

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 65131 A1**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/443; A61K 31/4545;
A61K 31/496; A61K 31/5377;
A61P 35/00; C07D 405/14;
C07D 409/14; A61K 31/4545;
A61K 31/496; A61K 31/5377;
A61P 35/00; C07D 405/12;
C07D 405/14; A61K 31/4433**

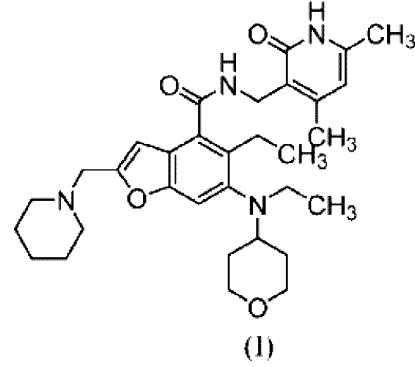
-
- (21) N° Dépôt :
65131
- (22) Date de Dépôt :
30.08.2022
- (30) Données de Priorité :
30.08.2021 CN 202111001663.1
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/CN2022/115763 30.08.2022
- (71) Demandeur(s) :
**JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD, No.7 Kunlunshan Road,
Economic and Technological Development Zone Lianyungang , Jiangsu 222047 (CN)**
- (72) Inventeur(s) :
ZHANG, Xiaojing ; WANG, Weiwei
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **UTILISATION D'UN INHIBITEUR D'EZH2 DANS LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN LYMPHOME À CELLULES T**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur d'EZH2 dans la préparation d'un médicament pour le traitement d'un lymphome à cellules T. Plus précisément, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé tel que représenté par la formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la préparation d'un médicament pour le traitement d'un lymphome à cellules T.

استخدام مثبط EZH2 في تحضير عقاقير لعلاج لمفومة الخليةالتائيةالملخص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبط EZH2 لتحضير عقار 5 لعلاج لمفومة الخلية التائية. وعلى نحو محدد، يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مركب تمثله الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه لتحضير عقار لعلاج لمفومة الخلية التائية.



استخدام مثبط EZH2 في تحضير عقاقير لعلاج لمفومة الخلية

التائية

يستند هذا الطلب في حقوق الأسبقية إلى طلب البراءة الصيني رقم 2021110016631 بتاريخ الطلب 30 أغسطس 2021. يوضح هذا الطلب النص الكامل لطلب البراءة الصيني المذكور سابقًا.

المجال التقني للاختراع

يتعلق الكشف الحالي باستخدام مثبط EZH2 لتحضير عقاقير لعلاج لمفومة الخلية التائية، وينتمي الاختراع إلى مجال المواد الصيدلانية.

الخلفية التقنية للاختراع

يكون معزز متناظر زيست 2 (EZH2) مكونًا رئيسيًا لهيستون 15
ميثيل ترانسفيراز PRC2 (معقد مثبط عديد الأمشاط 2). ويحفز
معالجة اليلسين بتراي ميثيل 27 عند الطرف-N لهيستون H3
(H3K27Me3)، والذي يحث ويحفظ على التثبيط الانتساخي
للكروماتين، ومن ثم يكبت التعبير عن الجين المستهدف. تُثبط أغلب
هذه الجينات المستهدفة تكاثر الخلية وتعزز تمايز الخلية،
بالتالي تلعب دورًا هامًا في الحفاظ على تطور الجنين ويكون لها
دور في مقاومة شيخوخة الخلية.

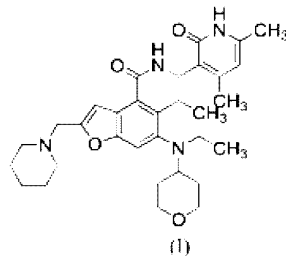
تكون لمفومة الخلية التائية المحيطية (PTCL)، المعروفة
أيضًا بلمفومة الخلية التائية الناضجة، عبارة عن مجموعة من أمراض
التكاثر الخبيثة ذات التباين الواضح الناتج عن الخلايا اللمفاوية
التائية الناضجة. بسبب تشابه الأعراض المناعية ووظائف خلايا NK
مع تلك الخاصة بالخلايا التائية، يتم غالبًا تصنيف لمفومة الخلية
NK ولمفومة الخلية التائية الناضجة إلى نفس الفئة.

في وقتنا الحالي، لا يوجد نظام معالجة قياسي لـ PTCL. يكون
خط العلاج الأول المعتاد عبارة عن CHOP أو نظام شبيه لـ CHOP،
ويبلغ معدل البقاء على قيد الحياة لخمس سنوات فقط حوالي 30%.
30 بالنسبة لـ PTCL (rrPTCL)، المنتكس أو المقاوم للعلاج، يُوصى
بإجراء تجارب إكلينيكية أولاً في الصين وفي الخارج. يُوصى خبراء
من فئة I آخرين بمعالجات تتضمن عقاقير جديدة بمفردها وفي توليفة
مع العلاج الكيميائي، ولكن تكون كفاءة العلاج الكيميائي التقليدي

غير مثالية. حاليًا، تمت الموافقة على تشيداميد وبراساتراكسا لعلاج rrPTCL في الصين، باستخدام ORR بنسبة 27-52% و PFS لمدة 2.1-4.8 شهر. مع ذلك، لا توجد معالجات متاحة للمرضى في حالة منتكسة ومقاومة بعد الخضوع لعلاج باستخدام العقاقير الجديدة. 5 استنتاجًا، تعد كفاءة العلاج الكيميائي التقليدي في PTCL المنتكس أو المقاوم للعلاج غير مثالية. تمت الموافقة على مثبطات هيستون دياسيتيلاز (HDAC) ومثبطات حمض الفوليك للاستخدام في أولئك المرضى، ولكن يكون التحسن في الكفاءة محدودًا. حاليًا، تكون هناك حاجة لتطوير وتسويق المزيد من العقاقير الجديدة الأكثر فاعلية لتحسين تشخيص المرضى المصابين بـ PTCL المنتكس أو المقاوم للعلاج. 10

الكشف عن الاختراع

يوفر الكشف الحالي استخدام مركب موضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه في تحضير عقاقير لعلاج لمفومة الخلية التائية: 15



الوصف التفصيلي للاختراع

في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية وفقًا للكشف الحالي عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية (لمفومة خلية تائية وخلية NK ناضجة). 20

في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية وفقًا للكشف الحالي عبارة عن لمفومة الخلية التائية ذات الأرومات المناعية الوعائية (AITL)، لمفومة الخلايا الكبيرة المتحولة (ALCL)، لمفومة تائية محيطية غير-نوعية (PTCL-NOS)، أو لمفومة خلية تائية/NK (NKTCL). 25

- في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية وفقًا للكشف الحالي عبارة عن لمفومة الخلية التائية ذات الأرومات المناعية الوعائية أو لمفومة تائية محيطية، ما لم يتحدد خلاف ذلك.
- 5 في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي عبارة عن لمفومة الخلية التائية ذات الأرومات المناعية الوعائية.
- في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي من نوع لمفومة تائية محيطية، ما لم يتحدد خلاف ذلك.
- 10 في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية منتكسة/مقاومة للعلاج. في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية التي تخضع لعلاج كيميائي من خط العلاج الأول.
- 15 في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية التي تخضع لعلاج واحد على الأقل تم اختيارها من مثبطات هيستون دياسيتيلاز، مثبطات أيض حمض الفوليك، أو الأجسام المضادة أحادية النسيلة لـ CD30.
- 20 في بعض التجسيديات، تكون لمفومة الخلية التائية للكشف الحالي عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية التي تخضع لعلاج كيميائي من خط العلاج الأول وعلاج واحد على الأقل تم اختياره من مثبطات هيستون دياسيتيلاز، مثبطات أيض حمض الفوليك، أو الأجسام المضادة أحادية النسيلة لـ CD30.
- 25 في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه من 1-800 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا.
- في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه من 2.5 مجم، 5.0 مجم، 7.5 مجم، 10.0 مجم، 12.5 مجم، 15.0 مجم، 17.5 مجم، 20.0 مجم، 22.5 مجم، 25.0 مجم، 27.5 مجم، 30.0 مجم، 32.5 مجم، 35.0 مجم، 37.5 مجم، 40.0 مجم، 42.5 مجم، 45.0 مجم، 47.5 مجم، 50.0 مجم، 52.5 مجم، 55.0 مجم، 57.5 مجم، 60.0 مجم، 62.5 مجم، 65.0 مجم، 67.5 مجم، 70.0 مجم، 72.5 مجم، 75.0 مجم، 77.5 مجم، 80.0 مجم، 82.5 مجم، 85.0 مجم، 87.5 مجم، 90.0 مجم، 92.5 مجم، 95.0 مجم، 97.5 مجم، 100.0 مجم، 102.5 مجم، 105.0 مجم، 107.5 مجم،

110.0	مجم ،	112.5	مجم ،	115.0	مجم ،	117.5	مجم ،	120.0	مجم ،	122.5
125.0	مجم ،	127.5	مجم ،	130.0	مجم ،	132.5	مجم ،	135.0	مجم ،	
137.5	مجم ،	140.0	مجم ،	142.5	مجم ،	145.0	مجم ،	147.5	مجم ،	150.0
152.5	مجم ،	155.0	مجم ،	157.5	مجم ،	160.0	مجم ،	162.5	مجم ،	
165.0	مجم ،	167.5	مجم ،	170.0	مجم ،	172.5	مجم ،	175.0	مجم ،	177.5
180.0	مجم ،	182.5	مجم ،	185.0	مجم ،	187.5	مجم ،	190.0	مجم ،	
192.5	مجم ،	195.0	مجم ،	197.5	مجم ،	200.0	مجم ،	202.5	مجم ،	205.0
207.5	مجم ،	210.0	مجم ،	212.5	مجم ،	215.0	مجم ،	217.5	مجم ،	
220.0	مجم ،	222.5	مجم ،	225.0	مجم ،	227.5	مجم ،	230.0	مجم ،	232.5
235.0	مجم ،	237.5	مجم ،	240.0	مجم ،	242.5	مجم ،	245.0	مجم ،	
247.5	مجم ،	250.0	مجم ،	252.5	مجم ،	255.0	مجم ،	257.5	مجم ،	260.0
262.5	مجم ،	265.0	مجم ،	267.5	مجم ،	270.0	مجم ،	272.5	مجم ،	
275.0	مجم ،	277.5	مجم ،	280.0	مجم ،	282.5	مجم ،	285.0	مجم ،	287.5
290.0	مجم ،	292.5	مجم ،	295.0	مجم ،	297.5	مجم ،	300.0	مجم ،	
302.5	مجم ،	305.0	مجم ،	307.5	مجم ،	310.0	مجم ،	312.5	مجم ،	315.0
317.5	مجم ،	320.0	مجم ،	322.5	مجم ،	325.0	مجم ،	327.5	مجم ،	
330.0	مجم ،	332.5	مجم ،	335.0	مجم ،	337.5	مجم ،	340.0	مجم ،	342.5
345.0	مجم ،	347.5	مجم ،	350.0	مجم ،	352.5	مجم ،	355.0	مجم ،	
357.5	مجم ،	360.0	مجم ،	362.5	مجم ،	365.0	مجم ،	367.5	مجم ،	370.0
372.5	مجم ،	375.0	مجم ،	377.5	مجم ،	380.0	مجم ،	382.5	مجم ،	
385.0	مجم ،	387.5	مجم ،	390.0	مجم ،	392.5	مجم ،	395.0	مجم ،	397.5
400.0	مجم ،	402.5	مجم ،	405.0	مجم ،	407.5	مجم ،	410.0	مجم ،	
412.5	مجم ،	415.0	مجم ،	417.5	مجم ،	420.0	مجم ،	422.5	مجم ،	425.0
427.5	مجم ،	430.0	مجم ،	432.5	مجم ،	435.0	مجم ،	437.5	مجم ،	
440.0	مجم ،	442.5	مجم ،	445.0	مجم ،	447.5	مجم ،	450.0	مجم ،	452.5
455.0	مجم ،	457.5	مجم ،	460.0	مجم ،	462.5	مجم ،	465.0	مجم ،	
467.5	مجم ،	470.0	مجم ،	472.5	مجم ،	475.0	مجم ،	477.5	مجم ،	480.0
482.5	مجم ،	485.0	مجم ،	487.5	مجم ،	490.0	مجم ،	492.5	مجم ،	
495.0	مجم ،	497.5	مجم ،	500.0	مجم ،	502.5	مجم ،	505.0	مجم ،	507.5
510.0	مجم ،	512.5	مجم ،	515.0	مجم ،	517.5	مجم ،	520.0	مجم ،	
522.5	مجم ،	525.0	مجم ،	527.5	مجم ،	530.0	مجم ،	532.5	مجم ،	535.0
537.5	مجم ،	540.0	مجم ،	542.5	مجم ،	545.0	مجم ،	547.5	مجم ،	
550.0	مجم ،	552.5	مجم ،	555.0	مجم ،	557.5	مجم ،	560.0	مجم ،	562.5
565.0	مجم ،	567.5	مجم ،	570.0	مجم ،	572.5	مجم ،	575.0	مجم ،	

577.5 مجم ، 580.0 مجم ، 582.5 مجم ، 585.0 مجم ، 587.5 مجم ، 590.0
 مجم ، 592.5 مجم ، 595.0 مجم ، 597.5 مجم ، 600.0 مجم ، 602.5 مجم ،
 605.0 مجم ، 607.5 مجم ، 610.0 مجم ، 612.5 مجم ، 615.0 مجم ، 617.5
 مجم ، 620.0 مجم ، 622.5 مجم ، 625.0 مجم ، 627.5 مجم ، 630.0 مجم ،
 632.5 مجم ، 635.0 مجم ، 637.5 مجم ، 640.0 مجم ، 642.5 مجم ، 645.0 5
 مجم ، 647.5 مجم ، 650.0 مجم ، 652.5 مجم ، 655.0 مجم ، 657.5 مجم ،
 660.0 مجم ، 662.5 مجم ، 665.0 مجم ، 667.5 مجم ، 670.0 مجم ، 672.5
 مجم ، 675.0 مجم ، 677.5 مجم ، 680.0 مجم ، 682.5 مجم ، 685.0 مجم ،
 687.5 مجم ، 690.0 مجم ، 692.5 مجم ، 695.0 مجم ، 697.5 مجم ، 700.0
 مجم ، 702.5 مجم ، 705.0 مجم ، 707.5 مجم ، 710.0 مجم ، 712.5 مجم 10
 715.0 مجم ، 717.5 مجم ، 720.0 مجم ، 722.5 مجم ، 725.0 مجم ، 727.5
 مجم ، 730.0 مجم ، 732.5 مجم ، 735.0 مجم ، 737.5 مجم ، 740.0 مجم ،
 742.5 مجم ، 745.0 مجم ، 747.5 مجم ، 750.0 مجم ، 752.5 مجم ، 755.0
 مجم ، 757.5 مجم ، 760.0 مجم ، 762.5 مجم ، 765.0 مجم ، 767.5 مجم ،
 770.0 مجم ، 772.5 مجم ، 775.0 مجم ، 777.5 مجم ، 780.0 مجم ، 782.5 15
 مجم ، 785.0 مجم ، 787.5 مجم ، 790.0 مجم ، 792.5 مجم ، 795.0 مجم ،
 797.5 مجم أو 800.0 مجم ، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا .

في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب
 الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 50 مجم ، 75 مجم ،
 100 مجم ، 125 مجم ، 150 مجم ، 175 مجم ، 200 مجم ، 225 مجم ، 250 20
 مجم ، 275 مجم ، 300 مجم ، 350 مجم ، 375 مجم ، 400 مجم ، 425 مجم ،
 450 مجم ، 475 مجم ، 500 مجم ، 525 مجم ، 550 مجم ، 575 مجم ، أو 600
 مجم ، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا .

في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب
 الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 50 مجم ، 100 25
 مجم ، 200 مجم ، 300 مجم ، 350 مجم ، أو 400 مجم ، المُعطاة مرة أو
 مرتين يوميًا .

في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب
 الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 200 مجم ، 300 30
 مجم ، أو 350 مجم ، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا .

في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح
 في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 200 مجم ، المُعطاة مرة
 أو مرتين يوميًا .

- في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 300 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا.
- 5 في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 350 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا.
- في بعض التجسيديات، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 200 مجم، 300 مجم، أو 350 مجم، المُعطاة مرتين يوميًا.
- 10 في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 200 مجم، المُعطاة مرتين يوميًا.
- في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 300 مجم، المُعطاة مرتين يوميًا.
- 15 في بعض التجسيديات، تبلغ الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه 350 مجم، المُعطاة مرتين يوميًا.
- 20 يوفر جانب آخر للكشف الحالي طريقة لعلاج لمفومة الخلية-التائية، حيث يتم إعطاء المرضى كمية فعّالة علاجيًا من مركب موضح في صيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه.
- يوفر جانب آخر للكشف الحالي طريقة لعلاج لمفومة الخلية-التائية، حيث يتم إعطاء 1 مجم إلى 800 مجم من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدليًا منه إلى مرضى مرة أو مرتين يوميًا.
- 25 في بعض التجسيديات، يوفر الكشف الحالي طريقة لعلاج لمفومة الخلية-التائية، حيث توجد دورة إعطاء جرعة تبلغ 28 يوم.
- يوفر جانب آخر للكشف الحالي مركب موضح في صيغة (I) للاستخدام في علاج لمفومة الخلية-التائية، أو ملح مقبول صيدليًا منه.
- 30 يعني المصطلح "مريض" كما هو مستخدم في الكشف الحالي إنسان. تتضمن مثبطات أسيتيلاز الموصوفة في الكشف الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر، تشيداميد، بليميستات، أو روميديسين. تتضمن مثبطات أيض حمض الفوليك، على سبيل المثال وليس الحصر، براسا.

وأجسام مضادة لـ CD30 تتضمن، على سبيل المثال وليس الحصر، بريننوكسيماب فيدوتين.

يوفر جانب آخر للكشف الحالي تركيبة صيدلية تشتمل على مركب موضح في صيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه وواحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلياً. يمكن تشكيل التركيبة الصيدلية خاصةً في صورة صلبة أو سائلة للإعطاء الفموي أو للإعطاء الموضعي. يوفر الكشف الحالي أيضاً استخدام تركيبة تشتمل على مركب موضح في صيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلياً في تحضير دواء لعلاج لمفومة الخلية-التائية.

يعني "مادة حاملة مقبولة صيدلياً" كما تم الوصف في هذا الكشف أي نوع من مادة صلبة خاملة غير-سامة، مادة شبه-صلبة أو مادة مالئة، مادة مخففة، مادة تغليف، أو سواغ لصيغة. تكون بعض أمثلة المواد التي قد تكون عبارة عن مواد حاملة مقبولة صيدلياً عبارة عن سكريات، مثل: لاکتوز أو سيلولوز أو مشتقات منها، مثل صوديوم كربوكسي ميثيل سيلولوز، إيثيل سيلولوز، وسيلولوز أسيتات.

في تجسيد اختياري، تتم معالجة مرضى في الكشف الحالي باستخدام علاج كيميائي من خط العلاج الأول وعقار جديد واحد على الأقل (تشيداميد، براسا، بريننوكسيماب فيدوتين)، حيث: CD30- جهازي ALCL، تمت معالجته باستخدام برينتوكسيماب فيدوتين

-NKTCL: تمت معالجته باستخدام نظام أسباراجيناز/بيراسبارتاز - أنواع فرعية أخرى: معالجة باستخدام CHOP أو نظام شبيه CHOP (بما في ذلك على سبيل المثال وليس الحصر CHOEP، BV + CHP).

عند ذكر الانتكاس/مقاومة العلاج في الكشف الحالي، يشير الانتكاس إلى حدوث تطور للمرض بعد استجابة معالجة الخط الأخير، وتشير مقاومة العلاج إلى فشل الاستجابة للمعالجة الأخيرة. 30 ORR: المحدد كنسبة الخاضعين للعلاج ممن لديهم أفضل كفاءة لـ CR أو PR منذ بدء الجرعة الأولى إلى حدوث PD أو بدء المعالجة المضادة للورم الجديدة التالية، أيهما يحدث أولاً.

- PFS: يتم تحديده بأنه التاريخ من الجرعة الأولى إلى PD الموثقة الأولى أو الوفاة الناتجة عن أي سبب، أيهما يحدث أولاً. إن لم يشهد الخاضع للعلاج PD أو لم يتعرض للوفاة اعتباراً من تاريخ انقطاع البيانات، فيكون تاريخ الانقطاع هو تاريخ آخر تقييم لكفاءة الخاضع للعلاج. إن لم يخضع الخاضع للعلاج لتقييم الورم، فيكون تاريخ الانقطاع هو تاريخ أول إعطاء للعقار، ويستمر PFS لمدة يوم.
- 5
- DoR: يتم تحديده بأنه الزمن من التقييم الأول لـ CR أو PR إلى التقييم الأول لـ PD أو الوفاة الناتجة عن أي سبب، أيهما يحدث أولاً. إذا كان الخاضع للعلاج لا يزال لا يشهد PD أو الموت بسبب تاريخ انقطاع البيانات، فيكون تاريخ المراقبة هو تاريخ آخر تقييم للكفاءة للخاضع للعلاج. يحقق أربعة خاضعون للعلاج فقط CR أو PR.
- 10
- يتم تحديد المرض المتفاقم بأنه تدهور حالة الخاضع للعلاج الناتج عن الدلالات قيد الدراسة. وتتضمن تسلسل التصوير بالأشعة، تتابع نتائج الاختبار، وتتابع الأعراض والعلامات الإكلينيكية. يكون ظهور آفات جديدة أو تطور الآفات الحالية مرضاً متفاقم. تتطلب الحالات التي تهدد البقاء على قيد الحياة دخول المستشفى أو إطالة فترة البقاء في المستشفى، أو تؤدي إلى العجز/القصور/التأثير الدائم أو الحاد على القدرة على العمل، العيوب الخلقية، أو العيوب الخلقية الناتجة عن الأعراض والعلامات لتفاقم المرض غير الموضحة في صورة SAEs. يتم توضيح الوفيات الناتجة عن أعراض أو دلالات تطور المرض في صورة SAEs.
- 15
- تتضمن "كمية فعالة" أو "كمية فعالة علاجياً" في الكشف الحالي كمية كافية لتحسين أو منع أعراض المرض أو الاضطراب لحالة طبية. تعني كمية فعالة أيضاً كمية كافية للسماح أو تسهيل التشخيص. يمكن أن تختلف الكمية الفعالة لمريض محدد أو خاضع للعلاج من الحيوانات وفقاً للعوامل: أنها تتضمن الحالة المراد علاجها، الصحة العامة للمريض، طريقة وجرعة الإعطاء، وشدة التأثيرات الجانبية. ويمكن أن تكون الكمية الفعالة عبارة عن أقصى جرعة أو نظام إعطاء جرعة لتجنب التأثير الجانبية أو التأثيرات السامة بشكل كبير.
- 20
- 25
- 30
- التجسيد (التجسيديات) المحددة**
- يتم استخدام التجسيديات التالية كذلك لوصف الكشف الحالي، ولكن لا تهدف هذه التجسيديات إلى تقييد مجال الكشف الحالي.

تجسيد 1. دراسة كفاءة مركب الموضح في الصيغة (I) في لمفومة الخلية-التائية المحيطية

1.1 عقاقير: مركب (WO2017084494A) موضح في صيغة (1)، قوة: 50 مجم/قرص، 200 مجم/قرص.

1.2 طرق الإعطاء: 350 مجم، مرتين يوميًا، 28 يوم كدورة. 5

1.3 معايير الاختيار: لمفومة خلية لمفاوية تائية متكررة أو مقاومة للعلاج.

يتم إدراج إجمالي 24 مريض PTCL منتكس أو مقاوم للعلاج في

مجموعة جرعة 350 مجم، التي يتلقى منها 16 تشيداميد، ويتم

تحليل جميع المرضى بالنسبة لبيانات الكفاءة على أساس معالجة 10

السابقة غير القابلة للتمييز ومعالجة تشيداميد السابقة. راجع

الجدول 1 للاطلاع على التفاصيل.

الجدول 1 معدل الاستجابة المستهدف بالمجموعة

ES			FAS			مجموعة جرعة/معالجة مسبقة
AITL	PTCL-NOS	ALL	AITL	PTCL-NOS	ALL	النمط الفرعي
(11=n)	(7=n)	(18=n)	(15=n)	(9=n)	(24=n)	لمسبب المرض
2	صفر	2	2	صفر	2	مجموعة 350 مجم
6	4	10	6	4	10	CR (n)
6	4	10	6	4	10	PR (n)
%72.7	%57.1	%66.7	%53.3	%44.4	%50	ORR
AITL	PTCL-NOS	ALL	AITL	PTCL-NOS	ALL	النمط الفرعي
(8=n)	(6=n)	(14=n)	(10=n)	(6=n)	(16=n)	لمسبب المرض
1	صفر	1	1	صفر	1	مجموعة 350 مجم تستخدم تشيداميد
4	4	8	4	4	8	CR (n)
4	4	8	4	4	8	PR (n)
%62.5	%66.7	%64.3	%50.0	%66.7	%56.3	ORR

يتم إدراج 24 مريض لديه PTCL، ويبلغ ORR 50%، من بينهم، 15

تسعة مرضى لديهم PTCL-NOS، و15 مريض لديهم AITL. يبلغ ORRs في

المجموعتين 44.4% و53.3%، على التوالي. في المجموعة ES، يكون

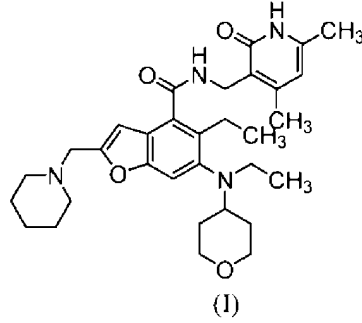
18 مريض لديهم ORR يبلغ 66.7%، من بينهم، سبعة مرضى لديهم PTCL-

NOS و11 مريض لديه AITL. يبلغ ORRs في المجموعتين 57.1% و72.7%، على التوالي.

من بين الـ 24 مريض المدرجين في PTCL، يتلقى 16 مريض تشيداميد، ويبلغ ORR 56.3%، من بينهم، ستة مرضى لديهم PTCL- NOS، و10 مرضى لديهم AITL. يبلغ ORRs في المجموعتين 66.7% و50.0%، على التوالي. في المجموعة ES، يكون 14 مريض لديه ORR يبلغ 64.3%، من بينهم، ستة مرضى لديهم PTCL-NOS وثمانية مرضى لديهم AITL. يبلغ ORRs في المجموعتين 66.7% و62.5%، على التوالي.

عناصر الحماية

- 1- استخدام مركب موضح في صيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً 1
2 منه في تحضير عقاقير لعلاج لمفومة الخلية-التائية:

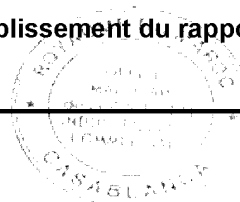


- 2- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون لمفومة الخلية-التائية عبارة عن لمفومة خلية تائية محيطية (لمفومة خلية تائية وخلية NK ناضجة)، بشكل مفضل لمفومة الخلية التائية ذات الأرومات المناعية الوعائية، لمفومة الخلايا الكبيرة المتحولة، لمفومة تائية محيطية غير-نوعية أو لمفومة خلية تائية/NK، والأكثر تفضيلاً لمفومة الخلية التائية ذات الأرومات المناعية الوعائية أو لمفومة تائية محيطية غير-نوعية. 3
- 3- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تكون لمفومة الخلية-التائية المحيطية عبارة عن لمفومة خلية-تائية محيطية متكررة/مقاومة للعلاج. 3
- 4- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تكون لمفومة الخلية التائية المحيطية عبارة عن لمفومة الخلية التائية المحيطية التي تخضع لعلاج كيميائي من خط العلاج الأول و/أو معالجة واحدة على الأقل تم اختيارها من مثبطات هيسستون دياسيتيلاز، مثبطات أيض حمض الفوليك، أو الأجسام المضادة أحادية النسيلة لـ CD30. بشكل مفضل، تكون لمفومة الخلية التائية المحيطية عبارة عن لمفومة الخلية التائية المحيطية التي تخضع لعلاج كيميائي من خط العلاج الأول، أو التي تتلقى علاج كيميائي من خط العلاج الأول وعلاج واحد على الأقل تم اختياره من مثبطات هيسستون دياسيتيلاز، مثبطات أيض حمض الفوليك، أو الأجسام المضادة أحادية النسيلة لـ CD30. 11
- 5- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1-4، حيث يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه من 1 مجم إلى 800 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا. 4

- 1 -6- الاسخدام وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يتم اختيار
- 2 الجرعة المُعطاة من المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول
- 3 صيدلياً منه من 50 مجم، 75 مجم، 100 مجم، 125 مجم، 150 مجم،
- 4 175 مجم، 200 مجم، 225 مجم، 250 مجم، 275 مجم، 300 مجم، 350
- 5 مجم، 375 مجم، 400 مجم، 425 مجم، 450 مجم، 475 مجم، 500 مجم،
- 6 525 مجم، 550 مجم، 575 مجم، أو 600 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين
- 7 يوميًا. بشكل مفضل، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من المركب
- 8 الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه من 50 مجم، 100
- 9 مجم، 200 مجم، 300 مجم، 350 مجم، أو 400 مجم، المُعطاة مرة أو
- 10 مرتين يوميًا. بشكل أكثر تفضيلاً، يتم اختيار الجرعة المُعطاة من
- 11 المركب الموضح في الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلياً منه من 200
- 12 مجم، 300 مجم، أو 350 مجم، المُعطاة مرة أو مرتين يوميًا.

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 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 : 65131	Date de dépôt : 30/08/2022
Déposant : JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD	Date d'entrée en phase nationale : 29/03/2024 Date de priorité: 30/08/2021
Intitulé de l'invention : UTILISATION D'UN INHIBITEUR D'EZH2 DANS LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN LYMPHOME À CELLULES T	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
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	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté	
<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: BASMA SADIKI	Date d'établissement du rapport : 07/11/2024
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



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

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

- Description
6 Pages
- Revendications
10

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/4433 ; A61K31/4545 ; A61K31/496 ; A61K31/5377 ; A61P35/00 ; C07D405/14

CPC : A61K31/4433 ; A61K31/4545 ; A61K31/496 ; A61K31/5377 ; A61P35/00 ; C07D405/12 ; C07D405/14 ; C07D409/14

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2017084494A1 ; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN], SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO LTD [CN] ; 2017-05-26	1-6
X	WO2018133795A1 ; CHINESE ACADEMY OF SCIENCE [CN] ; 2018-07-26	1-6
X	WO2020192652A1 ; ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO LTD ; 2020-10-01	1-6
X	WO2014062732A1 ; EPIZYME INC ; 2014-04-24	1-6

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté**

Les revendications 1-6 (type suisse) doivent être reformulées dans une forme correcte "**composé pour une utilisation médicale**", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 1-6	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-6	Non
Application Industrielle	Revendications 1-6	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2017084494A1

1. Nouveauté

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques faisant l'objet des revendications 1-6. Par conséquent, l'objet de celles-ci 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 présente demande. Il divulgue l'utilisation d'un composé de formule générale (I) pour traiter le cancer, y compris les lymphomes, et le composé n°2 divulgué correspond à celui de la présente demande.

L'objet de la première revendication diffère du document D1 en ce que le composé est spécifiquement utilisé pour traiter le lymphome à cellules T.

Le problème technique associé est considéré comme étant la recherche d'une indication thérapeutique plus ciblée du composé n°2 : le lymphome affectant les cellules T du système lymphatique.

La solution proposée pour résoudre ce problème n'est pas considérée comme inventive.

En effet, le document D1 divulgue déjà l'utilisation du composé pour traiter un lymphome de manière générale. Le lymphome à cellules T étant une sous-catégorie relativement courante de lymphome, l'utilisation du composé pour traiter cette forme spécifique de lymphome ne représente pas un effet technique nouveau par rapport à ce qui est déjà divulgué dans D1.

Ainsi, l'homme du métier aurait utilisé des méthodes pharmacologiques standard pour vérifier l'efficacité du composé contre ce type particulier de lymphome, sans faire preuve d'esprit inventif.

Le même raisonnement s'applique aux revendications 2 à 4.

En ce qui concerne les revendications 5 et 6, la détermination de la dose et de la fréquence d'administration fait partie des pratiques courantes de l'homme du métier.

Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 6 n'implique pas d'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.