مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٨٧٤
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٣/٠٣/٣٠ هـ
الموافـــق: ٢٠١٢/٠٢/٢٢ م

[12] براءة اختراع

[72] اسـم المخـترع: روبـرت جـي. ال. شـور، روبـرت جيـه. رودريجوز، راجيندر بهاسن

[73] مالك البراءة: كورنرستون فارماسوتيكالز
عنوانه: ١ دونيكان درايف، كرانبيري، نيوجيرسي ٠٨٥١٢، الولايات المتحدة الأمريكية
جنسيته: امريكية

[74] الوكيل: ناصر علي كدسة

[21] رقم الطلب: ٠٨٢٩٠٢٤٠

[22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٩/٠٤/١٣ هـ
الموافق: ٢٠٠٨/٠٤/١٩ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦٠/٩١٢,٦٠٥	٢٠٠٧/٠٤/١٨ م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]): A61K 31/555
A61P 35/00

[56] المراجع:

WO	٠٠/٢٤٧٣٤	٢٠٠٠/٠٥/٠٤ م
US	٢٠٠٢/٠١٠٧٢٣٤	٢٠٠٢/٠٨/٠٨ م

اسم الفاحص: منير بن محمد الرويلي

[54] اسم الاختراع: مستحضرات دوائية تحتوي على مشتقات حمض ليبويك

Pharmaceutical formulations containing lipoic acid derivatives

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتصنيع مستحضرات دوائية (pharmaceutical formulations) تحتوي على مشتقات lipoic acid.

عدد عناصر الحماية (٣٥)، عدد الأشكال (٢)

مستحضرات دوائية تحتوي على مشتقات حمض ليبويك

Pharmaceutical formulations containing lipoic acid derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمستحضرات دوائية (pharmaceutical formulations) تحتوي على مشتقات lipoic acid أو أملاح منها والتي تقتل انتقائيا خلايا ورم بتغيير مسارات أيض (metabolism) وتحويل إشارات خلية سرطان مرتبطة بتأثير Warburg، بالإضافة إلى طرق لعلاج كائن مع المستحضرات الدوائية هذه.

تحتاج كل الخلايا الثديية إلى الطاقة لكي تحيا وتنمو. تحصل الخلايا على هذه الطاقة بأيض لجزيئات الطعام بواسطة أيض تأكسدي. تستعمل الغالبية العظمى من الخلايا الطبيعية مسار أيضي واحد لأيض طعامها. إن الخطوة الأولى في هذا المسار الأيضي هي التحلل الجزئي لجزيئات glucose إلى pyruvate في عملية تسمى تحلل glucose تنتج وحدتان من ATP. يمكن حدوث تحلل glucose أيضا تحت شروط نقص oxygen الدم. تتحلل Pyruvate إضافيا في الميتوكوندريون (mitochondrion) بعملية تسمى دورة tricarboxylic acid (TCA) لتنتج ٣٦ وحدة ATP في جزيء glucose، ماء و carbon dioxide. تحتاج دورة TCA إلى oxygen. أثناء فترات نقص مستويات oxygen، تتكيف الخلايا الطبيعية بتشكيلة من الآليات وتعود إلى الأيض الطبيعي مع استعادة مستويات oxygen. إن الصلة الحرجة بين تحلل glucouse ودورة TCA هي enzyme يسمى pyruvate dehydrogenase ("PDH"). إن PDH هو جزيء من معقد أكبر متعدد الوحدة الفرعية (هنا لاحقا "PDC"). ينتج PDH، في اتحاد مع enzymes أخرى لمعقد PDC، منتج acetyl CoA الذي ينقل بدرجة مؤثرة pyruvate الناتج من تحلل glucose باتجاه دورة TCA.

تظهر معظم السرطانات اضطرابا شديدا لأيض الطاقة. إن واحدا من التغيرات الأساسية هي اتخاذ Warburg Effect، حيث يصبح تحلل glucose هي المصدر الرئيسي لمادة ATP. إن عيبا في ATP يتبع تولد TCA ATP قليل. بطريقة أخرى، تتصرف خلايا السرطان كما لو كانت ناقصة oxygen حتى عند عندم حدوث ذلك. يمثل هذا التغير في أيض الطاقة واحدا من الأسباب الأكثر فجائية والموثقة جيدا للتحول الخبيث وهو مرتبط بتغيرات أخرى تسبب نمو وانتشار ورم. نظرا لمستويات ATP القليلة المتاحة نتيجة لانفصال تحلل glucose بدرجة كبيرة

من دورة TCA، فإن خلايا السرطان تزيد من امتصاصها glucose وتحويله إلى pyruvate في محاولة لتعويض نقص الطاقة. لابد من التعامل مع pyruvate الزائدة والمنتجات الثانوية الأيضية الأخرى للكيمياء الحيوية Warburg. هناك عدد من مواد الأيض هذه معروفة بأنها سامة للخلايا، مثلا، acetaldehyd. يلعب PDC في السرطان إلى جانب enzymes أخرى متعلقة بذلك دورا كبيرا في التفاعل مع و/أو إزالة سمية pyruvate ومواد الأيض الزائدة. على سبيل المثال، اتصال جزئيات من acetyl لتكوين المركب الطبيعي acetoin. يتم تحفيز هذا الإنتاج acetoin بشكل خاص بورم من PDC.

تقوم معظم السرطانات بإظهار اضطراب عميق لأيض الطاقة. يعد اختبار Warburg Effect أحد التغيرات الأساسية، حيث يصبح تحلل glucose مصدر أساسي من أجل ATP. يظهر عجز ATP بعد توليد TCA ATP. تعمل الخلايا السرطانية كما لو كانت خلايا تؤدي إلى نقص oxygen الدم، حتى وإن لم تكن كذلك. يعد هذا التغير في أيض الطاقة هو أحد أقوى متلازمات التغيرات السرطانية وأكثرهم شهرة ويرتبط بتغيرات أخرى تتسبب في تضخم الورم والانتشار السرطاني الثانوي. بسبب المستويات المنخفضة من ATP المتوافر كنتيجة لتحلل glucose المنفصل عن دورة TCA، تزيد الخلايا السرطانية من امتصاص glucose وتحويله إلى pyurvate في محاولة لتعويض عجز الطاقة. يجب التعامل مع زيادة pyruvate ومنتجات ثانوية أيضية أخرى من الكيمياء الحيوية Warburg. يكون عدد من مواد الأيض هذه معروفة سميتها للخلايا، مثل acetaldehyde. تلعب PDC في السرطان مع enzymes المتعلقة الأخرى دورا أساسيا في إدارة وإزالة سمية pyruvate ومواد الأيض الزائدين. مثل اتصال جزأين acetyl لتكوين مركب acetoin معادل. يتم تحفيز توليد acetion بواسطة شكل محدد لورم من PDC.

يعتقد أن lipoic acid يؤثر كعامل مساعد مع PDC و lipoamide الخاص باستخدام enzymes في إزالة سمية مواد الأيض هذه السامة بطريقة ما. هناك شرح في الأدبيات الخاصة بما إذا كان lipoic acid تكون خلايا صحيحة وخلايا سرطان أو ما إذا كان مادة غذائية ضرورية، وقد يكون كل من ذلك هو الحالة الموجودة. لقد تم تحديد الجينات المطلوبة لإنتاج lipoic acid في الخلايا الثديية. ليس معلوما ما إذا كانت مضخات mitochondrial أو آليات الامتصاص موجودة في خلايا صحية أو سرطانية أو ما إذا كان هناك اختلاف بينهما في الأنسجة الكثيرة. برغم أن دورة TCA لا تزال لها وظيفة في خلايا السرطان، فإن دورة TCA

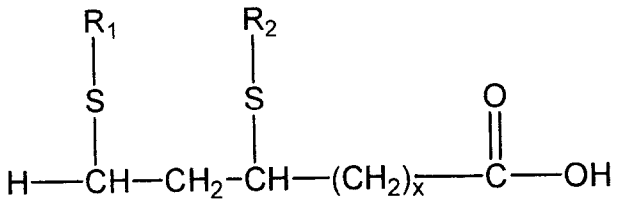
لخلية ورم هما دورة متباينة تعتمد على glutamine كمصدر الطاقة الأولي. إن تثبيط أو إخماد نشاط PDC الخاص بورم و enzymes متعلقة بذلك التي تزيل سمية مواد الأيض قد يحث الموت المبرمج أو النيكروز (necrosis) وموت الخلية.

على الرغم من العمل المكثف لتمييز التغيرات المحمية للغاية تبين أنواع الورم المختلفة وأيضها، فإن التغيرات لا تزال منفذة بدرجة ناجحة كهدف للعلاج الكيميائي للسرطان. لأن السرطان لايزال هو القاتل رقم اثنين للأمريكيين، فهناك حاجة ملحة لأساليب جديدة للتفاعل مع المرض. يعتقد أن lipoic acid نظرا لخواص الأكسدة- الاختزال القوية له قد يكون مفيدا في معالجة أمراض كثيرة تشتمل وظيفة mitochondria مثل مرض السكر، مرض Alzheimers والسرطان. تعلم هذه التقارير أن توافر تحول الأكسدة- الاختزال من SH إلى S-S لايزال له التأثير المطلوب.

تعلن براءة الاختراع الأمريكية أرقام ٧٣٣١٥٥٩ و٦٩٥١٨٨٧ عن صنف جديد من العوامل العلاجية التي تستهدف وتقتل انتقائيا خلايا ورم وأنواع أخرى خاصة لخلايا مريضة. تعلن براءات الاختراع هذه إضافيا عن تركيبات دوائية تشمل كمية مؤثرة من مشتق lipoic acid طبقا لاختراعها إلى جانب مادة حاملة مقبولة دوائيا. مع هذا، توفر هذه البراءات توجيه غير محدد فيما يتعلق بانتقاء المواد الحاملة المقبولة دوائيا المناسبة. كما اكتشف المخترعون الحاليون حاليا أن المستحضر الدوائي من مشتقات lipoic acid أثبت أهميته في تحقيق فعالية لهذه العوامل.

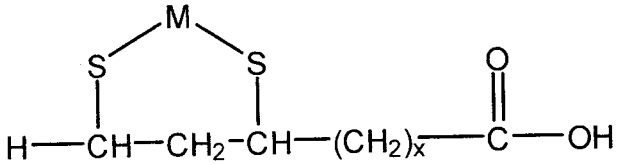
الوصف العام للاختراع

في جانب أول، يتعلق الاختراع الحالي بمستحضر دوائي يشمل (أ) مشتق lipoic acid واحد على الأقل أو ملح منه و(ب) عامل ازدواج ion واحد على الأقل واختياريا (جـ) مادة مخففة مقبولة دوائيا. في تجسيد مفضل من الاختراع، يكون لمشتق lipoic acid الصيغة (I):



حيث ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه -R3C(O)، alkyl محدد بأنه CnH2n+1، alkenyl محدد بأنه CmH2m-1، alkynyl محدد بأنه CmH2m-3، aryl، heteroaryl، alkyl sulfide محدد بأنه –S–CH3(CH2)n، imidoyl محدد

بأنـه –R3C(=NH)، hemiacetal محـدد بأنـه -R4CH(OH)-S، و hydrogen بشـرط أن واحـد على الأقل من R1 و R2 ليس hydrogen؛ حيث يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غيـر مسـتبدلين أو مسـتبدلان؛ حيـث يكـون R3 هـو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكـن أن يكـون أي مـنهم مسـتبدلا أو غيـر مسـتبدل؛ حيـث يكـون R4 هـو CCl3 أو COOH؛ وحيـث يكـون x هـو صفر–١٦، n هو صفر–١٠ و m هو ٢–١٠. في تجسيد مفضل، يكون R1 و R2 كلاهما مجموعة benzyl، بمعنى، كل R1 و R2 هما على حدة CH2C6H5-. في تجسيد مفضل آخر، يكون مشتق lipoic acid له الصيغة (II):



حيث يكون M هو مادة كلابية فلز (metal chelate)، -[C(R1)(R2)]z- أو معقد فلز آخر؛ حيث ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه -R3C(O)، alkyl محـدد بأنـه CnH2n+1، alkenyl محـدد بأنـه CmH2m-1، alkynyl محـدد بأنـه CmH2m-3، aryl، sulfide alkyl محـدد بأنـه –CH3(CH2)n–S، imidoyl محـدد بأنـه –R3C(=NH)، hemiacetal محـدد بأنـه -R4CH(OH)-S و hydrogen؛ حيث يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غير مستبدلين أو مستبدلان؛ حيث يكون R3 هو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل؛ حيث يكون R4 هو CCl3 أو COOH؛ وحيث يكون x هو صفر–١٦، z هو صفر–٥، n هو صفر–١٠ و m هو ٢–١٠.

إن تجسيدات مفضلة إضافية من هذا الاختراع تتضمن هذه التي يتواجد فيها مشتق lipoic acid في كمية مؤثرة علاجيا. إن تجسيدات مفضلة إضافية أيضا من هذا الاختراع تتضمن هذه التي ينتقى فيها عامل ازدواج ion (ion pairing agent) من المجموعة المتكونة من triethanolamine، polyethyleneimine، monoethanolamine، diethanolamine، mefanamic acid، tromethamine واتحادات منهم، هذه التي يكون فيها عامل ازدواج ion (ion pairing agent) هو عامل ازدواج ion متحد مع polymer، وهذه التي يتواجد فيها عامل ازدواج ion (ion pairing agent) ومشتق lipoic acid واحد على الأقل

بنسبة تتراوح من حوالي ١:١٠٠٠ إلى حوالي ١:١٠٠٠. إن تجسيدات مفضلة إضافية من الاختراع الحالي تتضمن أيضا هذه التي تنتقى فيها المادة المخففة (diluent) من المجموعة المتكونة من محلول ملحي، محلول سكر، alcohol، dimethylformamide، dimethylsulfoxide، dimethylacetamide واتحادات منهم.

في جانب ثان، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid تشتمل على إعطاء مريض بحاجة للعلاج مستحضر دوائي يشتمل على مشتق lipoic acid واحد على الأقل أو ملحه، عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل، واختياريا مادة مخففة (diluent) مقبولة دوائيا. في جانب ثالث، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لمنع مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid تشتمل على إعطاء مريض بحاجة للعلاج مستحضر دوائي يشتمل على مشتق lipoic acid واحد على الأقل، عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل، واختياريا مادة مخففة (diluent) مقبولة دوائيا. في تجسيدات مفضلة من هذه الطرق، يكون المرض هو السرطان مثل الورم السرطاني، السرقوم، الورم النخاعي، الورم الليمفاوي، سرطان الدم، أو نوع سرطان مختلط.

في جانب آخر أيضا، يتعلق الاختراع مع ion مزدوج (ion pair) يشتمل على (أ) مشتق lipoic acid واحد على الأقل و(ب) عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل، الأكثر تفضيلا bis-benzyl lipoate وtriethanolamine، على التوالي.

شرح مختصر للرسومات

يوضح الشكلان ١(أ) و١(ب) حجم الورم ووزن الجسم، على التوالي، في فأر يحمل ورم H-460 يعالج مع bis-benzyl lipoate في مستحضر دوائي ethanol/Tween 80.

يوضح الشكلان ٢(أ)، ٢(ب) و٢(جـ) حجم الورم في فأر يحمل ورم H-460 يعالج مع bis-benzyl lipoate في مستحضر دوائي dextrose/triethanolamine عند ٣ مستويات جرعة مختلفة.

الشكل ٢(أ):

CPI-613 = ٠,١ مجم/ كجم

عدد = ٨ لكل المجموعات

موت فأر في اليوم ٢٨ التابع لمجموعة ٥ مرات أسبوعيا

الشكل ٢(ب):

CPI-613 = ١ مجم/ كجم

عدد = ٨ لكل المجموعات

الشكل ٢(ج):

CPI-613 = ١٠ مجم/ كجم

عدد = ٨ لكل المجموعات،

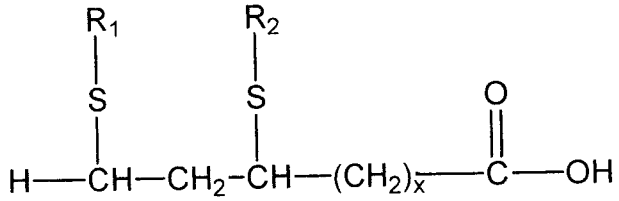
موت فأر في اليوم ١٧ التابع لمجموعة ٣ مرات أسبوعيا

الوصف التفصيلي

يتعلق الاختراع الحالي بمستحضرات دوائية تحتوي على مشتقات lipoic acid التي تكون فعالة لاستهداف وقتل خلايا الورم. بينما يكون المستحضر الدوائي من العوامل العلاجية العديدة تقليدي جدا، وجد المخترعون الحاليون أنه ليس هناك مستحضر دوائي من مشتقات lipoic acid. في الواقع، فإن المستحضر الدوائي المعين الذي قد يوضع فيه مشتق lipoic acid سوف يكون العامل الحاسم بين الخمول والنشاط للغرض المقصود. طبقا لذلك، في تجسيد أول، يتعلق الاختراع الحالي بمستحضر دوائي يشتمل على (أ) مشتق lipoic acid واحد على الأقل و(ب) عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل واختياريا (جـ) مادة مخففة (diluent) مقبولة دوائيا.

إن مشتقات lipoic acid المناسبة للاستخدام في الاختراع الحالي تتضمن هذه الموصوفة بالتفصيل الكامل في كل من براءات اختراع الولايات المتحدة أرقام ٦٣٣١٥٥٩ و٦٩٥١٨٨٧ وهذه الموصوفة في الطلب المؤقت للولايات المتحدة المعلق المشترك رقم ٦٠/٩١٢٥٩٨، المسجل في ١٨ أبريل ٢٠٠٧ [Attorney Docket No. 03459.000110.PV] وطلب براءة اختراع الولايات المتحدة المعلق المشترك المقابل رقم xx/xxxxxx، المسجل في xx أبريل ٢٠٠٨ [Attorney Docket No. 03459.000110.]، يندمج كشف كل منهما هنا بالإشارة. يمكن أن تصنع مشتقات lipoic acid المناسبة للاستخدام في الاختراع الحالي طبقا لإجراءات معروفة مثل هذه المذكورة في البراءات سالفة الذكر. في تجسيد مفضل من هذا الاختراع، فإن مشتق lipoic acid له الصيغة (I):

٨



أو ملحه؛

حيث ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه R3C(O)-، alkyl محدد بأنه CnH2n+1، alkenyl محدد بأنه CmH2m-1، alkynyl محدد بأنه CmH2m-3، aryl، heteroaryl، alkyl sulfide محدد بأنه CH3(CH2)n–S–، imidoyl محدد بأنه R3C(=NH)–، hemiacetal محدد بأنه R4CH(OH)-S-، و hydrogen بشرط أن واحد على الأقل من R1 و R2 ليس hydrogen؛

حيث يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غير مستبدلين أو مستبدلان؛

حيث يكون R3 هو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل؛

حيث يكون R4 هو CCl3 أو COOH؛ و

حيث يكون x هو صفر–١٦، n هو صفر–١٠ و m هو ٢–١٠.

كما هو مستخدم هنا، يشير acyl إلى مجموعة R3C(O)–، حيث يمكن أن يكون R3، بدون تحديد، hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل. بمعنى آخر، تتصل مجموعة واحدة من مجموعات R3 المدونة مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ester. أمثلة لمجموعات acyl تتضمن، بدون تحديد، acetyl، benzoyl ومشتقات benzoyl، 4-fluorobenzoyl و 1-methylpyrrole-2-carboxyl. إن الأمثلة المحددة مشتقات lipoic acid تحتوي على مجموعة acyl تتضمن، بدون تحديد، bis-acetyl lipoate و bis-benzoyl lipoate.

كما هو مستخدم هنا، يشير alkyl إلى مجموعة CnH2n+1، حيث يكون n هو ١–١٠، يفضل أكثر ١–٦ والأكثر تفضيلا ١–٤، أي تتصل مجموعة alkyl مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ester. يمكن أن تكون مجموعات alkyl سواء aliphatic (سلسلة مستقيمة أو متفرعة) أو alicyclic؛ قد يكون لمجموعات alicyclic إضافات أو استبدالات على أي من carbons لتشكيل heterocyclics. قد

توجد heteroatom واحدة على الأقل مثل N، O أو S في مجموعة alkyl المعطاة، أي، في سلسلة carbon. قد تكون مجموعات alkyl مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من carbons الخاصة بها. إن مجموعة alkyl المفضلة هي مجموعة alkyl مستبدلة مع مجموعة aryl أو heteroaryl، أي حيث يكون R1 أو R2 هو مجموعة alkylaryl أو alkylheteroaryl؛ قد تكون مجموعة aryl أو heteroaryl مستبدلة أو غير مستبدلة. إن الأمثلة لمجموعات alkyl تتضمن، بدون تحديد، methyl، ethyl، butyl، decanyl، cyclopropyl، methyl 4-pyridine، 2-، methyl anthraquinone، N-phenylacetamide، phenylethyl، acid 2-ethanoic، 2-، acetamido، 4-(2-acetamido-pyridinyl)methyl، N-[(2-fluorophenyl)methyl]acetamide، N-[(6-methoxy-3-pyridyl)methyl]acetamide، 5-(acetylamino)pyridine-2-carboxamide، 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-thiabicyclo[3.3.0] oct-2-yl)-N-(2-carbonylaminoethyl)pentanamide و 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-thiabicyclo [3.3.0]oct-2-yl)pentacarboxyl. إن الأمثلة المحددة مشتقات lipoic acid تحتوي على مجموعة alkyl تتضمن، بدون تحديد، methylipoate carbamoyl bis-6,8، و 6,8 methyl-succinimido lipoate.

كما هو مستخدم هنا، يشير alkenyl إلى مجموعة CmH2m-1، حيث يكون m هو ٢-١٠، أي، تتصل مجموعة alkenyl مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ether. يمكن أن تكون مجموعات alkenyl سواء aliphatic (سلسلة مستقيمة أو متفرعة) أو alicyclic؛ قد يكون لمجموعات alicyclic إضافات أو استبدالات على أي من carbons لتشكيل heterocyclics. قد توجد heteroatom واحدة على الأقل مثل N، O أو S في مجموعة alkenyl المعطاة، أي، في سلسلة carbon. قد تكون مجموعات alkenyl مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من carbons الخاصة بها. إن الأمثلة على مجموعات alkenyl تتضمن، بدون تحديد، propenyl، 2,3 dimethyl-2-butenyl، heptenyl و cyclopentenyl.

كما هو مستخدم هنا، يشير alkynyl إلى مجموعة CmH2m-3، حيث يكون m هو ٢-١٠، أي، تتصل مجموعة alkynyl مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ether. يمكن أن تكون مجموعات alkynyl سواء aliphatic (سلسلة مستقيمة أو متفرعة) أو alicyclic؛ قد يكون لمجموعات alicyclic إضافات أو استبدالات على أي من carbons

لتشكيل heterocyclics. قد توجد heteroatom واحدة على الأقل مثل N، O أو S في مجموعة alkynyl المعطاة، أي، في سلسلة carbon. قد تكون مجموعات alkynyl مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من carbons الخاصة بها. إن الأمثلة على alkynyl تتضمن، بدون تحديد، acetylenyl، propynyl و octynyl.

كما هو مستخدم هنا، يشير aryl إلى مجموعة aromatic أو aryl متصلة مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ether. يفضل أن يكون aryl نظام حلقة (ring system) غير مشبع له ٦-١٠ ذرات carbon. يمكن أيضا أن يتضمن aryl مجموعات organometallic aryl مثل ferrocene. قد تكون مجموعات aryl مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من ذرات carbon الخاصة بها. إن الأمثلة على مجموعات aryl تتضمن، بدون تحديد، benzyl (-CH2C6H5)، مشتقات benzyl مثل methylbenzyl و aminobenzyl، (1,2,3,4,5-pentafluorophenyl)methyl، triphenylmethyl، 4-methyl benzoic acid، ferrocene methyl، 2-naphthylmethyl، 4,4-biphenylmethyl، و stilbene (أو 1-((1E)-2-phenylvinyl)-4-methyl benzene). إن المثال المحدد على مجموعات مشتقات lipoic acid المحتوية على مجموعة aryl هو bis-benzyl lipoate.

كما هو مستخدم هنا، يشير heteroaryl إلى نظام حلقة aromatic heterocyclic (monocyclic أو bicyclic) حيث تكون أجزاء heteroaryl هي حلقات ذات ٥ أو ٦ أعضاء تحتوي على ١ إلى ٤ heteroatoms مختارة من المجموعة المتكونة من S، N، و O؛ تتصل مجموعة heteroaryl مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-ether. قد تكون مجموعات heteroaryl مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من ذراتها بصفة خاصة على ذرات carbon. إن الأمثلة على مجموعات heteroaryl تتضمن، بدون تحديد، benzothiazole، quinoline، 7-chloroquinoline، furan، thiophene، indole، azaindole، oxazole، thiazole، isoxazole، isothiazole، imidazole، N-methylimidazole، pyridine، pyrimidine، pyrazine، pyrrole، N-methylpyrrole، pyrazole، N-methylpyrazole، 1,3,4-oxadiazole، 1,2,4-triazole، 1-methyl-1,2,4-triazole، 1H-tetrazole، 1-methyltetrazole، benzoxazole، benzofuran، benzisoxazole، benzimidazole، N-methylbenzimidazole، azabenzimidazole، indazole، quinazoline و pyrrolidinyl.

كما هو مستخدم هنا، يشير alkyl sulfide إلى مجموعة -CH3(CH2)n-S، حيث يكون n هو صفر-٩. بمعنى آخر، تتصل مجموعة alkyl مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة disulfide. يمكن أن تكون مجموعة alkyl (أي، CH3(CH2)n) مستبدلة أو غير مستبدلة على أي من carbons الخاصة بها وتتشارك نفس المميزات كما هو مبين أعلاه فيما يتعلق بمجموعة CnH2n+1 alkyl.

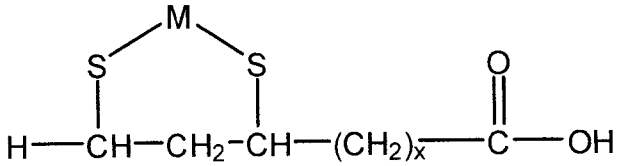
كما هو مستخدم هنا، يشير imidoyl إلى مجموعة -R3C(=NH)، حيث يمكن أن يكون R3، بدون تحديد هو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل. في تجسيدات معينة من الاختراع، يكون R3 هو hydrogen، alkenyl، alkynyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، وalkylheteroaryl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل. بمعنى آخر، تكون مجموعة واحدة من مجموعات R4 المدونة متصلة مع هيكل carbon من الصيغة (I) خلال وصلة thio-imide.

كما هو مستخدم هنا، يشير hemiacetal إلى مجموعة -R4CH(OH)-S، حيث يكون R4 هو مركب مع بديل لسحب electron بقوة مثل، بدون تحديد، CF3، CCl3 أو COOH.

يمكن أن تكون أي من المجموعات الموصوفة أعلاه غير مستبدلة أو مستبدلة. إن البدائل التمثيلية تتضمن، بدون تحديد، alkyl، alkenyl، alkynyl، aryl، heteroaryl، acyl، alkoxycarbonyl، alkoxy، alkoxyalkyl، alkoxyalkoxy، cyano، halogen، hydroxy، nitro، oxo، trifluoromethyl، trifluoromethoxy، trifluoropropyl، amino، amido، alkylamino، dialkylamino، dialkylaminoalkyl، hydroxyalkyl، alkoxyalkyl، alkylthio، -SO3H، -SO2NH2، -SO2NHalkyl، -SO2N(alkyl)2، -CO2H، -CO2NH2، -CO2NHalkyl، و-CO2N(alkyl)2. بالإضافة إلى هذا، قد يتم أي عدد من الاستبدالات على أي من المجموعات الموصوفة أعلاه؛ بمعنى آخر، يكون من الممكن الحصول على مجموعة R1 أو R2 مستبدلة mono، di، tri، إلخ، وقد تستبدل أيضا البدائل أنفسهم. علاوة على هذا، يمكن أن تكون أي من المجموعتين R1 أو R2 مستبدلة عامة بصورة ملائمة مع أي من carbohydrate، دهن، nucleic acid، amino acid أو polymer من أي من هذه، أو polymer تخليقي سلسلة متفرعة أو مفردة (له وزن جزيئي يتراوح من حوالي ٣٥٠ إلى حوالي ٤٠٠٠٠).

لأي من تعريفات R1 و R2 المسجلة أعلاه، يمكن أن تتأكسد وصلة thio-ester أو thio-ether التي بواسطتها يتصل R1 و R2 مع الهيكل لإنتاج sulfoxides أو sulfones؛ بمعنى آخر، يمكن أن يكون -S- في الوصلة هو -S(O)- أو -S(O)2-. بالإضافة إلى هذا، لأي من R1 و R2 المدونان أعلاه، إن وصلة thio-ester أو thio-ether التي بواسطتها يتصل R1 و R2 مع الهيكل يمكن أن تشمل إضافيا disulfides الذي يمكن أن يتأكسد إلى thiosulfinic أو thiosulfonic acids؛ بمعنى آخر، بدلا من -S- في الوصلة، يمكن أن تكون الوصلة هي -S(O)-S- أو -S(O)2-S-.

في تجسيد مفضل آخر من هذا الاختراع، فإن مشتق lipoic acid له الصيغة (II):



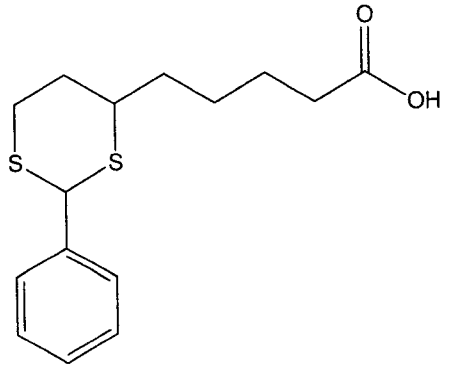
M هو مادة كلابية فلز (metal chelate)، -[C(R1)(R2)]z- أو معقد فلز آخر. ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه -R3C(O)، alkyl محدد بأنه CnH2n+1-، alkenyl محدد بأنه CmH2m-1-، alkynyl محدد بأنه CmH2m-3-، aryl، heteroaryl، alkyl sulfide محدد بأنه CH3(CH2)n-S-، imidoyl محدد بأنه R3C(=NH)-، hemiacetal محدد بأنه R4CH(OH)-S- و hydrogen، حيث يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غير مستبدلين أو مستبدلان. R3 هو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل؛ R4 هو CCl3 أو COOH. بالإضافة لذلك، يكون x هو صفر-١٦، يفضل أن يكون z هو صفر-٥، يفضل أكثر صفر-٣، n هو صفر-١٠ و m هو ٢-١٠. إن مجموعات -[C(R1)(R2)]z- مناسبة تتضمن، بدون تحديد، -CH2-، -CH(CH3)-، -C(CH3)2-، -CH(C6H5)- و -CH(pyridine)-.

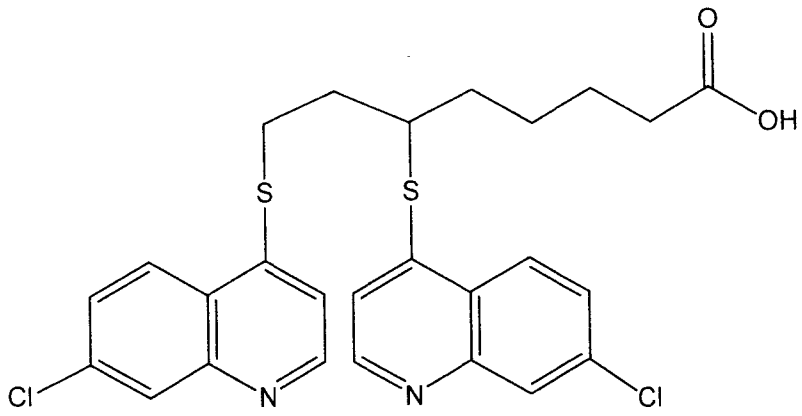
أيضا في هذا التجسيد، يمكن أن يضاف فلز أو ملح فلز إلى واحد أو كل من sulfhydryls خلال رابطة التي يشكل فيها الفلز أو ملح الفلز معقد تساهمي أو تناسقي أو كلابي مع مجموعة (مجموعات) thiol من جزيء lipoic acid. إن هذه الفلزات تتضمن، platinum، nickel، silver، rhodium، cadmium، gold، palladium أو cobalt. إن أملاح الفلز تتضمن، على سبيل المثال، platinum bromide، platinum chloride، platinum iodide،

،nickel iodide ،nickel chloride ،nickel bromide ،nickel boride ،nickel borate ،silver fluoride ،silver chloride ،silver bromide ،silver bromate ،nickel fluoride ،cadmium chloride ،cadmium bromide ،rhodium chloride ،silver iodide ،gold iodide ،gold chloride ،gold bromide ،cadmium iodide ،cadmium fluoride ،cobalt iodide ،cobalt fluoride ،cobalt chloride ،cobalt bromide ،cobalt bromide palladium chloride ،palladium iodide ،palladium bromide، و palladium. إن هذه الأملاح تتضمن حالات أكسدة فلز متنوعة، على سبيل المثال، platinum (II) chloride، و platinum (IV) chloride. عامة، من المحتمل أن يكون بناء معقد lipoic acid– الفلز الموصوف هنا هو (metal)m أو (lipoic acid)n حيث يكون M و n كلاهما واحد أو حيث يكون m هو واحد و n هو اثنين.

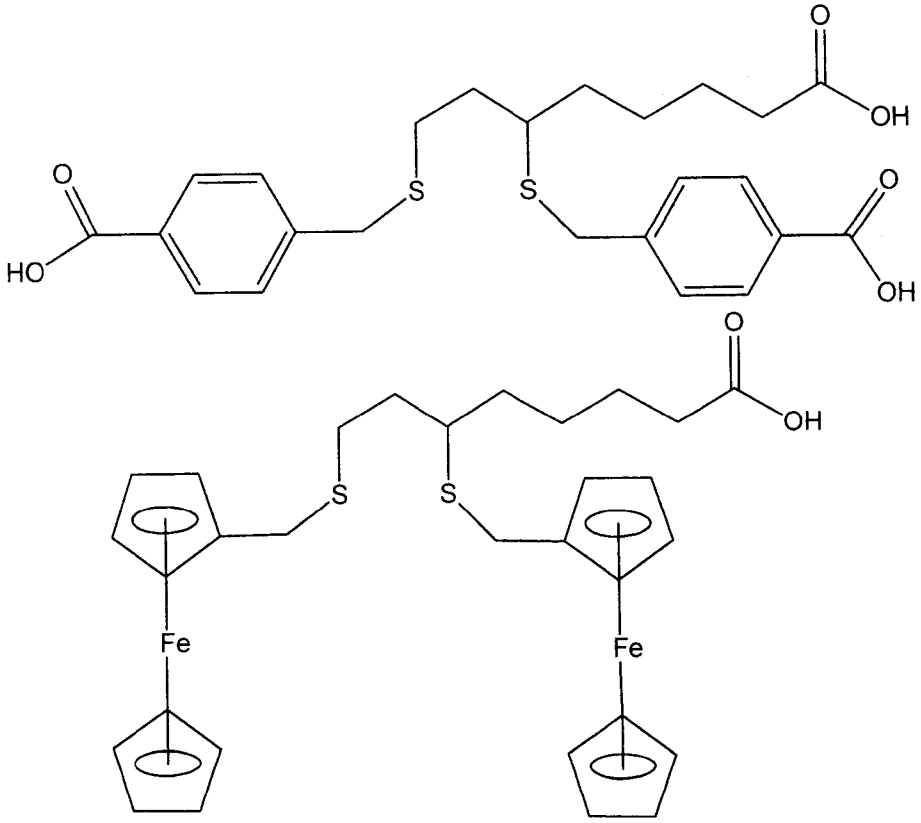
بغض النظر عن ما إذا كان مشتق lipoic acid هو من الصيغة (I) أو الصيغة (II)، فإن المستحضرات الدوائية من الاختراع الحالي قد تتضمن مشتقات lipoic acid التي يستبدل فيها واحد أو كل thiols مكان جزيء selenium، مماثل sulfur، أو التي يتأكسد فيها واحد أو كل thiols مع sulfate أو مجموعات متعلقة بها.

في تجسيدات مفضلة معينة من الاختراع الحالي، يكون مشتق lipoic acid هو واحد مختار مما يلي:

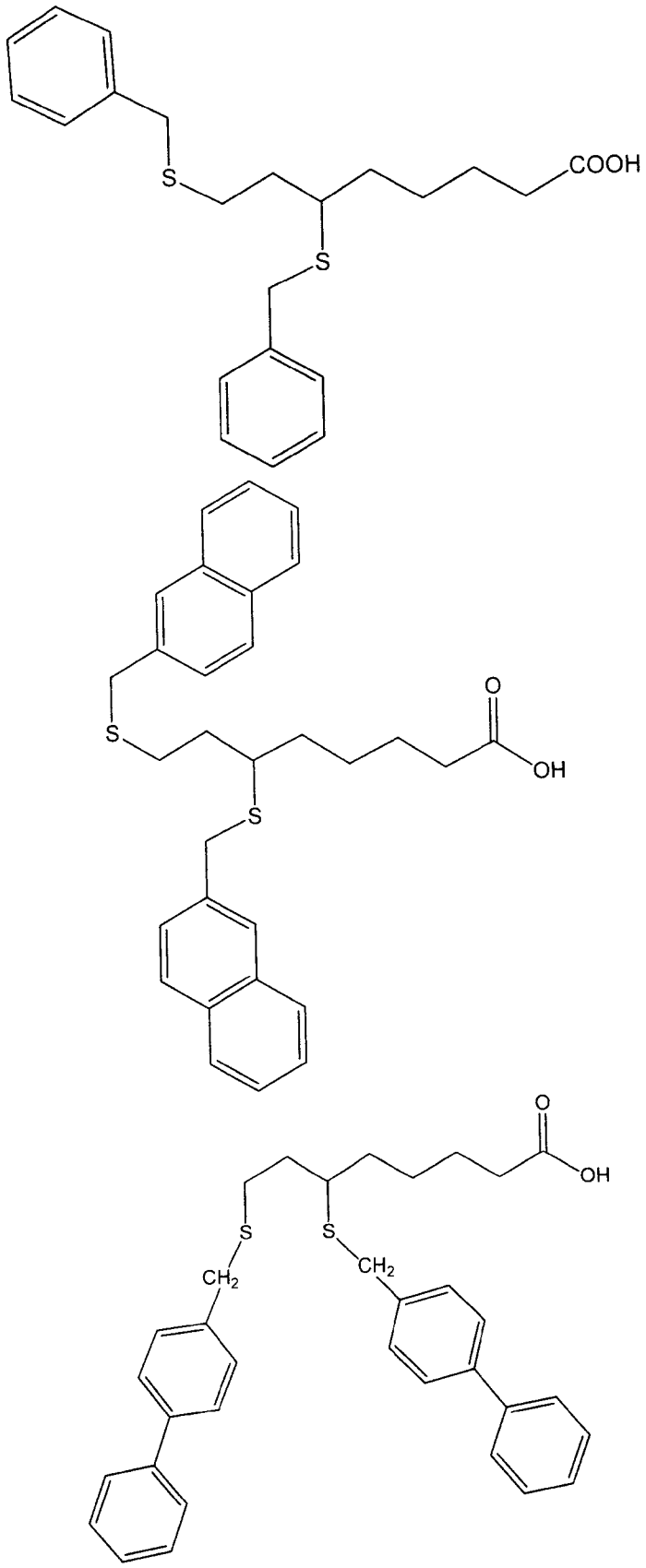


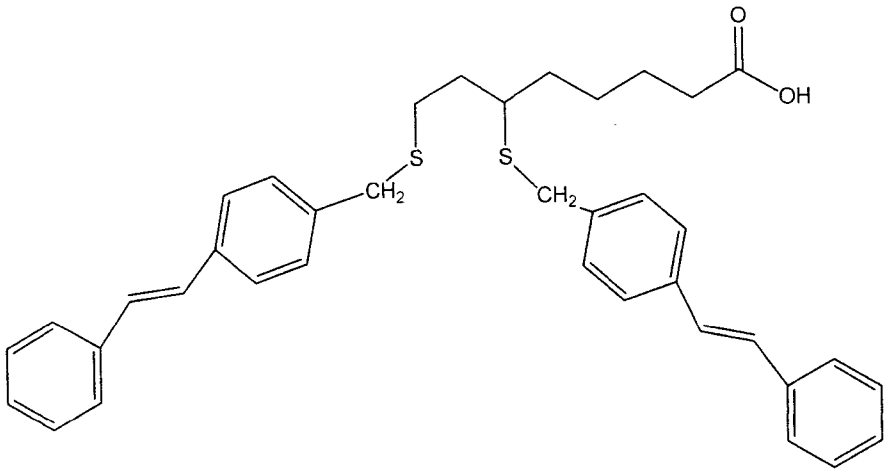


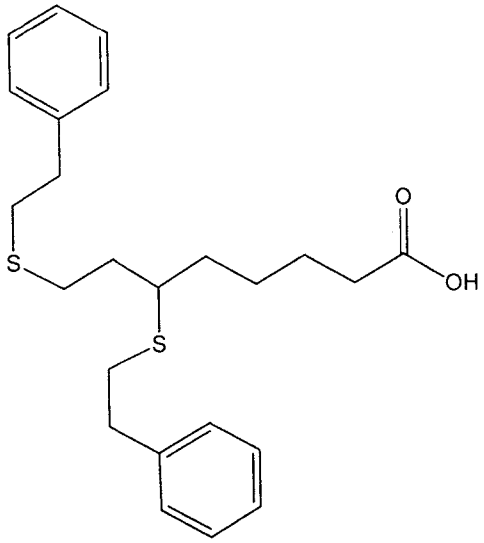
1HCl أو 2 HCl

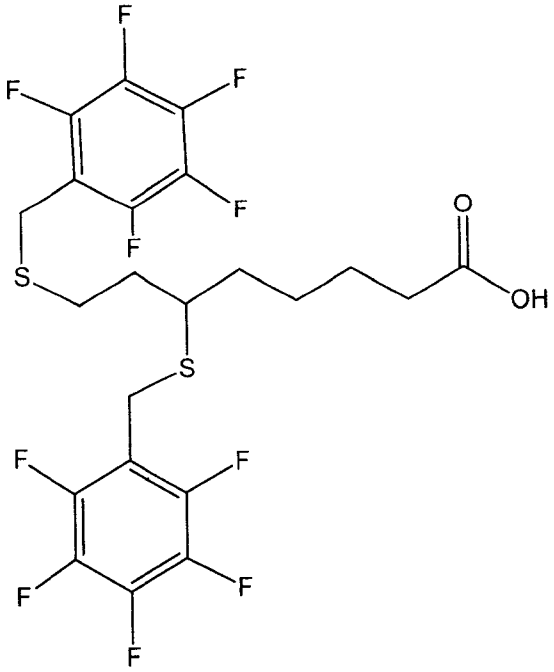


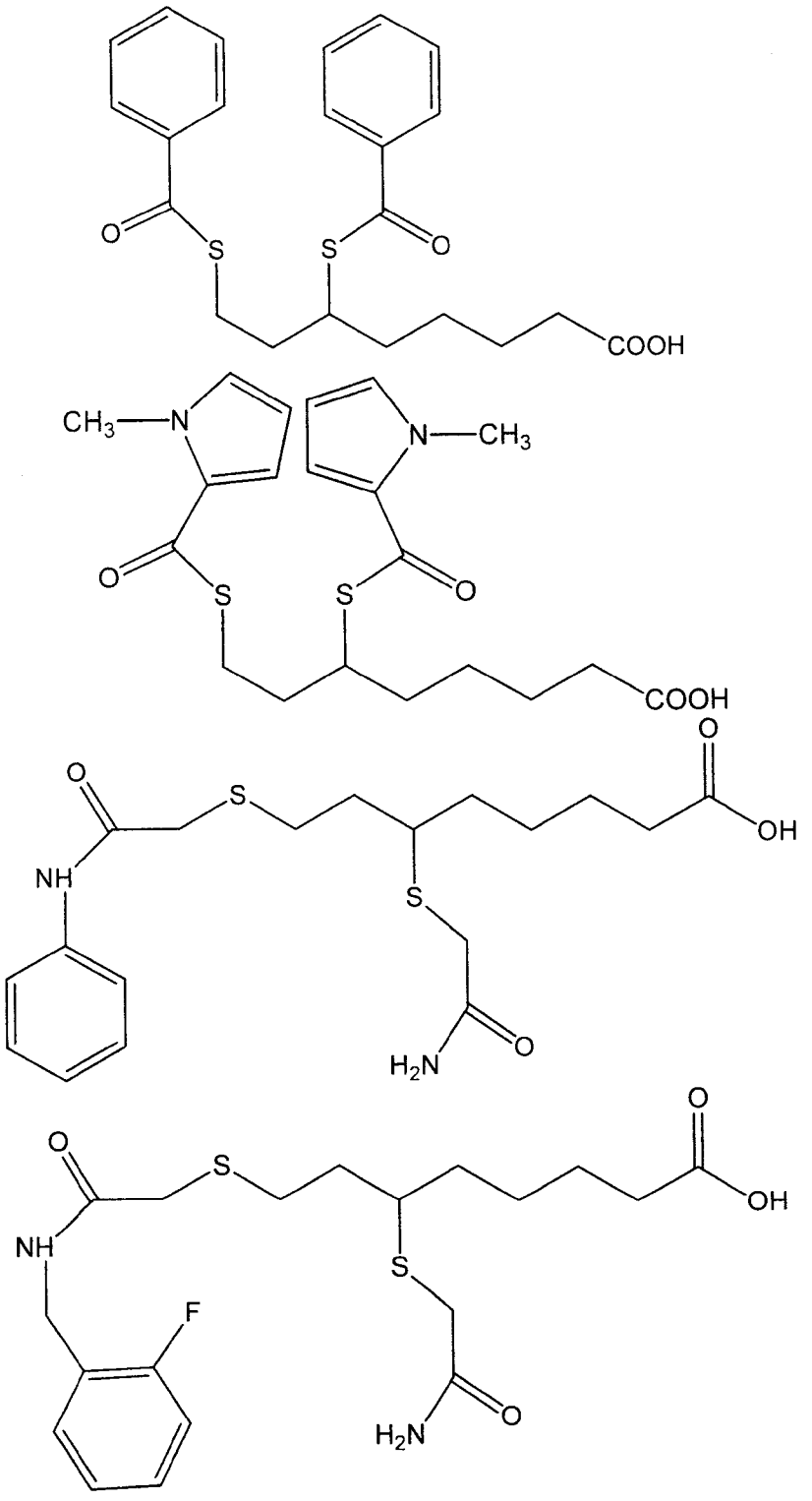
١٥

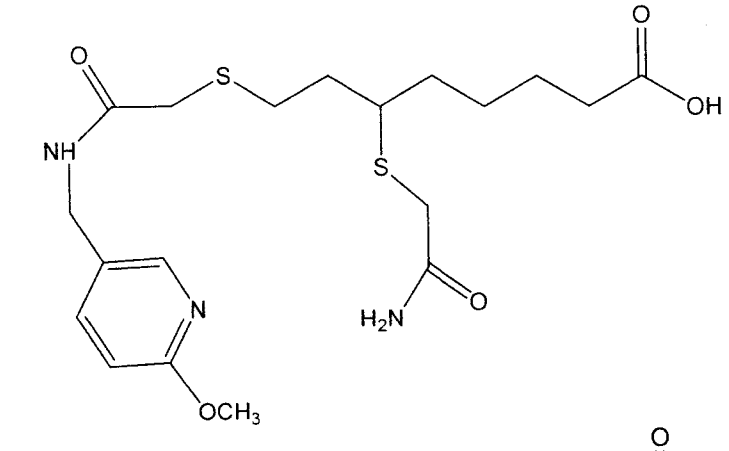


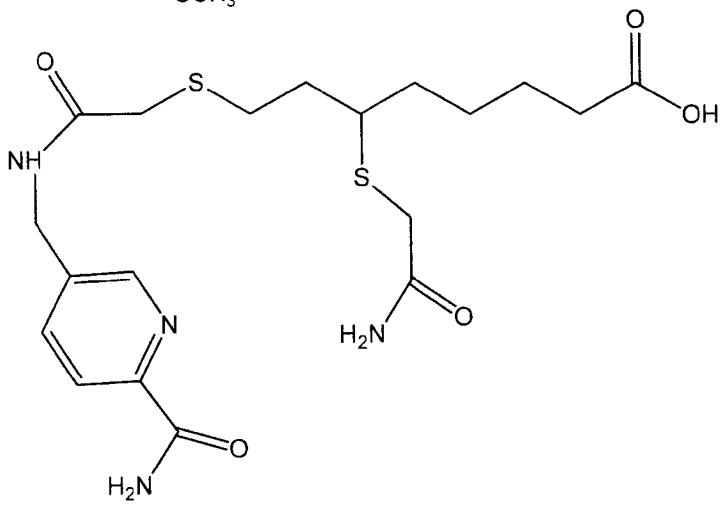

O
OH
S
CH2
S
CH2

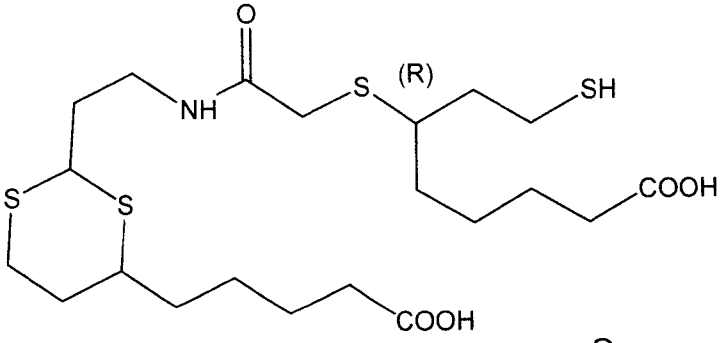

O
OH
S
S

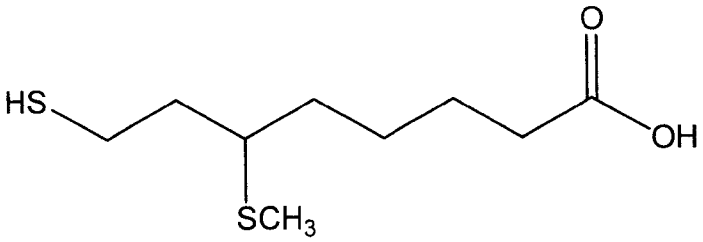

F
F
F
F
F
O
OH
S
S
F
F
F
F
F

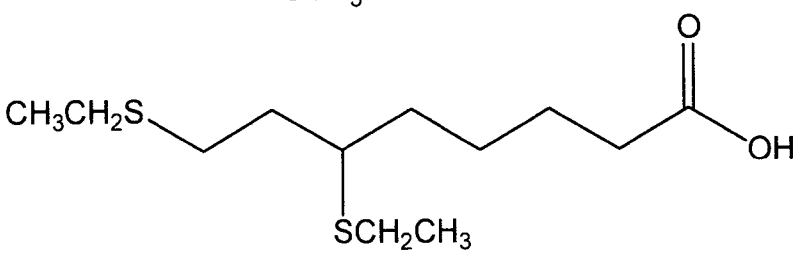

O
S
S
O
COOH
CH3
N
N
CH3
O
S
S
O
COOH
O
O
S
OH
NH
S
O
H2N
O
O
S
OH
NH
S
F
O
H2N

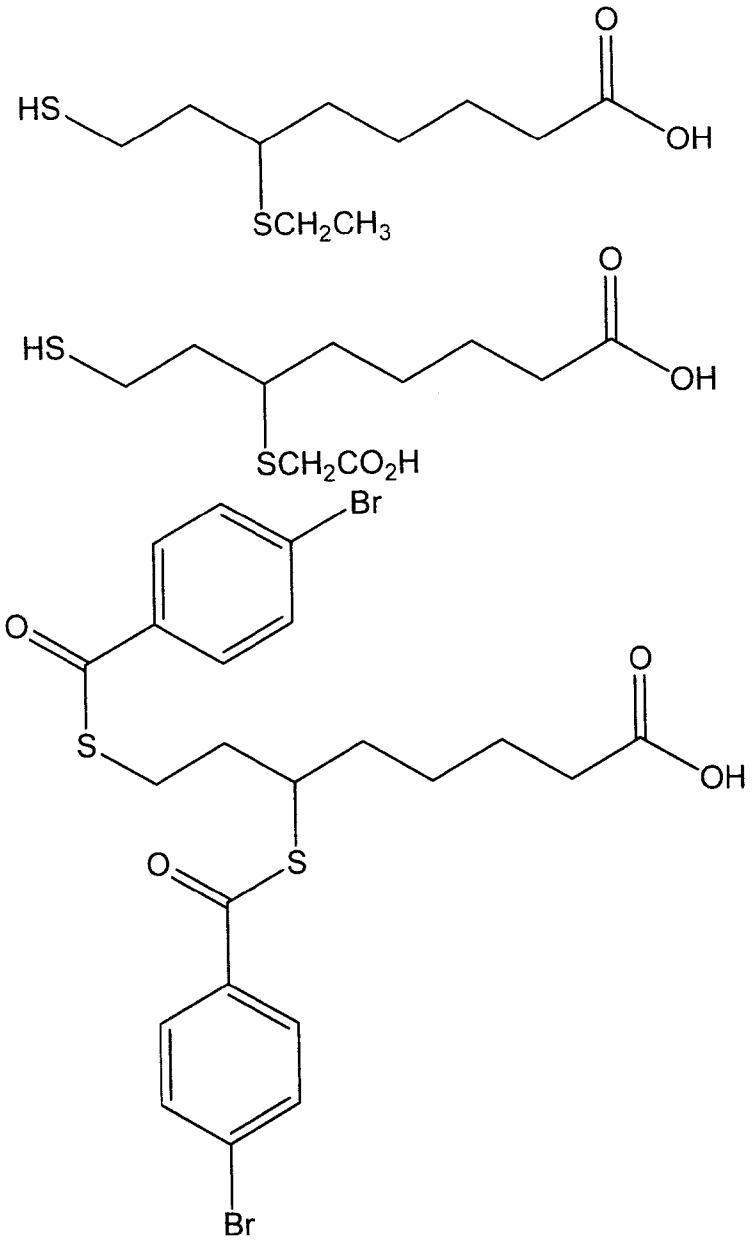


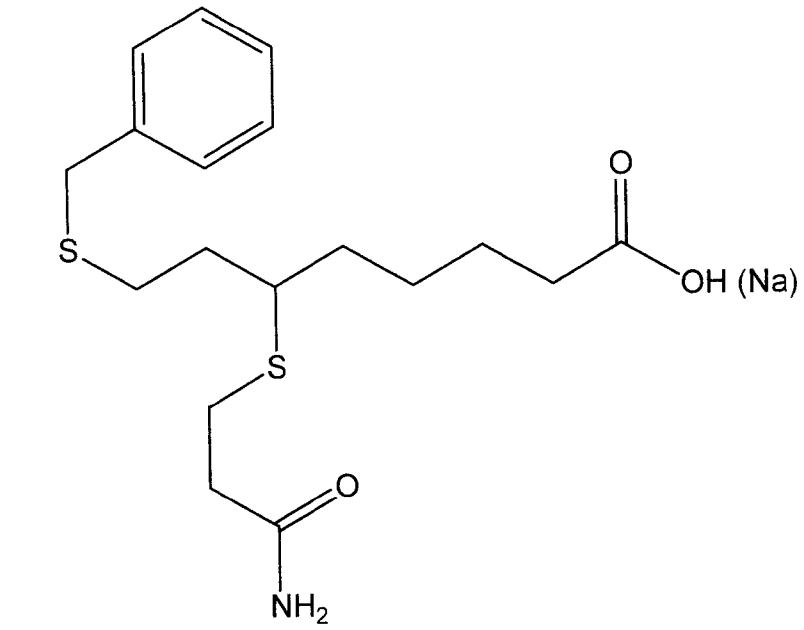


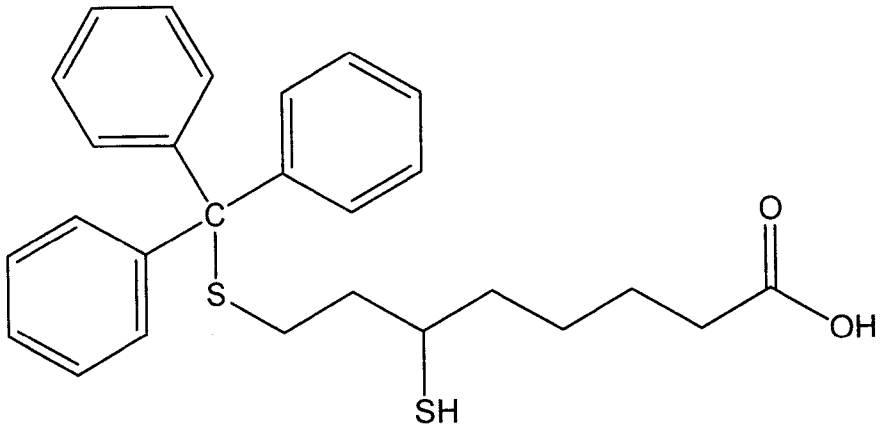


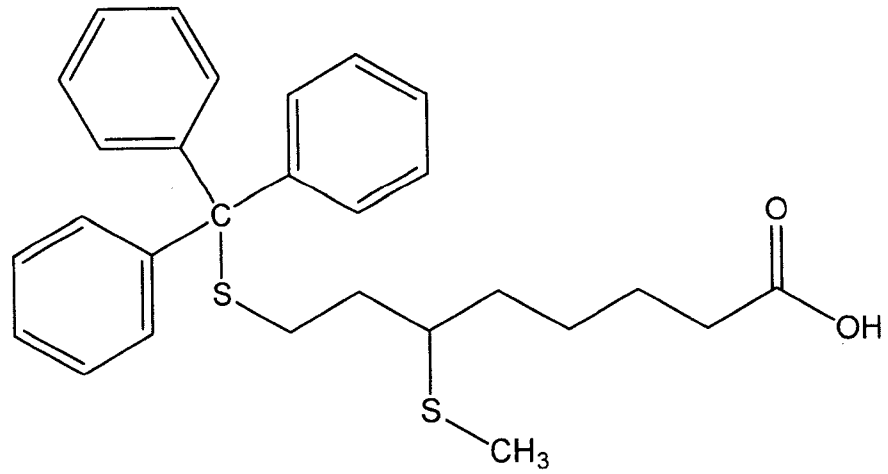


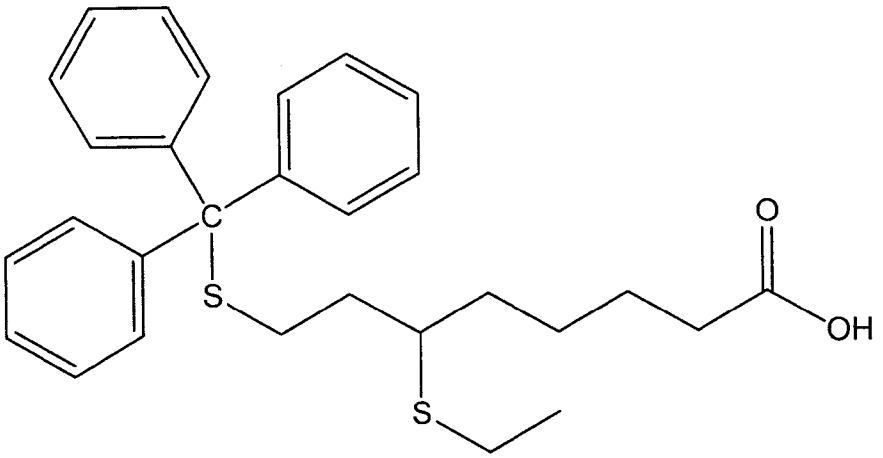


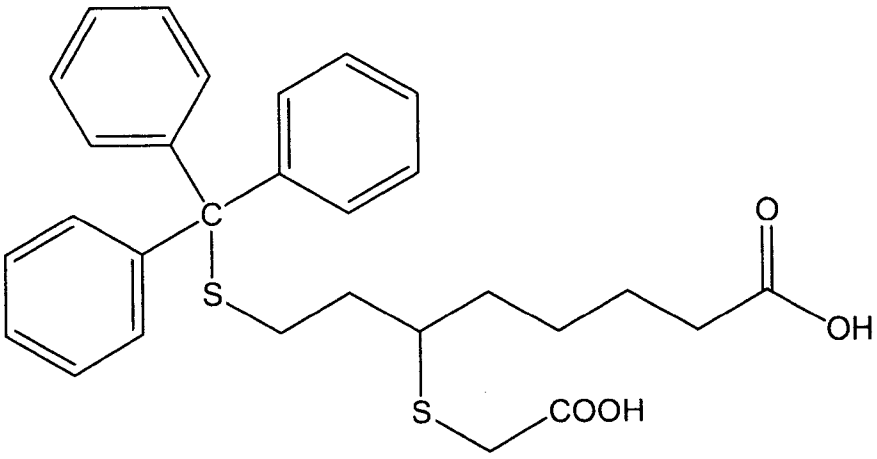

HS
O
OH
SCH2CH3
HS
O
OH
SCH2CO2H
Br
O
S
O
OH
O
S
Br

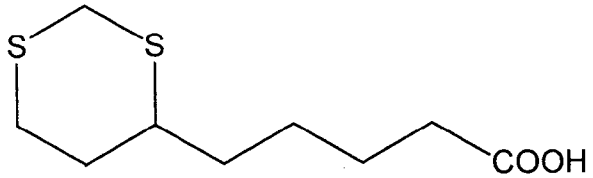

O
S
OH (Na)
S
O
NH2

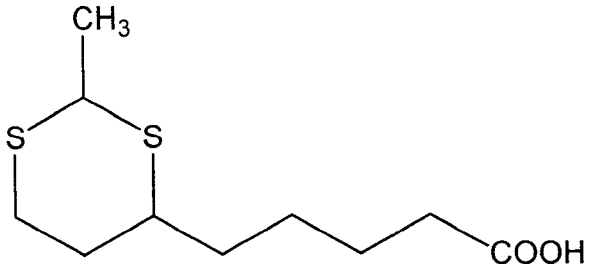

C
S
O
OH
SH

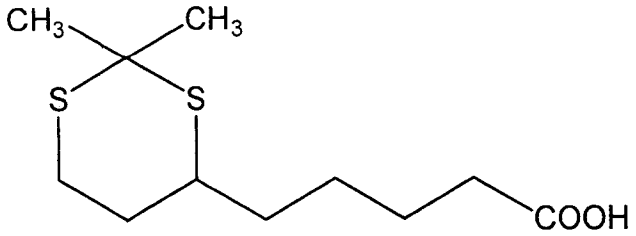

C
S
O
OH
S
CH3

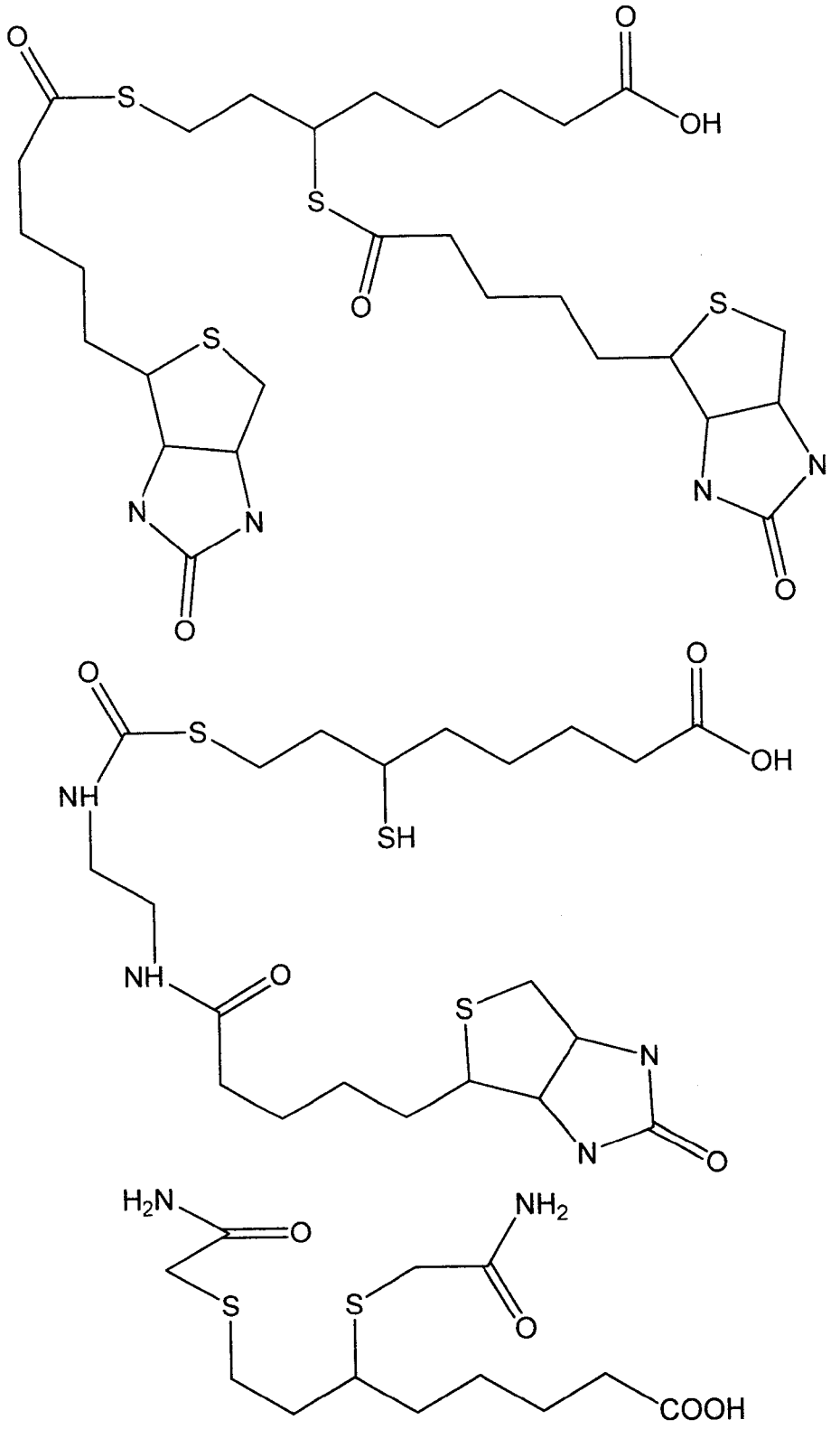

C
S
O
OH
S

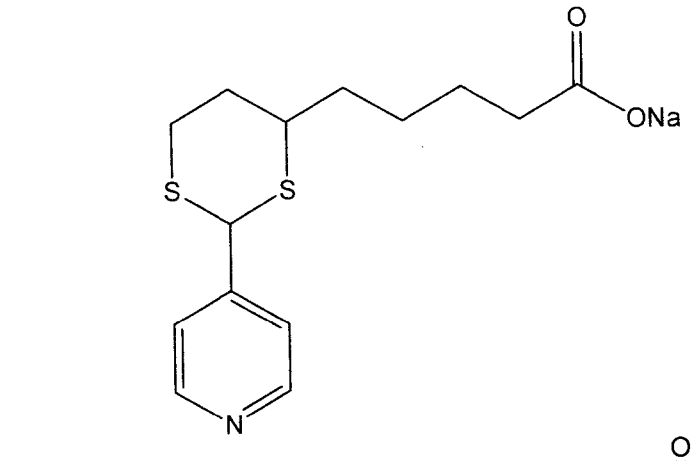

C
S
O
OH
S
COOH

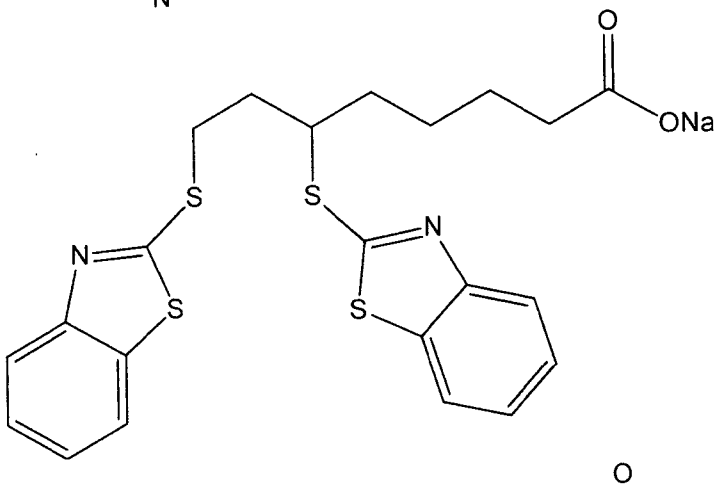

S
S
COOH

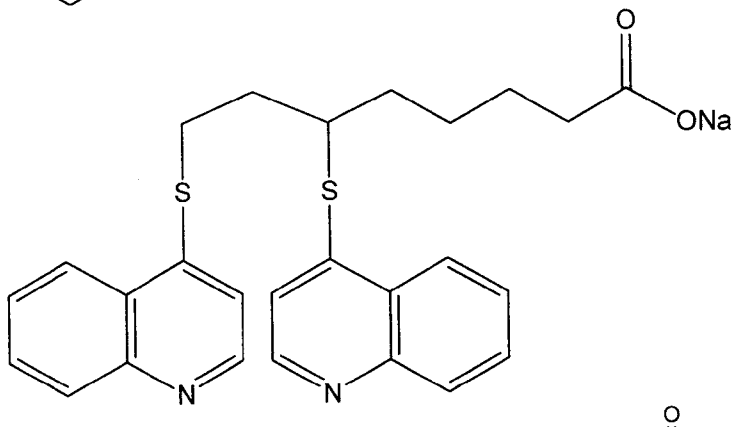

CH3
S
S
COOH

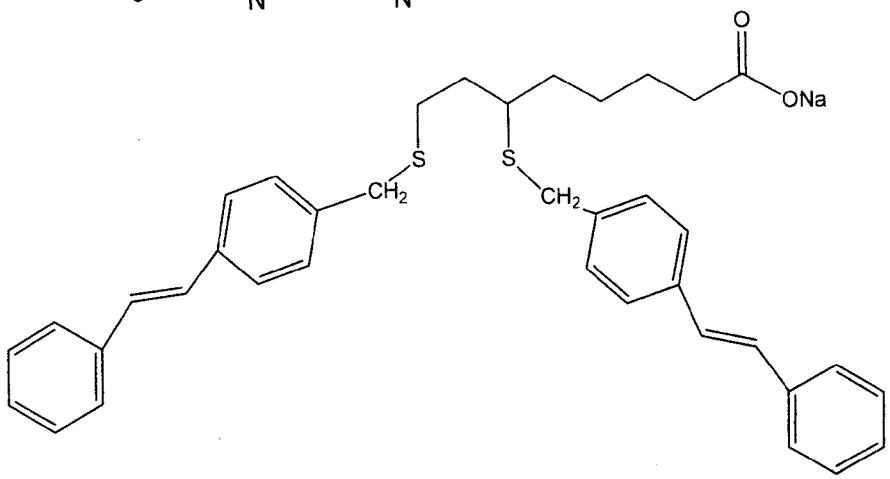

CH3
CH3
S
S
COOH

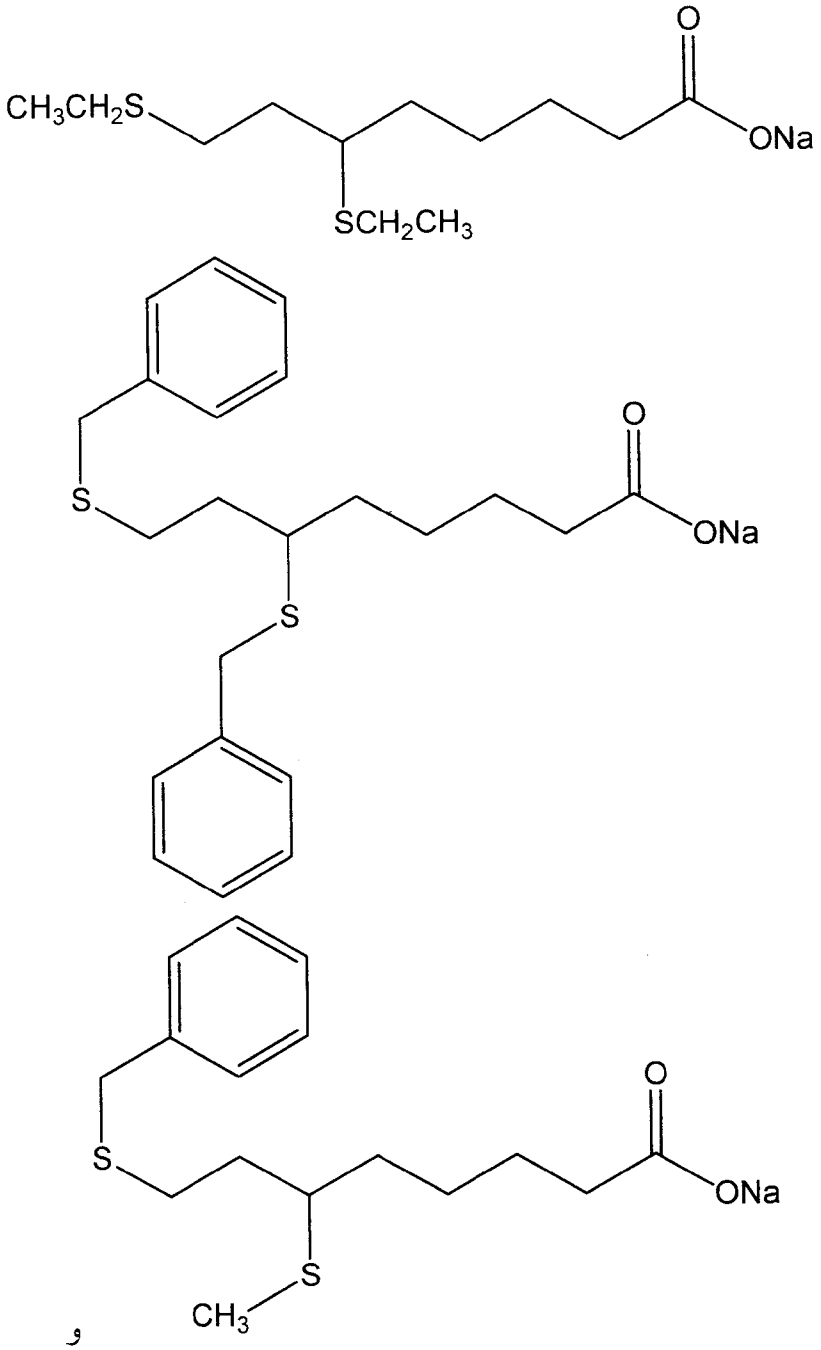

O
S
O
OH
S
O
S
N
N
O
S
N
N
O
O
S
NH
O
OH
SH
NH
O
S
N
N
O
H2N
O
NH2
S
S
O
COOH


O
ONa
S
S
N

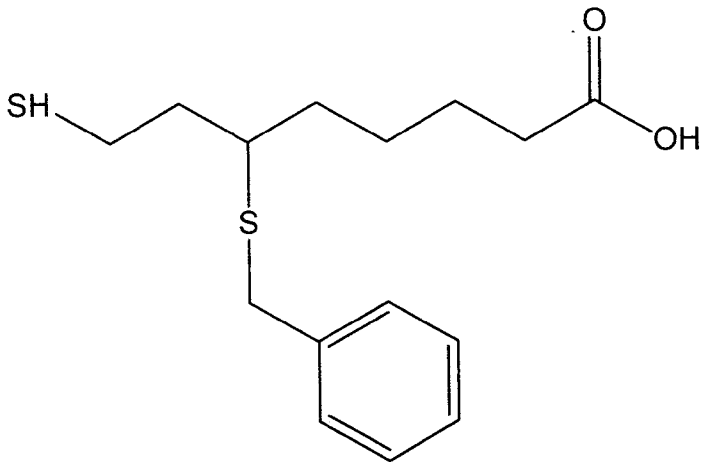

O
ONa
S
S
N
S
N
S


O
ONa
S
S
N
N


O
ONa
S
S
CH2
CH2



و



أو ملح من ذلك (إذا لم تكن تماما في شكل ملح).

عندما يكون مشتق lipoic acid الواحد على الأقل هو ملح، فقد يكون من الضروري إجراء استبدال ion لتحقيق ازدواج ion طبقا للاختراع. على أية حال، عند استخدام ملح ضعيف، يمكن لعامل ازدواج ion مثل triethanolamine أن يزيح anion بدون الحاجة لاستبدال ion.

يتواجد نموذجيا مشتق lipoic acid واحد على الأقل في المستحضر الدوائي للاختراع الحالي بكمية مؤثرة علاجيا. قد يحتوي المستحضر الدوائي للاختراع الحالي جرعة وحدة أو جرعات متعددة من مشتق lipoic acid. يقصد "بكمية مؤثرة علاجيا (therapeutically effective amount)" أن تعني كمية مشتق lipoic acid التي، عند الإعطاء لكائن بحاجة لذلك، تكون كافية لحدوث معالجة (أو منع) لحالات المرض المتميزة بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid. سوف تختلف كمية مشتق lipic acid المعطى التي ستكون مؤثرة علاجيا اعتمادا على عوامل مثل حالة المرض وشدته، نوعية الكائن المحتاج لذلك، إلخ، ويمكن روتينيا تحديد تلك الكمية بواسطة الصناع أصحاب المهارة العادية في الفن. للأهمية، لابد أن تكون كمية مشتق lipoic acid في جرعة وحدة كافية لتثبيط أو قتل خلايا ورم بينما تترك الخلايا الطبيعية بدون أذى جوهريا. يفضل وجود مشتق lipoic acid واحد على الأقل في مستحضر دوائيا للاختراع الحالي بكمية لتوفير من حوالي ٠,٠٠١ مجم/ م٢ إلى حوالي ١٠ جم/ م٢، ويفضل أكثر حوالي ٠,٠١ مجم/ م٢ إلى حوالي ٥ جم/ م٢، لايزال يفضل أكثر من حوالي ٠,٢٥ مجم/ م٢ إلى حوالي ٣ جم/ م٢، والأكثر تفضيلا من حوالي ٢٠ جم/ م٢ إلى حوالي ٥٠٠ مجم/ م٢ من مشتق lipoic acid واحد على الأقل لكل جرعة.

للأهمية، تتضمن مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية عامل ازدواج ion واحد على الأقل. حسب الاستخدام هنا، يشير "عامل ازدواج ion (ion pairing agent)" إلى

أي عامل قادر على تكوين "قنطرة ملح (salt bridge)" أو "زوج ion (ion pair)" مع مشتق lipoic acid محدد. حسب الاستخدام هنا، تشير "قنطرة ملح (salt bridge)" أو "زوج ion (ion pair)" ليس فقط إلى ملح (ضعيف أو قوي) متكون بين عامل ازدواج ion ومشتق lipoic acid محدد، لكن أيضا إلى تلازمات ionic أخرى (ضعيفة أو قوية) لا ترتفع إلى مستوى تكوين ملح فعلي بين عامل ازدواج ion ومشتق lipoic acid محدد. بدون التقيد بنظرية، يعتقد أن عامل ازدواج ion مثل triethanolamine يشكل قنطرة ملح، أي، يشكل ملح في مكانه، مع مشتق lipoic acid مثل bis-benzyl lipoate، وذلك يمكن عندئذ مشتق lipoic acid من تحقيق تأثير قتل الخلية في الجسم.

تتضمن عوامل ازدواج ion المناسبة بوجه خاص للاستخدام في الاختراع الحالي، بدون تحديد، amines ثالثية مثل triethanolamine و polyethyleneimine، amines أخرى مثل diethanolamine، monoethanolamine، mefenamic acid، و tromethamine، واتحادات من ذلك. إن عامل ازدواج ion المفضل هو triethanolamine. تتضمن عوامل ازدواج ion الإضافية المناسبة للاستخدام في هذا الاختراع عوامل ازدواج ion متحدة مع polymer والتي تستعمل، بدون تحديد، polyethylene glycol، polyglutamic acid و polymers تعتمد على سكر مثل dextrans في اتحاد مع أي من عوامل ازدواج ion المذكورة أعلاه أو أي عامل ازدواج ion آخر معروف. يمكن أيضا انتقاء عوامل ازدواج ion بمساعدة من:

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, IUPAC, Wiley-VCH, P.H. Stahl, ed.,

المندمجة هنا كمرجع. تتضمن عوامل ازدواج ion المذكورة في تلك المراجع بصفة خاصة، وبدون تحديد، تلك المذكورة في جدول ٥، صفحة ٣٤٢، مثلا، ammonia، L-arginine، benzathine، benethamine، betaine، calcium hydroxide، choline، deanol، 2-(diethylamino)-ethanol، diethylamine، diethanolamine(2,2'-iminobis(ethanol))، ethanolamine، ethylenediamine، N-methyl-glucamine، hydrabamine، 1H-imidazole، lysine، magnesium hydroxide، 4-(2-hydroxyethyl)-morpholine، piperazine، potassium hydroxide، 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine، sodium hydroxide، (2,2',2''-nitrilotris(ethanol))، triethanolamine، tromethamine و zinc hydroxide.

قد يكون عامل ازدواج ion ماصا للماء أو صادا للماء (مثل acylated triethanolamine). يتواجد نموذجيا عامل ازدواج ion بكمية كافية لتحقيق قابلية ذوبان جوهرية لمشتق lipoic acid واحد على الأقل في مذيب مناسب للإعطاء في الوريد، الذي هو بصورة أكثر تفضيلا وسط مائي. يفضل تواجد عامل ازدواج ion ومشتق lipoic acid بنسبة جزيئية جرامية تتراوح من حوالي ١٠٠٠: ١ إلى حوالي ١: ١٠٠٠، أكثر تفضيلا من حوالي ٥٠٠: ١ إلى حوالي ١: ٥٠٠، لا يزال مفضلا أكثر من حوالي ٥٠: ١ إلى حوالي ١: ٥٠، لا يزال يفضل أكثر إضافيا من حوالي ٢٠: ١ إلى حوالي ١: ٢٠، والأكثر تفضيلا حوالي ١: ١.

إن المستحضرات الدوائية من الاختراع الحالي تتضمن اختياريا (جـ) مادة مخففة مقبولة دوائيا. بصفة خاصة، عندما يطلب مستحضر دوائي مناسب، مثلا، للإعطاء في الوريد، يمكن استعمال مادة تخفيف مناسبة. إن أي مذيب مائي أو قطبي غير بروتوني تقليدي مناسب للاستخدام في الاختراع الحالي. تتضمن مواد تخفيف مناسبة مقبولة دوائيا، بدون تحديد، saline، محلول سكر، alcohol، على سبيل المثال ethyl alcohol، methanol و isopropyl alcohol، مذيب قطبي غير بروتوني على سبيل المثال، dimethylformamide (DMF)، dimethylsulfoxide (DMSO)، وdimethylacetamide (DMA)، واتحادات من ذلك. إن مادة تخفيف مقبولة دوائيا مفضلة هي محلول dextrose، يفضل أكثر محلول dextrose يحتوي من حوالي ٢,٥٪ إلى حوالي ١٠٪، يفضل أكثر حوالي ٥٪، dextrose من الوزن. تستعمل نموذجيا مادة التخفيف المقبولة دوائيا بكمية لا تسبب تحلل؛ يمكن بسهولة للماهر في الفن أن يحدد كمية مادة التخفيف المناسبة للاستخدام في المستحضر الدوائي المطابق للاختراع الحالي.

في تجسيد مفضل بدرجة كبيرة من الاختراع الحالي، يشمل المستحضر الدوائي bis-benzyl lipoate، triethanolamine ومحلول dextrose يحتوي على حوالي ٥٪ dextrose من الوزن.

قد تتضمن المستحضرات الدوائية من الاختراع الحالي اختياريا مادة إضافة أخرى مقبولة دوائيا واحدة على الأقل. إن مواد الإضافة المناسبة تتضمن، بدون تحديد، مذيبات، مواد تخفيف، منشطات سطح، مواد إذابة، مواد حافظة، مثبتات للأس الهيدروجيني. واتحادات من ذلك، بالإضافة إلى أي مواد إضافية أخرى مناسبة بصفة خاصة للاستخدام في أشكال إعطاء عن غير الطريق المعوي. إنه أمر جيد في نطاق المهارة العادية في الفن

أن يتم تحديد الكميات المناسبة من مواد الإضافة هذه المقبولة دوائيا. تتضمن مذيبات مناسبة تحديدا للاستخدام هنا benzyl alcohol، imethylamine، isopropyl alcohol، واتحادات من ذلك؛ سيدرك تماما صاحب المهارة العادية في الفن أنه قد يطلب أولا إذابة مشتق lipoic acid واحد على الأقل في مذيب مناسب وعندئذ لتخفيف المحلول في عامل ازدواج ion وأخيرا لتخفيفه مع مادة تخفيف (diluent).

يمكن تحضير مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية طبقا لتقنيات صيغة تقليدية. على سبيل المثال، يمكن تحضير محلول تخزين مشتق lipoic acid واحد على الأقل وعامل ازدواج ion طبقا لتقنيات تقليدية وعندئذ تخفيفه حسب الطلب بمادة تخفيف مقبولة دوائيا.

إن مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية هي مستحضرات سائلة مثل محاليل معقمة للإعطاء عن غير الطريق المعوي، يمكن احتواء مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية في أي وعاء مناسب مثل زجاجة أو أمبول وهي مناسبة للإعطاء من خلال واحدة من الطرق العديدة، المتضمنة، بدون تحديد، في الوريد، في العضل، تحت الجلد، في الجلد، في البريتون، في الصدر، في غشاء البلوري، في الرحم أو في ورم.

يتعلق تجسيد ثان للاختراع بطريقة لعلاج مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid تشمل إعطاء المريض المحتاج لذلك مستحضر دوائي طبقا للتجسيد الأول من الاختراع. يتعلق تجسيد ثالث للاختراع بطريقة لمنع مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid تشمل إعطاء المريض المحتاج لذلك مستحضر دوائي طبقا للتجسيد الأول من الاختراع.

طبقا إلى التجسيد الثاني والثالث، قد تستخدم مستحضرات دوائية لمشتقات lipoic acid لمنع أو تثبيط أمراض تشمل نشاط PDC خلوي متغير أو مميز، أي، أمراض تتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid. إن الخلايا مع أيض طاقة متغير أو غير مرتب بدرجة ملائمة، أي، نشاط PDC متغير، يتم استهدافها وقتلها بصفة خاصة، بينما تظل الأنسجة السليمة المحيطة بدون أذى بواسطة مشتق lipoic acid. يمكن للماهر بسهولة أن يحدد أمراض لها نشاط PDC متغير. بطريقة بديلة، يمكن للماهر أن يفحص بسهولة المرض الهام من أجل الحساسية لمشتقات lipoic acid.

في تجسيدات مفضلة لطرق الاختراع الحالي، يتضمن المرض المعالج أو الذي يتم منعه سرطان، مثل ورم سرطاني، سرقوم، ورم نخاعي، ورم ليمفاوي، سرطان دم وأنواع مختلطة من

ذلك. إن مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية مؤثرة ضد كل من السرطانات الأولية والمنتشرة ومؤثرة ضد سرطانات، بدون تحديد، الرئة، الكبد، الرحم. عنق الرحم، المثانة، الكلى، القولون، الثدي، البروستاتا، المبيض، والبنكرياس. في تجسيدات أخرى، يمكن استخدام مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية في معالجة أمراض يلازمها أيض متغير للطاقة مثل مرضى Alzheimer، أمراض انقسام مفرط مثل الصدفية وأمراض أخرى مثل اعتلال عصبي سكري.

للاستخدامات العلاجية، يعطى مشتق lipoic acid أو مستحضر دوائي مطابق للاختراع مباشرة إلى مريض، نموذجيا في شكل جرعة وحدة. في طرق هذا الاختراع، يمكن إعطاء مستحضر دوائي يشمل مشتق lipoic acid من خلال طرق كثيرة تتضمن، بدون تحديد، الوريد، في العضل، تحت الجلد، في الجلد، في البريتون، في الصدر، في غشاء البلوري، في الرحم أو في ورم. سيدرك المهرة في الفن أن طريقة إعطاء مشتق lipoic acid تعتمد على نوع السرطان أو العرض المعالج. على سبيل المثال، فإن طريقة مفضلة لإعطاء lipoic acid لمعالجة سرطان الدم سوف تشتمل إعطاء في الوريد. بالمثل، سيدرك أيضا المهرة في الفن أن مواد الإضافة الخاصة المقبولة دوائيا سوف تختلف من المستحضرات الدوائية المناسبة لطريقة إعطاء إلى مستحضرات دوائية مناسبة لطريقة إعطاء أخرى- الثابت في كل المستحضرات الدوائية بغض النظر عن الطريقة المعنية للإعطاء، مع هذا، هو وجود ion ازدواج متكون بين مشتق lipoic acid واحد على الأقل وعامل ازدواج ion.

بتعديل المعالجات الموصوفة هنا، يمكن أيضا استخدام المستحضرات الدوائية للاختراع الحالي في طرق لعلاج أمراض بخلاف السرطان، حيث تظهر الخلايا المسببة للمرض أنماط أيضية متغيرة. على سبيل المثال، فإن مولدات المرض سوية النواة للآدميين والحيوانات من الصعب علاجها بدرجة أكبر بكثير من مولدات المرض البكتيرية لأن الخلايا سوية النواة تشابه بدرجة أكبر بكثير خلايا الحيوان أكثر من الخلايا البكتيرية. تتضمن مولدات المرض سوية النواة تلك البروتوزونات (protozoans) مثل تلك المسببة للملاريا بالإضافة إلى مولدات مرض فطرية وطحلبية. نظرا للنقص الجديد بالملاحظة لسمية مشتقات lipoic acid من الاختراع لخلايا آدمية وحيوانية طبيعية ولأنه من المحتمل أن تجتاز مولدات مرض سوية النواة كثيرة مراحل دورة حياة تصبح فيها PDCs الخاصة بها حساسة لمشتقات lipoic acid، فمن الممكن استخدام مستحضرات الاختراع الحالي الدوائية لقتل PDCs بكتيرية.

يتعلق تجسيد آخر أيضا للاختراع الحالي بزوج ion، الذي يعتبر ملح حقيقي أو تصاحبه بعض ionic أخرى أقل، المتكون من (أ) عند مشتق lipoic acid واحد على الأقل و(ب) عامل ازدواج ion. في تجسيد مفضل للغاية، يتكون زوج ion من bis-benzyl lipoate و triethanolamine. يتضمن الاختراع الحالي كل أزواج ion، سواء كانت متكونة في مكانها أو منفصلة عن بعض بطريقة تقليدية. إن كل التفاصيل المتعلقة بكميات (أ) و(ب) والمواد الممكنة المناسبة للاستخدام هي نفسها مثل المذكورة أعلاه بالنسبة للتجسيد الأول.

سيتم الآن شرح تجسيدات خاصة للاختراع بالإشارة إلى الأمثلة التالية. لابد من إدراك أن هذه الأمثلة معلنة فقط على سبيل توضيح الاختراع ولا يجب اختيارها مقيدة لنطاق الاختراع الحالي بأي طريقة.

مثال 1

تتوافر bis-benzyl lipoate في شكل مركز عند تركيز ٥٠ مجم/ ملليلتر ذائبة في ١ جزيئي جرامي triethanolamine (TEA). يختبر ثبات منتج العقار بالملاحظة البصرية وبتحديد بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء (HPLC)، يتم عند بداية ونهاية الدراسة. لا يتغير المظهر الفيزيائي واتضح أن النقاء > ٩٩٪، عند كل من بداية ونهاية الدراسة. يخفف محلول bis-benzyl lipoate المركز إلى تركيز ملائم مع dextrose ٥٪ (D5W) لتحضير جرعات ٠,١، ١ و ١٠ مجم/ كجم من bis-benzyl lipoate.

مثال مقارن 1

يذاب bis-benzyl lipoate إلى تركيز ٤٠ مجم/ ملليلتر في خليط تقليدي من Tween 80 و ethanol (نسبة حجم ١: ١). يخفف محلول bis-benzyl lipoate المركز إلى تركيز ملائم مع محلول ملح.

اختبار

لقد أجريت دراسة لتحديد تأثيرات الجرعة وبرامج التجريع على النشاط المضاد لورم bis-benzyl lipoate. بصفة خاصة أكثر، تختبر المستحضرات الدوائية من bis-benzyl lipoate من المثال المقارن 1، أي، bis-benzyl lipoate ذائبة في ١: ١ ethanol:Tween 80 ومخففة مع محلول ملح، في فئران مع رقعة دخيلة من سرطان رئة خلية غير صغيرة H-460 آدمية (NSCLC). تعطى المستحضرات الدوائية في البريتون (IP)، وتعطى مرة أو ٣ مرات أسبوعيا. يبدأ إعطاء bis-benzyl lipoate عندما يكون متوسط مقاس

الورم في الفئران حوالي ٣٠٠ ملليمتر مكعب. توجد أصليا ثمانية مجموعات معالجة، مع سبعة فئران في كل مجموعة، مع التحري عن ٣ جرعات (٠,١، ١ و ١٠ مجم/ كجم) وبرنامجين للتجريع، كما هو مبين في جدول ١ أدناه.

جدول ١: مجموعات معالجة أصلية

مجموعة المعالجة	جرعة bis-benzyl lipoate (مجم/ كجم)	جدول الجرعات	عدد الفئران
١	صفر (وسط حامل*)	مرة واحدة أسبوعيا	٧
٢	صفر (وسط حامل*)	٣ مرات أسبوعيا	٧
٣	٠,١	مرة واحدة أسبوعيا	٧
٤	٠,١	٣ مرات أسبوعيا	٧
٥	١	مرة واحدة أسبوعيا	٧
٦	١	٣ مرات أسبوعيا	٧
٧	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	٧
٨	١٠	٣ مرات أسبوعيا	٧

٥ *- يشير الوسط الحامل إلى خليط ethanol/Tween 80/ محلول ملح.

تبين النتائج (كما هو مبين في الشكلين (١(أ) و ١(ب)) أن bis-benzyl lipoate لا تحث أي تأثيرات مضادة لورم، مقارنة بالمعالجة بالوسط الحامل.

بعد ذلك، يتم تعديل البروتوكول بتقسيم فرعي لكل مجموعة معالجة إلى مجموعتين فرعيتين، كما هو مبين في جدول ٢ أدناه. بصفة خاصة، تعالج كل من المجموعتين الفرعيتين ١٠ لكل مجموعة معالجة مع نفس الجرعة من bis-benzyl lipoate كما في البرتوكول الأصلي؛ على أية حال، تعالج واحدة من المجموعتين الفرعيتين مع مستحضر دوائي من bis-benzyl lipoate طبقا للمثال المقارن 1، أي، bis-benzyl lipoate ذائبة في ethanol:Tween 80 ١:١ ومخففة مع محلول ملح، وتعالج المجموعة الفرعية الأخرى مع مستحضر دوائي من bis-benzyl lipoate طبقا للمثال 1، أي، ذائبة في TEA ومخففة مع ١٥ DSW.

جدول ٢: مجموعات معالجة معدلة

المجموعة	Bis-benzyl	جدول الجرعات	الوسط الحامل	عدد

		lipoate (مجم/ كجم)			الفئران
١ و ٢	A	٠,١	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٤
	B	١	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٣
	A	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٤
	B	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٣
٣	A	٠,١	مرة واحدة أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٤
	B	٠,١	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٣
٤	A	٠,١	٣ مرات أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٤
	B	٠,١	٣ مرات أسبوعيا	TEA	٣
٥	A	١	مرة واحدة أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٣
	B	١	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٤
٦	A	١	٣ مرات أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٣
	B	١	٣ مرات أسبوعيا	TEA	٤
٧	A	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٤
	B	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	TEA	٣
٨	A	١٠	٣ مرات أسبوعيا	ethanol:Tween 80	٤
	B	١٠	٣ مرات أسبوعيا	TEA	٣

تبين النتائج أن أورام H-460 في الفئران المعالجة مع ٠,١-١٠ مجم/ كجم bis-benzyl lipoate في المستحضرات الدوائية المحضرة طبقا للمثال 1 قد تكون متشابهة فيما بينها، لكنها قد تكون أصغر منها في الفئران المعالجة مع ١٠ مجم/ كجم bis-benzyl lipoate في المستحضر الدوائي المحضر طبقا للمثال المقارن 1.

٥ بعد ذلك يعدل البروتوكول مرة أخرى لتغيير المستحضر الدوائي المختبر للفاعلية المضادة لورم إلى مستحضرات دوائية بصورة حصرية محضرة طبقا للمثال 1، أي، ذائبة في TEA ومخففة مع D5W. توجد ١٠ مجموعات معالجة، مع ٨ فئران في كل مجموعة، ويتم التحري عن ٣ جرعات (٠,١، ١ و ١٠مجم/ كجم) و٣ برامج تجريع، كما هو مبين في جدول ٣ أدناه.

جدول ٣: مجموعات معالجة معدلة ثانية

مجموعة المعالجة	جرعة bis-benzyl lipoate (مجم/ كجم)	جدول الجرعات	عدد الفئران
١	صفر (وسط حامل*)	٥ مرات أسبوعيا	٨
٢	٠,١	مرة واحدة أسبوعيا	٨
٣	٠,١	٣ مرات أسبوعيا	٨
٤	٠,١	٥ مرات أسبوعيا	٨
٥	١	مرة واحدة أسبوعيا	٨
٦	١	٣ مرات أسبوعيا	٨
٧	١	٥ مرات أسبوعيا	٨
٨	١٠	مرة واحدة أسبوعيا	٨
٩	١٠	٣ مرات أسبوعيا	٨
١٠	١٠	٥ مرات أسبوعيا	٨

*- يشير الوسط الحامل إلى D5W فقط.

تبين النتائج (كما هو مبين في الشكلين ٢(أ)-٢(جـ)) أن bis-benzyl lipoate في المستحضرات الدوائية المحضرة طبقا للمثال 1 (D5W/TEA) عند ٠,١، ١ و ١٠ مجم/ كجم، معطاة مرة، ٣ مرات أو ٥ مرات أسبوعيا تحث درجة مشابهة ومفيدة من تثبيط نمو ورم مقارنة مع النتائج الناتجة عند الاختبار بصورة مشابهة للمستحضرات الدوائية المحضرة طبقا للمثال المقارن (ethanol/Tween 80/ محلول ملح).

برغم أن الاختراع قد تم وصفه أعلاه بالإشارة إلى تطبيقات خاصة منه، فمن الواضح أن هناك تغييرات، تعديلات، وتباينات كثيرة يمكن حدوثها بدون التخلي عن المفهوم المخترع المعلن هنا. طبقا لذلك، يقصد اشتمال كل تلك التغييرات، التعديلات، والتباينات في الجوهر والنطاق الكبير لعناصر الحماية المكملة للموضوع. إن كل طلبات براءات الاختراع، براءات الاختراع، والمطبوعات الأخرى المذكورة هنا مندمجة هنا كمرجع بالكامل

عناصر الحماية

١ ١- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) يشمل:

٢ (أ) مشتق lipoic acid واحد على الأقل من الصيغة I أو ملح (salt) منه؛ و

٣ (ب) عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل عبارة عن:

٤ (١) amine ثـالثي، diethanolamine، monoethanolamine، mefenamic acid،

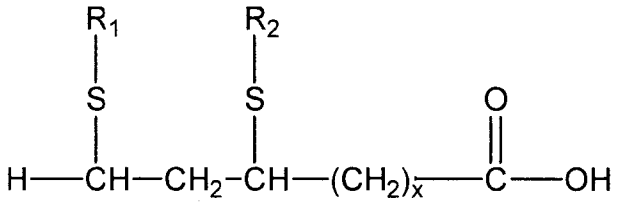
٥ tromethamine، أو اتحاد منهم؛ أو

٦ (٢) lysine، diethylamine، أو ethylenediamine؛ و

٧ (جـ) مادة مخففة (diluent) مقبولة دوائيا؛

٨ حيث أن مشتق lipoic acid وعامل ازدواج ion (ion pairing agent) يشكلان زوج ion

٩ (ion pair)، وتتمثل الصيغة I في:



١٠

١١ حيث:

١٢ ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه -R3C(O)،

١٣ alkyl محدد بأنه CnH2n+1، alkenyl محدد بأنه CmH2m-1، alkynyl محدد بأنه

١٤ CmH2m-3، aryl، heteroaryl، alkyl sulfide محدد بأنه CH3(CH2)n–S–، imidoyl

١٥ محدد بأنه R3C(=NH)–، hemiacetal محدد بأنه R4CH(OH)-S-، و hydrogen، بشرط

١٦ أن واحد على الأقل من R1 و R2 ليس hydrogen؛

١٧ يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غير مستبدلين أو مستبدلان؛

١٨ يكـون R3 هـو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl،

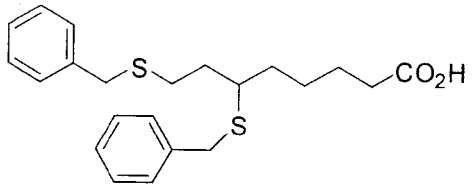
١٩ heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل؛

٢٠ يكون R4 هو CCl3 أو COOH؛ و

٢١ يكون x هو صفر-١٦، n هو صفر-١٠ و m هو ٢-١٠.

١ ٢-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون

٢ لمشتق lipoic acid واحد على الأقل الصيغة التالية:



.

٣

١ ٣-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ R1 و R2 هما مجموعات acetyl.
١ ٤-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ R1 و R2 هما مجموعات benzoyl.
١ ٥-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ alkenyl مختار من المجموعة المتكونة من propenyl، 2,3-dimethyl-2-butenyl،
٣ و heptenyl.
١ ٦-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث ينتقى
٢ alkynyl من المجموعة المتكونة من acetylenyl، propynyl و octynyl.
١ ٧-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ aryl هو benzyl أو مشتق benzyl.
١ ٨-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ كل من R1 و R2 هما مجموعة benzyl.
١ ٩-المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث يكون
٢ alkyl هو cyclopropyl.
١ ١٠- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١، حيث
٢ يكون alkenyl هو cyclopentyl.
١ ١١- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية
٢ ١-١٠، حيث يوجد مشتق lipoic acid واحد على الأقل بكمية مؤثرة علاجيا.
١ ١٢- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية
٢ ١-١٠، حيث يوجد مشتق lipoic acid واحد على الأقل بكمية لتوفير حوالي ٠,٠٠١
٣ مجم/ م٢ إلى حوالي ١٠ جم/ م٢ من مشتق lipoic acid واحد على الأقل.
١ ١٣- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية
٢ ١-١٠، ١١، أو ١٢ حيث ينتقى عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل

من المجموعة المتكونة من triethanolamine، polyethyleneimine، diethanolamine، monoethanolamine، mefenamic acid، tromethamine واتحادات من هذا.

١٤- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١٣، حيث يكون عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل هو triethanolamine.

١٥- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية ١-١٠ أو ١١-١٤، حيث يوجد عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل ومشتق lipoic acid واحد على الأقل بنسبة تتراوح من حوالي ١:٢٠ إلى حوالي ١:٢٠.

١٦- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية ١-١٠، ١١-١٤، أو ١٥، حيث تنتقى المادة المخففة (diluent) من المجموعة المتكونة من محلول ملحي (saline)، محلول سكر، alcohol، dimethylformamide، dimethylsulfoxide، dimethylacetamide واتحادات من هذا.

١٧- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١٦، حيث تكون المادة المخففة (diluent) هي محلول dextrose.

١٨- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١٧، حيث يحتوي محلول dextrose على كمية من dextrose تتراوح من حوالي ٢,٥٪ إلى حوالي ١٠٪ من الوزن.

١٩- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية ١-١٠، ١١-١٤، ١٥، أو ١٦-١٨ يشمل إضافيا مادة إضافة (additive) مقبولة دوائيا واحدة على الأقل تنتقى من المذيبات (solvents)، منشطات السطح (surfactants)، مواد إذابة (solubilizers)، مواد حافظة (preservatives)، مثبتات للأس الهيدروجيني (buffers)، واتحادات من هذا.

٢٠- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من أي واحد من عناصر الحماية ١-١٠، ١١، أو ١٢، حيث يكون زوج ion (ion pair) هو ملح (salt).

٢١- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) يشمل:

bis-benzyl lipoate؛ و

triethanolamine.

٢٢- المستحضر الدوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ٢١ يشمل إضافيا محلول dextrose يحتوي على حوالي ٥٪ dextrose من الوزن.

٢٣- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١ للاستخدام في تصنيع دواء لمعالجة مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid.

٢٤- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ٢٢ للاستخدام في تصنيع دواء لمعالجة مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid.

٢٥- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ٢٣ أو عنصر الحماية ٢٤ للاستخدام في تصنيع دواء لمعالجة مرض ينتقى من المجموعة المتكونة من ورم سرطاني، سرقوم، ورم نخاعي، ورم ليمفاوي، سرطان دم وأنواع مختلطة من ذلك.

٢٦- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ١ للاستخدام في تصنيع دواء لمنع مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid.

٢٧- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ٢٢ للاستخدام في تصنيع دواء لمنع مرض يتميز بخلايا مرض حساسة لمشتقات lipoic acid.

٢٨- مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) من عنصر الحماية ٢٦ أو عنصر الحماية ٢٧ للاستخدام في تصنيع دواء لمعالجة مرض ينتقى من المجموعة المتكونة من ورم سرطاني، سرقوم، ورم نخاعي، ورم ليمفاوي، سرطان دم وأنواع مختلطة من ذلك.

٢٩- زوج ion (ion pair) يتكون من:

(أ) مشتق lipoic acid واحد على الأقل من الصيغة I؛ و

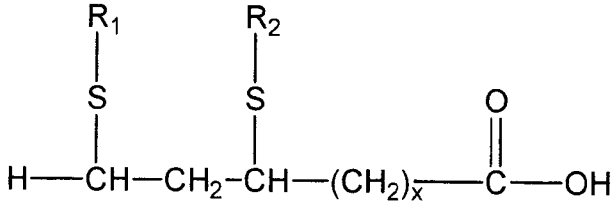
(ب) عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل عبارة عن:

(١) triethanolamine، polyethyleneimine، diethanolamine، monoethanolamine، mefenamic acid، tromethamine، أو اتحاد منهم؛

(٢) lysine، diethylamine، أو ethylenediamine؛ أو

(٣) عامل ازدواج ion (ion pairing agent) متحد مع polymer؛

حيث تتمثل الصيغة I في:



حيث:

ينتقى R1 و R2 كل على حدة من المجموعة المتكونة من acyl محدد بأنه -R3C(O)، alkyl محدد بأنه CnH2n+1، alkenyl محدد بأنه CmH2m-1، alkynyl محدد بأنه CmH2m-3، aryl، heteroaryl، alkyl sulfide محدد بأنه CH3(CH2)n–S–، imidoyl محدد بأنه R3C(=NH)–، hemiacetal محدد بأنه R4CH(OH)-S-، و hydrogen، بشرط أن واحد على الأقل من R1 و R2 ليس hydrogen؛

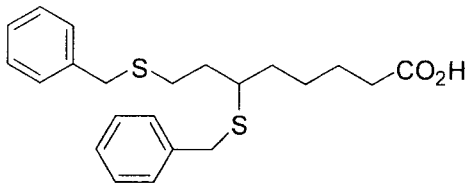
يمكن أن يكون R1 و R2 كما تحدد أعلاه غير مستبدلين أو مستبدلان؛

يكون R3 هو hydrogen، alkyl، alkenyl، alkynyl، cycloalkyl، aryl، alkylaryl، heteroaryl، أو heterocyclyl، يمكن أن يكون أي منهم مستبدلا أو غير مستبدل؛

يكون R4 هو CCl3 أو COOH؛ و

يكون x هو صفر-١٦، n هو صفر-١٠ و m هو ٢-١٠.

٣٠- زوج ion (ion pair) من عنصر الحماية ٢٩، حيث يكون لمشتق lipoic acid واحد على الأقل الصيغة التالية:



.

٣١- زوج ion (ion pair) من عنصر الحماية ٢٩ أو ٣٠، حيث ينتقى عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل من المجموعة المتكونة من triethanolamine، polyethyleneimine، diethanolamine، monoethanolamine، mefenamic acid، tromethamine واتحادات من هذا.

٣٢- زوج ion (ion pair) من عنصر الحماية ٢٩ أو ٣٠، حيث يكون عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل هو عامل ازدواج ion متحد مع polymer.

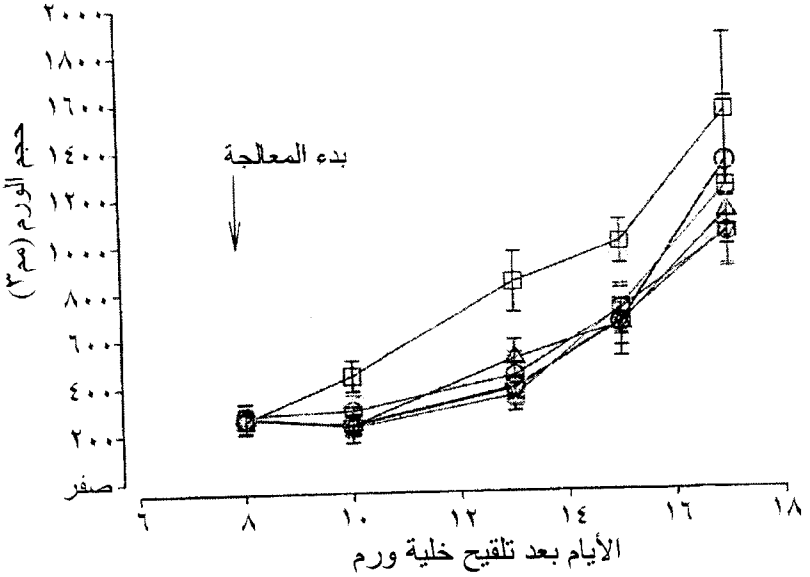
٣٣- زوج ion (ion pair) من أي واحد من عناصر الحماية ٢٩، ٣٠، ٣١، أو ٣٢، حيث يوجد عامل ازدواج ion (ion pairing agent) واحد على الأقل ومشتق lipoic acid واحد على الأقل بنسبة تتراوح من حوالي ١:٢٠ إلى حوالي ٢٠:١.

٣٤- زوج ion (ion pair) من أي واحد من عناصر الحماية ٢٩، ٣٠، ٣١، أو ٣٢، حيث يكون زوج ion (ion pair) هو ملح (salt).

١ ٣٥- زوج ion (ion pair) من أي واحد من عناصر الحماية ٢٩، ٣٠، ٣٣، حيث يكون
٢ مشتق lipoic acid واحد على الأقل هو lipoate bis-benzyl وعامل ازدواج ion
٣ (ion pairing agent) واحد على الأقل هو triethanolamine.

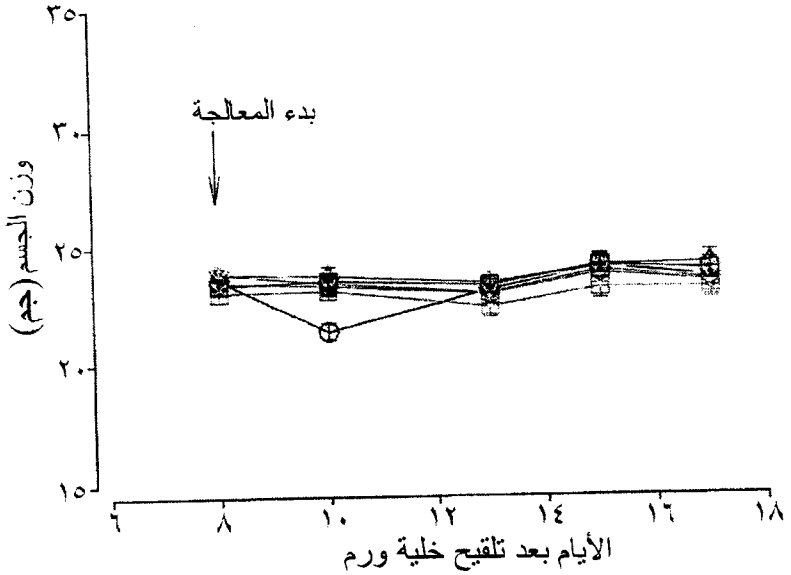
شكل ١(أ)

○ bYLA (٠,١ مجم/ كجم، مرة واحدة أسبوعيا، عدد = ٧)
△ bYLA (١ مجم/ كجم، مرة واحدة أسبوعيا، عدد = ٧)
□ bYLA (١٠ مجم/ كجم، مرة واحدة أسبوعيا، عدد = ٧)
▽ الوسط الحامل (مرة واحدة أسبوعيا، عدد = ٧)

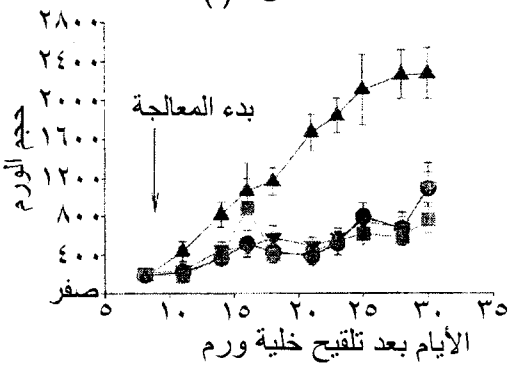


شكل ١(ب)

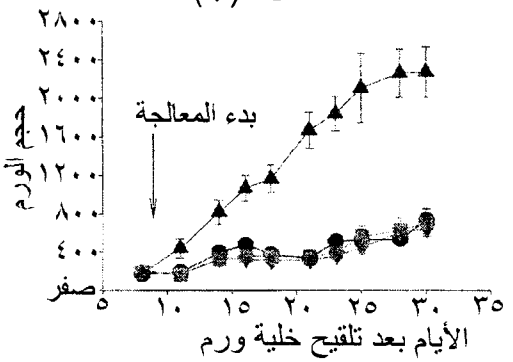
▽ bYLA (٠,١ مجم/ كجم، ٣ مرات أسبوعيا، عدد = ٧)
⬡ bYLA (١ مجم/ كجم، ٣ مرات أسبوعيا، عدد = ٧)
◇ bYLA (١٠ مجم/ كجم، ٣ مرات أسبوعيا، عدد = ٧)
□ الوسط الحامل (٣ مرات أسبوعيا، عدد = ٧)



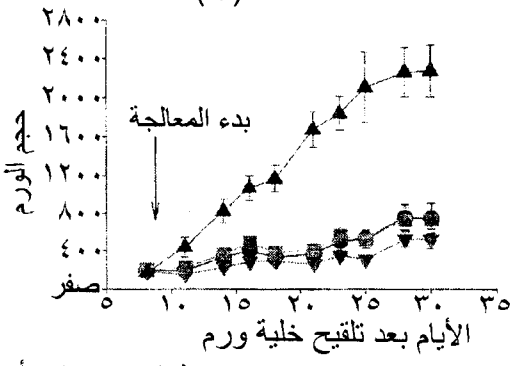
شكل ٢(أ)



شكل ٢(ب)



شكل ٢(جـ)



● الحقن مرة واحدة أسبوعيا
▼ الحقن ٣ مرات أسبوعيا
■ الحقن ٥ مرات أسبوعيا
▲ الوسط الحامل، الحقن ٥ مرات أسبوعيا
(ظاهر في كل الثلاثة) الرسومات البيانية