

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 60467 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/436; A61K 47/14; A61K 31/436; A61K 9/06; A61K 47/14; A61K 47/10**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **60467**
- (22) Date de Dépôt : **04.11.2021**
- (30) Données de Priorité : **24.11.2020 AU 2020277132**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/NZ2021/050194 04.11.2021**
- (71) Demandeur(s) : **AFT PHARMACEUTICALS LIMITED, Level 1, ielsen Centre, 129 Hurstmere Road, Takapuna Auckland, 0622 (NZ)**
- (72) Inventeur(s) : **ATKINSON, Hartley**
- (74) Mandataire : **U.T.P.S.CO.LTD**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION DE RAPAMYCINE**
- (57) Abrégé : La rapamycine est une substance thérapeutique médicalement connue. Un problème avec la rapamycine est qu'elle est assez instable et sujette à une dégradation chimique pendant le stockage. Ceci peut conduire à un médicament devenant "insuffisamment fort" pendant sa durée de conservation. Un objet de l'invention est de remédier au moins en partie à ce problème. L'invention concerne une composition pour traitement topique, comprenant de la rapamycine en tant que principe actif ; un véhicule comprenant de la monolaurine, par exemple sous forme de monolaurate de glycérile et de la monomyristine, par exemple en tant que monomyristate de glycérile ; et de l'eau en tant que solvant.

تركيبه راباميسين

5

المُلخَص

الراباميسين مادة علاجية طبية معروفة. تتمثل المشكلة مع الراباميسين في أنه غير مستقر تمامًا وعرضة للتحلل الكيميائي أثناء التخزين. يمكن أن يؤدي هذا إلى أن يصبح الدواء "أقل قوة" خلال فترة صلاحيته. أحد أهداف الاختراع أن تقطع شوط على الأقل نحو معالجة هذه المشكلة. الاختراع عبارة عن تركيبة للمعالجة الموضعية، مُشتملة على الراباميسين كـمكون فعال؛ تركيب مُشتمل على مونولورين، على سبيل المثال كجليسريل مونولورات ومونوميرستين، على سبيل المثال مثل جليسريل مونوميرستات؛ والماء كـمذيب.

10

تركيبه راباميسين

5

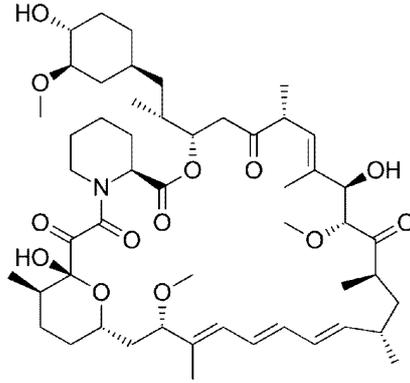
الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع بتركيبه راباميسين للإعطاء للبشر.

خلفية الاختراع

10 تم عزل الراباميسين في عام أو حوالي عام 1972 من عينات *Streptomyces hygroscopicus*. تم تطوير المركب في البداية كعامل مضاد للفطريات وتم وصف إنتاجه في البراءة الأمريكية رقم 3929992 إلى Ayerst McKenna & Harrison. يحتوي الراباميسين على الصيغة التركيبية التالية:



15 تتمثل مشكلة الراباميسين في أنه غير مستقر تمامًا وعرضة للتحلل الكيميائي أثناء التخزين. يمكن أن يؤدي هذا إلى أن يصبح الدواء "أقل قوة" خلال فترة صلاحيته.

هدف الاختراع

أحد أهداف تجسيد مفضل من الاختراع للذهاب على الأقل شوط نحو معالجة المشكلة المذكورة أعلاه. في حين أن هذا ينطبق على التجسيد المفضل، يجب أن يكون مفهوم أن موضوع الاختراع في حد ذاته ليس محدود للغاية. إنه ببساطة لتزويد العامة بخيار مفيد. لذلك لا ينبغي "قراءة" أيًا من الأهداف، المزايا أو الفوائد لأي تجسيد مفضل كقيود على أي من عناصر الحماية يتم التعبير عنها على نطاق أوسع.

التعريفات

5 المصطلح "مُشتمل" أو مشتقاته، على سبيل المثال "يشتمل"، لو وعندما يتم استخدامه في هذه الوثيقة فيما يتعلق بمجموعة من السمات أو الخطوات لا ينبغي أن يؤخذ لاستبعاد خيار وجود سمات أو خطوات إضافية لم يتم ذكرها. بالتالي فإن المصطلح شامل، ليس حصرياً.

الوصف العام للإختراع

في هذا القسم، تشير الإشارات إلى التركيبة أو سماتها إلى أي من الخيارات المقدمة للتركيبة، ما لم يتم توضيح أنه تتم الإشارة فقط إلى خيار معين أو خيارات للتركيبة. 10

وفقاً لأحد جوانب الاختراع، يتم توفير تركيبة للمعالجة الموضوعية، مُشتملة على:

• الراباميسين كعنصر نشط.

• تركيب، مُشتمل على:

- مونولورين، على سبيل المثال كجليسريل مونولورات؛

15 - مونوميريستين، على سبيل المثال مثل جليسريل مونوميريسينات؛ و

• الماء كمذيب.

اختيارياً يوجد الراباميسين بكمية 0.5 - 5% بالوزن.

اختيارياً، يوجد الراباميسين بكمية 0.5% بالوزن حوالي.

اختيارياً، يوجد الراباميسين بكمية 1.0% بالوزن حوالي.

20 اختيارياً، يوجد الراباميسين بكمية 5.0% بالوزن حوالي.

اختيارياً تكون التركيبة لعلاج الأورام الليفية الوعائية.

اختيارياً تكون التركيبة لعلاج الأورام الليفية الوعائية في الوجه.

اختيارياً تكون التركيبة لعلاج الآفات الجلدية الوعائية.

اختيارياً تكون التركيبة لعلاج الوحمات الصباغية الحمراء.

5 اختياريًا، تكون التركيبة لعلاج الوحومات الصبغية الحمراء بعد العلاج بالليزر.

المونولورين

اختياريًا، يشتمل المونولورين على واحد أو أكثر من المونولورات (مثل الجليسرول مونولورات).

اختياريًا، يوجد المونولورين بكمية حوالي 7 - 28% بالوزن أو حوالي 5% - 10% بالوزن، ويفضل أن تكون حوالي 7% بالوزن.

10 المونوميристين

اختياريًا، يشتمل المونوميристين على واحد أو أكثر من مونوميристات، مثل جليسريل مونوميристات.

اختياريًا، يوجد المونوميристين، على سبيل المثال مونوميристات الجليسريل، بكمية حوالي 7% - 28% بالوزن أو حوالي 15% - 25% بالوزن، ويفضل حوالي 21% بالوزن.

الكميات المركبة من المونولورين والمونوميристين

15 اختياريًا، تكون التركيبة بشكل تشتمل فيه على:

(أ) 5% - 9% بالوزن من المونولورين + 19% - 23% بالوزن من المونوميристين؛

(ب) 26% - 30% بالوزن من المونولورين + 0% - 2% بالوزن من المونوميристين؛

(ج) 0% - 2% بالوزن من المونولورين + 26% - 30% بالوزن من المونوميристين؛

(د) 12% - 16% بالوزن من المونولورين + 12% - 16% بالوزن من المونوميристين؛

20 اختياريًا، تكون التركيبة بشكل تشتمل فيه على:

(أ) حوالي 7% بالوزن من المونولورين + حوالي 21% بالوزن من المونوميристين؛

(ب) حوالي 28% بالوزن من المونولورين + حوالي 0% بالوزن من المونوميристين؛

(ج) حوالي 0% بالوزن + حوالي 28% بالوزن مونوميристين؛

(د) حوالي 14% بالوزن من المونولورين + حوالي 14% بالوزن من المونوميристين؛

5 لكل من الكميات المركبة المذكورة في كل مجموعة من (أ) - (د) أعلاه، يوجد الراباميسين اختياريًا بكمية تبلغ حوالي 1% بالوزن.

بعض التفضيلات للجانب الأول المذكور من الاختراع

يفضل أن تشتمل التركيبة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 5% - 9% بالوزن من المونولورين، و19% - 23% بالوزن من المونوميристين.

10 يفضل أن تشتمل التركيبة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 7% بالوزن من المونولورين، و21% بالوزن من المونوميристين.

يفضل أن تشتمل التركيبة على 1% بالوزن من الراباميسين، 7% بالوزن من المونولورين، و21% بالوزن من المونوميристين.

15 يفضل أن تشتمل التركيبة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 12% - 16% بالوزن من المونولورين، و12% - 16% بالوزن من المونوميристين.

يفضل أن تشتمل التركيبة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 14% بالوزن من المونولورين، و14% بالوزن من المونوميристين.

يفضل أن تشتمل التركيبة على 1% بالوزن من الراباميسين، 14% مونولورين و14% بالوزن من المونوميристين.

20 يفضل أن تشتمل التركيبة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 17.5% (± 2%) بالوزن من المونولورين، و10.5% (± 2%) بالوزن من المونوميристين.

يفضل أن تشتمل التركيبة على 1% بالوزن من الراباميسين، 17.5% بالوزن من المونولورين، و10.5% بالوزن من المونوميристين.

25 يفضل أن تشتمل التركيبة على 1% بالوزن من الراباميسين، 21% بالوزن من المونولورين، و7% بالوزن من المونوميристين.

5 يفضل أن يكون المونولورين عبارة عن جليسريل مونولورات ويكون المونوميستيرين عبارة عن جليسريل مونوميستيرينات.

يفضل أن تكون التركيبة التي تمت صياغتها مناسبة لعلاج الأورام الليفية الوعائية أو الآفات الجلدية الوعائية أو الوحومات الصباغية الحمراء في البشر. في أحد الخيارات المفضلة، تشتمل التركيبة على:

10 أ) 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين؛

ب) التركيب مُشتمل على:

• 7-28% بالوزن من المونولورين؛ و

• 7-28% بالوزن من المونوميستيرين؛ و

ج) الماء كمذيب.

15 في خيار مفضل آخر، تشتمل التركيبة على:

أ) 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين؛

ب) التركيب مُشتمل على:

• 7-28% بالوزن من المونولورين؛ و

• 7-28% بالوزن من المونوميستيرين؛ و

20 ج) الماء كمذيب.

في خيار مفضل آخر، تشتمل التركيبة على:

أ) 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين؛

ب) التركيب مُشتمل على:

• 10-18% بالوزن من المونولورين؛ و

5 • 10-18% بالوزن من المونوميريتين؛ و

ج) الماء كمنزب.

مُثَبَّات الماء

اختيارياً، تشتمل التركيبة على مركب مثبت للماء، على سبيل المثال بولي أوكسي إيثيلين ستيرات، موجود بكمية حوالي 1% بالوزن.

10 يمكن استخدام مُثَبَّات الماء الاختيارية الأخرى، على سبيل المثال حمض الهيالورونيك.

المُليِنات

اختيارياً، تشتمل التركيبة على مُلين، على سبيل المثال البروبيلين جليكول. يفضل استخدام المُلين، على سبيل المثال البروبيلين جليكول يكون موجود بكمية حوالي 2% بالوزن.

تشتمل المليينات الأخرى الاختيارية على واحد أو أكثر من الغازلين، اللانولين، الزيت المعدني، الجلسيرين، الليسيثين، والسوربيتول

15

المُعادلات

اختيارياً، تشتمل التركيبة على مُعادل، على سبيل المثال حمض السيتريك اللامائي. يفضل أن يكون المُعادل، على سبيل المثال، حمض السيتريك اللامائي، موجود بكمية حوالي 2% بالوزن. بشكل مفضل، يحافظ المُعادل على الأس الهيدروجيني للتكوين في نطاق 3-5، ويفضل أكثر في النطاق 3.5 إلى 4.5

20

تشتمل المُعادلات الأخرى الاختيارية على واحد أو أكثر من بيكربونات الصوديوم وثلاثي إيثانول أمين.

العازلات

اختيارياً، تشتمل التركيبة على عازل، على سبيل المثال ثنائي إديتات الصوديوم. يفضل أن يكون العازل، على سبيل المثال ثنائي إديتات الصوديوم، موجود بكمية حوالي 0.05% بالوزن.

تشتمل العازلات الأخرى الاختيارية على واحد أو أكثر من حمض السيتريك ورباعي الصوديوم EDTA.

25

5 ضابطات الأس الهيدروجيني

اختيارياً، تشتمل التركيبة على هيدروكسيد لضبط الأس الهيدروجيني، على سبيل المثال هيدروكسيد الصوديوم. اختيارياً، يوجد هيدروكسيد الصوديوم بكمية حوالي 0.18% بالوزن.

المواد الحافظة

10 اختيارياً، تشتمل التركيبة على مادة حافظة، على سبيل المثال سوربات البوتاسيوم. يفضل أن تكون المادة الحافظة، على سبيل المثال سوربات البوتاسيوم موجودة بكمية حوالي 0.2% بالوزن.

تشتمل المواد الحافظة الاختيارية الأخرى للاستخدام على واحد أو أكثر من ديازوليدينيل يوريا، فينوكسي إيثانول وهيدروكسي ميثيل جلايسينات الصوديوم.

الماء

اختيارياً، الماء موجود بكمية حوالي 58% - 72% بالوزن.

15 اختيارياً، تكون التركيبة وفقاً لأي من التركيبات المذكورة أعلاه، بحيث يكون الراباميسين في شكل طبقات متعددة من الجسيمات غير المذابة أو المعلقة حيث توجد كل طبقة بشكل كبير بين طبقات التركيب. ويفضل أن يكون حجم الجسيمات في حدود 1-100 ميكرومتر.

وفقاً لجانب آخر، يشتمل الاختراع على استخدام مكونات واحدة أو أكثر من العبارات المذكورة أعلاه، في تصنيع تركيبة للمعالجة الموضعية للأورام الليفية الوعائية.

20 وفقاً لجانب آخر، يشتمل الاختراع على طريقة لعلاج الأورام الليفية الوعائية البشرية بتركيبة وفقاً لواحدة أو أكثر من العبارات المذكورة أعلاه.

وفقاً لجانب آخر للاختراع، يتم توفير طريقة لمعالجة واحدة أو أكثر من الحالات التالية، بما في ذلك إعطاء تركيبة بشرية وفقاً لأي من العبارات أعلاه:

• ورم وعائي ليفي في الوجه؛

25 • آفات الأوعية الدموية الجلدية؛ و

- 5 • الوحمات الصباغية الحمراء (على سبيل المثال بعد علاجها بالليزر).
اختيارياً، يتم إعطاء التركيبة إلى الإنسان موضعياً.
اختيارياً، يتم إعطاء التركيبة إلى الإنسان بحيث تصادف الأدمة.
اختيارياً، يتم إعطاء التركيبة بشكل ذاتي من قبل الشخص، أو يتم إعطاؤها لهذا الشخص من قبل شخص آخر.
- 10 اختيارياً يتم احتواء التركيبة ويتم إعطاؤها من أنبوب ضغط.
وفقاً لبعض تجسيديات الاختراع، يتم تحديد التركيبة أو الطريقة على النحو الوارد أعلاه فيما عدا أنها تتكون من، أو تتكون أساساً من، السمات أو الخطوات المذكورة في كل حالة.
وفقاً لجانب آخر، يشتمل الاختراع (أو يتكون من، أو يتكون أساساً من) على استخدام -
• الراباميسين كعنصر نشط؛
- 15 • تركيب، مُشتمل على:
o المونولورين، على سبيل المثال مثل جليسريل مونولورات؛ و
o المونوميريسيتين، على سبيل المثال في جليسريل مونوميريسينات؛ و
• الماء كمذيب.
- 20 في تحضير التركيبة كما هو مذكور أعلاه لاستخدامها في علاج أي من الشروط المذكورة للطريقة المذكورة أعلاه. اختيارياً، تتوافق التركيبة مع أي من الخيارات أو التفضيلات المذكورة أعلاه.
- الصور**
يتم توضيح بعض التجسيديات المفضلة للاختراع بالإشارة إلى الصور التالية، والتي فيها -
الشكل 1 يُظهر النتائج التي تم الحصول عليها من تحليل حجم الجسيمات لتركيبه الراباميسين 1% للتطبيق الموضعي؛ و

5 الشكل 2 يُظهر صور لجزيئات الراباميسين في نفس التركيبة 1٪.

الوصف التفصيلي

صيغ المثال 1 & 2

10 هناك إثنين من التجسيذات المُفضلة للاختراع، الصيغة 1 والصيغة 2، وهما للمعالجة الموضعية للأورام الليفية الوعائية البشرية، على سبيل المثال الأورام الليفية الوعائية بالوجه أو الآفات الوعائية الجلدية. يمكن استخدام المستحضرات لمعالجة الوحومات الصباغية الحمراء، على سبيل المثال بعد العلاج بالليزر. تشمل إلى حد كبير على التالي-

المكون	الوظيفة	الكمية (% بالوزن)	
		الصيغة 1	الصيغة 2
الراباميسين	المكون النشط	0.50	1.00
جليسريل مونولورات	التركيب	7.00	7.00
جليسريل مونوميرستات	التركيب	21.00	21.00
بولي أوكسي إيثيلين (100) ستيرات	تثبيت الماء	1.00	1.00
بروبيلين جليكول	المُلين	2.00	2.00
حمض سيتريك غير مائي	المُعادل	0.90	0.90
ثنائي صوديوم إديتات	العازل	0.05	0.05
حبيبات هيدروكسيد الصوديوم	ضبط الأس الهيدروجيني	0.18	0.18
سوربات البوتاسيوم	المادة الحافظة	0.20	0.20
الماء المُنقى	المُذيب	67.17	66.67

قد يتم إنتاج التركيبات وفقاً للاختراع، بما في ذلك الصيغتان 1 و2، وفقاً للطريقة التالية.

إنتاج الطور المائي للخلط المسبق

يتم تحضير الخليط المسبق للطور المائي على النحو التالي:

- 5 • يتم مزج الراباميسين والبروبيلين جلايكول وخطهم بشكل دوامي.
- يضاف الماء مع استمرار الخلط الدوامي.
- يتم تسخين الخليط بعد ذلك إلى 70 درجة مئوية (5 درجة مئوية)؛
- يضاف حمض السيتريك، ثنائي الصوديوم EDTA وسوربات البوتاسيوم مع الخلط الدوامي حتى يذوب.
- يتم بعد ذلك ضبط درجة حرارة الخليط إلى 50 درجة مئوية؛ و
- 10 • يضاف البولي أوكسي إيثيلين (100) ستيرات.

إنتاج طور الزيت قبل الخلط

يتم تحضير الخليط المسبق للطور الزيتي على النحو التالي:

- يتم مزج أحادي لورات الجليسريل وأحادي ميريستات الجليسريل مع الخلط بشكل دوامي بطيء السرعة والتسخين حتى 70 درجة مئوية (± 5 درجة مئوية).

15 الخليط النهائي

يتم الخلط المسبق للطور المائي والطور الزيتي، عند درجة حرارة 70 درجة مئوية (± 5 درجة مئوية)، ويتم خلطهما جيدًا حتى يتجانسا. بعد ذلك يبرد الخليط ببطء بمعدل 1 درجة مئوية في الدقيقة ويخلط بشكل دوامي حتى يتحول إلى كريم سلسل، أبيض وقزحي. عندما يبرد الكريم لدرجة لا تزيد عن 32 درجة مئوية، يتم تعبئته في أنابيب ألومنيوم 30 مللي لتر مع برغي بولي بروبيلين على أغطية.

20 صيغ المثال 3 & 4

تم إنتاج الصيغتين 3 و4 لنفس الغرض وبنفس الطريقة الموصوفة للصيغتين 1 و2. وهما كالتالي -

المكون	الوظيفة	الكمية (% بالوزن)	
		الصيغة 3	الصيغة 4
الراباميسين	المكون النشط	0.10	5.00
جليسريل مونولورات	التركيب	7.00	7.00

	تليلاً مع عدم وجود فصل طوري بصرياً								
الأس الهيدروجيني (1 جرام من العينة في 10 جرام من الماء) (المواصفات (4.5 - 3.5)	4.06	4.1	4.1	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1	4.1
محتوى الماء % بالوزن (المواصفات (72.0-62.0)	68.4	70.1	NS	67.2	69.0	69.9	62.3	65.2	65.7
الشوائب الكلية % بالوزن (المواصفات (2.5≤	0.18	0.40	0.66	0.68	0.43	0.60	0.38	0.42	0.54
البكتيريا الهوائية (وحدة تشكيل النسيلة/جرام) (المواصفات (100>	10>	لم يُنفذ (ND)	ND	10>	10>	ND	10>	ND	10>
الخميرة والعفن (وحدة	10>	ND	ND	10>	10>	ND	10>	ND	10>

تشكيل النسيئة/جرام (المواصفات (10>									
التعليق: ND = لم يُنفذ. NS = لم يتم أخذ عينات منها بسبب عطل في المعدات. تم بعد ذلك تركيب أداة Karl Fischer الجديدة [المستخدمة لقياس الماء] في المختبر.									
الصيغة 2 (1.0% بالوزن) عند درجة حرارة الغرفة									
المعيار	T0	T1	T3	T6	T12	T18	T24	T30	T36
الراباميسين (% من الـ %1.0 العنصر المُعلم) (المواصفات -90% (%110	99.3	99.2	99.3	102.7	103.4	99.0	97.7	96.7	98.3
المظهر	كريم أبيض سلس، قرحي قليلاً مع عدم وجود فصل طوري بصرياً	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه
الأس الهيدروجيني (1 جرام من العينة في 10 جرام من الماء) (المواصفات (4.5 - 3.5	4.10	4.1	4.1	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1	4.1

محتوى الماء % بالوزن (المواصفات) (72.0-62.0)	71.5	62.9	NS	69.3	69.5	69.4	65.2	62.7	66.2
الشوائب الكليية % بالوزن (المواصفات) (2.5≤)	0.19	0.39	0.47	0.32	0.37	0.40	0.36	0.35	0.5
البكتيريا الهوائية (وحدة تشكيل النسييلة/جرام) (المواصفات) (100>)	10>	ND	ND	10>	10>	ND	10>	ND	10>
الخميرة والعفن (وحدة تشكيل النسييلة/جرام) (المواصفات) (10>)	10>	ND	ND	10>	10>	ND	10>	ND	10>

5

الصيغة 3 (0.1% بالوزن) عند درجة حرارة الغرفة						
المعيار	T0	T1	T3	T6	T12	T18
الراباميسين (% من الـ 0.1% العنصر المُعَلَّم)	97.0	98.0	87.3	98.8	79.3	67.9

(المواصفات 90%-110%)						
المظهر	كريم أبيض سلس، قزحي قليلاً مع عدم وجود فصل طوري بصرياً	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه	نفسه
الأس الهيدروجيني (1 جرام من العينة في 10 جرام من الماء) (المواصفات 3.5 - 4.5)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.2	4.1
محتوى الماء % بالوزن (المواصفات 63.0-73.0)	72.0	NS	63.6	64.7	65.8	63.8
الشوائب الكلية % بالوزن (المواصفات ≤ 2.5)	0.25	0.55	0.38	0.52	0.56	0.40
البكتيريا الهوائية (وحدة تشكيل النسيئة/جرام) (المواصفات >100)	10>	ND	ND	10>	10>	ND
الخميرة والعفن (وحدة تشكيل النسيئة/جرام) (المواصفات >10)	10>	ND	ND	10>	10>	ND

5

الصيغة 4 (5.0% بالوزن) عند درجة حرارة الغرفة									
المعيار	T0	T1	T3	T6	T12	T18	T24	T30	T36
الراباميسين (% من الـ %5.0 العنصر المُعلم)	102.1	103.8	108.1	103.5	108.9	105.6	104.5	106.4	107.3

(المواصفات -90% (%110									
المظهر	كريم أبيض سلس، قرحي قليلاً مع عدم وجود فصل طوري بصرياً	نفسه							
الأس الهيدروجيني (1 جرام من العينة في 10 جرام من الماء) (المواصفات 4.5 - 3.5)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.2	4.1	4.1
محتوى الماء % بالوزن (المواصفات 68.0-58.0)	66.1	64.5	NS	65.9	63.2	65.5	58.1	58.9	61.6
الشوائب الكلية % بالوزن (المواصفات (2.5 ≤	1.18	0.37	0.47	0.44	0.53	0.40	0.46	0.34	0.43
البكتيريا الهوائية (وحدة تشكيل النسيطة/جرام) (المواصفات (100 >	10 >	ND	ND	10 >	10 >	ND	10 >	ND	10 >

الخميرة والعفن (وحدة تشكيل النسيطة/جرام) (المواصفات (10>	10>	ND	ND	10>	10>	ND	10>	ND	10>
---	-----	----	----	-----	-----	----	-----	----	-----

5

أظهرت التجارب أن الصيغ 1، 2، و4 ظلت مستقرة عند درجة حرارة الغرفة. كانت هذه النتائج ملحوظة، بالأخص عندما يُعتقد أن منتجات السوق الحالية تفقد الاستقرار بشكل كبير في وقت سابق. على سبيل المثال، زودت شركة Nobelpharma السوق اليابانية بتركيبة جل الراباميسين 0.2% بالوزن تحمل العلامة التجارية Rapalimus™. تتمتع باستقرار لمدة 12 شهر فقط وعند التبريد فقط.

10 في أمثلة أخرى، تم الحصول على تركيبات على شكل كريم الراباميسين 0.1% بالوزن واختبارها من السوق الأمريكية وُجد أيضًا أنها غير مستقرة في درجة حرارة الغرفة، على النحو التالي:

المصدر	الراباميسين (90- (%110	T0	T1 شهر	T3 شهر	T6 شهر
Restore Health [LoT121005- 021]		%91	%42	%15	%8
Doyles Pharmacy [Uni Texas] [LotDP1]		%97	%99	%90	%71

المثير للدهشة أن الصيغة 3 (0.1% راباميسين) وُجد أنها غير مستقرة. بعد 12 و18 شهر من التخزين، تدهورت مادة الراباميسين إلى 79.3% و67.9% فقط من كمية العلامة على التوالي. بالمقارنة، أعطت القوة الأعلى 0.5% - 5% نتائج متفوقة بشكل غير متوقع. من الصعب شرح النتائج الأفضل لنقاط القوة الأعلى ويبدو أنها ناتجة عن تآزر مفاجئ.

15

صيغ المثال 5-11

5 تم تحضير الصيغ الإضافية التالية بنفس الطريقة الموضحة أعلاه، للصيغ 1-4، ولذات الغرض العلاجي -

المكون	الوظيفة	الكمية (% بالوزن) رقم الصيغة						
		5	6	7	8	9	10	11
الراباميسين	المكون النشط	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
المونولورين	التركيب	7.0	28.0	0.0	14.0	21.0	10.5	17.5
المونوميريسيتين	التركيب	21.0	0.0	28.0	14.0	7.0	17.5	10.5
بولي أوكسي إيثيلين (100) ستيرات	تثبيت الماء	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
بروبيلين جليكول	المُلين	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
حمض ستريك غير مائي	المُعادل	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
ثنائي صوديوم إديتات	العازل	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
حبيبات هيدروكسيد الصوديوم	ضبط الأس الهيدروجيني	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
سوربات البوتاسيوم	المادة الحافظة	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
الماء المُنقى	المُذيب	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67

تم إخضاعها لاختبارات استقرار التخزين عند درجة حرارة الغرفة، 25 درجة مئوية (2 درجة مئوية) والرطوبة النسبية 60% (5%)، على مدى 6 أشهر.

10 كانت نتائج الاختبارات كما هو موضح في الجدول أدناه. في كل حالة، تشير قيمة T إلى وقت اختبار العينة، على سبيل المثال T0 تشير إلى الاختبار عند 0 شهر، T1 في شهر واحد، بالتالي. تُظهر الأرقام المئوية نسبة كمية العلامة 1% بالوزن من الراباميسين التي بقيت في كل نقطة اختبار. في الحالات التي يكون فيها الراباميسين أقل، يشير هذا إلى أن المركب كان عُرضة لتفاعل تحلل.

اختبارات الاستقرار على الصيغ 5-11						
الصيغة	T0	T1	T3	T6	التغير	التقييم
	%	%	%	%	%	
5	98	108.8	113	105.1	7.1+	مستقر

6	101.2	108.1	95.5	95	6.2-	مستقر
7	91.2	102.5	94.5	103.7	12.5+	مستقر
8	98.4	98.4	99.6	101.4	3.0+	مستقر
9	95.5	95.5	106.7	83.1	12.4-	غير مستقر
10	118	118	105.1	100.9	17.1-	غير مستقر
11	107.6	107.6	108.3	97.6	10.0-	مستقر بالكاد

5 تم أيضًا إعادة اختبار الصيغ 5-11 في كل فترة زمنية لمعرفة ما إذا كانت قد طورت محتوى مائي زائد. تم اعتبار أن العينات تمر إذا تم استيفاء الحدود بين 62 - 72% بالوزن. كانت النتائج على النحو التالي

اختبارات محتوى الماء					
الصيغة	النتائج [62-72%]	T0	T1	T3	T6
5	نجحت عند الجميع T0 - T6	%66	%65.9	%66	%70.9
*6	فشلت عند T1 & T6	%66.7	%61.2	%70.1	%76.5
7	فشلت عند T0	%75.7	%63.3	%64.8	%68.2
8	فشلت عند T3	%69.6	%64.9	%59.7	%65.9
9	فشلت عند T1	%66.4	%59.9	%67.7	%68.2
10	فشلت عند T1	%72	%58.8	%67.5	%66.4
11	فشلت عند T1	%67.4	%58.1	%66.4	%66.0

تعليق * بالإضافة إلى ذلك، فشلت الصيغة 6 في تحديد المظهر

المواصفات	T0	T1	T3	T6
كريم أبيض سلس، قزحي قليلاً مع عدم وجود فصل طوري بصرياً	لا يتوافق - سريع السيلان جداً، فصل طور معتدل	يتوافق	فصل طفيف في الطور (متخثر قليلاً)	لا يتوافق - متخثر قليلاً

5 لكي تكون الصيغة مفيدة، يجب ألا يقل محتوى الراباميسين عن 90% من الكمية الأصلية لأن هذا سيمثل خسارة بنسبة 10% في فاعلية المكون النشط (المادة الفعالة) وسيكون متنسق مع التركيبة غير المستقرة بسبب التحلل المائي/أكسدة المكون النشط.

10 من حيث المحتوى المائي، كل تركيبة عبارة عن منتج زيت في ماء وبالتالي فإن كمية الماء الموجودة ذات صلة بالحفاظ على تركيبة متجانسة مستقرة. يشير المحتوى المائي خارج الحدود المقبولة إلى نقص أو فقدان استقرار التركيبة. تم قياس امتصاص الجلد باستخدام جهاز انتشار خلايا فرانز. أظهرت الدراسات الخاصة بالتركيبات المفضلة 1 و 2 أن الامتصاص في نموذج جلد الإنسان وخصائص قابلية الاختراق أعلى من الصيغة 3، مع استرداد محقق لتوازن الكتلة. بشكل أكثر تحديداً، تم قياس الامتصاص من خلال جلد بشري سليم إلى 5% ألبومين مصل بقرى و 0.9% كلوريد الصوديوم في الماء باستخدام خلية فرانز. فقط التركيبات عالية القوة، الصيغتان 1 و 2، تفي بمعايير القبول للامتصاص والاختراق عبر جلد الإنسان. الصيغة 3 فشلت في هذا الاختبار. لم يكن هذا الفشل في الصيغة 3 مرتبطاً بالاستقرار حيث تم إجراء الاختبارات باستخدام مواد مصنوعة حديثاً. كان الاختلاف في امتصاص الجلد والاختراق مفاجئاً.

15 يوضح الشكلان 1 و 2 خصائص المكون النشط راباميسين للكريم 1% المحدد أعلاه على أنه الصيغة 2. تم الحصول على المعلومات عن طريق تحليل الصيغة باستخدام محلل صورة Malvern Morphologi GS3. هذا هو مجهر آلي فعال قام بمسح الصيغة للكشف عن سمات الشكل ثلاثي الأبعاد لجزيئات الراباميسين.

20 بالإشارة إلى الشكل 1، فإن قيم قطر CE ("القطر المكافئ للدائرة" | "circle equivalent diameter") تمثل حجم الجسيمات على أساس عدد مرجح. بمعنى آخر، يمثل الجسيمات كأشكال ثنائية الأبعاد محولة إلى أقرب دائرة قابلة للتطبيق، التي يتم بعد ذلك حساب قطرها. بالإشارة إلى التشفير المعين الموضح، $D[n,0.10]$ (ميكرومتر): 3,17 تعني أن 10% من الجسيمات تبلغ 3,17 ميكرومتر أو أصغر على أساس عدد من الجسيمات؛ $D[n,0.10]$ (ميكرومتر): 3,83 تعني أن 16% من الجسيمات أصغر من 3,83 ميكرومتر؛ و $D[n,0.10]$ (ميكرومتر): 8,33 تعني أن 50% أصغر من 8,33 ميكرومتر على أساس عدد الجسيمات، إلخ

بالإشارة إلى الشكل 2، تمثل الصور الشكل والحجم النسبي لجزيئات الراباميسين في الصيغة 2.

5 يوضح الشكلان 1 و2 أن الزاباميسين لا يذوب في باقي التركيبة ولكنه يبقى معلق في الحامل أو مكون التركيب.

فيما يتعلق بالكشف، تكشف هذه الوثيقة بموجبه عن كل عنصر، سمة أو خطوة مذكورة هنا جنبًا إلى جنب مع واحد أو أكثر من أي من العناصر، السمات، أو الخطوة الأخرى تم الكشف عنها هنا، في كل حالة بغض النظر عما إذا كان هذا الإتحاد مطلوب أم لا.

10 بينما تم وصف بعض التجسيديات المفضلة للاختراع على سبيل المثال، يجب أن يُفهم أن التعديلات والتحسينات يمكن أن تحدث دون الخروج عن نطاق عناصر الحماية التالية.

-1-

عناصر الحماية

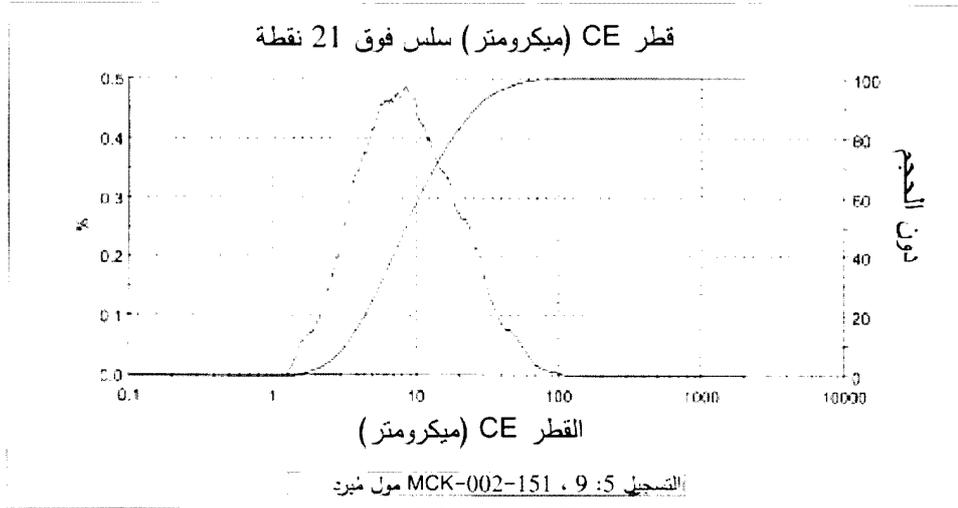
1. تركيبة للعلاج الموضوعي مُشمّلة على:
 - أ) 0.5-5% بالوزن راباميسين كعنصر نشط.
 - ب) تركيب، مُشمّمل على:
 - 5-28% بالوزن مونولورين؛
 - 7-28% بالوزن مونوميристين؛ و
 - ج) الماء كمذيب.
2. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، لعلاج الأورام الليفية الوعائية، لعلاج الورم الوعائي الليفى بالوجه، لعلاج الآفات الجلدية الوعائية، أو لعلاج الوحومات الصبغية الحمراء (إختيارياً بعد علاجها بالليزر).
3. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يشتمل المونولورين على واحد أو أكثر من المونولورات (مثل جليسرول مونولورات).
4. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد المونولورين، بكمية من 7 - 28% بالوزن أو 5% - 10% بالوزن أو حوالي 7% بالوزن.
5. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل المونوميристين على واحد أو أكثر من المونوميристات، على سبيل المثال جليسرول مونوميристات.
6. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد المونوميристين، على سبيل المثال جليسريل مونوميристات، بكمية حوالي 15% - 25% بالوزن، أو حوالي 21% بالوزن.
7. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، مُشمّلة على:
 - أ) 5% - 9% بالوزن من المونولورين + 19% - 23% بالوزن من المونوميристين؛ أو
 - ب) 12% - 16% بالوزن من المونولورين + 12-16% بالوزن من المونوميристين.
8. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، مُشمّلة على:

-2-

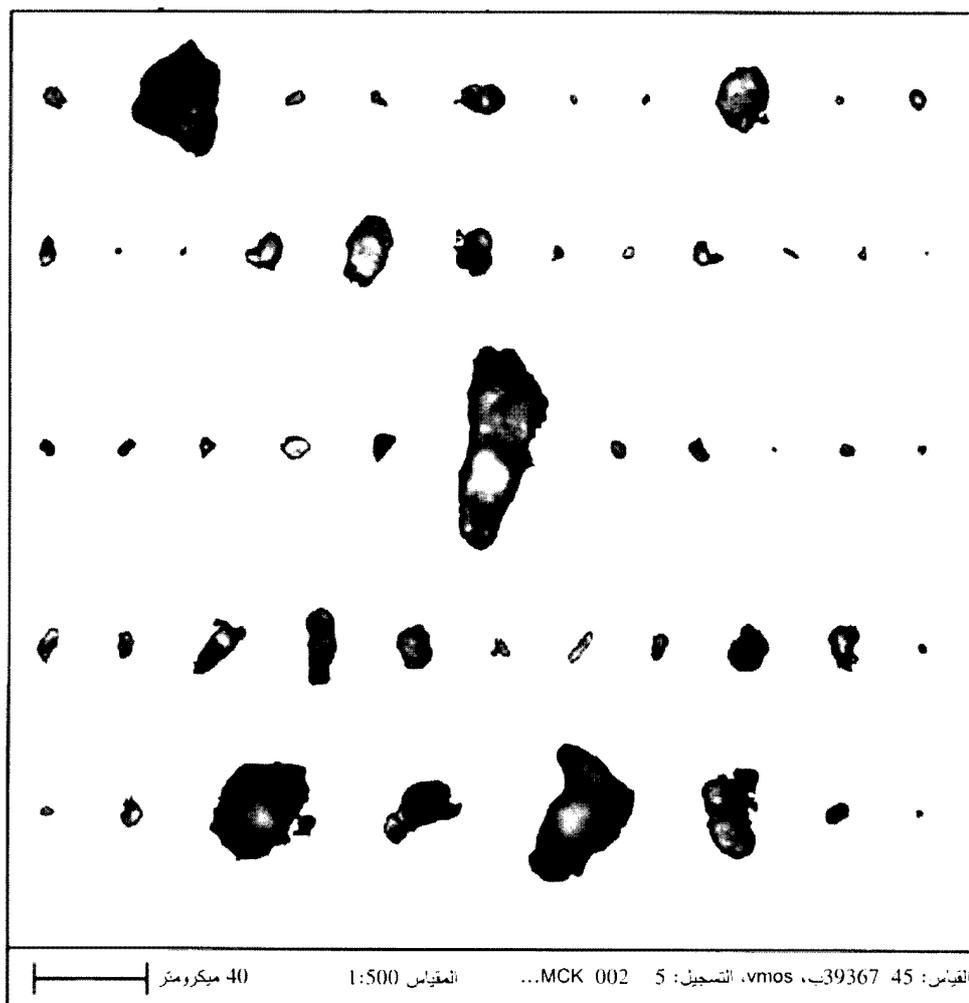
- أ) حوالي 7% بالوزن من المونولورين + حوالي 21% بالوزن من المونوميروستين؛ أو
- ب) حوالي 14% بالوزن من المونولورين + حوالي 14% بالوزن من المونوميروستين.
9. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 7 أو 8، حيث يوجد الراباميسين بكمية حوالي 1% بالوزن.
10. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل مُثبت الماء على (على سبيل المثال بولي أوكسي إيثيلين ستيرات).
11. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، مشتملة على واحد أو أكثر من حمض الستريك اللامائي، بيكربونات الصوديوم، وثلاثي إيثانول أمين كُعادل.
12. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، مشتملة على واحد أو أكثر من إيديتات ثنائي الصوديوم، حمض الستريك، ورباعي الصوديوم EDTA كعازل.
13. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، مشتملة على هيدروكسيد لتعديل الأس الهيدروجيني.
14. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، مشتملة على واحد أو أكثر من سوربات البوتاسيوم، ديازوليدينيل يوريا، فينوكسي إيثانول، وهيدروكسي ميثيل جلايسينات الصوديوم كمادة حافظة.
15. تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد الماء بنسبة 58% - 72% بالوزن.
16. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، مُشتملة على 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين، 7% بالوزن من المونولورين، و 21% بالوزن من المونوميروستين.
17. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، مُشتملة على:
- أ) 0.5 - 5% بالوزن من الراباميسين؛
- ب) تركيب مُشتمل على:
- 10-18% بالوزن من الراباميسين؛ و
 - 10-18% بالوزن من المونوميروستين؛ و
- ج) الماء كمذيب.

1/2

الحد الأدنى لقطر CE (ميكرو متر): 1,40	3.17: [n.0.10]D لقطر CE (ميكرو متر):
الحد الأقصى لقطر CE (ميكرو متر): 132,12	3,83 [n.0.16]D لقطر CE (ميكرو متر):
المتوسط لقطر CE (ميكرو متر): 12,17	8,33 [n.0.50] D لقطر CE (ميكرو متر):
STDV لقطر CE (ميكرو متر): 11,53	20,22 [n.0.84]D لقطر CE (ميكرو متر):
RSD لقطر CE (ميكرو متر): 94,73	25,50 [n.0.90]D لقطر CE (ميكرو متر):
الجسيمات المحسوبة: 10700	



شكل 1



شكل 2

**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 : 60467	Date de dépôt : 04/11/2021
	Date d'entrée en phase nationale : 23/05/2023
Déposant : AFT PHARMACEUTICALS LIMITED	Date de priorité: 24/11/2020
Intitulé de l'invention : COMPOSITION DE RAPAMYCINE	
Classement de l'objet de la demande :	
CIB: A 61K 47/14, A 61K 31/436	
CPC: A61K31/436; A61K47/10; A61K47/14; A61K9/0014; A61K9/06; A61P17/00; A61P35/00	
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: Redouane TELLAA	 Date d'établissement du rapport : 31/10/2024
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
17
- 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 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non
Application Industrielle	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : WO2015121836A1

1. Nouveauté

Aucun document de l'état de la technique ne décrit une composition pharmaceutique topique comprenant la Rapamycine telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 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 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande. Il décrit un complexe stable de sirolimus pour application topique dans le traitement du psoriasis et du syndrome de l'œil sec. Un exemple de formulation de gel comprend du sirolimus, du glycérol, de l'acide sorbique, de l'eau distillée, du Carbopol CP980 et de l'hydroxyde de sodium. (page 19, lignes 24-29).

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par les quantités spécifiques de monolaurine et de monomystirine utilisées.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition de Rapamycine plus stable pendant la durée de conservation.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

Aucune divulgation dans les documents de l'art antérieur n'incite l'homme de métier à utiliser les quantités spécifiques de monolaurine et de monomystirine telles que décrit dans la composition de la revendication 1. En effet, D1 fournit des solutions concernant la stabilisation de la rapamycine dans diverses formulations topiques, il ne divulgue pas les caractéristiques revendiquées dans la présente demande (monolaurine et monomystirine). Les tests de stabilité des pages 19-22 démontrent que le problème ci-dessus a été résolu sur toute la portée revendiquée.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 de la présente demande implique une activité inventive au sens de 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.