

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32593 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 45/00; A61K 31/137;
A61P 29/00**
(43) Date de publication : **01.09.2011**

(21) N° Dépôt : **33443**
(22) Date de Dépôt : **20.12.2010**
(30) Données de Priorité : **20.05.2008 JP 2008-131634**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/JP2009/059176 19.05.2009**
(71) Demandeur(s) : **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku Tokyo 1018311 (JP)**
(72) Inventeur(s) : **KURIYAMA Kazuhiko ; KAGO Tomoyuki ; YASUE Tokutaro**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **AGENT D'INDUCTION /D'ENTRETIEN DE RÉMISSION**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE MÉTHODE PERMETTANT D'INDUIRE/D'ENTRETIENIR LA RÉMISSION D'UNE MALADIE IMMUNITAIRE, QUI PEUT RÉDUIRE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET LE STRESS CHEZ UN PATIENT. APRÈS L'INDUCTION DE LA RÉMISSION D'UNE MALADIE IMMUNITAIRE AVEC UNE SUBSTANCE BIOLOGIQUE OU UN INHIBITEUR DE LA SYNTHÈSE D'ACIDE NUCLÉIQUE, UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE EST UTILISÉ.

- أ -

(عامل للحفاظ على هجوع المرض المستحث)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة للحفاظ على هجوع المرض المستحث لمرض مناعي، حيث يمكن أن تطف أو تقلل من تأثير جانبي خطير والأعباء المفروضة على المريض الذي يعاني من ذلك المرض. تشتمل الطريقة على إحداث هجوع لمرض مناعي باستخدام عامل حيوي أو عامل مثبط لتخليق حمض نووي ثم استخدام مساعد لمستقبل سفينجوسين-1 فوسفات للمريض.

10

15

20

25

05 SEPT 2011 (عامل للحفاظ على هجوع المرض المستحث)

الوصف الكامل

المجال التقني:

5 [0001] يتعلق الاختراع الحالي بعامل علاجي للحفاظ على هجوع المرض للأمراض المناعية وطريقة علاجية للحفاظ على هجوع المرض فيها.

الخلفية التقنية:

10 [0002] خضع علاج الأمراض المناعية مؤخراً مثل التهاب المفاصل الروماتويدي إلى تغيير كبير في الشكل واستراتيجية العلاج، وقد تمت إعادة صياغته من جديد. يرجع سبب هذا التغيير في الشكل إلى كثرة العوامل المضادة للروماتيزم، مع إظهار تأثيرات سريرية جيدة جداً، 15 مثل الأدوية المضادة للأورام وإدخال مستحضرات حيوية توضح التأثيرات السريرية الملحوظة وتأثيرات تثبيط انكسار مفصلي. مع ذلك، سيكون من غير الممكن تقريباً عدم إكمال العلاج بعد هجوع هذا المرض ووفقاً لذلك، ينبغي إكمال إعطاء هذه العوامل حتى بعد علاج حث هجوع المرض في الظروف الحالية. علاوة على ذلك، يمكن أن ينتج عن العوامل المضادة للروماتيزم مثل الأدوية المضادة للأورام تأثيرات جانبية خطيرة وبالتالي يجب أن يخضع 20 المرضى الذين يعانون من هذا المرض لأي فحوصات طبية بصورة منتظمة. على جانب آخر، يتم بصورة عامة إعطاء العوامل الحيوية في الوريد أو تحت الجلد وبالتالي، لا يفضل استخدامها في ضوء نوعية حياة (QOL) المرضى.

بشكل عرضي، تكشف وثيقة براءة الاختراع 1 عن استخدام داي أريل كبريتيد أو مركب 20 داي أريل إيثر له الصيغة البنائية 2-أمينو-1، 3-بروبان دايلول لعلاج التهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة.

مع ذلك، في وثيقة براءة الاختراع 1، يتم من البداية استخدام داي أريل كبريتيد أو مركب داي أريل إيثر الذي له الصيغة البنائية 2-أمينو-1، 3-بروبان دايلول في توليفة مع عامل مضاد للالتهاب مثل الميثوتريكسات ولا تكشف وثيقة براءة الاختراع 1 عن فكرة أن العامل المضاد للالتهاب يتحول إلى مركب داي أريل كبريتيد أو مركب داي أريل إيثر من أجل الحفاظ على الظروف المهتدة حتى بعد تحقيق الهجوع المطلوب للمرض المناعي.

مراجع الفن السابق

وثيقة براءة الاختراع:

[0003] وثيقة براءة الاختراع 1: الطلب الدولي رقم 009092/2006 wo)
(2006/009092)

10 الكشف عن الاختراع:

المشكلات التي يحلها الاختراع

[0004] وفقاً لما سبق، يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير طريقة للحفاظ على هجوع المرض المستحث لمرض مناعي، حيث يمكنها إلى حد كبير تقليل أي تأثير جانبي خطير وعلى نحو مشابه تقليل الأعباء المفروضة على المرضى.

15 وسائل حل هذه المشكلات

[0005] أجرى مخترعو هذا الاختراع دراسات مكثفة لتحقيق الهدف المذكور للاختراع الحالي، وقد وجدوا أن عودة مرض مناعي معين في مريض، تم فيه حث هجوع مرض مناعي، يمكن بالطبع تثبيطه من خلال استخدام مساعد لمستقبل سفينجوسين-1 فوسفات وبالتالي إكمال الاختراع الحالي.

20 وفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الحالي بعامل للحفاظ على هجوع المرض لعلاج حث هجوع المرض لمريض يعاني من مرض مناعة ذاتية بواسطة استخدام عامل حيوي أو عامل مثبت

لتخليق حمض نووي، الذي يشتمل على، كمكون فعال، مساعد لمستقبل سفينجوسين-1 فوسفات.

تأثيرات الاختراع

[0006] بالتالي يوفر الاختراع الحالي طريقة للحفاظ على هجوع المرض المستحث لمرض مناعي، الذي يمكنه إلى حد كبير تلطيف أو تقليل أي تأثير جانبي خطير وعلى نحو مشابه 5 تقليل الأعباء المفروضة على المرضى.

الوصف المختصر للأشكال:

[0007] شكل 1 عبارة عن رسم بياني يوضح تأثير (طرف تم حقنه بمادة مساعدة) تحويل الـ MTX للمركب 1، على نموذج جرد مصاب بالتهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة. 10 في هذا الشكل، تمثل العلامة ◆ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها بمادة مساعدة، وتمثل العلامة □ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أثناء مدة تمتد من اليوم الأول (اليوم صفر) إلى اليوم 10 وتم إيقاف إعطائه إلى حيوانات التجارب في اليوم 11؛ تمثل العلامة Δ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أولاً أثناء المدة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 ثم تم إعطاء المركب 1 إلى حيوانات التجارب، بدلاً من الـ MTX، في اليوم 11 وبعده (حتى اليوم 24).

شكل 2 عبارة عن رسم بياني يوضح تأثير (طرف تم حقنه بمادة مساعدة) تحويل الـ MTX للمركب 1، على نموذج جرد مصاب بالتهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة. في هذا الشكل، تمثل العلامة ◆ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها بمادة مساعدة، وتمثل العلامة □ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي 20

تم إعطائها الـ MTX أثناء مدة تمتد من اليوم الأول (اليوم صفر) إلى اليوم 10 وتم إيقاف إعطائه إلى حيوانات التجارب في اليوم 11؛ تمثل العلامة Δ النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أولاً أثناء المدة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 ثم تم إعطاء المركب 1 إلى حيوانات التجارب، بدلاً من الـ MTX، في اليوم 11 وبعده (حتى اليوم 24).

شكل 3 يوضح صور الأنسجة المرضية المشتقة من الطرف الذي تم حقنه بمادة مساعدة في نموذج الجرد المصاب بالتهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة. في هذا الشكل، يمثل الرمز (أ) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها بمادة مساعدة (تمت ملاحظتها في اليوم 11)؛ ويمثل الرمز (ب) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أثناء مدة تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 (تمت ملاحظتها في اليوم 11)؛ ويمثل الرمز (ج) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها بمادة مساعدة (تمت ملاحظتها في اليوم 25)؛ ويمثل الرمز (د) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أثناء مدة تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 (تمت ملاحظتها في اليوم 25)؛ ويمثل الرمز (هـ) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان التي تم إعطائها الـ MTX أولاً أثناء مدة تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 ثم تم تحويل الـ MTX إلى المركب 1 (تمت ملاحظتها في اليوم 25) ويمثل الرمز (ز) النتائج التي تمت ملاحظتها لمجموعة الحيوان العادية المستخدمة كعينة مقارنة. بالإضافة إلى ذلك، يشير السهم إلى الجزء الداخلي لتجويف المفصل.

الوصف التفصيلي للاختراع:

20 طريقة إجراء الاختراع

في الاختراع الحالي، يشير المصطلح "عامل(عوامل) حيوية" إلى عامل يحتوي على بروتين، و جسم مضاد أو ببتيد، يمكنه إظهار تأثير حث هجوع مرض مناعي، وتشتمل الأمثلة الخاصة به على بروتين اندماج لمستقبل TNF قابل للذوبان، أو جسم مضاد أو مضاد لمستقبل انترلوكين. وبشكل خاص، يمكن سرد، على سبيل المثال، جسم مضاد أحادي النسيلة مضاد لـ $TNF \alpha$ خيمري (انفليكسيماب)، وبروتين اندماج لمستقبل TNF قابل للذوبان (ايتانيرسبت)، وجسم مضاد أحادي النسيلة مضاد لـ $TNF \alpha$ من النوع البشري (اداليموماب)، وجسم مضاد مستقبل مضاد لـ IL-6 متوافق مع البشر (توسيليزوماب)، ومساعد لمستقبل IL-1، CTLA-4: بروتين اندماج Ig (اباتاسيبت) وجسم مضاد أحادي النسيلة مضاد لـ CD20 خيمري (ريتوكسيماب).

10 يشير التعبير "عامل مثبت لتخليق حمض نووي" المستخدم هنا إلى عامل مثبت لتخليق حمض نووي يُظهر تأثير حث هجوع مرض مناعي (بما في ذلك أيضاً عامل له القدرة على تثبيط تخليق الأحماض النووية من خلال تثبيط تخليق حمض الفوليك)، وتشتمل أمثلة محددة خاصة به على ميزوريين، ووميثوتريكسات وليفلونوميد.

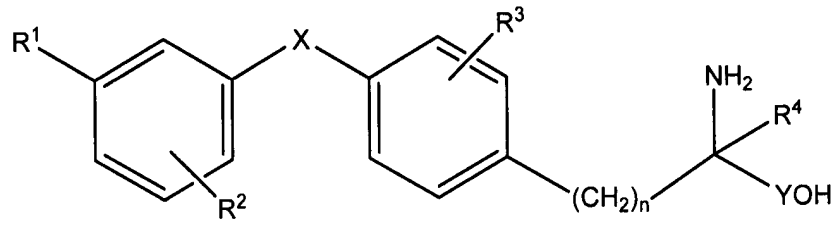
[0009] يمكن إجراء طريقة حث هجوع المرض، التي تستخدم هذه العوامل، وفقاً للإجراءات و/أو التعليمات التي تم الكشف عنها في، على سبيل المثال، "Manual for the 15 Diagnosis of Rheumatoid Arthritis (Revised Edition) Manual for Diagnosis and the 20 Guideline for the Treatment on the basis of EBM (Juridical Foundation) :Guideline for the Treatment on the basis of EBM (Endowment for Rheumatism of Japan، edited by OCHI Takahiro، 2004) و" Guideline for the Implementation of TNF-Inhibitory Therapy for Rheumatoid Arthritis (RA) (Revised Edition)"، على الرغم من أن الإجراءات التي سيتم اختيارها يمكن أن تختلف بشكل متنوع بناءً على أنواع العوامل المستخدمة.

[0010] تم الكشف عن أن سفينجوسين-1 فوسفات (SIP) في نفس الوقت له تأثير مثل مُرسل بين خلوي ثانٍ وتأثير وسيط بين خلوي في توليفة وأنه متضمن في نقل المعلومات خلال مجموعة من بروتين G لمستقبل من النوع المترافق (جين تمايز بطاني: EDG) الموجودة على سطح غشاء الخلية (راجع وثيقة براءة الاختراع التي لم يتم البت فيها بعد 1 ووثيقة براءة الاختراع التي لم يتم البت فيها بعد 3). يوجد 5 أنواع فرعية معروفة حالياً لمستقبلات SIP₁، Edg-1، Edg-3، Edg-5، Edg-6، Edg-8 والتي تتم الإشارة لها أيضاً بـ SIP₁، SIP₂، SIP₃، SIP₄ و SIP₅، على الترتيب. يمكن أن تكون المركبات التي توضح نشاطات مساعد لمستقبل SIP فعالة في مجموعة كبيرة من الأمراض، ووفقاً لذلك، تم الكشف عن أنواع متعددة من المركبات التي لها هذا النشاط.

10 يمكن أيضاً أن تكون مساعدات مستقبل SIP المستخدمة في الاختراع الحالي عبارة عن أملاح مقبولة صيدلانياً منه ويمكن أن تكون على نحو مشابه لها القدرة إظهار نشاطات المساعد المذكورة من خلال الفسفرة مع إنزيم سفينجوسين-كيناز.

[0011] تشمل أمثلة محددة لمساعدات مستقبل SIP المذكورة على المركبات التي تم الكشف عنها في الطلبات الدولية أرقام 029184/03 (WO 03/029184)، 15 و 029205/03 (WO 03/029205)، و 026817/04 (WO 04/026817)، و 074297/04 (WO 04/074297)، و 044780/05 (WO 05/044780)، و 018427/08 (WO 08/018427) و 018447/08 (WO 08/018447). ويفضل، على سبيل المثال، المركبات التي يتم التعبير عنها باستخدام الصيغة العامة التالي والأملاح المقبولة صيدلانياً منها:

[0012] 20



- [0013] (في الصيغة العامة السابقة، تُمثل R^1 ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون التي يمكن أن يكون بها استبدال بذرة هالوجين، مجموعة هيدروكسيل، مجموعة فينيل، مجموعة أروألكيل (بشكل خاص، مجموعة بتزيل أو ما شابه)، أو مجموعة ألكوكسي صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة تراي فلورو ميثيل أو كسي، أو مجموعة فينو كسي التي يمكن أن يكون بها استبدال، أو مجموعة سيكلو هكسيل ميثيل أو كسي، أو مجموعة أروألكيل أو كسي التي يمكن أن يكون بها استبدال، أو مجموعة بيريديل ميثيل أو كسي، أو مجموعة هيدروكسي ميثيل، أو مجموعة هيدروكسي إيثيل، أو مجموعة ألكيل ثيو بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل سلفينيل بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل سلفونيل بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة بتزيل ثيو، أو مجموعة أسيتيل، أو مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو؛
- R^2 تُمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، التي يمكن أن يكون بها استبدال بذرة هالوجين، أو مجموعة ألكوكسي صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة أروألكيل أو كسي؛
- R^3 تُمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة تراي فلورو ميثيل، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة هيدروكسيل، أو مجموعة بتزيل أو كسي، أو مجموعة فينيل، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون؛

R^4 تمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل ثيو ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة هيدروكسي ميثيل، أو مجموعة فينيل أو مجموعة أراألكيل؛

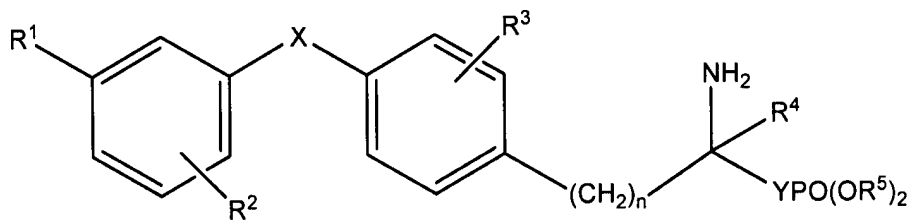
5 X تمثل O، أو S، أو SO، أو SO_2 ؛

Y تمثل $-CH_2O-$ ، أو $-CH_2-$ ، أو $-CH=CH-$ ، أو $-CH=CF-$ ، أو $-CH_2CH_2-$ ، أو $-CH_2CFH-$ ، أو $-CH_2CF_2-$ أو $-CH(OH)CF_2-$ ؛ و

n تمثل رقم صحيح يتراوح من 1 إلى 4؛ أو

المركبات التي يتم التعبير عنها بالصيغة العامة التالية أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منها:

10 [0014]



[0015] (في الصيغة العامة السابقة، تمثل R^1 ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة

ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون التي يمكن أن يكون بها استبدال بذرة هالوجين،

مجموعة هيدروكسيل، مجموعة فينيل، مجموعة أراألكيل (بشكل خاص، مجموعة بتريل أو ما

شابه)، أو مجموعة ألكوكسي صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة تراي فلورو 15

ميثيل أو كسي، أو مجموعة فينو كسي التي يمكن أن يكون بها استبدال، أو مجموعة سيكلو

هكسيل ميثيل أو كسي، أو مجموعة أراألكيل أو كسي التي يمكن أن يكون بها استبدال، أو

مجموعة بيريديل ميثيل أو كسي، أو مجموعة سيناميلوكسي، أو مجموعة نافثيل ميثيل أو كسي،

أو مجموعة فينو كسي ميثيل، أو مجموعة هيدروكسي ميثيل، أو مجموعة هيدروكسي إيثيل، أو

مجموعة ألكيل ثيو صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل سلفينيل بها 1 إلى 4 20

ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل سلفونيل بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة بتزيل ثيو،
أو مجموعة أستيل، أو مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو؛

R² تُمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات
كربون، التي يمكن أن يكون به استبدال بذرة هالوجين، أو مجموعة ألكوكسي صغرى بها 1
5 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة أراألكيل أو مجموعة أراألكيل أو كسي؛

R³ تُمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة تراي فلورو ميثيل، أو مجموعة ألكيل
صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكوكسي صغرى بها 1 إلى 4 ذرات
كربون، أو مجموعة هيدروكسيل، أو مجموعة بتزيل أو كسي، أو مجموعة فينيل، أو مجموعة
ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون أو مجموعة ألكيل ثيو صغرى بها 1 إلى
10 4 ذرات كربون؛

R⁴ تُمثل ذرة هيدروجين، أو ذرة هالوجين، أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات
كربون، أو مجموعة ألكوكسي ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة ألكيل
ثيو ميثيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون، أو مجموعة هيدروكسي ميثيل، أو مجموعة
فينيل أو مجموعة أراألكيل؛

15 R⁵ تُمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل صغرى بها 1 إلى 4 ذرات كربون،

X تُمثل O، أو S، أو SO أو SO₂؛

Y تُمثل -CH₂O-، أو -CH₂-، أو -CH=CH-، أو -CH=CF-، أو -CH₂CH₂-، أو -CH₂CFH-

أو -CH₂CF₂- أو -CH(OH)CF₂-؛ و

n تُمثل رقم صحيح يتراوح من 1 إلى 4).

[0016] يتم بصورة عامة إعطاء مساعد لمستقبل SIP إلى مريض بشكل يعم الجسم كله أو موضعي عن طريق الفم أو عن غير طريق القناة الهضمية، لكنه يفضل إعطائه عن طريق الفم حيث يمكن تلطيف والأعباء المفروضة على المريض.

[0017] يمكن أن تختلف جرعة مساعد لمستقبل الـ SIP بناءً على عوامل متعددة مثل العمر، ووزن الجسم وأعراض كل مريض بالإضافة إلى التأثير العلاجي للعامل، وطريقة إعطائه ومدة العلاج، لكنه يتم إعطاء جرعة مساعد لمستقبل SIP تتراوح من مجم 0.1 إلى 1000 مجم للبالغين مرة أو عدة مرات يومياً عندما يتم إعطاء مساعد المستقبل عن طريق الفم، بينما يتم إعطاء جرعة مساعد لمستقبل تتراوح من 0.01 مجم إلى 100 مجم للبالغين مرة أو عدة مرات يومياً عندما يتم إعطاء مساعد المستقبل عن غير طريق القناة الهضمية.

[0018] عند إعطاء مساعد لمستقبل الـ SIP، يتم استخدامه في صورة، على سبيل المثال، مستحضر صلب للاستعمال الداخلي ومستحضر سائل للاستعمال الداخلي، عن إعطائه عن غير طريق الفم، بالإضافة إلى الحقن، وفي صورة مستحضر خارجي وتحميلة، عند إعطائه عن غير طريق القناة الهضمية.

[0019] في الاختراع الحالي، تشتمل أمثلة الأمراض المناعية على داء الأمعاء الالتهابي، ومرض الذئبة الحمامية المجموعي، ومرض كرون، ومتلازمات كُلائية، وتصلب الكبيبات، والتهاب كبيبات الكلى، و تصلب متعدد، ووهن عضلي وخيم، والتهاب المفاصل الرثياني، والصدفية، والتهاب الجلد التلامسي والتهاب جلدي تحساسي.

في الاختراع الحالي، يشير التعبير "هجوم المرض" إلى أن كل مرض في حد ذاته لا يتم علاجه بالكامل، لكنه يتم تلطيف أو إخفاء العرض (على سبيل المثال، الألم، والانتفاخ والتفاعل الالتهابي) الخاص به مؤقتاً أو إلى الأبد.

[0020] كما تمت مناقشته أعلاه، يمكن إتمام حدث هجوع مرض مناعي باستخدام عامل حيوي أو عامل مثبط لتخليق حمض نووي في المراحل المبكرة للمرض ثم يكون لتحويل العامل إلى مساعد لمستقبل SIP بصورة طفيفة تأثيرات جانبية بعد حدث هجوع المرض. وبالتالي يتيح ذلك علاج المرض المناعي المذكور و/أو منع عودة المرض، والذي يكون جيداً جداً في تأثيراته، والذي نادراً ما يُظهر تأثيرات جانبية خطيرة والتي تكون مصحوبة بأعباء قليلة مفروضة على المريض. في هذا الصدد، يشتر التعبير "تحويل" أنه يتم استخدام مساعد لمستقبل الـ SIP أو يتم إعطائه إلى مريض بدلاً من العامل الحيوي أو العامل المثبط لتخليق الحمض النووي وبناءً على ذلك، لا يتضمن التعبير الاستخدام المتزامن لهذا العامل الحيوي أو العامل المثبط لتخليق الحمض النووي ومساعد لمستقبل الـ SIP في توليفة. ويكون هذا بسبب أن التحويل يمنع وجود أي تأثير جانبي للعامل الحيوي أو العامل المثبط لتخليق الحمض النووي. على نحو عرضي، عند التحويل من عامل حيوي أو عامل مثبط لتخليق الحمض النووي إلى مساعد لمستقبل الـ SIP، يمكن استخدام العامل الحيوي أو العامل المثبط لتخليق الحمض النووي مؤقتاً في توليفة مع مساعد لمستقبل الـ SIP.

[0021] بالتالي، لا يمكن لهذا العلاج أن يقوم فقط بتثبيط بدء أي التهاب يعم الجسم كله في المريض، لكنه يثبط أيضاً تقدم التفاعل الالتهابي حتى في الموضع التي تمت فيه ملاحظة أو الكشف عن عرض التهاب المفاصل.

بدون التقيد بأي نظرية معينة، سيتم توضيح مساعد لمستقبل SIP الوارد في الاختراع الحالي كما يلي: في المفصل الذي تخترقه الخلايا الالتهابية مثل خلايا T التي يتم جعلها حساسة و/أو الخلايا الملتزمة الكبيرة، يكون للعامل الحيوي الذي يمكنه تثبيط وجود أي التهاب وعامل تثبيط تخليق الحمض النووي مثل الميثوتريكسات تأثير على الخلايا الالتهابية التي تخترق المفصل وبالتالي استبعاد الخلايا الالتهابية من الجزء الداخلي للمفصل. بالتالي، يتم تجنب تقدم

الالتهاب وبالتالي، يمكن الحفاظ على هجوع المرض. أثناء أو بعد تحقيق هجوع المرض في مريض، يمكن لمساعد مستقبل الـ SIP المستخدم في الاختراع الحالي أن يثبط أي احتراق للخلايا الالتهابية إلى المفصل وبالتالي يمكنه الحفاظ على هجوع المرض اللاحق للالتهاب بدون استخدام عامل حيوي أو عامل تثبيط تخليق الحمض النووي. بعبارة أخرى، يمكن الحفاظ على هجوع الالتهاب بفاعلية باستخدام مساعد لمستقبل الـ SIP إلا إذا احترقت الخلايا الالتهابية المفصل.

الأمثلة:

[0022] سيتم وصف الاختراع الحالي بتفصيل أكثر بالإشارة إلى الأمثلة التالية، لكنه لا يتم قصر الاختراع الحالي على هذه الأمثلة المحددة.

10 [0023] مثال 1: نموذج جرد مصاب بالتهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة

تم حقن 0.05 ملي لتر (0.6 مجم/حيوان) من معلق من المتفطرة الزبدية (12 مجم/ملي لتر) في بارافين سائل في الجزء الخلفي للسيقان الخلفية اليمنى لأنثى جردان تبلغ من العمر 8 أسابيع من سلالة LEW/CrI CrIj (يتم الحصول عليها من شركة Japan Charles-River Co. Ltd.) لحت التهاب المفاصل (اليوم صفر). ثم تم إعطاء 0.5 ملي لتر عن طريق الفم (لكل 100 جم من وزن الجسم) من محلول عامل تم تحضيره باستخدام 0.5% من ميثيل سليولوز (MC 0.5%) لكل من حيوانات التجارب. تم إعطاء 0.5% فقط من MC لمجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها بمادة مساعدة. تم إعطاء الميثوتريكسات (MTX)، يتم الحصول عليه من شركة Sigma Company (0.1 مجم/كجم) لكل حيوان من حيوانات التجارب، مرة يومياً، خلال المدة التي تتراوح من اليوم صفر إلى اليوم 10، يومياً. في اليوم 11 وبعده، تم إعطاء (R)-2-أمينو-5-[2-كلورو-4-(3-تراي فلورو ميثيل فينيل ثيو) فينيل]-2-ميثيل-1-بينتانول هيدروكلوريد (تتم الإشارة إليه هنا بـ "المركب 1") (1

مجم/كجم) إلى حيوانات التجارب، بدلاً من الميثوتريكسات، مرة في اليوم لمدة 24 يوم. تم إجراء تقييم التهاب المفاصل وفقاً للإجراءات التالية: تم تحديد أحجام السيقان الخلفية اليمنى واليسرى لكل حيوان تجارب في الأيام صفر، و8، و11، و14، و18، و21 و25 من فترة الاختبار باستخدام مقياس تحديد الحجم (MK-550 الذي توفره شركة Muromachi Machine Co.، Ltd) 5 ثم تم تحديد معدل الزيادة في حجم الساق الخلفية لكل من السيقان الخلفية اليمنى واليسرى لكل حيوان تجارب على حدة. ثم تم تحضير عينة (تم صبغها باستخدام هيماتوكسيلين يوزين) لمفصل يمتد من الطرف الأبعد لقصبة الرجل إلى عظمة الكاحل لتقييد درجة اختراق الخلايا الالتهابية إلى للمفصل.

[0024] في حالة التهاب المفاصل المستحث بمادة مساعدة، تمت ملاحظة التهاب الحاد، الذي تمت ملاحظة مرحلته المتقدمة في اليوم 3 تقريباً، على الساق التي تم حقنها بمادة مساعدة ثم ينحل بعد ذلك. ثم يبدأ التهاب الذي يعم الجسم كله بسبب المرور بحالات مناعية غير عادية تعم الجسم كله في اليوم 10 تقريباً ونتيجة لذلك، تتم ملاحظة هجوم التهاب المفاصل على الساق غير المحقونة بشكل متوازي مع الساق المحقونة.

في حالة الساق المحقونة، تمت ملاحظة عرض التهاب المفاصل بسبب الحقن بمادة مساعدة في اليوم 8، بدء التهاب الذي يعم الجسم كله في اليوم 11 وتقدم أيضاً عرض التهاب المفاصل (راجع بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 1). في حالة مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها MTX خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10، لم تتم ملاحظة أي زيادة في حجم الساق وقد وجد أنه تم تثبيط تقدم التهاب المفاصل في الفترة التي تمتد من اليوم 8 إلى اليوم 11، لكن عند إيقاف إعطاء الـ MTX، تزايد عرض التهاب المفاصل مرة أخرى (راجع بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 1). في حالة مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها MTX خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 لإيقاف هجوم التهاب

المفاصل ثم تم تحويل الـ MTX إلى المركب 1، تم تثبيط تقدم التهاب المفاصل (راجع بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 1).

[0025] في الساق غير المحقونة، تمت ملاحظة عرض التهاب المفاصل من اليوم 11 تقريباً (راجع بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 2). في مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها

5 MTX خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10، تم إيقاف هجوم التهاب المفاصل

في الساق غير المحقونة في اليوم 11، لكن التهاب المفاصل بدء عند إيقاف إعطاء الـ MTX

(راجع بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 2). في حالة مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها

الـ MTX أولاً خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 لإيقاف هجوم التهاب

المفاصل ثم تحويل الـ MTX إلى المركب 1، وتم إيقاف هجوم التهاب المفاصل (راجع

10 بيانات الرسم البياني الموضح في شكل 2).

وبالتالي فقد وجد أن الـ MTX يمكنه إيقاف هجوم وتقدم التهاب المفاصل، لكن التهاب

المفاصل تقدم فوراً عند إيقاف إعطائه. يمكن للمركب 1 في صورة مساعد لمستقبل SIP

الحفاظ على حالة الـ MTX الذي تم إيقافه لعرض التهاب المفاصل.

[0026] يوضح شكل 3 صور الأنسجة الدوائية لمفصل يمتد من الطرف الأبعد لقصبة

15 الرجل إلى عظمة الكاحل. في حالة مجموعة الحيوان المستخدمة كعينة مقارنة التي تم حقنها

بمادة مساعدة، تمت ملاحظة، في السيقان المحقونة، الاختراق الواضح للخلايا الالتهابية

للمفصل في اليوم 11 (راجع شكل 3أ) واليوم 25 (راجع شكل 3ج). في مجموعة

الحيوانات التي تم إعطائها الـ MTX خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10، تم

إيقاف أي اختراق للخلايا الالتهابية للمفصل في اليوم 11 (راجع شكل 3ب). مع ذلك،

20 عند إيقاف إعطاء الـ MTX، تمت ملاحظة الاختراق الواضح للخلايا الالتهابية للمفصل

(راجع شكل 3د). في حالة مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها الـ MTX أولاً خلال الفترة

التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 لإيقاف تقدم التهاب المفاصل ثم تم تحويل الـ MTX إلى المركب 1، وتم إيقاف أي احتراق للخلايا الالتهابية للمفصل (راجع شكل 3هـ). على نحو عرضي، حتى في حالة السيقان غير المحقونة، وجد أنه تم إيقاف أي احتراق للخلايا الالتهابية للمفصل في مجموعة الحيوانات التي تم إعطائها الـ MTX أولاً خلال الفترة التي تمتد من اليوم صفر إلى اليوم 10 لإيقاف هجوم التهاب المفاصل ثم تم تحويل الـ MTX إلى المركب 1.

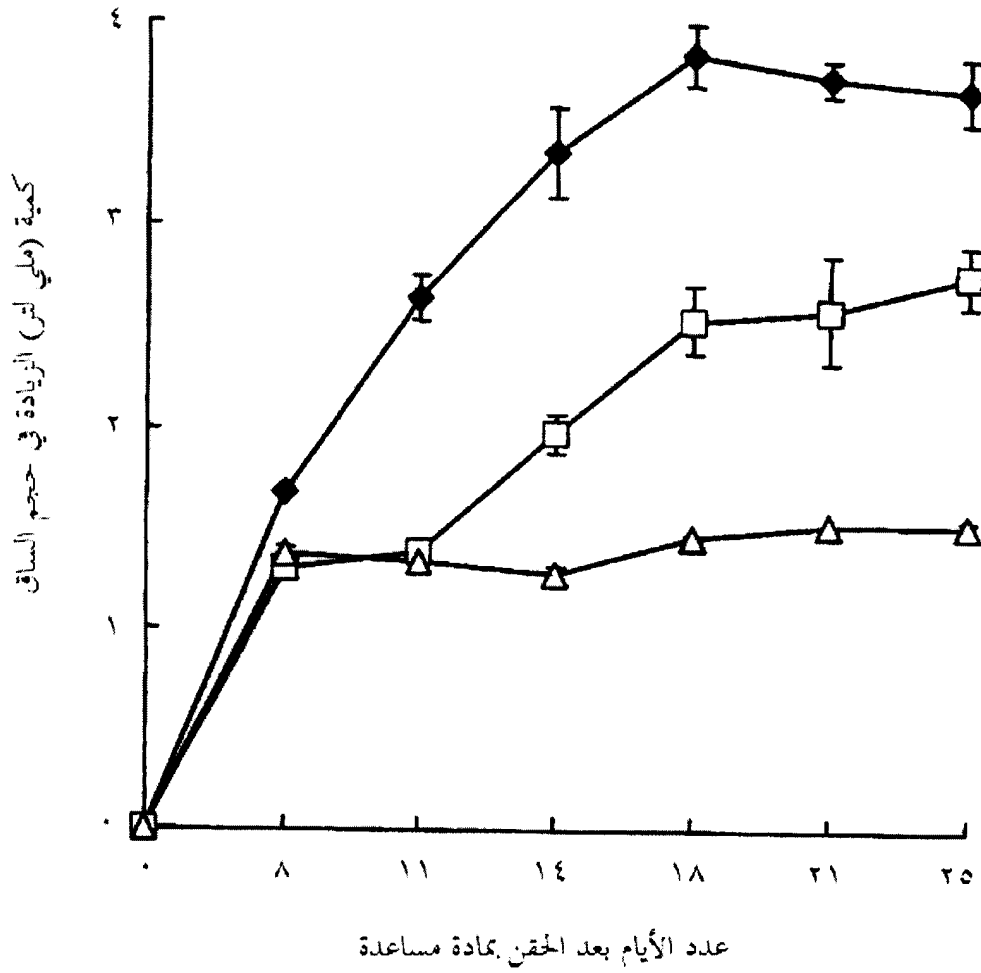
قابلية التطبيق الصناعي:

يوفر الاختراع الحالي طريقة للحفاظ على الهجوم المستحث لمرض مناعي، حيث يمكن أن تلطف أو تقلل من أي تأثير جانبي خطير والأعباء المفروضة على المريض الذي يعاني من التهاب المفاصل.

عناصر الحماية

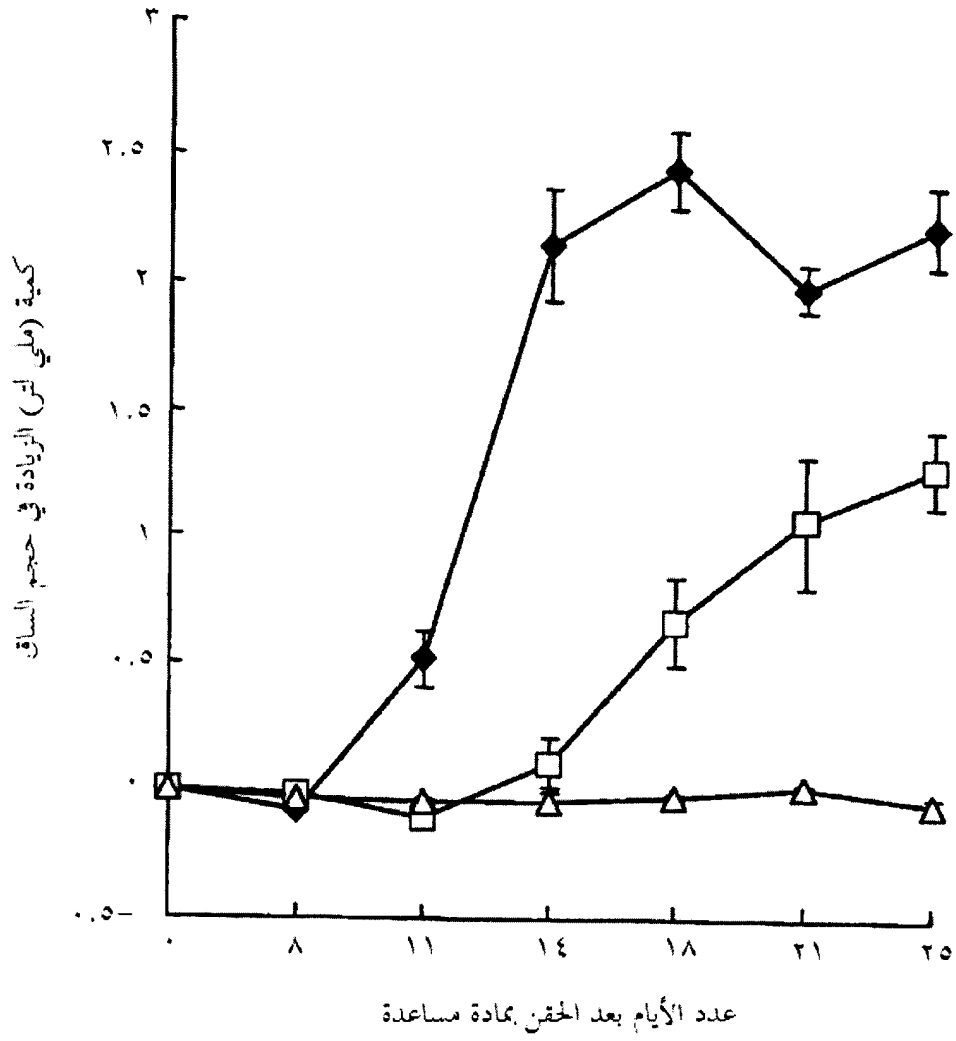
- 1 1- عامل للحفاظ على الهجوع المستحث لمرض مناعي باستخدام عامل حيوي أو عامل
- 2 تثبيط تخليق حمض نووي، حيث يشتمل، كمكون فعال، على مساعد لمستقبل
- 3 سفينجوسين-1 فوسفات.
- 1 2- العامل للحفاظ على هجوع المرض المستحث وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون
- 2 العامل الحيوي عبارة عن بروتين اندماج لمستقبل TNF، أو جسم مضاد أو مضاد لمستقبل
- انترلوكين.
- 1 3- العامل للحفاظ على هجوع المرض المستحث وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون
- 2 عامل تثبيط تخليق حمض نووي عبارة عن ميزوريين، ووميثوتريكسات وليفلونوميد.
- 1 4- طريقة للحفاظ على هجوع المرض المستحث تشتمل على إجراء حث هجوع مرض
- 2 مناعي بواسطة إعطاء عامل حيوي أو عامل تثبيط تخليق حمض نووي لمريض يعاني من
- 3 المرض ثم إعطاء مساعد لمستقبل حمض سفينجوسين-1 فوسفات للمريض.
- 1 5- استخدام مساعد لمستقبل سفينجوسين-1 فوسفات لتحضير عامل للحفاظ على
- 2 هجوع المرض المستحث، يتم استخدام هذا العامل بعد حث هجوع مرض مناعي بواسطة
- 3 إعطاء عامل حيوي أو عامل تثبيط تخليق حمض نووي لمريض يعاني من المرض.

شكل ١



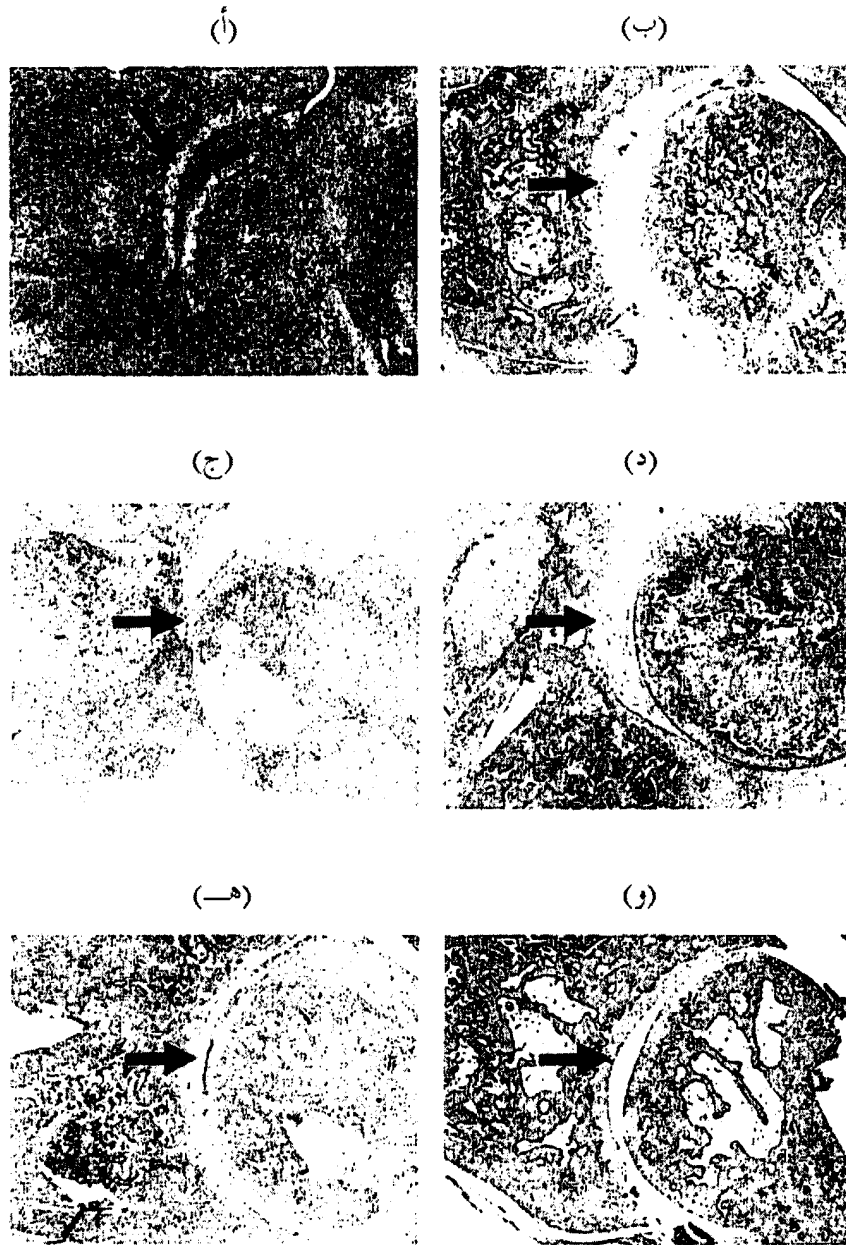
			اسم الطالب
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل/الطالب
1	رقم اللوحة	3	عدد اللوحات

شكل ٢



			اسم الطالب
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل/الطالب
2	رقم اللوحة	3	عدد اللوحات

شكل ٣



			اسم الطالب
			رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل/الطالب
3	رقم اللوحة	3	عدد اللوحات