

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 58653 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61K 39/42; A61P 31/14; A61P 43/00; C07D 401/06; C07J 5/00**
- (43) Date de publication : **31.07.2023**

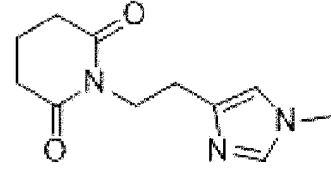
-
- (21) N° Dépôt : **58653**
- (22) Date de Dépôt : **18.06.2021**
- (30) Données de Priorité : **26.06.2020 RU 2020121363**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/RU2021/050170 18.06.2021**
- (71) Demandeur(s) :
- LTD "VALENTA-INTELLEKT", ul. Ryabinovaya, d. 26, str. 10, kab. 6-26, , Moscow, 121471 (RU)
 - NEBOLSIN Vladimir Evgenievich, ul. Golitsynskaya, 457, der. Borzye, Istrinsky r-n, Moskovskaya obl., 143581 (RU)
- (72) Inventeur(s) : **NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

(54) Titre : **UTILISATION D'UN DÉRIVÉ DE GLUTARIMIDE POUR TRAITER DES MALADIES LIÉES À L'ACTIVITÉ ABERRANTE D'INTERLEUKINE-6**

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte au domaine de la médecine et concerne un traitement de maladies associées à une activité aberrante l'interleukine-6 et au développement du syndrome de libération de cytokines (choc cytokinique), de préférence un traitement du COVID-19, ainsi que d'autres maladies compliquées par une activité aberrante d'interleukine-6 et le développement d'un syndrome de libération de cytokines, ceci en utilisant un composé de 1-(2-(1-méthyl-1?-imidazol-4- yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione (I). L'invention permet de créer un nouvel agent médicamenteux efficace pour le traitement de maladies associées au développement du syndrome de libération de cytokines.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بالطب ويتعلق بمعالجة الأمراض المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين (عاصفة السيتوكين)، وبشكل مفضل علاج كوفيد-19، بالإضافة إلى الأمراض الأخرى المعقدة بواسطة نشاط إنترلوكين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين باستخدام المركب 1-2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون (الصيغة I).



ينص الاختراع على خلق دواء فعال جديد لعلاج الأمراض المرتبطة بتطور متلازمة إطلاق السيتوكين.

الوصف الكامل

مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بالطب ويتعلق بمعالجة الأمراض المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 (IL-6) الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين (عاصفة السيتوكين). بشكل مفضل، يكون الاختراع الحالي مفيداً 5 في علاج فيروسات كورونا، وعلى وجه الخصوص فيروس كورونا كوفيد-19، بالإضافة إلى الأمراض الأخرى المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين، باستخدام أحد مشتقات الجلوتاريميد. ينص الاختراع على خلق دواء فعال جديد لقمع النشاط الشاذ لإنترلوكين-6، وخاصة لعلاج كوفيد-19.

الخلفية

10

السيتوكينات هي مجموعة من البروتينات الشبيهة بالهرمونات والبيبتيدات التي تفرزها خلايا الجهاز المناعي وأنواع خلايا أخرى، وتشارك في التحكم في تطور وتوازن الجهاز المناعي، والتحكم في نمو وتمايز خلايا الدم (الجهاز المكون للدم)، وفي الاستجابات الدفاعية غير المحددة للجسم، [Cold Spring Harb Perspect Biol., 2017 Jun 15. pii: a028597, Int Anesthesiol Clin. 2007 Spring; 15 45(2):37-27]. في الوقت نفسه، يعد نشاط السيتوكين الشاذ (متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة 15 السيتوكين) حالة مرضية شائعة تكمن وراء العديد من العمليات المرضية، مثل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، الإنتان، داء الطعم حيال الثوي، ومتلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، الى اخره. [J Autoimmun. 2019 Jun; 100:62-74]. تم دراسة أن المستويات المرتفعة من السيتوكينات، وخاصة إنترلوكين-6، قد تكون علامة على متلازمة كاواساكي المقاومة للعلاج بالجلوبيولين المناعي [Clinica Chimica Acta, Ying Wang et al, 20 V. 506, 2020, pp. 222-227].

تم دراسة أيضاً مؤخراً عن أن متلازمة إطلاق السيتوكين هي إحدى مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية المستقبلية للأنتيجن الكيمييري [Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan; 15(1):47-62]. عاصفة السيتوكين هي حالة مرضية خطيرة للغاية، وغالباً ما تؤدي إلى حدوث التهاب غير متحكم به، وتلف العديد من الأعضاء، ويؤدي في النهاية إلى وفاة المريض. أظهرت الدراسات أن بعض المرضى 25 الذين يعانون من عدوى فيروسية تنفسية حادة، على الرغم من انخفاض الحمل الفيروسي، يصابون

بمتلازمة إطلاق السيتوكين ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة اللاحقة. وبالتالي، فإن الاستجابة المناعية المفرطة للمضيف، وليس الحمل الفيروسي، هي التي غالباً ما تكون سبب الالتهاب غير المتحكم به. لهذا السبب، قد لا يوفر العلاج المضاد للفيروسات وحده الفعالية المناسبة للعلاج لهذه الحالة المرضية [Lancet. 2003 May 24;361(9371):1767-72].

5 يلعب إنترلوكين-6 أحد الأدوار الرئيسية في التسبب في عاصفة السيتوكين (وخاصة عاصفة السيتوكين المرتبطة بالتهابات الجهاز التنفسي السفلي). يتميز المرضى الذين يعانون من التهابات الجهاز التنفسي السفلي بزيادة في مستوى إنترلوكين-6، والذي يرتبط بشدة المرض. [Infect Immun. 2004 Aug;72(8):4410-5].

تؤدي الإشارات المفرطة لإنترلوكين-6 إلى مجموعة متنوعة من التأثيرات البيولوجية التي تعزز تلف الأعضاء، مثل نضوج خلايا تائية ساذجة إلى خلايا تائية مستجيبة، وتحفيز تعبير عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) في الخلايا الظهارية، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية [Immunotherapy, 2016, Jul; 8(8):959-970]. وانخفاض انقباض عضلة القلب [Lancet, 2004 Jan 17; 363(9404):203-209].

في الوقت الحالي، لا توجد بيانات سريرية حول علاج عاصفة السيتوكين عن طريق تثبيط النشاط الشاذ لإنترلوكين-6. ومع ذلك، في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، تبين أن تثبيط العامل النووي كابا B (NF-B)، وهو عامل نسخ رئيسي لإنترلوكين-6، أدى إلى انخفاض في إنتاج إنترلوكين-6، ومنع تطور عاصفة سيتوكين وزيادة معدل البقاء على قيد الحياة للحيوانات [J Virol. 2014 Jan;88(2):913-24]. علاوة على ذلك، بالنسبة لعدد من الأمراض، وخاصة بالنسبة لكوفيد-19، فقد

وجد أن المستويات المرتفعة من إنترلوكين-6 يمكن أن تكون بمثابة علامة بيولوجية تنبؤية لشدة المرض وترتبط باحتمالية الإصابة بمتلازمة إطلاق السيتوكين ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة. أظهرت دراسة أترابية استعادية في مجموعة كبيرة من المرضى أن مستويات IL-6 ترتبط بالوفيات في مرضى كوفيد-19 [Lancet, 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062]. وبالتالي، فإن العلاج يهدف إلى قمع نشاط IL-6 الشاذ قد يكون استراتيجية فعالة للوقاية والعلاج من عاصفة السيتوكين في المرضى الذين يعانون من التهابات الجهاز التنفسي السفلي، وخاصة في المرضى المصابين بكوفيد-19.

أحد الأساليب الممكنة لقمع النشاط الشاذ لإنترلوكين-6 هو استخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة ضد إنترلوكين-6 أو مستقبلاته (على سبيل المثال، توسيليزوماب)، وكذلك استخدام مثبطات JAK1/JAK2 (على سبيل المثال، توفاسيتينيب) تشارك في تحويل الإشارة المستحثة IL-6. تجدر الإشارة

- إلى أن محاولة استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد السيتوكينات الالتهابية في كوفيد-19 تملية البحث عن تدابير الطوارئ في غياب العلاج الفعال لعدوى الفيروس التاجي الجديد SARS-CoV2 (كوفيد-19). مستحضرات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة هي أدوية باهظة الثمن وليست مناسبة للاستخدام الجماعي في البيئات الوبائية، وغالباً ما يكون لها آثار جانبية خطيرة (بالنسبة إلى التوسيليزوماب، فهي في الأساس عدوى من أصول مختلفة) [J. Med. Virol., 92 (4) (2020) 441-447, Mod Rheumatol., 2019 Mar; 29]. لتصحيح فرط سيتوكين الدم في الالتهاب الرئوي الفيروسي، من الأنسب استخدام الأدوية التي تقلل من إنتاج IL-6 والسيتوكينات الالتهابية الأخرى مع فترة التخلص السريع للحفاظ على الحالة المناعية في فترة ما بعد الإصابة.
- وبالتالي، في الوقت الحالي بالنسبة للمرضى الذين يعانون من التهابات الجهاز التنفسي، وخاصة مع جميع أشكال كوفيد-19، لا تزال هناك حاجة كبيرة لدواء مع طيف واسع من نشاط مضاد للالتهابات في متلازمة فرط إنتاج السيتوكين، القادر على عدم إبطاء معدل القضاء على الفيروس، مع خاصية فائدة /مخاطرة مقبولة يتم إعطاؤه في أي مرحلة من مراحل المرض، والذي يفي أيضاً بالمعايير التنظيمية الأساسية لفعالية العلاج الوقائي المضاد للالتهابات وفقاً لديناميكيات الاستجابة السريرية (تقليل الحمى، التحسين في العافية، ظهور الشهية، تقليل ضيق التنفس، زيادة تشبع الأكسجين (SpO2)).
- وبالتالي، استناداً إلى البيانات الوثائقية، يمكن الاستنتاج أنه في الممارسة السريرية، هناك حاجة واضحة للأدوية التي يمكن أن تثبط النشاط الشاذ لإنترلوكين-6 وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين. إن قمع عاصفة السيتوكينات له أهمية خاصة في علاج كوفيد-19 المعتدل إلى الشديد. يتعلق هذا الاختراع باستخدام أحد مشتقات الجلوتاريميد لعلاج الأمراض التي قد تكون مصحوبة بتطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين، خاصة لعلاج كوفيد-19، بالإضافة إلى الأمراض الأخرى التي قد تحدث مع تطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين.

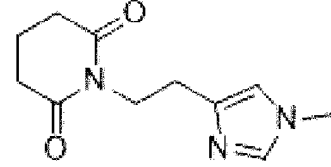
ملخص الاختراع

الهدف من الاختراع الحالي هو تطوير عامل دوائي جديد فعال لعلاج الأمراض المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين (أو عاصفة السيتوكين)، ويفضل لعلاج عدوى فيروس كورونا شديدة الأمراض وخاصة كوفيد-19.

تتمثل النتيجة التقنية لهذا الاختراع في تطوير عامل يثبط بشكل فعال النشاط الشاذ لإنترلوكين-6 و /أو تطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين، لعلاج كوفيد-19 بالإضافة إلى الأمراض الأخرى.

يتم تحقيق النتيجة التقنية المحددة من خلال توفير أهداف الاختراع الحالي.

- 5 أحد أهداف الاختراع هو استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون

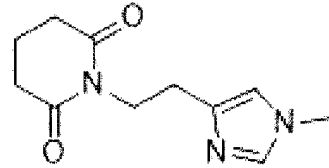


أو ملح أو هيدرات أو منذاب منها كمركب يثبط النشاط الشاذ لإنترلوكين-6.

هدف آخر للاختراع هو استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-

10

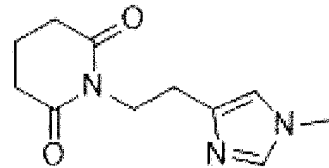
2، 6-ديون



أو ملح أو هيدرات أو منذاب منها كمركب لعلاج متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين.

هدف آخر للاختراع الحالي هو استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل)

بيبيريدين-2، 6-ديون

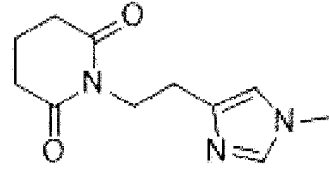


15

أو ملح أو هيدرات أو منذاب منها لتصنيع دواء يهدف إلى تثبيط النشاط الشاذ لإنترلوكين-6.

هدف آخر للاختراع هو استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-

2، 6-ديون



أو ملح أو هيدرات أو منذاب منها لتصنيع دواء يهدف إلى متلازمة إطلاق السيبتوكين أو عاصفة السيبتوكين.

هدف آخر للاختراع هو استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-6-ديون أو ملح، هيدرات أو منذاب منه لتحضير تركيبة صيدلانية للوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ و/أو تطور متلازمة إطلاق السيبتوكين أو عاصفة السيبتوكين، ويفضل لعلاج كوفيد-19.

يشتمل الاختراع أيضاً على طريقة لوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ و/أو تطور متلازمة إطلاق السيبتوكين في الجسم أو عاصفة السيبتوكين، والتي تتضمن إعطاء الجسم المذكور المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون أو ملح، هيدرات، منذاب، وكذلك تركيبة دوائية منه. في بعض التجسيديات غير المحدودة للاختراع، يكون هذا الاضطراب المرتبط بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيبتوكين هو كوفيد-19. في تجسيديات خاصة للاختراع، يكون الجسم إنساناً أو حيواناً.

هدف آخر للاختراع هو تركيبة صيدلانية لوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ، يشتمل على كمية فعالة علاجياً من المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل)) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون أو ملح، هيدرات، منذاب منه، وما لا يقل عن مادة حاملة واحدة مقبولة صيدلانياً.

هدف آخر للاختراع هو تركيبة صيدلانية لوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بتطور متلازمة إطلاق السيبتوكين في الجسم أو عاصفة السيبتوكين، يشتمل على كمية فعالة علاجياً من المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل)) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون أو ملح، هيدرات، منذاب منه، وما لا يقل عن مادة حاملة واحدة مقبولة صيدلانياً.

تحتوي هذه التركيبة من 0.01 إلى 99.9 من الوزن % من المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون أو ملح، هيدرات، منذاب منه، ويفضل من 0.1 إلى 85 من

الوزن %، ويفضل من 0.1 إلى 75 من الوزن %، ويفضل من 0.1 إلى 65 من الوزن %، ويفضل أكثر من 10 إلى 3 من الوزن %.

المركب 1-2-1-1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون (المشار إليه فيما يلي بالمركب 1) معروف وموصوف في طلب براءة الاختراع الدولي WO 2014/168522 (تاريخ النشر 16.10.2014).

5

وصف الرسومات

الشكل 1. التغيير في مستوى إنترلوكين-6 في اليوم 4 من الدراسة مقارنة بمستوى خط الأساس الذي تم قياسه في اليوم الأول قبل تناول الدواء في المرضى الذين يتناولون المركب 1 أو الدواء الوهمي.

الوصف التفصيلي للاختراع

تم وصف تحضير المركب 1، بالإضافة إلى عدد من المركبات الكيميائية الأخرى، في طلب براءة الاختراع الدولي رقم WO 2014/168522 (تم نشره في 16 أكتوبر 2014). يصف طلب البراءة المذكور مشتقات الجلوتاريميد. لقد تم التحقيق في نشاطهم المضاد للفيروسات، وبشكل أكثر تحديداً لاستخدامهم في علاج فيروسات الأنف وأمراض الجهاز التنفسي العلوي الأخرى. ومع ذلك، فقد ثبت بالفعل أن معظم الأدوية المضادة للفيروسات المعروفة سابقاً ليس لها نشاط علاجي ضد كوفيد-19 مما يسمح باستخدام هذه الأدوية في الممارسة السريرية. ترتبط الفعالية المنخفضة للأدوية المضادة للفيروسات الموجودة في علاج كوفيد-19 المعتدل والشديد إلى حد كبير بتطور استجابة مناعية شاذة، والالتهاب الرئوي اللاحق غير المنضبط وتلف الأعضاء المتعددة، والتي تعد السبب الرئيسي للوفاة لدى مرضى كوفيد-19 [Lancet Respir Med. 2020 Apr;8]:420-422].

يصف طلب براءة الاختراع الدولي رقم WO 2015/072893 (تاريخ 05.21.2015) استخدام المركب 1 لعلاج الأمراض المرتبطة بتطور الالتهاب اليوزيني، بما في ذلك الربو اليوزيني. من المهم ملاحظة أن تطور التهاب اليوزيني ليس نموذجياً لكوفيد-19، ومن الواضح أن المستوى المنخفض من اليوزينات في الدم يمكن استخدامه كمعيار تشخيصي للتشخيص الأولي لهذا المرض [Allergy. 2020 May 5]. [doi: 10.1111/all.14353].

أثناء الدراسات السريرية لنشاط المركب 1، وجد بشكل غير متوقع أن الاستخدام العلاجي للمركب 1 يقلل بشكل فعال من إنتاج السيتوكين المعزز للالتهابات IL-6. أكدت الدراسات التي أجريت باستخدام النماذج المختبرية والحيوية التأثير المثبط للمركب 1 على إنتاج ونشاط إنترلوكين-6 وتطور عاصفة

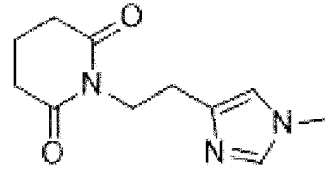
25

السيتوكين. التغلب على نشاط إنترلوكين-6 الشاذ ومتلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين لا يمكن التنبؤ بها أو تفسيرها من خلال الفعالية الموصوفة سابقاً للمركب 1 في علاج أمراض الجهاز التنفسي العلوي أو قمع الالتهاب اليوزيني.

- بالتالي، يمتلك المركب 1 نشاطاً دوائياً غير معروف سابقاً وغير واضح لشخص ماهر في المجال، مرتبطاً بالتأثير على نشاط إنترلوكين-6 الشاذ ومتلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين، مما 5 يشير إلى إمكانية تطبيق المركب 1 لعلاج الأمراض المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ، لعلاج متلازمة إطلاق السيتوكين أو لقمع تطور عاصفة السيتوكين، خاصة لعلاج كوفيد-19.

المصطلحات والتعريفات

- كما هو مستخدم هنا، فإن مصطلح "نشاط شاذ" للسيتوكين يعني نشاطاً يختلف جوهرياً عن المستوى الأساسي لنشاط هذا السيتوكين في الجسم في غياب المرضيات. يمكن أن يحدث النشاط الشاذ بسبب 10 الإنتاج المفرط للسيتوكين، وتعطيل العمليات المرتبطة بتدهور السيتوكين، وعوامل أخرى. يشير مصطلح "المركب 1" إلى المركب 1-(2-1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون ممثلة بالصيغة الهيكلية:



- يستخدم المصطلح "مذاب" لوصف معقد جزيئي يشتمل على مركب الاختراع وواحد أو أكثر من جزيئات 15 المذيب المقبولة صيدلانياً، مثل الإيثانول. يستخدم مصطلح "هيدرات" عندما يكون المذيب هو الماء. يشمل مصطلح "أملاح مقبولة صيدلانياً" أو "أملاح" أملاح المركبات النشطة التي يتم الحصول عليها باستخدام أحماض غير سامة نسبياً. أمثلة الأملاح غير السامة المقبولة صيدلانياً هي الأملاح المتكونة من الأحماض غير العضوية مثل أحماض الهيدروكلوريك، الهيدروبروميك، الفوسفوريك، الكبريتيك والكلوريك، أو مع الأحماض العضوية مثل الأسيتيك، الأكساليك، الماليك، الطرطريك، السكسينيك، 20 أحماض الستريك أو المالونيك، أو التي تم الحصول عليها بالطرق الأخرى المستخدمة في هذا المجال التقني. تشمل الأملاح الأخرى المقبولة صيدلانياً أدبيات، ألجينات، أسكورات، أسبارتات، بنزين سلفونات، بنزوات، ثنائي كبريتات، بورات، بيوتيرات، كافورات، كافور سلفونات، سترات، سيكلوبنتان

بروبيونات، ثنائي جلوكونات، دوديسيل سلفات، إيثان سلفونات، فورمات، فومارات، جليكوهيبونات، جليسر فوسفات، جلوكونات، هيبانات، هكسانات، هيدروبيد، 2-هيدروكسي-إيثان سلفونات، لاكتوبيونات، لاكتات، لورات، كبريتات لوريل، مالات، ماليات، مالونات، ميثان سلفونات (ميسيلات)، 2-نفثالين سلفونات، نيكوتين، نترات، أوليات، أوكسلات، بالميتات، باموات، بيكتات، بيرسلفات، 3-فينيل بروبيونات، فوسفات، بيكرات، بيفالات، بروبيونات، هيمي فومارات، ستيرات، سكسينات، 5 كبريتات، طرطرات، ثيوسيانات، p-تولوين سلفونات (توزيلات)، أونديكانات، فاليرات وما شابه ذلك. تغطي مصطلحات "علاج"، "معالجة" علاج الحالات المرضية في الثدييات، بشكل مفضل في البشر، وتشمل: (أ) الحد، (ب) منع (وقف) تطور المرض، (ج) التخفيف من شدة المرض، أي إحداث ارتداد المرض، (د) عكس المرض أو الحالة التي ينطبق عليها المصطلح، أو واحد أو أكثر من أعراض المرض أو الحالة.

10

يشمل مصطلح "منع"، "وقاية" القضاء على عوامل الخطر وكذلك العلاج الوقائي للمراحل تحت الإكلينيكية للمرض في الثدييات، ويفضل في البشر، بهدف تقليل احتمالية حدوث المراحل السريرية للمرض. يتم اختيار المرضى الخاضعين للعلاج الوقائي على أساس العوامل التي، تعتمد على البيانات المعروفة، تتطوي على زيادة خطر حدوث المراحل السريرية للمرض مقارنةً بعامّة السكان. يشمل العلاج الوقائي (أ) الوقاية الأولية، و (ب) الوقاية الثانوية. تُعرّف الوقاية الأولية بأنها العلاج الوقائي للمرضى الذين لم يصلوا بعد إلى المرحلة السريرية من المرض. الوقاية الثانوية هي منع تكرار نفس الحالة السريرية أو المرض أو المرض المرتبط بها بشكل وثيق.

15

المركب 1 هو عامل واعد لعلاج الأمراض المرتبطة بنشاط إنتركولين-6 الشاذ وتطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين، ويفضل لعلاج كوفيد-19.

20 مصطلح "قمع نشاط السيتوكينات الشاذة" يعني العلاج الذي يهدف إلى تنظيم إطلاق السيتوكين إلى المستوى المطلوب أو منع إطلاقه.

كوفيد-19 (اختصار لمرض كورونا فيروس 2019)، أو عدوى فيروس كورونا 2019-nCoV-عدوى تنفسية حادة يسببها فيروس كورونا SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

تشتمل التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع على من 0.01 إلى 99.99% من الوزن من المركب 1 أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه وما لا يقل عن مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة. في أحد التجسيديات، يكون العلاج أو الوقاية من اضطراب يتم اختياره من عدوى فيروس كورونا، كوفيد-19، متلازمة

25

الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، الإنتان، داء الطعم حيال الثوي، ومتلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية بمستقبل الأنتيجن الكيميري ومتلازمة كاواساكي.

- 5 في أحد التجسيديات، يشتمل على المركب 1 أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه بكمية من 30 إلى 40% من الوزن وما لا يقل عن مادة حاملة واحدة مقبولة صيدلانياً بكمية من 60 إلى 70% من الوزن.
- في أحد التجسيديات، يحتوي، كمادة حاملة مقبولة صيدلانياً، على مركب تم اختياره من لاكتوز لا مائي، جلايكولات نشا الصوديوم، التلك، ستيرات المغنيسيوم، وتوليفات منها.
- في أحد التجسيديات، يكون عبارة عن قرص مغلف بشكل اختياري.

طريقة الاستخدام العلاجي للمركب

- 10 يشمل موضوع الاختراع أيضاً إعطاء كمية فعالة علاجية من المركب 1، أو هيدرات، أو منذاب، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، إلى مريض يحتاج إلى معالجة مناسبة. تشير الكمية الفعالة علاجياً إلى كمية المركب التي يتم إعطاؤها أو تسليمها للمريض والذي من المرجح أن يؤدي إلى استجابة المريض المرغوبة للعلاج (الوقاية). قد تختلف الكمية المحددة المطلوبة من مريض لآخر حسب العمر ووزن الجسم والحالة العامة للمريض، وشدة المرض، وطريقة إعطاء المركب، والاستخدام المشترك مع أدوية أخرى، الى آخره.

- 15 يمكن إعطاء المركب 1، هيدرات، منذاب، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب المذكور 1 أو هيدرات، منذاب، والملح المقبول صيدلانياً منه إلى المريض بأي كمية (يفضل أن تكون الجرعة اليومية من المكون النشط تصل إلى 0,5 جم لكل مريض يومياً، وبشكل مفضل أكثر أن تكون الجرعة اليومية 5-250 مجم/يوم، وبشكل مفضل أكثر 60-250 مجم/يوم، ويفضل 100-200 مجم/يوم) وبأي طريق من طرق الإعطاء (يفضل الإعطاء عن طريق الفم) فعال
- 20 في علاج المرض أو الوقاية منه.

بعد خلط المركب 1 أو هيدرات، أو منذاب، أو ملح المقبول صيدلانياً منه مع مادة حاملة مناسبة صيدلانية معينة بالجرعة المرغوبة، يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية التي تشكل جوهر الاختراع إلى البشر أو الحيوانات الأخرى عن طريق الفم، حقناً، أو موضعياً، إلخ.

يمكن إجراء الإعطاء مرة واحدة أو عدة مرات في اليوم، أسبوعاً أو أسبوعين (أو أي فترة زمنية أخرى)، أو من وقت لآخر. بدلاً من ذلك، يمكن إعطاء المركب يومياً لفترة زمنية معينة (على سبيل المثال، 3-14 يوماً)، تليها فترة بدون إعطاء العامل (على سبيل المثال، 1-30 يوماً).

في أحد تجسيدات الاختراع الحالي، يمكن إعطاء المركب 1، هيدرات، منذاب، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب 1 أو هيدرات، أو منذاب، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، للطفل.

استخدام المركب 1 في العلاج المركب

عند استخدام المركب 1 كجزء من نظام العلاج المركب، يتم إعطاء جرعة من كل مكون من مكونات العلاج المركب خلال فترة العلاج المطلوبة. يمكن إعطاء المركبات المكونة للعلاج المركب للمريض إما كجرعة تحتوي على جميع المكونات أو كجرعات فردية من المكونات.

بينما يمكن إعطاء المركب 1 من الاختراع الحالي كعامل علاجي نشط فردي، يمكن استخدامه أيضاً في توليفة مع واحد أو أكثر من العوامل الأخرى، على وجه الخصوص قد يكون العامل الآخر جلوكورتيكوستيرويد، عامل مضاد للفيروسات، جسم مضاد وحيد النسيلة، الى آخره. عند تناول الأدوية عن طريق الفم، قد تكون العوامل العلاجية عبارة عن أشكال جرعات مختلفة يتم تناولها بشكل متزامن أو متتابع في أوقات مختلفة، أو يمكن دمج العوامل العلاجية في شكل جرعة واحدة.

تعني عبارة "العلاج المركب" فيما يتعلق بالمركب 1 بالدمج مع عوامل علاجية أخرى الإعطاء المتزامن أو المتسلسل لجميع العوامل، والتي ستوفر بطريقة أو بأخرى تأثيراً مفيداً للتوليفة العلاجية. يُقصد بالإعطاء المشترك على وجه الخصوص التسليم المشترك، على سبيل المثال في قرص واحد أو كبسولة أو حقنة أو أي شكل آخر له نسبة ثابتة من العوامل العلاجية، بالإضافة إلى التسليم المتزامن بأشكال جرعات عديدة ومنفصلة لكل عامل علاجي، على التوالي.

وبالتالي، يمكن إجراء إعطاء المركب 1 في توليفة مع طرق العلاج الإضافية المعروفة للمتخصصين في مجال الوقاية والعلاج من الأمراض ذات الصلة، بما في ذلك استخدام الأدوية المضادة للبكتيريا والفيروسات، والأدوية لقمع الأعراض أو الآثار الجانبية لأحد العوامل العلاجية.

إذا كان شكل الجرعة التي تم اختيارها للعلاج هي جرعة ثابتة، فإن هذه التوليفة تستخدم المركب 1 في نطاق جرعة مقبول. في حالة عدم إمكانية توليفة من هذه الأدوية في جرعة واحدة، يمكن أيضاً إعطاء المركب 1 من الاختراع الحالي إلى المريض بالتسلسل مع عوامل أخرى. لا يقتصر الاختراع

على تسلسل الإعطاء؛ يمكن إعطاء مركب هذا الاختراع للمريض بشكل متزامن، قبل أو بعد تناول دواء آخر.

أمثلة

تحضير المركب 1

5 تم وصف تحضير المركب 1، بالإضافة إلى عدد من المركبات الكيميائية الأخرى في طلب براءة الاختراع الدولي رقم WO2014/168522 (تاريخ 16.10.2014).

وصف النشاط البيولوجي للمركب 1

10 تم فحص النشاط البيولوجي للمركب 1 خلال الدراسات المخبرية، وكذلك خلال التجارب السريرية المرحلة الثانية متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، عشوائية، مضبوطة بالغفل في المرضى الذين يعانون من الأنفلونزا غير المعقدة أو غيرها من الالتهابات الفيروسية التنفسية الحادة. تبين أن الاستخدام العلاجي للمركب 1 يتسبب في انخفاض معتد به إحصائياً في مستويات إنترلوكين-6 في اليوم الرابع بعد بدء العلاج. لا يمكن توقع انخفاض مستوى إنترلوكين-6 أو تفسيره من خلال القدرة الموصوفة سابقاً للمركب 1 على إنتاج تأثير مضاد للفيروسات فيما يتعلق بفيروسات الأنف أو قمع الالتهاب اليوزيني.

15 أتاحت الدراسات المخبرية للنشاط الدوائي للمركب 1 إثبات أن استخدام المركب 1 له تأثير مثبط على إنتاج الإنترلوكين-6.

وهكذا، فقد تبين أن المركب 1 يثبط النشاط الشاذ للإنترلوكين-6 ويمنع تطور متلازمة إطلاق السيتوكين. يمكن استخدام الحد من نشاط السيتوكينات الشاذة في علاج عدد من الأمراض، لا سيما في علاج كوفيد-19.

20 دراسة مختبرية لتأثير المركب 1 على إنتاج إنترلوكين-6 (إطلاق)

تمت دراسة تأثير المركب 1 على إنتاج إنترلوكين-6 باستخدام خلايا A549 (خط الخلايا الظهارية لسرطان غدية الرئة) المصابة بالفيروس المخلوي التنفسي البشري (RSV). تضمنت الدراسة تقييم تأثير المركب 1 على حيوية خلية A549، وتكاثر RSV في خلايا A549، والإنتاج التلقائي والناجم عن RSV من إنترلوكين-6 في خلايا A549.

25 لتحليل التأثير المختبري للمركب 1 على تكاثر الفيروس وإنتاج إنترلوكين-6 في خلايا A549 المصابة بفيروس RSV، تمت إضافة المركب 1 بتركيزات 1 نانوجرام/مل، 10 نانوجرام/مل، 100 نانوجرام/مل،

- 1000 نانوجرام/مل و 3000 نانوجرام/مل إلى الآبار بطبقة أحادية من خلايا A549 مغسولة من وسط الاستزراع، ثم يضاف الوسط المحتوي على الفيروس ب بتعدد عدوى (MOI) يبلغ 0.01 (100 ميكرو لتر/بئر) ويصل الحجم الإجمالي إلى 500 ميكرو لتر عن طريق إضافة الكمية لوسط استزراع كامل. للتحكم في تكاثر الفيروس، تم استكمال الآبار التي تحتوي على طبقة أحادية من خلايا A549 بوسط يحتوي على فيروسات بتعدد عدوى (MOI) يبلغ 0.01 (100 ميكرو لتر/بئر) في غياب المركب 1. تم استخدام الخلايا غير المصابة المكملة بالمركب 1 لتقييم تأثير المركب 1 على الإطلاق التلقائي لإنترلوكين-6 وعملت بشكل متزامن كعنصر تحكم سلبي لتقييم التكاثر الفيروسي. تم تحضير الأطباق في حاضنة CO2 عند 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة، ثم تمت إضافة المركب 1 مرة أخرى إلى الآبار المقابلة بتركيزات 1 نانوجرام/مل، 10 نانوجرام/مل، 100 نانوجرام/مل، 1000 نانوجرام/مل و 3000 نانوجرام/مل وتم احتضانها لمدة 24 ساعة. بعد 48 ساعة من بدء التجربة، تم استخدام الوسط من الآبار لتحديد محتوى إنترلوكين-6 باستخدام مقايصة الامتصاص المناعي المتصل بالأنزيمات (ELISA).

نتيجة التجربة وجد ان المركب 1

ليس له تأثير سام للخلايا على خلايا A549؛

- 15 لا يؤثر على تكاثر RSV في زراعة الخلايا A549 والإطلاق التلقائي عن IL-6 بواسطة خلايا A549؛ بشكل كبير (في المتوسط 2.3-8.5 مرة، اعتماداً على التركيز) يجمع الإطلاق الشاذ لـ IL-6 في استزراع خلايا A549.

التحقيق في نشاط المركب 1 في التجارب السريرية

- 20 تمت دراسة فعالية وسلامة المركب 1 في البشر في ثلاث تجارب سريرية مزدوجة التعمية وعشوائية ومضبوطة بالغفل من المرحلة الأولى والمرحلة الثانية أجريت في الاتحاد الروسي (انظر الجدول 1).

الجدول 1

قائمة التجارب السريرية لدواء المركب 1

المرحلة	تصميم الدراسة	مجتمع الدراسة	جرعات المركب 1
		(مركب 1/دواء وهمي)	(مدة العلاج)

الأولى	دراسة مزدوجة التعمية لتقييم السلامة والحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية	متطوعون أصحاء (8/24)	60 مجم و200 مجم (إعطاء واحد، ثم يومياً لمدة 5 أيام)
الثانية أ	دراسة مزدوجة التعمية، عشوائية، مضبوطة بالغفل، مقارنة ومتعددة المراكز لتقييم السلامة والتحمل والفعالية واختيار الجرعة المثلى	مرضى الأنفلونزا غير المصحوبة بمضاعفات أو غيرها من الالتهابات الفيروسية التنفسية الحادة (39/81)	100 مجم و200 مجم (يوميًا لمدة 3 أيام)
الثانية ب	دراسة مزدوجة التعمية، عشوائية، مضبوطة بالغفل، مقارنة، متعددة المراكز لتقييم السلامة والتحمل والفعالية	مرضى الأنفلونزا غير المصحوبة بمضاعفات أو غيرها من الالتهابات الفيروسية التنفسية الحادة (60/60)	200 مجم (يوميًا لمدة 3 أيام)
الثالثة	دراسة متعددة المراكز، عشوائية تكيفية، مزدوجة التعمية ومضبوطة بالغفل لتقييم الفعالية والسلامة	مرضى كوفيد-19	قرص واحد (100 مجم) مرتين يوميًا لمدة 14 يوماً

في تجربة سريرية متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، عشوائية، مجموعة متوازنة، للمرحلة الثانية أ لتقييم فعالية وسلامة الجرعات المختلفة من الدواء القائم على المركب 1 مقابل الدواء الوهمي، وجد بشكل غير متوقع أن الاستخدام العلاجي للدواء القائم على المركب 1 كان له تأثير مثبط على إطلاق إنترلوكين-6.

- 5 أثناء معالجة الدراسة، تلقى المرضى تناولاً فمويًا للدواء القائم على المركب 1 أو الدواء الوهمي مرة واحدة يوميًا لمدة 3 أيام. تم تقييم تركيزات مصل إنترلوكين-6 قبل تناول الدواء (اليوم الأول)، بعد ثلاثة أيام من المعالجة (اليوم الرابع)، وثلاثة أيام بعد نهاية المعالجة (اليوم السادس).
- أظهرت مقارنة النتائج التي تم الحصول عليها في اليوم 4 من الدراسة مع البيانات الأساسية التي تم الحصول عليها قبل بدء العلاج زيادة تركيز إنترلوكين-6 في مجموعة الدواء الوهمي، وانخفاض معتد به إحصائياً في تركيز إنترلوكين-6 في المجموعة التي تتلقى الدواء القائم على المركب 1. أكدت
- 10

مقارنة الفروق في متوسط النسبة المئوية للتغير في تركيز IL-6 بين المجموعات المعالجة بالمركب 1 والعلاج الوهمي انخفاضاً ذا دلالة إحصائية في تركيز إنترلوكين-6 في مجموعة المركب 1 (باستخدام اختبار مان ويتني)

5 بالإضافة إلى ذلك، في مجموعات العلاج التي تتلقى المركب 1 عند 100 مجم/يوم و 200 مجم/يوم، تم أيضاً تحليل متوسط الفروق بين المجموعات في النسبة المئوية للتغير في تركيزات إنترلوكين-6 في اليومين 4 و6 مقارنةً ببيانات خط الأساس. تبين أن إعطاء الدواء القائم على المركب 1 تسبب في انخفاض في تركيز إنترلوكين-6 في اليومين 4 و6 مقارنةً ببيانات خط الأساس: -18.72% لمجموعة 100 مجم (95% فترة ثقة (CI) (4.58؛ 47.91) و-30.24% لمجموعة 200 مجم (95% CI): -0.77؛ 54.78)

10 تم تأكيد التأثير المثبط للمركب 1 على إطلاق إنترلوكين-6 في تجربة سريرية عشوائية متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، من المرحلة الثانية ب لتقييم فعالية وسلامة الدواء القائم على المركب 1 مقارنةً بالدواء الوهمي.

علاوة على ذلك، من أجل تحديد آلية عمل مشتركة للمركب 1، تم إجراء تحليل إحصائي إضافي للبيانات المجمعة من التجريبتين السريريتين (المقابلة للمرحلة الثانية أ والثانية ب من الجدول 1). كمؤشر رئيسي للتغيير في مستويات إنترلوكين-6، تم استخدام متوسط النسبة المئوية للتغير في مستوى السيتوكين في اليوم 4 من الدراسة بالنسبة إلى مستوى خط الأساس الذي تم قياسه قبل بدء إعطاء الدواء (اليوم الأول). تمت مقارنة مستويات إنترلوكين-6 بين المرضى الذين يعانون من عدوى فيروسية تنفسية حادة والإنفلونزا الذين تلقوا الدواء القائم على مركب 1 عند 200 مجم/يوم والمرضى الذين يعانون من عدوى فيروسية تنفسية حادة وأنفلونزا والذين تلقوا العلاج الوهمي، في عينة مجمعة من الدراساتين المشار إليها. بالنسبة للعينة المجمعة، تبين أن المرضى الذين تمت معالجتهم بالدواء القائم على المركب 1 لديهم مستويات أقل إحصائياً من إنترلوكين-6 في اليوم الرابع من الدراسة مقارنةً بالمرضى الذين تمت معالجتهم بدواء وهمي (مقارنةً مزدوجة، اختبار مان ويتني).

الجدول 2

النسبة المئوية للتغير في تركيز إنترلوكين 6 في الدم في يوم الدراسة 4 من مستويات خط الأساس التي تم قياسها قبل تناول الدواء

25

الدراسة	المجموعة	n	متوسط التغير %	P*
---------	----------	---	----------------	----

0.0030	19-	95	المركب 1	عينة مجمعة من المرحلة الثانية أ والثانية ب
	0	93	الدواء الوهمي	

نسبة التغيير في مستويات إنترلوكين-6 في اليوم الرابع من الدراسة مقارنة بمستويات خط الأساس التي تم قياسها قبل إعطاء الدواء في المرضى الذين يتناولون الدواء القائم على المركب 1 أو الدواء الوهمي مبينة بيانياً في الشكل 1. وهي توضح التغير في مستويات إنترلوكين-6 في اليوم الرابع من الدراسة المتعلقة بمستويات خط الأساس التي تم قياسها قبل يوم واحد من تناول الدواء في المرضى الذين يتناولون المركب 1 (n = 80) أو الدواء الوهمي (n = 77). في العينة المجمعة من المرحلتين الثانية 5 أ والثانية ب، يشير الخط الأفقي إلى القيمة المتوسطة للتغير في النسبة المئوية في تركيز إنترلوكين-6 في اليوم الرابع من الدراسة بالنسبة إلى مستويات خط الأساس التي تم قياسها في اليوم الأول قبل تناول الدواء.

وفقاً لنتائج تحليل العينة المجمعة الموصوفة أعلاه، في المرضى الذين يعانون من التهابات فيروسية تنفسية حادة والإنفلونزا إعطاء المركب 1 بجرعة 200 مجم يؤدي إلى انخفاض معتد به إحصائياً في 10 مستويات الإنترلوكين-6 في اليوم الرابع بعد بدء العلاج مقارنةً بمستويات إنترلوكين-6 المقابلة في المرضى غير المعالجين الذين يتناولون الدواء الوهمي.

وهكذا، يتسبب المركب 1 في الدراسات السريرية في انخفاض كبير في تركيز إنترلوكين-6 ويمكن استخدامه لعلاج الأمراض المرتبطة بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ وعلاج تطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين. 15

مثال. دراسة تقييم فعالية وسلامة الدواء القائم على المركب 1، أقرص 100 مجم، في مرضى المستشفى مع كوفيد-19

أظهرت الدراسة فعالية الدواء: تم ملاحظة تحسن سريري بحلول اليوم العاشر في 75% من المرضى في مجموعة المركب 1، و 58% فقط من المرضى في مجموعة الدواء الوهمي. كانت الفروق بين المجموعات ذات دلالة إحصائية. تبين أن المركب 1 يتفوق على الدواء الوهمي فيما يتعلق بهذه 20 الخاصية.

تم تعريف التحسن السريري على أنه وجود جميع العوامل التالية في غضون 48 ساعة:

• درجة حرارة الجسم أقل من أو تساوي 37.5 درجة مئوية دون إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيرويدية و/أو الباراسيتامول.

• معدل التنفس (RR) أقل من أو يساوي 22 لكلس دقيقة بدون معالجة بالأكسجين؛

• SpO2 أقل من أو يساوي 95% بدون معالجة بالأكسجين؛

الاختلافات بين المجموعات ذات دلالة إحصائية (مقارنة القيمة الاحتمالية بين المجموعات = 0.042، اختبار الدقة لفيشر) وذات دلالة إكلينيكية.

5 تأثير المركب 1 على مستويات IL-6 في المرضى في اليوم الخامس عشر من الدراسة، تم اكتشاف انخفاض كبير في مستويات IL-6 في مجموعة المركب 1، سواء بالنسبة إلى مجموعة التحكم (انخفاض بمقدار 4 أضعاف) وبالنسبة للقيمة الأولية في اليوم الأول (انخفاض بمقدار 3 أضعاف).

أظهرت الدراسة سلامة الدواء .

10 مثال على بنية تركيبية صيدلانية

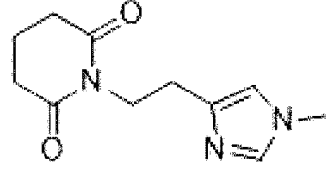
يظهر التركيب النوعي والكمي لكل وحدة من الدواء القائم على المركب 1 في الجدول 3

الجدول 3

الجرعة	60 مجم	100 مجم	%
العامل النشط:			
المركب 1	60	100	33.3
سواغات:			
اللاكتوز اللامائي (Lactopress anhydrous DFE pharma) 2582-2/1(USP, Ph. Eur.)	114	190	63.33
جليكولات نشا الصوديوم (2498-2/1(USP, Ph. Eur.)	3.3	5.5	1.83
تالك (2496-2/1(USP, Ph. Eur.)	0.9	1.5	0.50
ستيرات الماغنسيوم (USP, Ph. Eur.)	1.8	3	1.00
1/2-154			
وزن القرص	180	300	

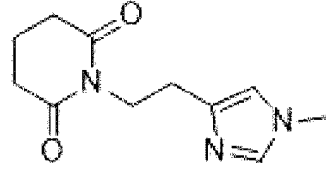
عناصر الحماية

1. استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون



للصيغة
علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 (II-6) الشاذ.
أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه لتصنيع دواء للوقاية و/أو

2. استخدام المركب 1-(2-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون



للصيغة
علاج اضطراب مرتبط بتطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين.

3. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يشمل السيتوكين على إنترلوكين-6.

4. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 إلى 3، حيث يتم اختيار الاضطراب

10 من عدوى فيروس كورونا، كوفيد-19، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، إنتان، تفاعل الطعم حيال الثوي، متلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية بمستقبل الأنتيجن الكيميري ومتلازمة كاواساكي.

5. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 4 إلى 7، حيث يشمل الدواء على

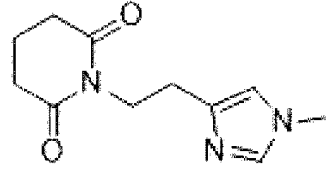
المركب بكمية من 30 إلى 500 مجم.

15 6. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يشمل الدواء أيضاً على عامل علاجي نشط آخر.

7. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 6، حيث يتم اختيار عامل علاجي نشط آخر من المجموعة

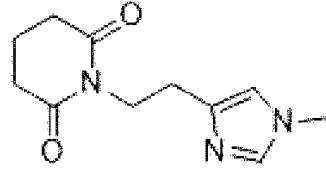
التي تتكون من الجلوكورتيكوستيرويد وعامل مضاد للفيروسات وجسم مضاد أحادي النسيلة.

8. استخدام المركب 1-(2)-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون



للصيغة
علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 (II-6) الشاذ.
أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه لتصنيع دواء للوقاية و/أو

9. استخدام المركب 1-(2)-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيريدين-2، 6-ديون



5 للصيغة
علاج اضطراب مرتبط بتطور متلازمة إطلاق السيتوكين أو عاصفة السيتوكين.

10. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث يشتمل السيتوكين على إنترلوكين-6.

11. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 8 إلى 10، حيث يتم اختيار الاضطراب

من عدوى فيروس كورونا، كوفيد-19، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، إنتان، تفاعل الطعم

10 حيال الثوي، متلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية بمستقبل الأنتيجن الكيميري ومتلازمة كاواساكي.

12. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 8 إلى 11، حيث يشتمل الدواء على

المركب بكمية من 30 إلى 500 مجم.

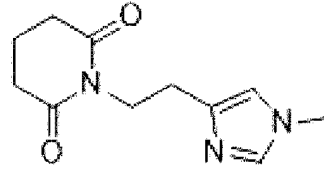
13. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 12، حيث يشتمل الدواء أيضاً على عامل علاجي نشط آخر.

14. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يتم اختيار عامل علاجي نشط آخر من المجموعة

التي تتكون من الجلوكورتيكوستيرويد وعامل مضاد للفيروسات وجسم مضاد أحادي النسيلة.

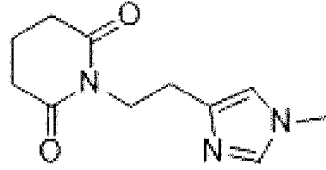
15. تركيبة صيدلانية للوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين 6 (II-6) الشاذ، ويتألف

من 0.01 إلى 99.99% من الوزن من المركب 1-(2)-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل)



بيبيردين-2، 6-ديون للصيغة
أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه،
وما لا يقل عن مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة.

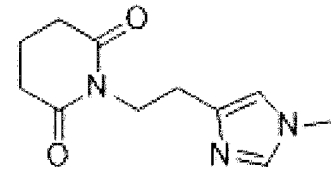
16. تركيبة صيدلانية للوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بتطور متلازمة إطلاق السيوتوكين أو عاصفة السيوتوكين، وتتكون من 0.01 إلى 99.99% بالوزن من المركب (1-2)-(1-ميثيل-H1-



5 أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيردين-2، 6-ديون للصيغة
أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه، وما لا يقل عن مادة حاملة مقبولة صيدلانياً واحدة.

17. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 15 أو 16، حيث يتم اختيار الاضطراب من عدوى فيروس كورونا، كوفيد-19، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، إنتان، تفاعل الطعم حيال الثوي، متلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية بمستقبل الأنتيجن الكيميري ومتلازمة كاواساكي.

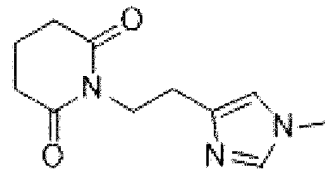
18. تركيبة للوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بنشاط إنترلوكين-6 الشاذ، يتضمن إعطاء مريض يحتاج إلى المركب (1-2)-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل) بيبيردين-2، 6-ديون للصيغة



أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه.

19. تركيبة للوقاية و/أو علاج اضطراب مرتبط بتطور متلازمة إطلاق السيوتوكين أو عاصفة السيوتوكين، يتضمن إعطاء مريض يحتاج إلى المركب (1-2)-(1-ميثيل-H1-أميدازول-4-يل) إيثيل)

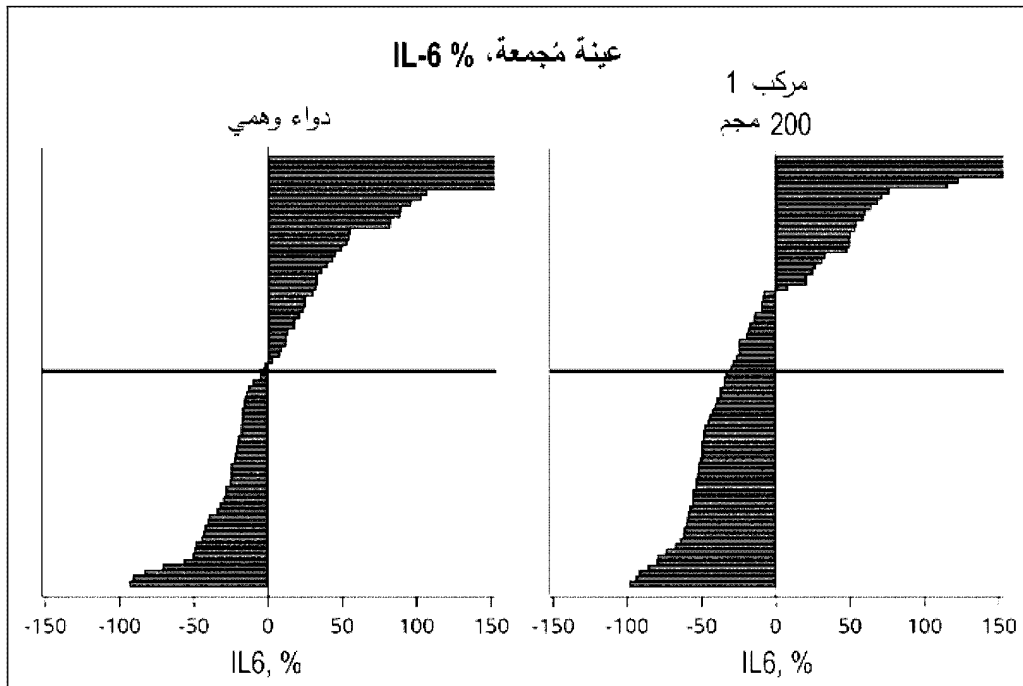
15



أو ملح أو هيدرات أو منذاب منه.


بيبيردين-2، 6-ديون للصيغة

20. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 19، حيث يشتمل السيتوكين على إنترلوكين-6.
21. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 18 إلى 20، حيث يتم اختيار الاضطراب من عدوى فيروس كورونا، كوفيد-19، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، إنتان، تفاعل الطعم حيال النوي، متلازمة تنشيط البلاعم، كثرة المنسجات اللمفية البلعمية الأولية والثانوية، مضاعفات العلاج المناعي مثل العلاج بالخلايا التائية بمستقبل الأنتيجن الكيميري ومتلازمة كاواساكي.
22. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 18 إلى 21، حيث يشتمل الدواء على المركب بكمية من 5 إلى 250 مجم.
23. الاستخدام وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 18 إلى 22، حيث يتم إعطاء المركب إلى شخص يحتاج إليه بالاشتراك مع عامل علاجي نشط آخر.
24. الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 23، حيث يتم اختيار عامل علاجي نشط آخر من المجموعة 10 المكونة من الجلوكورتيكوستيرويد وعامل مضاد للفيروسات وجسم مضاد أحادي النسيلة.



الشكل 1

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 58653	Date de dépôt : 18/06/2021
Déposant : LTD "VALENTA-INTELLEKT" and NEBOLSIN Vladimir Evgenievich	Date d'entrée en phase nationale : 29/11/2022 Date de priorité: 26/06/2020
Intitulé de l'invention : UTILISATION D'UN DÉRIVÉ DE GLUTARIMIDE POUR TRAITER DES MALADIES LIÉES À L'ACTIVITÉ ABERRANTE D'INTERLEUKINE-6	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté	
<input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: BASMA SADIKI	Date d'établissement du rapport : 23/03/2023
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

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

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

- Description
16 Pages
- Revendications
24
- Planches de dessin
1 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : C07D401/06, C07J5/00, A61K39/42, A61K 31/454, A61P43/00, A61P31/14

CPC : A61K31/454, A61K39/42, C07D401/06, C07J5/00

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	US2016184330; SORDILLO PETER P [US], et al; 2016-06-30 Revendications 1-6, 9, 21, 23-27, 39, 41-43	1-24
A	RICHARDSON PETER et al., "Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease", Lancet, vol. 395, no. 10223, doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4, (20200215), pages e30 - e31, (20200618), XP086050318 Lien: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4	1-24

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs

-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-24 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-24 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-24 Revendications aucune	Oui Non

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

D1 : US2016184330

1. Nouveauté

Aucun des documents de l'état de l'art ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques faisant l'objet des revendications 1-24. Par conséquent, l'objet de celles-ci est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1 divulgue l'utilisation de curcumine synthétique (S-curcumine) et de leurs dérivés, ou de liposomes vides, dissous ou dispersés dans un milieu aqueux ou non aqueux approprié, entre autres, dans la fabrication d'un médicament utilisé dans le traitement des réactions indésirables déclenchées par la libération généralisée de cytokines (une tempête de cytokines entre autres) liée à une activité excessive de l'interleukine IL-6, des maladies infectieuses ou des états pathologiques a une quantité thérapeutiquement efficace suffisante pour réduire le taux de cytokines (revendications 1-6, 9, 21, 23-27, 39, 41-43).

L'objet de la première revendication diffère de ceux connus de D1 par l'utilisation du composé 1-(2-(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)éthyl) pipéridine-2,6-dione, ou un sel, hydrate ou solvate de celle-ci,

Le problème est considéré comme la fourniture d'un composé alternatif pour contrôler/traiter l'état pathologique associé à une activité excessive de l'interleukine-6 (IL-6), et le trouble lié au syndrome de la libération des cytokines.

L'utilisation du composé 1-(2-(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)éthyl)pipéridine-2,6-dione, ou d'un sel, hydrate ou solvate de celui-ci, et procédés de traitement l'utilisant, afin de prévenir et/ou traiter efficacement un trouble associé à une activité aberrante de l'interleukine-6 (IL-6), ou pour prévenir et/ou traiter efficacement un trouble lié au développement d'un syndrome de libération de cytokines ou d'une tempête de cytokines n'est ni connue de l'état antérieur de l'art, ni évidente.

Par conséquent, l'homme du métier, que ce soit en se basant sur ses connaissances ou en combinant les informations divulguées dans d'autres documents, n'aurait pas pu

parvenir à la solution revendiquée dans la présente demande sans faire preuve d'un esprit inventif.

En conclusion, l'objet revendiqué des revendications 1-24 impliquent une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.