسيتون (1:1)، ايثانول/ميثيل ايزوبروبيل كيتون (1:1) وايثانول/1-بيوتانول.

إيفاءً لأغراض الاختراع يقصد من المصطلح "مذيب مضاف إليه كلور" كلوروفورم، داي كلوروميثان، كلوريد ميثيلين، تراي كلوروميثان أو تتراكلوريد الكربون، أو خلائط منها بأي نسب.

10

إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي، يعتبر نقيًا تشاكليًا عندما تعادل نقاوة المتشاكلات وفقًا لحسابها بتقنية الاستشراب الكيرالي أو الدوران الضوئي النوعي 97% أو أكبر.

يقدم الاختراع الحالي كذلك صور جرعات صيدلانية جديدة تتضمن أملاح مقبولة صيدلانيًا جديدة لمركبات (R)-بيرليندول وأملاح مقبولة صيدلانيًا جديدة لمركبات (S)-بيرليندول وفق الاختراع الحالي مع المواد الحاملة المقبولة صيدلانيًا، المواد الناقلة و/أو سواغات مناسبة.

15

ويقصد من المصطلح "مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا، مادة ناقلة أو سواغ"، كما هي مستخدمة في هذه الوثيقة، مادة سائغة صلبة، شبه صلبة أو مائعة خاملة، مادة حشو، أو مادة تساعد على الكبسلة أو الصياغة من أي نوع معروف بالفعل من قبل الشخص الماهر في المجال.

9

ويمكن صياغة التركيبات الصيدلانية موضوع الاختراع الحالي ليتم إعطائه إلى البشر أو ثدييات أخرى عن طريق الفم، عن طريق المستقيم (في صور مادة سائلة أو صلبة)، عبر طريق غير الجهاز الهضمي، داخل الصهريج، في المهبل، في الغشاء البريتوني، موضعياً (في صورة مساحيق، مراهم أو نقاط)، عن طريق الشدق أو في صورة رش عن طريق الفم أو الأنف. ويشير مصطلح "عن طريق غير الجهاز الهضمي، كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، إلى أنماط الإعطاء، متضمنة في الوريد، في العضل، في الغشاء البريتوني، في القص، تحت الجلد، الحقن في المفصل والتشريب.

5

تتضمن التركيبات الصيدلانية للحقن عن طريق غير الجهاز الهضمي محاليل مائية أو غير مائية، مواد مشتتة، معاليق أو مستحلبات، مقبولة صيدلانياً معقمة أو غير معقمة، ومساحيق لإعادة التشكيل في محاليل أو مشتتات حقن معقمة.

وفي حال الرغبة، ولتوزيع فعال بدرجة أكبر، يمكن إدخال مركبات الاختراع في أنظمة إعطاء مقننة الإطلاق أو موجهة، مثل قوالب بوليمرية، أجسام شحمية وكريات دقيقة.

10

ويفضل أن تكون التركيبة الصيدلانية موضوع الاختراع الحالي تركيبة صلبة للإعطاء عن طريق الفم، من ضمن أمثلتها الخاصة أقراص، حبيبات، حبيبات دقيقة، كبسولات، مساحيق وحبوب.

وقد تكون التركيبة الفمية الصلبة موضوع الاختراع الحالي مادة سائغة، مادة رابطة، مادة تزيق وما شابه ذلك مضافة إليها، إلى جانب الملح المقبول صيدلانياً لمركبات (R)-بيرليندول أو (S)-بيرليندول، ويمكن صياغته في صورة متناظرة. وتشمل أمثلة المواد السائغة التي يمكن استخدامها لاكتوز، نشا الذرة، سليولوز بلوري، سكروز، جلوكوز، مانيتول، سوربيتول، وكربونات الكالسيوم. وتشمل أمثلة المادة الرابطة هيدروكسي بروبيل سليولوزي، هيدروكسي ايثيل ميثيل سليولوزي، بولي فينيل بيروليدون،

15

وكحول بولي فينيل. وتشمل أمثلة مادة التزليق ستيارات الماغنسيوم، حمض ستيريك، حمض بالميتيك، ستيارات الكالسيوم، وتالك.

تناول هذه الصياغات بالوصف التفصيلي في عدد من المصادر التي تكون معروفة جيداً ومتاحة بالفعل لأولئك من ذوي المهارة في المجال. على سبيل المثال، يشرح مرجع Remington's The Science

and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd edition 5
استخدامها فيما يتصل بالاختراع الحالي.

كما لا يوجد أية قيود محددة توضع على الطريقة الخاصة بتحضير التركيبات الصيدلانية الصلبة موضوع الاختراع الحالي، على سبيل المثال، في حال الأقراص، يمكن إنتاج الأقراص عبر الخلط

المتجانس لمكونات عدة كما هي سابق وصفها، وإنتاج الأقراص بواسطة طريقة التحبيب والضغط في وجود ماء عامة الغرض، طريقة ضغط مسحوق بشكل مباشر، أو ما شابه ذلك. علاوة على ذلك، 10

يمكن إخضاع الأقراص الناتجة كذلك لعملية تغليف برقائق غشائية، غلاف سكري، غلاف إطلاق مستمر، أو ما شابه ذلك، إدراجها في أنظمة إعطاء إطلاق مقنن وممتد أو إعطاء موجه، مثل قوالب

بوليمرية، أجسام شحمية وكريات دقيقة. وفي هذه الحالة، تشمل أمثلة عامل التغليف المحتملة هيبوميللوز، هيدروكسي بروبيل سليولوزي، كحول بولي فينيل، أكسيد التيتانيوم، تالك، بولي ايثيلين

جليكول، تراي ايثيل سترات، حمض ستيريك، داي أكسيد السيليكون المميه، وانهدريد سيليسيك 15
خفيف. وتشمل أمثلة الغلاف السكري صمغ عربي، جيلاتين منقى، جيلاتين، سكروز منقى،

سكروز، كربونات كالسيوم مترسبة، تالك، وهيدرات فوسفات داي هيدروجين الكالسيوم. ويشمل عامل غلاف الإطلاق المستمر بوليمر مشترك لحمض ميثاكريليك ID، ايثيل سليولوز، بوليمر مشترك

ميثاكريلات أمينو ألكيل RS، وهيبوميللوز.

تعتمد جرعات المواد الفعالة موضوع الاختراع الحالي التي يتم إعطائها لفرد ما على الاستجابة المطلوبة ويمكن أن تعتمد على الحالة المقرر علاجها، عمرها، صحتها، وزنها، تكرار العلاج، وما إلى ذلك. على سبيل المثال، تتضمن مستويات الجرعات المقررة وفق الاختراع الحالي من 0.1 إلى 10 مجم/كجم للإعطاء عن طريق الفم، من 0.01 إلى 10 مجم/كجم للإعطاء في الوريد.

الأمثلة

5

من المقرر أن توضح الأمثلة أدناه الاختراع ولا يتعين تفسيره بأن الاختراع ينحصر عليها دون غيرها.

المثال 1

(R)-بيرليندول (S)-مانديلات

أذيب 100 جم (0.38 مول) من (S, R)-بيرليندول هيدروكلوريك في ماء منزوع الأيونات 16 لتر في درجة حرارة الغرفة. وأضيف إلى المحلول 42.4 جم (0.4 مول) من كربونات الصوديوم لا مائة وتقليبها لمدة ساعة إلى ساعتين.

10

ويتم استخلاص المحلول المذكور أنفًا باستخدام 3 × 4 لتر من داي كلوروميثان وجففت الأطوار العضوية المجمعة فوق كبريتات الصوديوم وتبخرت تحت وسط المفرغ إلى أن تجف.

وأضيف إلى ناتج التركيز 2 لتر من الاسيتون.

أضيف إلى المحلول المذكور أنفًا، تحت التقليب، محلول 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S)-مانديليك في 150 مليلتر من الاسيتون.

15

ويترشح المنتج المترسب، وغسلها باستخدام 2 × 100 مليلتر من الاسيتون وتجفيفها تحت وسط مفرغ إلى أن يجف.

9

وأضيف إلى ناتج التركيز 2 لتر من الاسيتون.

وأضيف إلى المحلول المذكور أنفًا، تحت التقليب، محلول 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S)-مانديليك في 150 مليلتر من الاسيتون.

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام 2×100 مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35-45°م.

ويعلق المنتج المذكور أنفًا في الايثانول (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35-45°م، للحصول على 48.5 جم (0.13 مول) من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات، (الحصيلة = 68%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.2%).

المثال 2

(S)-بيرليندول (R)-مانديلات

يأتباع نفس الإجراء كما في المثال 1، بدءًا من 100 جم (0.38 مول) من (S, R)-بيرليندول هيدروكلوريد وباستخدام 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (R)-مانديليك، لينتج 45.6 جم (0.12 مول) من (S)-بيرليندول (R) مانديلات (الحصيلة = 63%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.7%).

المثال 3

(S)-بيرليندول (R)-مانديلات

يأتباع نفس الإجراء كما في المثال 1، فيما عدا استخدام خليط من الايزوبروبانول/الاسيتون (1:1) باعتباره المذيب العضوي، بدءًا من 10 جم (0.038 مول) من (S, R)-بيرليندول هيدروكلوريد

وباستخدام 2.8 جم (0.018 مول) من حمض (R)-مانديليك، لينتج 4.1 جم (0.011 مول) من (S)-بيرليندول (R) مانديلات (الحصيلة = 57.9%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.1%).

المثال 4

5 (S)-بيرليندول (R)-(+)- α -تراي فلوروفينيل اسيتات

يأتبع نفس الإجراء كما في المثال 1، فيما عدا استخدام خليط من الايزوبروبانول/الاسيتون (1 : 1) باعتباره المذيب العضوي وحمض نشط ضوئياً، تم استخدام حمض (R)-(+)- α -تراي فلوروفينيل اسيتيك (8.3 جم) (0.018 مول)، بدءاً من 10 جم (0.038 مول) من (S, R)-بيرليندول هيدروكلوريد وباستخدام 4.8 جم (0.010 مول) من حمض (S)-بيرليندول (R)-(+)- α -تراي فلوروفينيل اسيتات (الحصيلة = 52.6%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.7%).

مثال 5

(R)-بيرليندول هيدروبروميد

أذيب المنتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 ملليلتر من ماء منزوع الأيونات. واستخلص الطور المائي باستخدام 3 × 300 ملليلتر من الكلوروفورم. وجففت الأطوار العضوية المجمعة فوق كبريتات الصوديوم، وتبخرت إلى أن جفت تحت وسط مفرغ وأضيف 200 ملليلتر من الاسيتون.

وأضيف إلى المحلول المذكور أنفاً، تحت التقليب، محلول 6 ملليلتر من HBr (48% من محلول مائي) (0.04 مول).

9

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام 2×10 مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند $35-45^\circ\text{م}$.

ويعلق المنتج المذكور أنفًا في الايثانول/الميثيل ايزوبيوتيل كيتون (1:1) (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند $35-45^\circ\text{م}$ ، للحصول على 6.5 جم (0.021 مول) من (R)-بيرليندول هيدروبروميد، (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.9%).

5

مثال 6

(R)-بيرليندول سيترات

أذيب المنتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 مليلتر من ماء منزوع الأيونات. واستخلص الطور المائي باستخدام 3×300 مليلتر من تراي كلوروايثان. وجففت الأطوار العضوية المجمعة فوق كبريتات الصوديوم، وتبخرت إلى أن جفت تحت وسط مفرغ وأضيف 200 مليلتر من الاسيتون.

10

وأضيف إلى المحلول المذكور أنفًا، تحت التقليب، محلول 7.7 جم من حمض سيتريك لا مائي (0.04 مول).

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام 2×10 مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند $35-45^\circ\text{م}$.

15

ويعلق المنتج المذكور أنفًا في الايثانول/1-بيوتانول (4:1) (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35 م-45 م، للحصول على 9.2 جم (0.020 مول) من (R)-بيرليندول سيترات، (الحصيلة = 74.1%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.6%).

مثال 7

5 (R)-بيرليندول ميسيلات

بدءًا من 10 جم من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات الناتج في المثال 1 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 5 باستخدام حمض ميثان سلفونيك كحمض مقبول صيدلانيًا، تم الحصول على 7.4 جم (0.23 مول) من (R)-بيرليندول ميسيلات (الحصيلة = 85.2%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.0%).

10 مثال 8

(S)-بيرليندول هيدروبروميد

بدءًا من 10 جم من (S)-بيرليندول (R)-مانديلات الناتج في المثال 2 باستخدام حمض هيدروبروميك كحمض مقبول صيدلانيًا، وبتابع الإجراء المتناول بالوصف في المثال 6 ، الحصول على 7.4 جم (0.024 مول) من (S)-بيرليندول هيدروبروميد (الحصيلة = 88.9%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.2%).

15

مثال 9

(S)-بيرليندول ميسيلات

9

بدءاً من 10 جم من (S)-بيرليندول (R)-مانديلات الناتج في المثال 2 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 6 باستخدام حمض ميثان سلفونيك كحمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول على 6.8 جم (0.021 مول) من (S)-بيرليندول ميسيلات (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.0%).

مثال 10 5

(S)-بيرليندول سترات

بدءاً من 10 جم من (S)-بيرليندول (R)-مانديلات الناتج في المثال 2 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 6 باستخدام حمض ميثان سلفونيك كحمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول على 9.5 جم (0.021 مول) من (R)-بيرليندول سترات (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.5%).

10

مثال 11

تركيبات صيدلانية

أكياس (S)-بيرليندول ميسيلات (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيبية الكلية)

(S)-بيرليندول ميسيلات.....1 إلى 99%

مونو هيدرات اللاكتوز.....99:1% 15

تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس.

9

أكياس (R)-بيرليندول ميسيلات (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيب الكلية)

(R)-بيرليندول ميسيلات.....1.5 إلى 98.5%

مونو هيدرات اللاكتوز.....98.5 : 1.5%

5 تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس.

أكياس (R)-بيرليندول (S)-مانديلات (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيب الكلية)

(R)-بيرليندول (S)-مانديلات.....2 إلى 98%

مونو هيدرات اللاكتوز.....98 : 2%


10 تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس.

عناصر الحماية

- | | |
|--|---|
| 1- أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في الدواء، وتتميز بأن الحمض | 1 |
| المكون للملح المقبول صيدلانيًا هو عبارة عن حمض ميثان سلفونيك. | 2 |
| 2- الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في الدواء وفقًا لعنصر | 1 |
| الحماية 1، تتميز بأن متشاكلات البيرليندول تتمثل في بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) نقية | 2 |
| تشاكليا. | 3 |
| 3- الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام في الدواء وفقًا لأي من | 1 |
| عناصر الحماية السابقة، تتميز بأن الأملاح يتم اختيارها من مجموعة تتكون من: ميسيلات | 2 |
| بيرليندول-(S) وميسيلات بيرليندول-(R). | 3 |
| 4- تركيبة صيدلانية للاستخدام في الدواء تتضمن أملاح مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات | 1 |
| البيرليندول وفقًا لأي عنصر حماية سابق مع مواد حاملة مقبولة صيدلانيًا، مواد ناقلة أو | 2 |
| سواغات. | 3 |
| 5- تركيبة صيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 4 مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة أقراص، | 1 |
| حبيبات، حبيبات ناعمة، كبسولات، مساحيق وحبوب. | 2 |
| 6- تركيبة صيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 5 في صورة كيس يشتمل على: | 1 |
| - من 1 إلى 99% بالوزن بالنسبة إلى التركيبة الكلية لميسيلات بيرليندول-(S)، و | 2 |
| - من 99 إلى 1% بالوزن بالنسبة إلى التركيبة الكلية للاكتوز أحادي الهيدرات. | 3 |
| 7- تركيبة صيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 5 في صورة كيس يشتمل على: | 1 |
| - من 1.5 إلى 98.5% بالوزن بالنسبة إلى التركيبة الكلية لميسيلات بيرليندول-(R)، و | 2 |
| - من 98.5 إلى 1.5% بالوزن بالنسبة إلى التركيبة الكلية للاكتوز أحادي الهيدرات. | 3 |

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR
LA BREVETABILITE**

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 39450	Date de dépôt : 09/05/2014
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	Date d'entrée en phase nationale : 09/11/2016
Intitulé de l'invention : SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES D'ÉNANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE S'UTILISANT EN MÉDECINE	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A 61K 31/4985, A 61P 25/24 CPC :	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants : Partie 1 : Considérations générales <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 16/03/2021
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Revendications
7
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-7	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications 1-7	Oui
	Revendications aucune	Non
Application Industrielle	Revendications 1-7	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : WO 2014/062621
D2 : EP 2 375 900 A1

1. Nouveauté

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-7, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la

loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

2. Activité inventive

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit le pirlindole sous forme de sel de mésylates (voir p. 18, 1. 16) pour le traitement d'un d'une ou de plusieurs maladies choisies dans le groupe consistant en une infection à Mycobacterium, un trouble inflammatoire, un trouble immunitaire, un cancer et un trouble neurodégénératif.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 dans la formulation de sels mésylates des énantiomères du pirlindole R et S sous forme de sels de mésylate.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'un sel de pirlindole soluble et stable.

La solution à ce problème est inventive. En effet, aucun document dans l'art antérieur ne décrit la forme stable de sel de pirlindole, aussi les tests fournis montrent que les sels de mésylates des énantiomères du pirlindole R et S sont plus stables que le mésylates de pirlindole racémique.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-7 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.