[19] **المملكة العربية السعودية SA**
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة : ١٨٧٧
[45] **تاريخ المنح** : ١٤٢٨/٠٧/٣٠ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٧/٠٨/١٣ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** توماس إي. ويتزيج، ســكوت اتــش. كوفمان

[73] **مالك البراءة** : مايو فاونديشن فور ميديكال إيديوكيشن آند ريسيرش
عنوانه: ٢٠٠ فيرست ستريت اس دبليو ، روشيستر ، ٥٥٩٠٥، مينيسوتا، أمريكا

[74] **الوكيل:** احمد نجدت بازارباشي

[21] **رقم الطلب:** ٤٢٥٠٣٧٥.

[22] **تاريخ الإيداع** : ١٤٢٥/١٠/٠٧ هـ
الموافق : ٢٠٠٤/١١/٢٠ م

[51] **التصنيف الدولي**[8] :
Int. Cl.[8]:A61K 31/4353

[56] **المراجع:**

براءة امريكية	٥٠٦٦٤٩٣	١٩٩١/١١/١٩م
براءة امريكية	٣٠٢٠٢٦٦	٢٠٠٣/٠٣/١٣م

اسم الفاحص: فهد بن حمود الحربي

[54] **اسم الاختراع:** CCI-779 لمعالجة الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mentle cell lymphoma

[57] **الملخص:** الاختــراع الحالي يخــتص بإســـتعمال رابامـيـــسـين ٤٢-إســتر rapamycin 42-ester بـــه ٣-هيدروكســـي -٢-(هيدروكسي ميثيـــل)-٢-حمـــــض ميثيـــــل بروبيونيـــــك ٣-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779) لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mantle cell lymphoma.

٧ عناصر حماية

CCI-779 لمعالجة الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mentle cell lymphoma

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

الاختراع الحالي يختص بإستعمال راباميسين ٤٢-إستر rapamycin 42-ester مع ٣-هيدروكسي -٢-(هيدروكسي ميثيل)-٢-حمض ميثيل بروبيونيك 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779) لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ .

الراباميسين ٤٢-إستر rapamycin 42-ester الذي فيه ٣-هيدروكسي-٢-(هيدروكسي ميثيل)-٢-ميثيل حمض بروبيونيك 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid عبارة عن إلإستر ester من الراباميسين rapamycin . الراباميسين rapamycin أيضا يلقب سيروليمس sirolimus ، عبارة عن ترايين كبير التدوير مضاد حيوي منتج عن طريق streptomyces hygroscopicus . ولقد تم وصف التحضير و الاستعمال لهيدروكسي إسترات hydroxyesters الراباميسين rapamycin ، بما فيها المركب CCI-779 في البراءات الأمريكية رقم ٥٣٦٢٧١٨ و ٦٢٧٧٩٨٣ .

لقد تم وصف المركب CCI-779 بأنه يتضمن على فعالية في المختبر و داخل الجسم الحي ضد عدد من الأورام السرطانية أو زمن نشوء الورم السرطاني tumor cell types . هذه الآلية من التأثير تعتبر أكثر نموذجية للسكون الخلوي عن العوامل السامة للخلية و تعتبر مماثلة لما في السروليمس sirolimus.

المركب CCI-779 يلتحم ويشكل معقد مع بروتين بلازما الخلية cytoplasmic FKBP protein ، الذي يثبط إنزيم ، m. TOR (المستهدف الثديي من الراباميسين rapamycin ، أيضا يعرف بـ FKBP12 -راباميسين rapamycin المصاحب للبروتين (FRAP) . إن تثبيط فعالية كيناز TOR's تثبط تنوع من المسارات (المجازات) لإشارة التحول العبري (الجيني gene) ، بما فيها التكاثر الخلوي المحاكي للسيتوكين cytokine ، انتقال m.RNAs للعديد من البروتينات المفتاح التي تنظم الحالة G1 من الدورة الخلوية ، والنسخ المستحث إلى- إل٢ IL-2 ، مما يؤدي إلى تثبيط تزايد الدورة الخلوية من G1 إلى S.

الورم اللمفاوي لخليـــة Mantle cell lymphoma قشرة المـــخ ، ســـرطان خلايـــا اللنـــف – ب B-cell lymphocytes التي تؤوى في نطاقـــات قشـــرة المـــخ مـــن العقـــد اللمفاوية ، عبـــارة عن نوع تحتـــي فريد من أورام اللمف مـــن غيـــر حالـــة هـــودجكنز Hodgkin's lymphoma (NHL) والتي تتميـــز بواســـطة الانتقـــال المكـــاني للكرومـــوزوم chromosomal النـــوعي للجـــين bcl-1 gene (t (١١ ؛ ١٤) (q ١٣ : q ٣٢) والإنتـــاج المفـــرط اللاحق من الســـيكلين D1 cyclin المنتج للجـــين gene . الجـــين المولـــد للـــورم السرطاني الأولي bcl-1 proto-oncogene (الذي يرمـــز إلـــى ورم اللمـــف للخليـــة ب/ اللوكيميا B-cell lymphoma/leukemia) يمثل واحد من خمسة جينـــات genes مـــن نطـــاق الكروموزوم chromosomal ١١ الذي ينقل مكانه في MCL ، ولكن تنتج فقط فـــي MCL . الطبيعة الفريدة لخلايا اللنف (اللمف lymphocytes) وبصفة خاصة ، الموضع bcl-1 يشـــغل فوق الكروموزوم chromosomal ١٤ المسبب لبعض الســـلوك الشاذ (الغريـــب) للخلايـــا MCL cell.

MCL تمثل ما يقرب من ١٠٪ من كل NHL . العمر الوســـيط للمستهل يقرب مـــن ٦٠ عام ويكـــون أعلى ميـــلاً في الـــذكور (ديكـــودين د وزمـــلاؤه ، ليـــوك ليمفومـــا Decaudin, D., et al., leuk Lymphoma ٣٧ : ١٨١-١٨٤ (٢٠٠٠)) . المرضـــى الـــذين يمثلون بصفة نموذجية في مرحلة متقدمة و المواضع العقدية الفوقية غالبا يـــتم تضـــمينهم . مثلاً ، فإن بعض المرضى يمثلون بواسطة التهاب غالب لخلية اللنفو يمكـــن أن يســـيئون فهم اللوكيميا leukemia المتعلقـــة بالكريـــات اللنفاويـــة lymphocytic (وونـــج كيـــه إف ، وزملاؤه ، الورم السرطاني ٨٦ : ٨٥٠-٧ (١٩٩٩ Wong, K.F., et al., Cancer 86:850-7)) . الآخرين يمثلون عن طـــريق سلائل (أورام في الغشـــاء المخاطي) مخاطيـــة متعـــددة في القولون والتي يمكـــن أن تنتج نزف معـــدي معوي (هاشيموتو واي ، وزمـــلاؤه ، هـــم بـــاثول Hashimoto, Y., et al., Hum Pathol ٣٠ : ٥٨١-٧ (١٩٩٩). التمثيـــل الآخـــر الغيـــر اعتيـــادي عبارة عن تضخم الطحـــال وأدنـــى اعـــتلال الغـــدد اللنفاوية (اللمفاوية lymphadenopathy) (مولينـــا تي جيـــه وزمـــلاؤه ، فيرشـــوز أرش Molina, T. J., et al., Virchows arch ٤٣٧ : ٥٩١-٨ (٢٠٠٠) . لقد بين المرضـــى ذوو MCL بأن لديهم تكهنـــات خاطئـــة بنحو مميز عما يتم مع علوم النسيج الأخرى منخفضة المرتبة حيـــث متوسط البقـــاء يســـاوي ٣-٤ عام (وايزنبرجـــر د د ، وزمـــلاؤه ، آم

جيـــه هيمـــاتول Weisenburger, D. D., et al., Am J Hematol ٦٤ : ١٩٠-٦ (٢٠٠٠) ؛ هايدمان دبليو وزمـــلاؤه ، جريـــدة اكلينيكـــة الأورام Hiddemann, W., et al., Journal of Clinical Oncology ١٦ : ١٩٢٢-٣٠ (١٩٩٨) ؛ سماحة Samaha ، إتش ,.H ، وزملاؤه ,.et al ، ليوكيميا Leukemia ١٢ : ١٢٨١-٧ (١٩٩٨) ، كاليا في وزملاؤه ، هيماتولوجيكا Callea, V., et al., Haematologica ٨٣ : ٩٩٣-٧ (١٩٩٨) .

المعالجة بواسطة MCL تبقى مشكلة بصرف النظر عن المتاحية لنظـــائر بيـــورين نيوكليوسيد purine nucleoside ، زرع خلية الساق stem cell transplantation ، و معالجـــة جسم مضاد مونوكلوني monoclona antibody بواسطة ريتوكسيماب rituximab . كل مـــن تلك الأشكال يمكن أن تنتج استجابات ورمية سرطانية produce tumor responses في MCL ولكن المرض يعاد معالجته بصفة نموذجية و يتطلب معالجة اضافية . ليس هناك أي حمية معالجة واحدة يمكن أن تعتبر الخيار للمرضى ذوو MCL جديدة غيـــر معالجـــة . غالبيـــة المرضى يعالجون بواسطة توافـــق مـــن الريتوكســـيماب rituximab ومعالجـــة كيميائيـــة chemically –عـــادة R-CHOP أو نظيـــر بيـــورين نيوكليوســـيد purine nucleoside وريتوكسيماب rituximab . المرضي الذين لا يرشحون لمعالجة عالية الجرعة عن طريـــق دعامة خلوية ساقية ينقلون في التخفيف الأول.

أقل من ٥٪ من المرضى MCL يحققون تسكين تام (CR) عـــن طريـــق المعالجـــة الحالية والقليل من المرضى يحققون تخفيفات (تســـكينات) ثابتـــة . الســـيناريو النمـــوذجي typical scenario عبارة عن أن المريض سوف يستجيب للمعالجة الكيميائية chemotherapy ، ولكن الاستجابات عادة تكون جزئية و وقت التقدم قصـــيرا (أوينـــونين آر وزمـــلاؤه ، الجريدة الأوربية للـــورم الســـرطاني Oinonen, R., et al., European Journal of Cancer ٣٤ : ٣٢٩-٣٦ (١٩٩٨).

الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ Mantle cell lymphoma remains يبقـــى مرضـــاً يصعب معالجته مباشرة متى ينتكس ويتم معالجة الأشـــخاص المرضـــى بصـــفة نموذجيـــة بحميات متعددة ملفترة قصيرة للتقدم بين المعالجات.

<u>الوصف العام للاختراع</u>

الاختراع الحالي يوفر لاستعمال المركب CCI-779 لتحضير دواء لمعالجة أو تثبـــيط الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mantle cell lymphoma في شخص مريض.

وفي أحد الأهداف ، فإن الاختراع الحالي يوفر تكوين صيدلي pharmaceutical لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mantle cell lymphoma الذي يشتمل على المركب CCI-779 في صورة وحدة تجرع بمصاحبة ناقل مقبول صيدلياً pharmaceutical.

وفي هدف آخر ، فإن الاختراع الحالي يوفر عبوة صيدلية محتوية على مجموعة جرعات تقدم لمعالجة الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma لشخص واحد من الثدييات ، مشتملة على حاوي به المركب CCI-779 في صورة وحدة تجرع .

الأهداف والمميزات الأخرى وفقاً للاختراع الحالي سوف تبدو من الوصف التفصيلي التالي للاختراع.

<u>الوصف التفصيلي</u>

لذلك ، فإن الاختراع الحالي يوفر طريقة ومجموعات مفيدة لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mantle cell lymphoma.

كما استعمل هنا ووفقاً للاختراع الحالي ، فإن التعبير " معالجة " يشير إلى علاج الثدييات المصابين بورم لمفاوي بخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma عن طريق تزويد الصدي المذكور بكمية فعالة من المركب CCI-779 لغرض تثبيط نمو الورم اللمفاوي في هذا الثديي ، إستئصال الورم اللمفاوي lymphoma ، أو تسكين ألم(تخفيف) الورم اللمفاوي lymphoma.

كما استخدم هنا ووفقا للاختراع الحالي ، فإن التعبير "تثبيط " يشير إلى تثبيط مستهل أو تقدم الورم اللمفاوي في خلية قشرة المخ mantle cell lymphoma في شخص من الثدييات المصابين أو المعرضين لتطور هذا المرض عن طريق تزويد الثديي المذكور بكمية فعالة من المركب CCI-779.

كما استخدم هنا ووفقاً للاختراع الحالي ، فإن التعبير " تزويد" يشير إلى إما تناول المركب CCI-779 مباشرة أو تناول عقار متقدم ، مشتق ، ملح صيدلي ، أو نظير للمركب CCI-779 الذي سوف يشكل كمية فعالة من المركب CCI-779 داخل الجسم .

من خلال هذه المواصفة و عناصر الحماية ، فإن التعبير " CCI-779 " يشتمل على المركب CCI-779 ، والعقارات المتقدمة منه ، المشتقات ، الأملاح الصيدلية أو النظائر المشتقة منها ، التي توفر كمية فعالة من المركب CCI-779 للشخص المريض.

التحضير للمركب CCI-779 قد تم وصفه في البراءة الأمريكية رقم ٥٣٦٢٧١٨ ، التي دمجت هنا بالاسناد . ولقد تم وصف التحضير النوعي للمركب CCI-779 في البراءة الأمريكية رقم ٦٢٧٧٩٨٣ ، والتي دمجت هنا بالاسناد . الطريقة الأخرى النوعية لتحضير المركب CCI-779 وصفت في طلب البراءة الأمريكية رقم ١٠/ ٩٠٣٠٦٢ ، المودع في ٣٠ يوليو ٢٠٠٤ ، والجزء المقابل له ، طلب البراءة الدولية بي سي تي / يو إس PCT/US ٢٠٠٤ / ٢٢٨٦٠ المودع في ١٥ يوليو ٢٠٠٤.

بالرغم من أن الاختراع الحالي يوضح استعمال المركب CCI-779 ، فإنه يستهل بأنه يمكن استخدام الراباميسينات rapamycins الأخرى في الاختراع الحالي محل المركب CCI-779 . التعبير " راباميسين " يحدد طائفة من المركبات الكابتة للمناعة والتي تحتوي على نواة راباميسين rapamycin قاعدية . الراباميسينات rapamycins وفقاً لهذا الاختراع تتضمن على المركبات التي يمكن أن تعدل كيميائياً chemically أو بيولوجياً biologically كمشتقات من نواة الراباميسين rapamycin ، مع الاحتفاظ بالخصائص الكابتة للمناعة . طبقاً ، فإن التعبير " راباميسين rapamycin " يتضمن على إسترات esters ، إيثيرات ethers ، أوكزيمات oximes ، هيدرازونات hydrazones ، و هيدروكسيل أمينات hydroxylamines من الراباميسين rapamycin ، بالإضافة إلى الرابميسينات rapamycins التي فيها المجموعات الوظيفية فوق نوية الراباميسين rapamycin قد عدلت ، مثلا خلال الاختزال أو الأكسدة oxidation . التعبير "راباميسين rapamycin " أيضا يتضمن على أملاح مقبولة صيدلياً pharmaceutically acceptable salts من الراباميسينات rapamycins ، والتي تعتبر مؤهلة لتكوين تلك الأملاح ، إما بإحتوائها على شطر (جزء) حامضي acidic أو قاعدي.

ومن المفضل بأن مركب الراباميسين rapamycin يختار من بين الراباميسين rapamycin ، [راباميسين سيروليموس sirolimus brand Rapamune™ علامة تجارية ، وايث Wyeth ، ماديسون Madison ، نيوجيرسي NJ] أو ٤٢-O -(٢-هيدروكسي)إيثيل راباميسين (2-hydroxy)ethyl rapamycin . الراباميسينات rapamycins الأخرى المناسبة تتضمن على ، مثلاً ، إيه بي ٢٣٥٧٣ (أرياد) [Ariad] AP23573 ، إف كيه FK -٥٠٦ ، راد RAD ٠٠١ (إيفروليموس everolimus) و تافا-٩٣ TAFA-93 ، عقار متقدم من الراباميسين rapamycin (أيزوتكنيكا إنك Isotechnika Inc) .

القدرة للمركب CCI-779 على معالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ inhibit mantle cell lymphoma قيمت في محاولة إكلينيكية clinical . بإيجاز ، ١٨ شخص مريض (متوسط العمر ٧٢ عام ، المدى من ٣٨-٨٩ سنة) عولجوا بجرعة عن طريق الوريد تساوي ٢٥٠ مجم من المركب CCI-779 في الأيام ١ ، ٨ ، ١٥ و ٢٢ من دورة علاج لأربعة أسابيع ، حتى أقصى قيمة تساوي ١٢ دورة . من هؤلاء الأشخاص المرضى ، ١٥ يمثلون المرحلة ٤ (IV) ، ٢ يمثلون المرحلة ٣ (III) ، و ١ يمثل المرحلة ٢ (II) . المعدل المحصل للاستجابة يكون ٤٤,٤ ٪ (٩٥ ٪ CI ؛ ٢٤ -٦٨ ٪) ولذلك تحقق المعايير كبرهان مبكر للفعالية في مجموعة المرضى هؤلاء . أحد المرضي لديه استجابة تامة (CR) ، و ٧ من المرضى لديهم استجابة جزئية (PR) . فقط ثلاثة أشخاص يتقدمون قبل نهاية الدورة . اعتماداً على النتائج المحصلة في هذه المحاولة الاكلينيكية clinical ، فإن المركب CCI-779 يعتبر مفيداً لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma.

عندما يتم استعمال المركب CCI-779 لعلاج أو تثبيط ورم لمفاوي في خلية قشرة مخ mantle cell lymphoma ، فإنه سوف يتصور بأن الشخص المريض سوف يزود بجرعة أسبوعية تساوي ١٠-٢٥٠ مجم من المركب CCI-779 / أسبوع . وبصفة نموذجية فإن المعالجة تتكون من دورة شهرية مؤلفة من العديد من مرات التناول للجرعة الأسبوعية ، بالرغم من أنه يمكن اختيار الدورات الأسبوعية أو لمدة أسبوعين . الشخص يمكنه مجاوزه من ١-١٢ دورة شهرية مستمرة . تبادلياً ، فإن الشخص المريض يمكنه مجاوزة دورة واحدة ، توقف معالجة ، ومن ثم تجاوز دورة أخرى.

التناول الفمي أو التشريب عن طريق الوريد تمثل مسالك التناول المفضلة ، ويعتبر التناول عن طريق الوريد الأكثر تفضيلاً . يتصور بأن الجرعات الأولية عن طريق الوريد وبصفة نموذجية تمثل عشرة أضعاف أقل من الجرعات الفمية . مثلاً ، فإن الجرعات عن طريق الوريد يمكن أن تتراوح في المدى من ١٠مجم/ أسبوع إلى ١٧٥ مجم /أسبوع ، أو من ٢٠ مجم/أسبوع ، أو بتطلب أكبر ، من ٢٥ مجم/أسبوع إلى ٧٥ مجم/أسبوع ؛ بينما ، الجرعات الفمية يمكن أن تتراوح في المدى من ١٠٠ مجم/أسبوع إلى ٢٥٠ مجم/أسبوع ، ١٢٥ مجم/أسبوع إلى ٢٢٥ مجم/أسبوع ، أو ١٥٠ مجم/أسبوع إلى ٢٠٠ مجم/أسبوع .

الجرعات الدقيقة للتناول الفمي ، الأنفي أو ضمن الشعب الهوائية سوف تحدد بواسطة إستشارة الطبيب بناء على الخبرة الممارسة مع الشخص المريض المراد معالجته .

عامة فإن المعالجة سوف تستهل بجرعات صغيرة أقل من الجرعة المثالية للمركب . فيما بعد فإن الجرعة تتزايد حتى التأثير المثالي عبر الوصول للحالات . اختيارياً ، فإن الجرعة ومن ثم تقلل كل أسبوع ، أسبوعين أو دورة ، بحسب الحاجة أو الرغبة.

وبتفضيل ، فإن التكوين الصيدلي pharmaceutical يكون في صورة وحدة تجرع ، مثلاً ، كأقراص tablets ، كبسولات capsules ، أو قنينات مسبقة التعبئة أو محاقن . وفي هذه الصور ، فإن التكوين يقسم لوحدة تجرع محتوية على كميات مناسبة من المحتوى النشط ؛ صور وحدة التجرع يمكن أن تمثل تكوينات معبأة ، مثلاً ، مساحيق معبأة ، قناني ، أمبولات ampoules ، محاقن مسبقة التعبئة prefilled syringes ، أو أكياس محتوية على سوائل . صورة وحدة التجرع يمكن أن تمثل ، مثلاً ، كبسولة أو قرص ، أو يمكن أن تمثل عدد مناسب من أي من التكوينات في صورة عبوة.

التركيبات الفمية المحتوية على المركبات النشطة وفقا لهذا الاختراع يمكن أن تشتمل على أية صور فمية مستعملة تقليدياً ، بما فيها الأقراص tablets ، الكبسولات capsules ، الصور اللسانية buccal forms ، القرص الطبي troches ، الحبوب معينة الشكل ، و السوائل الفمية oral liquids ، المعلقات أو المحاليل . الكبسولات capsules يمكن أن تحتوي على مركب (مركبات) نشطة مع مواد حشو خاملة و/أو مخففات على سبيل المثال مواد نشوية مقبولة صيدلياً (مثلاً ، نشا الذرة corn ، البطاطس potato أو التابيوكا tapioca) ، السكريات sugars ، عوامل تحلية صناعية ، سليللوزات مسحوقة powdered celluloses ، على سبيل المثال سليللوزات متبللورة microcrystallinecelluloses ودقيقة البللورة ، مواد طحين (ذرور) flours ، جيلاتينات gelatins ، أصماغ gums ، الخ . التركيبات القرصية المفيدة يمكن أن تحضر بالكبس التقليدي ، التحبب الرطب أو طرق التحبب الجاف وتستخدم مخففات مقبولة صيدلياً ، عوامل ربط ، مزلقات ، محللات ، عوامل تعديل السطح (بما فيها المواد المقللة للتوتر السطحي) ، عوامل التعليق أو التثبيت ، بما فيها ، ولكن بدون تحديد ، إستيارات الماغنسيوم magnesium stearate ، حمض الاستياريك stearic acid ، التلك talc ، سلفات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulfate ، سليللوز دقيق البللورة

microcrystalline cellulose ، كربوكسي ميثيل سليلوز الكالسيوم carboxymethylcellulose calcium ، متعدد فنيل بيرروليدون polyvinylpyrrolidone ، جيلاتين gelatin ، حمض ألجينيك alginic acid ، صمغ الأكاسيا acacia gum ، صمغ الزنثان xanthan gum ، سيترات الصوديوم sodium citrate ، سيليكاتات معقدة complex silicates ، كربونات الكالسيوم calcium carbonate ، جليسين glycine ، دكسترين dextrin ، سكروز sucrose ، سوربيتول sorbitol ، فوسفات كالسيوم ثنائية dicalcium phosphate ، سلفات الكالسيوم calcium sulfate ، لاكتوز lactose ، كاولين kaolin ، مانيتول mannitol ، كلوريد الصوديوم sodium chloride ، التلك talc ، نشويات جافة و سكر مسحوق . العوامل المعدلة للسطح المفضلة تتضمن على العوامل المعدلة للسطح الغير أيونية nonionic و الأنيونية anionic . الأمثلة النموذجية من العوامل المعدلة للسطح تتضمن ، ولكن بدون تحديد ، بولوكسامير poloxamer ١٨٨ ، كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride ، إستيارات الكالسيوم calcium stearate ، كحول سيتوستياريل cetostearyl alcohol ، شمع استحلاب سيتوماكروجول cetomacrogol emulsifying wax ، إسترات سوربيتان sorbitan esters ، ثاني أكسيد سيليكون غرواني colloidal silicon dioxide ، فوسفاتات phosphates ، دوديسيل سلفات الصوديوم sodium dodecylsulfate ، سيليكات ألمنيوم ماغنسيوم magnesium aluminum silicate ، وثلاثي إيثانول أمين triethanolamine . التركيبات الفمية هنا يمكن أن تستخدم تركيبات تأخير قياسية أو محررة الزمن لتغيير الامتصاص للمركب (المركبات) الفعالة . التركيبة الفمية يمكن أن تتكون أيضا من تناول المحتوى الفعال في الماء أو عصير فواكه ، يحتوي على مذيبات أو مستحلبات مناسبة بحسب الحاجة . التركيبات الفمية المفضلة بالنسبة للراباميسين ٤٢-إستر rapamycin 42-ester ذات ٣-هيدروكسي-٢-(هيدروكسي ميثيل)-٢-حمض ميثيل بروبيونيك 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid نوقشت في طلب البراءة الأمريكية المنشورة رقم ٢٠٠٤ ، ٠٠٧٧٦٧٧ أ١ (أيضا الأمريكية المسلسلة رقم ١٠ / ٦٦٣٥٠٦) ، والتي دمجت هنا بالإسناد.

وفي بعض الحالات ، من الممكن أن يتطلب تناول المركبات مباشرة للمسالك في صورة أيروسول aerosol.

المركبات يمكن أن تتناول أيضاً عن طريق الأمعاء أو الغشاء البريتوني administered parenterally . المحاليل أو المعلقات من تلكا لمركبات النشطة كقاعدة حرة أو ملح مقبول صيدلياً pharmacologically acceptable salt يمكن أن تحضر في الماء ممتزجة بنحو مناسب مع مادة مقللة للتوتر السطحي على سبيل المثال هيدروكسي -بروبيل سليللوز hydroxyl-propylcellulose . التشتتات يمكن أن تحضر أيضا في جليسرول glycerol ، جليكولات متعدد إيثيلين سائلة liquid polyethylene و مخاليط منها في الزيوت . عبر ظروف تخزين عادية واستعمال ، فإن تلك المستحضرات تحتوي على مادة حافظة لمنع نمو الكائنات العضوية الدقيقة .

الصور الصيدلية المناسبة للاستعمال القابل للحقن تتضمن على محاليل مائية معقمة أو تشتتات ومساحيق معقمة للتحضير المرتجل للمحاليل والتشتتات المعقمة القابلة للحقن . وفي كل الحالات ، فإن الصورة يجب أن تكون معقمة ويجب أن تكون مائعة لحد بحيث يسهل نشوء قابلية الحقن . وهي يجب أن تكون ثابتة عبر الظروف للتحضير والتخزين ويجب أن تحفظ ضد تاثير التلوث من الكائنات العضوية الدقيقة على سبيل المثال البكتيريا bacteria والفطريات . الناقل يمكن أن يمثل مذيب أو وسط تشتت محتوي ، مثلا ، على الماء ، الايثانول ethanol ، بوليول polyol (مثلاً ، جليسرول glycerol ، بروبيلين جليكول propylene glycol و متعدد إيثيلين جليكول سائل liquid polyethylene glycol) ، مخاليط مناسبة مشتقة منها ، زيوت نباتية . تركيبات الحقن المناسبة لأجل الراباميسين ٤٢-إستر rapamycin 42-ester التي بها ٣-هيدروكسي-٢-(هيدروكسي ميثيل)-٢-حمض ميثيل بروبيونيك 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid نوقشت في البراءة الأمريكية رقم ٢٠٠٤ -٠١٦٧١٥٢ (أيضاً الأمريكية المتسلسلة برقم ١٠/ ٦٢٦٩٤٣) ، والتي دمجت هنا بالاسناد .

وفي هذا المثال ، فإن التركيبة القابلة للحقن المفيدة في الاختراع الحالي توفر مركب CCI-779 مركز مذيب مساعد محتوي على مذيب مقبول معوياً و مضادة أكسدة antioxidant كما وصف سلفاً وتركيبة معوية محتوية على المركب CCI-779 ، مؤلفة من CCI-779 ، مذيب مساعد مقبول معوياً ، مضادة أكسدة antioxidant ، مذيب مخفف ، ومادة مقللة للتوتر السطحي . أي تركيبة محددة ومفيدة في هذا الاختراع يمكن أن تحتوي على محتويات متعددة من كل طائفة من المكون . مثلاً ، فإن المذيب المقبول معوياً يمكن أن يتضمن على مذيب

غير كحولي non-alcohol solvents ، مذيب كحولي alcohol solvent ، أو مخاليط مشتقة منها . الأمثلة من المذيبات الغير كحولية non-alcohol solvents المناسبة تتضمن ، مثلاً ، ثنائي ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide ، ثنائي ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide أو أسيتونيتريل ، أو مخاليط مشتقة منها . "المذيب الكحولي alcohol solvent " يمكن أن يحتوي على واحد أو أكثر من كحول كمذيب كحولي alcohol solvent مكون للتركيبة . الأمثلة من المذيبات المفيدة في التركيبات وفقا للاختراع الحالي تتضمن ، ولكن بدون تحديد ، الايثانول ethanol ، بروبيلين جليكول propylene glycol ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ٣٠٠ ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ٤٠٠ ، متعدد إيثيلين جليكول polyethylene glycol ٦٠٠ ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ١١٠٠ ، أو مخاليط مشتقة منها . تلك المذيبات المساعدة تعتبر مناسبة بصفة خاصة حيث أن التفكك عن طريق الأكسدة oxidation وانشقاق اللاكتون يحدث لمدى أقل لتلك المذيبات المساعدة . إضافياً ، فإن الايثانول ethanol و البروبيلين جليكول propylene glycol يمكن أن تدمج لتنتج منتج أقل قابلية للاشتعال ، ولكن بكميات أكبر من الايثانول ethanol في المخلوط عامة تنتج ثبات كيميائي chemically أحسن . التركيز من ٣٠-١٠٠ ٪ ح/ح من الايثانول ethanol في المخلوط تعتبر مفضلة.

وفي هذا المثال ، فإن الثبات للمركب CCI-779 في مذيبات مساعدة كحولية مقبولة معوياً تتحسن عن طريق إضافة مضادة أكسدة antioxidant للتركيبة . مضادات الأكسدة antioxidant المقبولة ، تتضمن ، ولكن بدون تحديد ، حمض السيتريك citric acid ، ألفا-توكوفيرول d,l-a-tocopherol ، BHT ، BHA ، أحادي ثيوجليسرول monothioglycerol ، حمض اسكوربيك ascorbic acid ، بروبيل جالات propyl gallate ، و مخاليط مشتقة منها . عامة ، فإن التركيبات المعوية المفيدة في هذا المثال وفقاً للاختراع الحالي سوف تحتوي على مكون(مكونات)مضادة للأكسدة antioxidant بتركيز يتراوح من ٠,٠٠١ ٪ -١٪ و/ح ، أو ٠,٠١ ٪ -٠,٥٪ و/ح ، من مركز مذيب مساعد ، بالرغم من أن التراكيز الأقل أو الأعلى يمكن أن تتطلب . من بين المواد المؤكسدة ، فإن – ألفا-توكوفيرول d,l-a-tocopherol يعتبر متطلباً بصفة خاصة و يستعمل بتركيز يساوي ٠,٠١-٠,١٪ و/ح والتركيز الأفضل يمثل ٠,٠٧٥٪ و/ح من المركز للمذيب المساعد.

وفي أمثلة محددة ، فإن المكون المضاد للأكسدة antioxidant من التركيبة وفقاً للاختراع الحالي أيضاً تبدي فعالية تسنن كلابي . الأمثلة من تلك العوامل الكلابية تتضمن ، مثلاً ، حمض السيتريك citric acid ، حمض الأسيتيك acetic acid ، و حمض الأسكوربيك ascorbic acid (الذي يمكن أن يوظف في صورة كل من عامل أكسدة oxidation نمطي و عامل كلابي في التركيبات الحالية). عوامل التسنن الكلابي الأخرى تتضمن على تلك المواد التي تعتبر قادرة على ربط الأيونات الفلزية في المحلول ، على سبيل المثال إيثيلين ثنائي أمين حمض رباعي أسيتيك ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) ، أملاحها /، أو أحماضها الأمينية amino acids على سبيل المثال جليسين glycine وتعتبر مؤهلة لتحسين الثبات للمركب CCI-779 . وفي بعض الأمثلة ، فإن المكونات ذات الفعالية الكلابية تتضمن في التركيبات وفقاً للاختراع الحالي كمكون مضاد للأكسدة antioxidant حصري . وبصفة نموذجية ، فإن تلك المكونات الرابطة للفلز metal ، عندما تعمل كعوامل كلابية تستخدم في الطرف السفلي من التراكيز المتوفرة هنا للمكون المضاد للأكسدة antioxidant . وفي أحد الأمثلة ، فإن حامض السيتريك يحسن الثباتية للمركب CCI-779 عندما تستعمل بتركيز أقل من ٠,٠١ ٪ و/ح . التراكيز الأعلى تمثل محاليل اقل ثباتا ولذلك ، أقل تطلباً للمنتجات المراد تعريضها للتخزين لفترات زمنية ممتدة في صورة سائل . إضافيا ، فإن تلك العوامل الكلابية يمكن ان تستخدم في توافق مع مضادات الأكسدة antioxidant الأخرى كجزء من المكون المضاد للأكسدة antioxidant وفقاً للاختراع الحالي . مثلاً ، فإن التركيبة المقبولة يمكن أن تحتوي على كل من حمض السيتريك citric acid وألفا-توكوفيرول d,l-a-tocopherol . التراكيز المثالية بالنسبة لمضادة(مضادات)أكسدة مختارة يمكن أن تحدد مباشرة عن طريق الشخص الخبير في المجال ، اعتمادا على المعلومات المتوفرة هنا.

يتميز ، وفي أمثلة محددة من التركيبات المعوية المفيدة في الاختراع الحالي ، فإن ترسيب المركب CCI-779 عبر تخفيف بمحاليل تشريب مائية أو الدم تمنع خلال الاستعمال لمادة مقللة للتوتر السطحي محتواة في المحلول المخفف . المكون الأكثر أهمية من المخفف عبارة عن مادة مقللة للتوتر السطحي مقبولة معوياً . المادة المقللة للتوتر السطحي المفضلة بصفة خاصة عبارة عن متعدد سوربات polysorbate ٢٠ أو متعدد سوربات polysorbate ٨٠ . على اية حال ، فإن أحد الخبراء في المجال يمكن أن

يختار مباشرة مواد أخرى مقللة للتوتر السطحي مناسبة من بين الأملاح للأحماض الصفراوية (توروكولات taurocholate ، جليكوكولات glycocholate ، كولات cholate ، ديوكسي كولات deoxycholate ، إلخ ..) والتي تدمج اختيارياً مع الليسيثين lecithin . تبادلياً ، فإن الزيوت النباتية الايثوكسيلاتية ethoxylated ، على سبيل المثال زيت خروع (مثلاً ، PEG -٣٥ زيت خروع والذي يباع ، مثلاً ، عبر الاسم كريموفور إل ، إنتاج شركة باسف ، (PEG-35 castor oil which is sold, e.g., under the name Cremophor EL, BASF) فيتامين إي توكوفيرول بروبيلين جليكول سكسينات vitamin E tocopherol propylene glycol succinate (فيتامين إي تي جي بي إس Vitamin E TGPS) ، و كوبوليميرات من متعدد أكسي إيثيلين-متعدد أكسي بروبيلين polyoxyethylene-polyoxypropylene يمكن أن تستخدم في المخففات كمواد مقللة للتوتر السطحي ، بالاضافة إلى العناصر الأخرى من عائلة السوربات المتعددة على سبيل المثال متعدد سوربات polysorbate ٢٠ أو ٦٠ . المكونات الأخرى من المخفف يمكن أن تتضمن على الماء ، الايثانول ethanol ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ٣٠٠ ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ٤٠٠ ، متعدد ايثيلين جليكول polyethylene glycol ٦٠٠ ، متعدد إيثيلين polyethylene glycol ١٠٠٠ ، أو توليفات محتوية على واحد أو أكثر من تلك المركبات من متعدد إيثيلين جليكول polyethylene glycol ، بروبيلين جليكول propylene glycol ، والمذيبات المساعدة الأخرى المعوية المقبولة أو العوامل لضبط الأسموزية osmolarity للمحلول على سبيل المثال كلوريد صوديوم sodium chloride ، لاكتوز lactose ، مانيتول mannitol أو سكريات أخرى مقبولة معوياً و اليكتروليتات electrolytes . ومن المتوقع بأن المادة المقللة للتوتر السطحي سوف تشتمل على ٢-١٠٠٪ و/ح من المحول المخفف ، ٥-٨٠٪ و/ح ، ١٠-٧٥٪ و/ح ، ١٥-٦٠٪ و/ح ، و بتفضيل ، على الأقل ٥٪ و/ح ، أو على ألأقل ١٠٪ و/ح ، من المحلول المخفف .

التركيبة المعوية المفيدة في الاختراع الحالي يمكن ان تحضر كمحلول مفرد ، أو بتفضيل يمكن أن تحضر كمركز مذيب مساعد محتوي على المركب CCI-779 ، مذيب كحولي alcoholic solvent ، ومضادة أكسدة antioxidant ، والتي تدمج لاحقا مع مخفف يحتوي على مذيب مخفف ومادة مقللة للتوتر السطحي مناسبة . قبل الاستعمال ، فإن المركز للمذيب المساعد يخلط مع مخفف مشتمل على مذيب مخفف ، ومادة مقللة للتوتر السطحي .

عندما يتم تحضير المركب CCI-779 كمركز مذيب مساعد وفقاً لهذا الاختراع ، فإن المركز يمكن أن يحتوي على تراكيز من المركب CCI-779 من ٠,٠٥ مجم/ مل ، من ٢,٥ مجم/ مل ، من ٥ مجم/ مل ، من ١٠ مجم/ مل ، أو من ٢٥ مجم/ مل حتى ما يقرب من ٥٠ مجم/ مل . المركزة يمكن أن تخلط مع مخفف حتى ما يقرب من ١ جزء من المادة المركزة : ١ جزء من المخفف ، لكي يحصل على التركيبات المعوية المتضمنة على تراكيز للمركب CCI-779 من ١ مجم/ مل ، من ٥مجم/ مل ، من ١٠ مجم/ مل ، من ٢٠ مجم/ مل ، وحتى ٢٥ مجم/ مل . مثلاً ، فإن التركيز للمركب CCI-779 في التركيبة المعوية يمكن أن يتراوح مما يقرب من ٢,٥-١٠ مجم/ مل . هذا الاختراع أيضاً يغطي الاستعمال للتركيبات المتضمنة على تراكيز أقل من المركب CCI-779 في المركز المذيب المساعد ، والتركيبات والتي فيها جزء واحد من المركز يخلط مع أكبر من ١ جزء من المخفف ، مثلاً ، مركز : مخفف بنسبة تقرب من ١ : ١,٥ ، ١ : ٢ ، ١ : ٣ ، ١ : ٤ ، ١ :٥ ، أو ١ : ٩ ح/ح ، إلى تركيبات CCI-779 معوية متضمنة على تركيز CCI-779 لأقل معدلات من الكشف.

بصفة نموذجية ، فإن المادة المؤكسدة antioxidant يمكن أن تشتمل مما يقرب من ٠,٠٠٠٥ -٠,٥ و/ح من التركيبة . المادة المقللة للتوتر السطحي يمكن مثلاً أن تشتمل مما يقرب من ٠,٥-١٠٪ و/ح من التركيبة . المذيب الكحولي يمكن مثلاً أن يشتمل مما يقرب من ١٠-٩٠٪ و/ح من التركيبة.

التركيبات المعوية المفيدة في هذا الاختراع يمكن أن تستعمل لانتاج وحدة صورة تجرع مناسبة للتناول عن طريق إما حقن مباشر أو عن طريق إضافة موائع تشريب معقمة للتشريب عن طريق الوريد.

لأغراض هذا الكشف ، فإن التناولات الجلدية يفهم بأنها تتضمن على كل التناولات عبر السطح للجسم والبطانات الداخلية لمسارات الجسم بما فيها الأنسجة البطانية والمخاطية . هذه التناولات يمكن أن تتحقق باستعمال المركبات الحالية ، أو الأملاح المقبولة صيدلياً ، في لوسيونات lotions ، كريمات creams ، رغوات foams ، عجنات patches ، معلقات suspensions ، محاليل solutions ، و لبوس suppositories (تحاميل (عن طريق المستقيم rectal والمهبل vaginal).

التناول الجلدي يمكن ان يتحقق عبر الاستعمال للعجنة الجلدية المحتوية على المركب الفعال والناقل الذب يكون خاملاً للمركب الفعال ، وتعتبر غير سامة للجلد ، وتسمح بتحرير العامل للامتصاص الموضعي داخل تيار الدم عن طريق الجلد . الناقل يمكن أن يأخذ أي عدد من الصور على سبيل المثال الكريمات والمراهم ، العجنات ، الهلامات ، ووسائل إنسداد . الكريمات والمراهم يمكن أن تمثل سائل لزج أو مستحلبات شبه صلبة إما زيت في ماء أو ماء في زيت . العجائن المؤلفة من مساحيق ماصة مشتتة في بترول petroleum أو بترول هيدروفيلي hydrophilic petroleum محتوي على الممحتوى الفعال يمكن أن تصبح مناسبة أيضاً . التنوع من الوسائل الانسدادية على سبيل المثال غشاء شبه منفذ يغطي مستودع يحتوي على المحتوي الفعال مع أو بدون ناقل ، أو نسيج محتوي على محتوى فعال . الوسائل الأخرى الانسدادية تعتبر معلومة في الدراسة.

تركيبات التحاميل يمكن أن تحضر من مواد تقليدية ، بما فيها زبدة الكاكاو cocoa butter ، مع أو بدون الاضافة للمواد الشمعية لتغيير نقطة الانصهار للتحميلة ، وجليسرين glycerin . قواعد التحاميل القابلة للوذبان في الماء ، على سبيل المثال متعدد إيثيلين جليكولات polyethylene glycols ذات الأوزان المولارية المتنوعة ، يمكن أن تستخدم أيضاً.

المكونات وفقا للاختراع الحالي يمكن أن تصبح في صورة مجموعة من الأجزاء . لذلك فإن الاختراع الحالي يتضمن على منتج محتوي على المركب CCI-779 للاستعمال في معالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma في شخص من الثدييات بحاجة له . الاختراع يتضمن أيضاً على عبوة صيدلية محتوية على مجموعة جرعات لمعالجة ورم لمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma لشخص واحد من الثدييات ، حيث أن العبوة تحتوي على وحدات من المركب CCI-779 أو ٤٢- O - (٢-هيدروكسي)إيثيل راباميسين 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin في صورة وحدة تجرع . وفي أحد الأمثلة ، فإن المنتج يحتوي على CCI-779 في صورة جاهزة للتناول . تبادلياً ، فإن المنتج يمكن أن يحتوي على CCI-779 كمركز الذي يمكن أن يخلط مع مخفف مناسب الذي يزود اختيارياً في المنتج . وفي مثال آخر ، فإن المنتج يحتوي على CCI-779 في صورة صلبة ، واختيارياً ، حاوي منفصل به مذيب مناسب أو ناقل مناسب للمركب CCI-779 . المكونات الأخرى فوق المجموعة ، مثلاً ، التعليمات للتخفيف ، المزج

و/أو التناول للمنتج ، فإن المحتويات الأخرى ، المحاقن ، الابر ، إلخ سوف تبدو واضحة للشخص الخبير في المجال .

الأمثلة التالية تعتبر توضيحية للاختراع الحالي ، ولكنها ليست كتحديد له.

مثال رقم ١- فعالية مضادة للورم anti-Tumor لعامل مفرد من المركب CCI-779 لورم لمفاوي لخلية قشرة مخ منتكس Relapsed mantle cell lymphoma : محاولة الحالة II في مجموعة معالجة نورث سنترال كانسر north Central Cancer Treatment Group.

يتميز الورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma (MCL) بواسطة t (١١ ؛ ١٤) تسبب إنتاج مفرط للسيكلين د١ cyclin D1 ، عنصر من مسار كيناز فوسفوتيديلينوسيتال ٣ 3 phosphatidylinosital (PI3K) . هذه الدراسة اختبرت عما إذا كان المركب CCI-779 ، الذي يثبط المسار PI3K عند مستوى الراباميسين rapamycin المستهدف للثديي (m.TOR) يمكن أن تنتج استجابات في الأشخاص المرضى بواسطة MCL .

أ - الأشخاص المرضى و الطرق

هذه الدراسة يتم إجراؤها خلال مجموعة تعاونية من مجموعة معالجة نورث سنترال كانسر North Central Cancer (NCCTG) . الأشخاص المرضي يصبحون مؤهلين للانتخاب لهذه المحاولة عندما يستقبلو مقدماً العلاج وقد انتكست حالتهم . ليس هناك حداً لعدد المعالجات الأولية . يتم تأكيد كل البنيات النسيجية المرادة للورم اللمفاوي لخلية قشرة المخ mantle cell lymphoma عن طريق مراجعة الباثولوجية pathology المركزية . الايجابية للسيكلين -د١ Cyclin-D1 تتطلب عن طريق كيمياء النسيج المناعية immunohistochemistry أو t (١١ ؛ ١٤) المكتشفة عن طريق FISH . الأشخاص المرضى يتطلبون وجود مرض قابل للقياس به عقد لمفاوية أو كتلة من الورم السرطاني tumor mass > أو تساوي ٢ سم أو زيادة خبيثة في الكريات اللنفاوية lymph node بها ALC > أو تساوي ٥٠٠٠ ؛ توقع العمر > أو تساوي ٣ شهور ، حالة فعالية ECOG تساوي صفر ، ١ ، أو ٢ ؛ الحصر المطلق للنيوتروفيلات neutrophil (ANC) > أو تساوي ١٠٠٠ ؛ الصفائح الدموية > أو تساوي ٧٥٠٠٠ ؛ هيموجلوبين hemoglobin > أو تساوي ٨ جم/ d.L ؛ مصل كرياتينين creatinine > أو تساوي ٢ ضعف الحد العلوي للقراءة العادية (UNL) ؛ مصل بيليروبين serum bilirubin > أو يساوي ١,٥ UNL ؛ مصل كوليسترول

serum chloesterol < أو يساوي ٣٥٠ مجم/ d.L ؛ والجليسريدات الثلاثية triglycerides < أو تساوي ٤٠٠ مجم / d.L . الأشخاص المرضى الغير متضمنين على الاحتواء المعلوم للجهاز العصبي المركزي أو العدوى بواسطة HIV .

الأشخاص الذين يعالجون بواسطة جرعة مستوية من ٢٥٠ مجم من المركب CCI-779 المخفف في ٢٥٠ مل من محلول ملحي عادي و تحرر IV لمدة ٣٠ دقيقة . الأشخاص المرضى يعالجون سلفا بواسط ثنائي فينهيدرامين diphenhydramine ٢٥-٥٠ مجم IV . المعالجة تكون أسبوعية والدورة تمثل ٤ أسابيع . يتم إجراء العد التام للدم كل أسبوع والجرعة التامة تحرر عندما يكون العد للصفائح الدموية > أو يساوي ٥٠٠٠٠ و ANC > أو تساوي ١٠٠٠ وليس هناك مرتبة ٣ سمية غير دموية (باستعمال الاصدار ٢ من معايير سمية NCI شائع) . الأشخاص المرضى الذين لا يقابلون معايير المعالجة المسبقة يحصلون على الجرعة المحددة حتى المعالجة ومن ثم تعدل الجرعة لجرعة ممتدة من ١٧٥ ، ١٢٥ ، ٧٥ ، أو ٥٠ مجم . الأشخاص المرضى لن يستقبلون عوامل نمو الخلايا cells البيضاء في الدم لمعالجة وقائية للمحافظة على التجرع ولكن يمكن أن يستقبلونها في وقت نقص الكريات البيضاء عند تحذير الطبيب المعالج . يمكن استعمال الاريثروبويتين Erythropoietin.

الأشخاص المرضى الذين يعاد معالجتهم بعد ١ ، ٣ و ٦ دورات و الاستجابة تقيم / معايير تشغيل دولية (ب د شيسون وزملاؤه B. D. Cheson et al., ، تقرير عن الورشة الدولية لمعايرة معايير الاستجابة لورم لمفاوي Lymphomas من غير حالة هودجكنز Hodgkin's > ، جريدة علم الأورام الاكلينيكية Journal of Clinical Oncology ، مجلد ١٧ ، إصدار رقم ٤ (أبريل) ١٩٩٢ : ١٢٤٤) . الأشخاص المرضى المتقدمين في أي وقت أو هؤلاء المرضى الذين لديهم حالة مرضية ثابتة بعد ٦ دورات يبعدون من الدراسة . الأشخاص المرضى الذين لديهم استجابة تامة (CR) أو استجابة جزئية (PR) في الشهر السادس يستقبلون ٢ دورة لاحقة للحالة CR أو محصلة تساوي ١٢ شهر عند PR ومن ثم تلاحظ بدون معالجة اضافية .

دراسة المرحلة المفردة للحالة II عن طريق تحليل فاصل تستنتج تقييم نسبة الأشخاص المرضى المعالجين سلفا لورم لمفاوي لخلية قشرة مخ mantle cell lymphoma الذين يحققون PR أو أحسن بعد معالجة بواسطة CCI-779 . هذه المحاولة ترمز إلى اختبار

إفتراض عديم القيمة بأن معدل الاستجابة الحقيقية على الأغلب ٠,٠٥ . معدل الاستجابة الأصغر الذي يبين أن هذه الحمية تكون الدراسة الأسوأ إضافياً في تعداد المرضى تكون ٠,٢ . ينشأ التصميم اعتماداً على البارمترات parameters والافتراضات لتصميم سيمون مينماكس Simon MinMax™ (علامة تجارية) ثنائي المرحلة ، ولكن حيث لن يتم تعليق أية تراكمات للتحليل الفاصل هذا التصميم للدراسة يتطلب أقصى عدد من المرضى المقيمون يساوي ٣٢ ، حيث أن التحليل الفاصل يجرى بعد ١٨ شخص مريض قد تراكموا و تتبع لمدة ٢٤ أسبوع على الأقل . يتراكم ٣ أشخاص مرضى إضافيين لهذه الجماعة (لأقصى عدد يساوي ٣٥ مريض إجمالاً) لحصر الاحتماليات لغير التأهيل للاختيار ، الانسحاب من الدراسة قبل تناول العقار ، أو الانتهاكات الغالبة . على اية حال ، فقط الـ ٣٢ مريض الأول المقيمين يستخدمون لتقييم معايير القرار لهذا التصميم . على الأقل استجابة واحدة في ال١٨ مريض الأول المقيمين المحتاجين للملاحظة في التحليل الفاصل لاستمرار التراكم . وفي وقت التحاليل النهائية ، فإنه يتطلب ٤ أو أكثر من الاستجابات لتبين أن هذه الحمية تكفل التقييم الاضافي في هذا التعداد للمرضى . النسبة من الاستجابات تقيم (مع كل المرضى المرتاكمية الغير مؤهلين للاختيار) بفرض أن عدد الاستجابات يتوزع بتسمية ثنائية.

يتم تحديد الامتداد الزمني للاستجابة بأنه الوقت من تاريخ الاستجابة الموثقة حتى تاريخ التقدم . المرضى الذين يرحلون (يتقدمون) من المعالجة نتيجة لاستجابات أخرى (مثلاً ، تفاعلات مناوئة ، رفض المعالجة الاضافية) يراقبون في هذا الوقت . يحدد الزمن حتى التقدم بأنه الزمن من التسجيل حتى تاريخ التقدم . المرضى الذين يموتون بدون مراقبة التقدم للمرض في تاريخ آخر تقييم . عندما يموت الشخص المريض بدون توثيق التقدم في الحالة المرضية ، فإن الشخص المريض يعتبر لديه تقدم المرض في وقت الموت مالم يتوفر برهان موثق بنحو كاف لاستنتاج أن التقدم لن يحدث قبل الموت . الزمن حتى التوقف في المعالجة النشطة يحدد بأنه الزمن من التسجيل حتى تاريخ عمل القرار لتوقف المريض عن المعالجة النشطة . المرضى الذين لا زالوا يستقبلون المعالجة اثناء وقت ملاحظة تلك التحاليل في تاريخ آخر تقييم . يتم تحديد عدد محصلة الباقين على الحياة بالوقت من التسجيل حتى الوفاة الناتجة لأي سبب . التوزيعات لتلك النقاط النهائية الزمن – حتى– الحدث كل تقيم باستعمال طريقة كابلات – ماير Kaplan-Meier (جيه. إم . بلاند أند دي جي ألتمان

Bland and DG Altman, " احتماليات البقاء " (طريقة كابلان-ماير Kaplan-Meier) " ، بي إم جيه ٣١٧ (٧١٧٢): ١٥٧٢ (٥ ديسمبر ١٩٩٨).

ب - خصائص الشخص المريض

تشتمل هذه المحاولة على محصلة تساوي ٣٥ شخص مريض . أحد المرضى يعتبر غير مؤهل للاختيار بعد مراجعة باثولوجية pathology تبين أنه بالرغم من أن الهستولوجية histology تتساوق مع MCL ، فإن التلوث بالسيكلين د١ cyclin D1 يكون سالبا . الأشخاص المرضى الذين يميلون لأن يصبحون بالغين أكبر وذوو عمر متوسط يساوي ٧٠ عام (المدى من ٣٨-٨٩) . غالبية المرضى (٩١ ٪) لديهم مرحلة مرض IV ويعالجون مسبقاً بكثافة بعدد وسيط من ٣ معالجات مسبقة (الوسيط ؛ ٤ ، المدى ١-١١) . غالبية المرضى يتخلون عن الريتوكسيماب rituximab ، عامل ألكلة على سبيل المثال فوسفاميد حلقي cyclophosphamide ، وأنثراسيكلين anthracycline على سبيل المثال دكسوروبيسين doxorubicin . فوق نصف المرضى يستقبلون نظير بيورين نيوكليوسيد purine nucleoside.

ج - النتائج الاكلينيكية

معدل الاستجابة المحصلة (ORR) يكون ٣٨٪ (١٣ / ٣٤ ؛ ٩٠ ٪ CI : ٢٤٪ - ٥٤٪) وبها ١ CR و ١٢ PRs . الاستجابات للورم تنشأ سريعاً ، حيث الزمن الوسيط للاستجابة يكون ١ شهر (المدى = ١-٨) . ٨ إستجابات تنشأ بعد الدورة الأولى للتقييم ، ٣ توثق بعد ٣ دورات ، و ١ لكل بعد ٤ و ٨ شهور من التقييم . الفترة الزمنية الوسيطة للاستجابة ل ١٣ شخص مستجيب تكون ٥,٧ شهر (٩٥ ٪ CI : ٤-١٣,٢ شهر) . وفي وقت هذه التحاليل ، يبقى ٣ أشخاص عبر المعالجة.

المتابعة الوسيطة للمرضى الباقين على الحياة تكون ١١ شهر (المدى : ٦,٧ -٢٤,٦ شهر) . المحصلة ، ٢٩ شخص مريض لديهم تقدم في المرض و ٢٢ شخص مريض قد توفوا . لم يتم توثيق أي مريض متوفي بدون تقدم المرض . الزمن الوسيط حتى التقدم يكون ٦,٢ شهر (٩٥٪ CI : ٣,٨ - ٩,٤ شهر) . معدل البقاء الوسيط المحصل يكون ١٢ شهر (٩٥٪ CI : ٦,٧ شهر لم يتم الوصول له حتى الآن).

د – الأمان والتفاوت

كل الـ ٣٥ مريض يتضمنون في التحليل للأمان وقابلية التفاوت . خلال ٣٠ دقيقة تشريب ، فإن المركب CCI-779 يتفاوت جيدا و لن يحدث أي تسمم مميز . قلة الصفائح الدموية تمثل السبب لاختزالات غالبية الجرعة و تكون عكسية بنحو سريع مع التأخر في العقار لمدة ١ أسبوع فقط . فقط ٣ مرضى يتطلبون عمليات نقل صفائح دموية ، و ٤ مرضى يتطلبون نقل خلية دم حمراء . ١٣ مريض يمارسون المرحلة ٣ من الاصابات بدون مصاحبة نقص كريات الدم البيضاء ؛ ٢ مريض لديهم نقص كريات دم بيضاء متعلق بالحمى و ٣ لديهم عدوى من المرتبة ٣ مع قلة كريات الدم البيضاء . مريض واحد يطور حالة شلل ارتجافي في الخلية العصبية اليمنى السفلية الدافعة في الوجه (شلل بل الرعاش) وتغيرات حالة قشرة المخ تجابه مسح MRI و تحليل مائع الفقرات الدماغية التي لن تدرك برهان تضمين مع MCL . الاستنتاج بأن هذا يمثل الشلل الرعاش الناشيء عفويا و يحل فعلياً . العلاقة المحتملة للمركب CCI-779 لم تؤسس ولم يتم التخلص منها . المريض الذي يمارس رؤية ضبابية تشخص عن طريق التهاب الشبكية نتيجة الى تفاعلية العدوى بفيروس الحمي المضخمة للخلايا cytomegalovirus (CMV) . المريض الذي لديه تاريخ التهاب شبكية CMV قبل التضمين في هذه الدراسة ولكن العدوى (الاصابة) ليست برهانا في وقت الدخول في الدراسة.

الأحداث المناوئة الأكثر شيوعاً لكل المراتب تكون قلة الصفائح الدموية thrombocytopenia (١٠٠٪) ، فرط الكلسميةhyperglycemia (٩١٪) ، فقر الدم (الأنيميا) anemia (٦٦٪) ، نقص كريات الدم البيضاء neutropenia (٧٧٪) ، زيادة الجليسريدات الثلاثية increased triglycerides (٧٧ ٪) ، الالتهاب المخاطي mucositis (٧١٪) ، الاجهاد fatigue (٦٦٪) ، العدوى بدون مصاحبة نقص الكريات البيضاء infection without concomitant neutropenia (٦٣٪) ، الطفح الجلدي rash (٥١٪) ، الغثيان nausea (٤٩٪) ، فقد الوزن (٤٦٪) ، انتفاخات AST elevations (٤٣٪) ، مذاق شاذ abnormal taste (٤٣٪) ، فقد الشهية loss of appetite (٤٠٪) ، فرط نسبة الكوليسترول في الدم hyperchloesterolemia (٤٠ ٪) والاعتلالات العصبية الحساسة sensory neurophathy (٣٧٪) . لم يتم تدوين أي حالة من المرتبة ٥ (أي ، الموت عبر المعالجة).

فيما يعرف بقابلية التفاوت لحمية المعالجة ، فإن ٤ مرضى يكملون الدراسة حيث ترمز (١ CR ، ٢ PRs ، و ١ ثبات مرض الشخص الذي يتم كل الدورات الاثنا عشر) . من الـ ٢٨ مريض المتبقيين الذين توقفوا عن المعالجة ، مريض واحد يعالج بمعالجة بديلة بدون تقدم ، ٧ توقفوا عن المعالجة نتيجة للتفاعلات المناوئة ، ٤ رفضوا المعالجة الاضافية ، ١ مريض ينفصل نتيجة للمشاكل الطبية الأخرى ، و ١٥ يتقدمون في المعالجة . ويلاحظ بأن هؤلاء المرضى الذين يرفضون المعالجة الاضافية أو الذين يذهبون لمشاكل طبية أخرى يتوقفون عن حمية المعالجة نتيجة لأحداث مناوئة منخفضة المرتبة وميل ملاحظ في نوعية الحياة . الزمن الوسيط للمعالجة يكون ٣,٧ شهر (٩٥ ٪ CI : ٣-٦,٢ شهر) .

الاختزالات في الجرعة تكون متطلبة في الجميع ولكن بدون ٤ أشخاص . ٩ أشخاص مرضى يقدرون على تقبل ٢٥٠ مجم أسبوعياً لمتوسط ٢,٥ دورة (المدى ، ١-٨) ؛ الآخرين يتطلبون اختزالات في الجرعة في الدورة الأولى . من بين ٦ مرضى يستقبلون أكثر من ١ دورة ، ٢ يتطلبون تقليل في الجرعة . الجرعة الوسيطة المستقبلة / شهر عبر الدراسة تكون ١٧٥ مجم في كل المرضى ؛ ١٢٥ مجم في الأشخاص المستجيبين ؛ و ١٧٥ مجم في غير المستجيبين.

الأشخاص الذين يستجيبون ويبقون على المركب CCI-779 لفترات زمنية طويلة يجابهون مذاقا شاذا ، والذي يسبب شهية مختزلة و فقد في الوزن . مريض واحد ذا استجابة جزئية يحصل على المرتبة ٣ من فقد الوزن نتيجة إلى فقد المذاق ويمكن ألا يعاد البدء في المركب CCI-779 . بالرغم من أن الالتهاب المخاطي يكون شائعاً ، فإن الكل ولكن حالتين يمثلان المرتبة ١ أو ٢ .

من المعلوم بأن المركب CCI-779 يمكن أن يسبب نقص عدد الصفائح الدموية وبالفعل في هذه الدراسة تمثل التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً . هناك أسبابا عديدة لكون نقص عدد الصفائح الدموية يمثل المجابهة الأكثر شيوعاً في هذه الدراسة . أولاً ، الأشخاص المرضى يمكنهم الدخول في البروتوكول protocol عن طريق المرتبة ١ من نقص عدد الصفائح الدموية thrombocytopenia (≤ ٧٥٠٠٠) ويمكن أن يستقبل ١٠٠٪ من جرعة المركب CCI-779 عندما يكون عدد الصفائح الدموية ≤ ٥٠٠٠٠ (مرتبة ٢) . ثانياً ، فإن المرضى المشتملون في هذه الدراسة يعالجون بنحو مكثف وسلفاً ، وثالثاً غالبية المرضى

لديهم نخاع عظم متخلل بواسطة الخلايا MCL المسببة لنشوء احتياطيات ضعيفة من نخاع العظم.

عامل مفرد من المركب CCI-779 لديه فعالية مضادة للورم السرطاني في MCL مؤخرة . هذه الدراسة تبين أن المركب CCI-779 تنتج تأثيرعلاجي مفيد.

مثال رقم ٢ – فعالية مضادة للورم Anti-Tumor من جرعة منخفضة من عامل مفرد CCI-779 لورم لمفاوي مؤخر لخلية قشرة مخ Mantle Cell Lymphoma

يتضمن ١١ شخص مريض (٤ مقاومين للعلاج ، ٧٧ منتكسين ، يتراوحون من ٥٥–٨٥ عام) لديهم MCL في دراسة الحالة II للمركب CCI-779 ويعالجون كما وصف في المثال رقم ١ ، فيما عدا أن الذين يستقبلون جرعة أقل ١٠ أضعاف عما في المثال رقم ١ ، أي ، ٢٥ مجم/أسبوع . ٨ شخص مريض (٧٣٪) يكونون في المرحلة ٤ ، ٢ (١٨٪) يكون في المرحلة ٣ ، و ٤ (٣٦ ٪) لديهم ≤ ٢ موضع عقدي مفرط . المرضى الذين يتلقون وسيط من ٣ معالجات مسبقة (المدى ، ١–٧) و ٣ يكون مقاومين للعلاج لآخر معالجة.

معدل الاستجابة المحصلة يكون ٦٤ ٪ (٧ /١١) عن طريق ٧ PRs (٦٤ ٪).

مثال رقم ٣ – جرعة من CCI-779 كما ذكر في المثال رقم ١ أو المثال رقم ٢ تعبأ في حاوي لتوفير مجموعة جرعات علاج لشخص مريض.

كل الوثائق المعرفة هنا دمجت بالاسناد . أحد الخبراء في المجال سوف يدرك بأن التعديلات الصغيرة للظروف والتقنيات الموصوفة في الأمثلة النوعية الموصوفة هنا يمكن أن تتباين بدون الخروج عن الاختراع الحالي. هذه التعديلات الصغيرة والتباينات تكون ضمن المقصد للاختراع الحالي كما حدد في عناصر الحماية الملحقة.

عناصر الحماية

١ ١- استعمال راباميسين ٤٢- إستر rapamycin 42 –ester بـــه 3- hydroxyl-
٢ 2-(hydroxmethyl)-2-methylpropionic acid(CCI-779) لتحضير دواء
٣ لمعالجة أو تثبيط الورم اللمفاوي mantle cell lymphoma في خلية قشرة المخ في
٤ الثدييات

١ ٢- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 يتنـــاول
٢ عن طريق الفم oral administration .

١ ٣- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 يتنـــاول
٢ عن طريق الوريد intravenous administration .

١ ٤- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 يتنـــاول
٢ أسبوعيا لمدة ١-١٢ شهر .

١ ٥- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 يتنـــاول
٢ بجرعة dose تساوي ١٠-١٠٠ مجم / أسبوع .

٦- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 ، يتناول عن طريق الوريد intravenous administration بمعدل جرعة dose تساوي ٢٥ مجم / أسبوع .

٧- استعمال وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث أن المركب CCI-779 ، يتناول عن طريق الفم oral administration لجرعةdose تساوي ١٠٠-٢٥٠مجم /أسبوع .