MD 4802 B1 2022.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4802** (13) **B1**

(51) **Int.Cl:** ***A61K 31/454*** (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

În termen de 6 luni de la data publicării menţiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenţie, orice persoană poate face opoziţie la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2021 0031
(22) Data depozit: 2018.03.06

(31) Nr.: 2017131435
(32) Data: 2017.09.07
(33) Ţara: RU
(41) Data publicării cererii:
2021.10.31, BOPI nr. 10/2021

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2022.04.30, BOPI nr. 4/2022

(62) Divizată din cererea:
Nr.: a 2020 0027 **Data:** 2018.03.06

(85) 2020.04.06

(86) PCT/RU2018/000135, 2018.03.06

(87) WO 2019/050429 A1, 2019.03.14

(71) Solicitant: OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU "PHARMENTERPRISES", RU

(72) Inventatori: NEBOLSIN Vladimir, RU; RYDLOVSKAYA Anastasia, RU

(73) Titular: OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU "PHARMENTERPRISES", RU

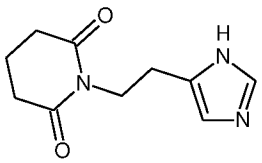
(74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana

(54) Utilizarea derivatului de glutaramidă pentru tratarea afecţiunilor, asociate cu activitatea aberantă a citokinelor

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la medicină, în special la un medicament, care conţine în calitate de component activ 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:



sau o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia.

Acest compus, precum şi sărurile sale farmaceutic acceptabile, sunt foarte eficiente în inhibarea activităţii enzimei glutaminilciclaza,

2

care este implicată, în special, în procesele de modificare post-translaţională a unor citokine.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o metodă de prevenire şi/sau de tratare a unei afecţiuni sau stări, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) în organism, în care afecţiunea sau starea reprezintă psoriazis, cuprinzând administrarea în organismul specificat a unei cantităţi terapeutic eficiente de compus, conform invenţiei.

Revendicări: 7

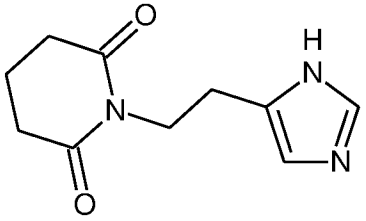
MD 4802 B1 2022.04.30

(54) Use of a glutarimide derivative to treat diseases related to the aberrant activity of cytokines

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to a medicament, including as an active ingredient 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidine-2,6-dione:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The present compound and pharmaceutically acceptable salts thereof are highly effective in inhibiting the activity of the

2

glutaminyl cyclase enzyme, which is involved in particular in processes of post-translational modification of some cytokines.

The present invention also relates to a method of preventing and/or treating a disease or condition associated with the aberrant activity of fractalkine and monocytic chemoattractant proteins 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) in the body, wherein the disease or condition is psoriasis, including the introduction into the specified organism of a therapeutically effective amount of the compound, according to the invention.

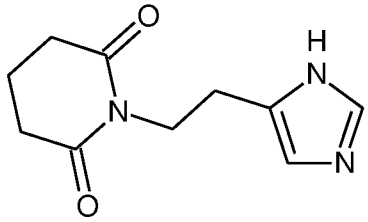
Claims: 7

(54) Применение производного глутаримида для лечения заболеваний, связанных с аберрантной активностью цитокинов

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к лекарственному средству, содержащему в качестве активного компонента 1-(2-(1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Данное соединение, а также его фармацевтически приемлемые соли, обладают высокой эффективностью в ингибировании активности фермента

2

глутаминилциклазы, вовлеченной, в частности, в процессы посттрансляционной модификации некоторых цитокинов.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения и/или лечения состояния или заболевания, связанного с аберрантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) в организме, при этом состояние или заболевание представляет псориаз, включающий введение в указанный организм терапевтически эффективного количество соединения, согласно изобретению.

П. формулы: 7

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Prezenta invenţie se referă la medicină, în particular la terapia afecţiunilor, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), preponderent, la terapia psoriazisului, precum şi a altor boli, prin utilizarea unui compus, care este eficient în inhibarea enzimei glutaminilciclazei implicate, în special, în procesele de modificare posttranslaţională a citokinelor menţionate.

Citokinele - reprezintă o grupă de proteine şi peptide asemăanăatoare hormonilor, secretate de celulele sistemului imunitar şi de alte tipuri de celule şi sunt implicate în controlul dezvoltării şi homeostaziei sistemului imunitar, controlul creşterii şi diferenţierii celulelor sanvuine (sistemul hematopoiezei) şi în reacţiile de protecţie nespecifice ale organismului. Citokinele sunt de asemenea, implicate în reglarea creşterii, diferenţierii şi duratei de viaţă a celulelor şi în gestionarea apoptozei.

Producţia citokinelor de către celulele mamiferelor este un proces complex şi în mai multe etape. Majoritatea citokinelor (de exemplu, fractalkina şi proteinele chemoatractante monocitare) sunt exprimate sub formă de un precursor inactiv, din care în timpul clivajului peptidei de semnal şi modificării post-translaţionale a unor reziduuri aparte de aminoacizi ale proteinei se formează o formă activă a citokinei. Una dintre cele mai importante modificări post-translaţionale este piroglutaminarea reziduului de citokină N-terminal. Piroglutaminarea creşte semnificativ stabilitatea hormonilor şi a chemokinelor, care conţin reziduul N-terminal al glutaminei sau al acidului glutamic.

Piroglutaminarea reziduului N-terminal este catalizată de enzima glutaminilciclaza (QPCT sau QC) (J. Biol. Chem. 2003 Dec 12, no 278(50), p. 49773-49779; J. Mol. Biol. 2008 Jun 20, no 379(5), p. 966-80). Glutaminilciclaza are o specificitate largă a substratului şi este implicată în modificarea post-translaţională a unui şir de molecule peptidice. În special, proteinele chemoatractante monocitare sunt substraturi de glutaminilciclază bine studiate (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) (EMBO Mol. Med. 2011 Sep., no 3(9), p. 545-58) şi fractalkină (Biosci. Rep. 2017 Aug 23, no 37(4)). În studiile specificităţii substratului glutaminilciclazei s-a demonstrat că enzima poate cataliza piroglutaminarea diferitor substraturi, indiferent de lungimea lanţului polipeptidic (FEBS Lett. 2004 Apr 9, no 563(1-3), p. 191-6; J. Biol. Chem. 2011 Apr 8, no 286(14), p. 12439-12449).

Întrucât piroglutaminarea reziduului N-terminal, mediat de glutaminilciclaza, creşte semnificativ stabilitatea fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare, o strategie, direcţionată spre inhibarea glutaminilciclazei, este o posibilă abordare pentru modularea activităţii aberante a citokinelor menţionate. Astfel, inhibitorii glutaminilciclazei evident pot fi utilizaţi pentru a trata un şir de boli şi, în particular, boli ale tractului respirator inferior, cum ar fi pneumonia, bronşita şi bronşiolita. Patogenia acestor boli este asociată cu biosinteza excesivă a citokinelor şi, în special, a proteinelor chemoatractante monocitare CCL2 şi CCL7 în sursa [1] şi a fractalkinei (Expert Opin. Ther. Targets. 2010 Feb, no 14(2), p. 207-219), care sunt substraturi ale glutaminilciclazei (Biosci. Rep. 2017 Aug 23, no 37(4), pii: BSR20170712; EMBO Mol Med. 2011 Sep, no 3(9), p. 545-558). S-a demonstrat că neutralizarea CCL2 si CCL7 cu folosirea anticorpilor reduce semnificativ fluxul de leucocite, în particular, de neutrofile, în căile respiratorii inferioare ale animalelor experimentale [1]. Efectul lipopolizaharidelor bacteriene, al acidului lipoteichoic sau al altor iritanţi asupra membranei mucoase organelor sistemului respirator conduce la o creştere a secreţiei de proteină chemoatractantă monocitară CCL2 de către celulele musculaturii netede a bronhiilor (Am. J .Physiol. Lung Cell. Mol .Physiol. 2012 Apr 15,302(8), p. 785-792) şi la o creştere a concentraţiei de CCL2 în lavajul bronhioalveolar (Mol. Immunol. 2011 Jul, no 48(12-13), p. 1468-1476). Creşterea concentraţiei de CCL2, la rândul său, determină migrarea celulelor sistemului imunitar (preponderant a monocitelor, neutrofilelor şi bazofilelor) şi dezvoltarea unui răspuns aberant asociat cu eliberarea unei cantităţi mari de chemokine (TNFa, IL-1, IL-6) şi a formelor active de oxigen, care deteriorează celulele inconjurătoare ale sistemului respirator, în particular, ale bronhiilor (Immunobiology. 2016 Feb, no 221(2), p. 82-87; Int. J. Biol. Sci. 2012, no 8(9), p. 1281-1290; Mol. Immunol. 2013 Nov, no 56(1-2), p. 57-63). Deteriorarea regiunilor inferioare ale căilor respiratorii conduce la dezvoltarea şi menţinerea activităţii crescute a celulelor sistemului imunitar şi la distrugerea ulterioară a ţesuturilor sistemului respirator.

Inhibitorii glutaminilciclazei pot fi folosiţi pentru a trata diferite boli autoimune, în particular, psoriazisul. Fractalkina este unul dintre mediatorii cheie pro-inflamatori, implicaţi în dezvoltarea bolilor autoimune. Interacţiunea dintre fractalkină şi receptorul său unical (CX3CR1) induce adghezia celulară, chimiotaxia şi supravieţuirea celulelor (Mol. Interv. 2010 Oct, no 10(5), p. 263-270). În psoriazis se observă niveluri înalte de producţie a fractalkinei în papilele dermice şi în celulele care prezintă antigen (Br. J. Dermatol. 2001 Jun, no 144(6), p. 1105-1113). Expresia crescută de fractalkină în papilele dermice oferă o explicaţie a migraţiei şi a acumulării celulelor T în aceste locuri în psoriazis (Br. J. Dermatol.

2001 Jun, no 144(6), p. 1105-1113). Fractalkina induce, de asemenea, formarea de mediatori inflamatori de către macrofage, celulele T şi sinoviocitele asemanătoare fibroblastului. Mai mult decât atât, fractalkina promovează angiogeneza osteoclastogenezei.

Astfel, pe baza datelor din literatură, se poate concluziona că o strategie, care vizeaza inhibarea glutaminilciclazei este o posibilă abordare a tratamentului psoriazisului.

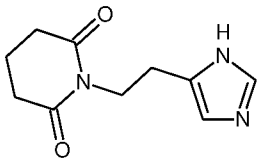
Însă, până în prezent nu există nici un medicament, care să actioneze ca un inhibitor al glutaminilciclazei, care ar fi folosit în tratamentul bolilor asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare, de aceea persistă necesitatea creării şi implementării în clinică a unor medicamente noi eficiente bazate pe inhibitori de glutaminilciclază.

Prezenta invenţie se referă la utilizarea unui nou compus chimic, care este un inhibitor al glutaminilciclazei şi este eficient în suprimarea activităţii aberante a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare, pentru tratamentul psoriazisului, precum şi al altor afecţiuni.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie este crearea unui nou medicament, eficient pentru prevenirea şi/sau tratamentul bolilor asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), de preferinţă, tratamentul psoriazisului, precum şi al altor afecţiuni.

Rezultatul tehnic al prezentei invenţii este elaborarea şi obţinerea unui inhibitor eficient al glutaminilciclazei, caracterizat printr-o activitate inhibitoare înaltă, care permite utilizarea acestui inhibitor pentru tratamentul psoriazisului, precum şi al altor afecţiuni asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi/sau proteinei chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13). Efectul terapeutic indicat este obţinut prin inhibarea activităţii enzimei glutaminilciclaza, ceea ce poate conduce la suprimarea activităţii aberante a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), precum şi la o reducere a concentraţiei de citokine menţionate în zona de dezvoltare a procesului patologic.

Rezultatul tehnic specificat este obţinut folosind compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă (Compusul 1)



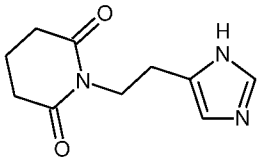
sau sărurile sau solvatul acestuia în calitate de compus, care suprimă activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4.

Rezultatul tehnic specificat este obţinut folosind, de asemenea, compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau sărurile sau solvatul acestuia pentru obţinerea unui medicament pentru prevenirea şi/sau tratamentul tulburării, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13).

Invenţia include, de asemenea, o metodă de prevenire şi/sau de tratare a unei tulburări asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) în organism, cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil al acesteia. O astfel de tulburare, asociată cu activitatea citokinelor, care sunt substraturi ale enzimei glutaminilciclaza, în unele variante nelimitative de realizare a invenţiei, reprezintă psoriazis. În cazuri particulare de realizare a invenţiei, organismul reprezintă un organism uman sau animal.

Compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă este descris în cererea de brevet de invenţie [2].

În particular, invenţia se referă la un medicament pentru prevenirea şi/sau tratamentul bolii sau stării, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), care include în calitate de component activ 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:



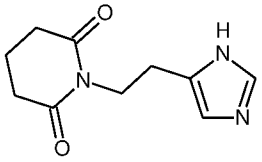
sau o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia.

Boala, pentru tratamentul căreia este direcţionat acest medicament, este în particular, psoriazisul.

Acest component activ sau o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia se conţine într-o cantitate eficientă pentru a preveni şi/sau pentru a trata o boală sau o stare, asociată cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13). Cantitatea de component activ specificat în medicament asigură o doză de acesta de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient pe zi.

De preferinţă, cantitatea de component activ menţionat în medicament asigură o doză de acesta de la 0,1 până la 0,2 g *per* pacient pe zi.

În continuare, invenţia include o metodă de prevenire şi/sau de tratare a unei boli sau stări, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) în organism, cuprinzând administrarea în organismul specificat a unei cantităţi eficiente de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:



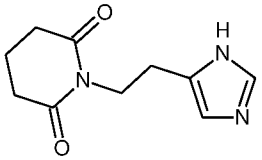
sau de o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia.

Boala, pentru tratamentul căreia este direcţionată această metodă, este psoriazisul.

Doza de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil, utilizată în metoda conform prezentei invenţii, constituie de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

Preponderent, doza de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil, utilizată în metoda conform prezentei invenţii, constituie de la 0,1 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

În continuare prezenta invenţie prevede utilizarea 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionei:



sau a unei sări sau solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea şi/sau tratamentul bolii sau stării, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7,CCL8, CCL13).

Totodată boala, pentru profilaxia şi/sau tratamentul căreia este direcţionată prezenta invenţie, este psoriazisul.

Cantitatea de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil în medicamentul menţionat asigură doza de acesta de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

Preponderent, cantitatea de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil în medicamentul menţionat asigură doza de acesta de la 0,1 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

Descrierea detaliată a invenţiei.

Obţinerea compusului 1, care este obiect al prezentei invenţii este descrisă în invenţia WO 2014/168522.

Studiile compusului 1, care este obiect al prezentei invenţii, în modele de diferite boli au permis de a stabili, că utilizarea compusului 1 reduce concludent fluxul de celule ale sistemului imunitar mediat de citokine. Astfel, s-a arătat că compusul 1 influenţează activitatea aberantă a diferitor citokine. Reducerea activităţii aberante a citokinelor şi a fluxului de celule ale sistemului imunitar poate fi utilizată în tratamentul unui şir de afectiuni, în special, a psorizisului. Căutarea unor posibile ţinte terapeutice, folosind metode de chimie computaţională, modelare moleculară şi testări *in vitro* asupra preparatului enzimatic au relevat, că efectul terapeutic observat al compusului 1 se asociază cu capacitatea acestui compus de a inhiba activitatea glutaminilciclazei.

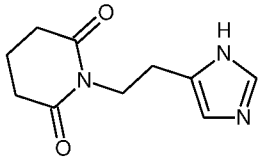
Astfel, compusul 1 are o activitate farmacologică necunoscută anterior, asociată cu inhibarea acţiunii enzimei glutaminilciclaza şi efectul indirect asupra biosintezei şi activităţii fractalkinei şi proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), ceea ce atestă aplicabilitatea compusului 1 pentru terapia psoriazisului.

Termeni şi definiţii

Termenul "activitate aberantă" a unei citokine în acest document înseamnă o activitate, care este semnificativ diferită de nivelul de bază al activităţii acestei citokine în organism în absenţa patologiei.

Activitatea aberantă poate fi cauzată de producerea excesivă de citokine, de alterarea proceselor, asociată cu degradarea citokinei, precum şi de alţi factori.

Termenul "compus 1" se referă la compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă, reprezentat, de asemenea, prin formula de structură:



Termenul "săruri farmaceutic acceptabile" sau "săruri" include săruri active ale compuşilor, care sunt preparate cu acizi relativ netoxici. Exemplele de săruri netoxice farmaceutic acceptabile reprezintă sărurile formate cu acizi anorganici, cum ar fi acizii clorhidric, bromhidric, fosforic, sulfuric şi clorhidric sau acizi organici, cum ar fi acizii acetic, oxalic, maleic, tartric, succinic, citric sau malonic sau obţinute prin alte metode, utilizate în acest domeniu. Alte săruri farmaceutic acceptabile includ adipinat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecil sulfat, etansulfonat, formiat, fumarat, glucogenptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanat, hexanat, hidroiodura, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat (mesilat), 2-naftalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, polifumarat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat (tosilat), undekanat, valerat, etc.

Termenul "solvat" este utilizat pentru a descrie un complex molecular, care cuprinde un compus al invenţiei şi una sau mai multe molecule de un solvent farmaceutic acceptabil, de exemplu etanol.

Termenul "glutaminilciclaza" înseamnă enzima aminoaciltransferaza, implicată în conversia glutaminei N-terminale în piroglutamină în diferite substraturi peptidice.

Formarea piroglutamatului N-terminal protejează peptidele, hormonii şi chemokinele biologic active de degradare cu exopeptidaze şi, în unele cazuri, poate creşte afinitatea liganzilor pentru receptorii lor.

Termenii "tratament", "terapie" cuprinde tratamentul stărilor patologice la mamifere, de preferinţă la oameni, şi includ: a) reducerea, b) blocarea (suspendarea) evoluţiei bolii, c) ameliorarea gravităţii bolii, adică inducerea regresiei bolii, d) inversarea bolii sau stării, pentru care se aplică acest termen, sau a unui sau mai multor simptome ale acestei boli sau stări.

Termenul "profilaxie", "prevenire" cuprinde eliminarea factorilor de risc, precum şi tratamentul profilactic al stadiilor subclinice ale bolii la mamifere, de preferinţă la oameni, vizând reducerea probabilităţii apariţiei stadiilor clinice ale bolii. Pacienţii pentru terapia profilactică sunt selectaţi pe baza unor factori care, pe baza datelor cunoscute, implică o creştere a riscului de declanşare a etapetor clinice de boală, comparativ cu populaţia generală. Terapia preventivă include a) profilaxia primară şi b) profilaxia secundară. Profilaxia primară este definită ca tratament profilactic al pacienţilor, la care stadiul clinic al bolii nu a apărut încă. Profilaxia secundară este prevenirea reapariţiei aceloraşi stări clinice sau a stării clinice similare bolii.

Compusul 1, care este obiectul prezentei invenţii, este de perspectivă pentru tratamentul psoriazisului.

Metoda de utilizare terapeutică a compuşilor.

Obiectul prezentei invenţii prevede, de asemenea, administrarea la un subiect, care are nevoie de un tratament adecvat, a unei cantităţi terapeutic eficiente de compus conform prezentei invenţii. Printr-o cantitate terapeutic eficientă se înţelege o asemenea cantitate de compus, administrat sau livrat unui pacient, în care pacientul cel mai probabil va prezenta raspunsul dezirabil la tratament (profilaxie). Cantitatea exactă necesară poate varia de la subiect la subiect, în funcţie de vârstă, greutatea corporală şi starea generală a pacientului, severitatea bolii, metoda de administrare a medicamentului, tratamentul combinat cu alte medicamente etc.

Compusul, conform prezentei invenţii, sau compoziţia farmaceutică cu conţinut de acest compus pot fi administrate pacientului în orice cantitate şi pe orice cale de administrare, cu condiţia că o astfel de doză şi o astfel de cale de administrare sunt eficiente pentru tratamentul sau profilaxia bolii menţionate mai sus. Este preferată calea orală de administrare. De preferinţă, doza zilnică de substanţă activă (compuşi ai invenţiei) constituie de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient pe zi, cea mai preferabilă fiind doza zilnică de 100…200 mg/zi.

După amestecarea cantităţii necesare de compus, conform prezentei invenţii, (pentru asigurarea dozei necesare) cu un purtător farmaceutic acceptabil, medicamentele (compoziţiile farmaceutice) ale invenţiei pot fi administrate în organismul uman sau al altor animale oral, parenteral, topic, etc.

Administrarea poate fi realizată atât o singură dată, cat şi de mai multe ori pe zi, săptămână (sau la orice alt interval de timp), sau din când în când, în conformitate cu necesităţile. Mai mult decât atât, medicamentul (compoziţia farmaceutică), conform prezentei invenţii, poate fi administrat în organismul pacientului în fiecare zi, timp de o anumită perioadă de timp (de exemplu, 5...90 zile), urmat de o perioadă fără administrarea medicamentului (compoziţiei farmaceutice), conform invenţiei, (care constituie, de exemplu, 1...30 zile).

În acel caz, în care medicamentul cu conţinut de compus al invenţiei este utilizat ca parte a unui regim de terapie combinată, doza din fiecare component al terapiei combinate se administrează timp de o perioadă necesară pentru tratament. Compuşii, care constituie terapia combinată, pot fi administraţi în organismul pacientului atât o singură dată, sub formă de doză cu conţinut de toate componentele, cât şi sub formă de dozări individuale ale componentelor.

Utilizarea compusului 1 în terapia combinată.

Deşi compusul 1 al prezentei invenţii poate fi administrat ca un agent farmaceutic activ individual, el poate fi, de asemenea, utilizat în combinaţie cu unul sau mai mulţi alţi agenţi, în particular, alt agent poate reprezenta un preparat anti-inflamator nesteroid, glucocorticosteroid, anticorp monoclonal, etc. În cadrul administrării combinate pe cale orală, agenţii terapeutici pot reprezenta diferite forme medicamentoase, care se administrează simultan sau succesiv în momente diferite, sau agenţii terapeutici pot fi combinaţi într-o singură formă medicamentoasă.

Expresia "terapie combinată", în ceea ce priveşte compusul acestei invenţii în combinaţie cu alţi agenţi farmaceutici, înseamnă administrarea simultană sau succesivă a tuturor agenţilor, care într-un fel sau altul vor asigura un efect benefic al combinaţiei de medicamente.

Administrarea concomitentă include, în particular, co-administrarea, de exemplu, într-o tabletă, capsulă, injecţie sau într-o altă formă, având un raport fix de substanţe active, precum şi livrarea simultană în câteva forme medicamentoase separate pentru fiecare compus, respectiv.

Astfel, administrarea compuşilor acestei invenţii poate fi realizată în combinaţie cu metode suplimentare de tratament, cunoscute specialiştilor în domeniul prevenirii şi tratamentului bolilor relevante, inclusiv utilizarea medicamentelor antibacteriene, citostatice, preparatelor pentru suprimarea simptomelor sau efectelor secundare ale unuia dintre medicamente.

În cazul, în care forma medicamentoasă reprezintă o doză fixă, o astfel de combinaţie foloseşte compuşii acestei invenţii într-un interval de dozare acceptabil.

Compusul 1, conform prezentei invenţii, poate fi, de asemenea, administrat în organismul pacientului succesiv cu alţi agenţi, în acel caz când combinaţia acestor preparate este imposibilă. Invenţia nu este limitată de succesiunea administrării; compusul prezentei invenţii poate fi administrat pacientului concomitent, înainte sau după administrarea unui alt preparat.

Exemple

Obţinerea compusului, conform prezentei invenţii.

Obţinerea compusului 1, care este obiectul prezentei invenţii, este descrisă în cererea WO 2014/168522.

Studiul efectului compusului 1 asupra activităţii enzimatice a glutaminilciclazei umane *in vitro*.

În cadrul studiilor influenţei compusului 1, care este obiect al prezentei invenţii, asupra activităţii enzimatice a glutaminilciclazei *in vitro*, s-a determinat pentru prima dată efectul inhibitor direct al compusului 1 asupra glutaminilciclazei intracelulare recombinate umane.

Activitatea glutaminilciclazei la diferite concentraţii ale compusului 1 a fost studiată la 25°C folosind un substrat fluorescent de L-glutaminil 2-naftilamidă (Gln-bNA) (Anal. Biochem. 2002 Apr. 1, vol. 303 (1), p. 49-56). Un amestec de reacţie cu volum de 100 pl conţinea 50 pM de substrat fluorogen; - 0,2 unităţi de piroglutaminil aminopeptidază umană (1 unitate este definită drept cantitate, care hidrolizează 1 micromol pGlu-bNA pe min) şi o alicotă de glutaminilciclază intracelulară recombinantă umană (gQC) în 50 mM Trisaminometan-HCI şi 5% glicerină, pH 8,0. Reacţia a fost iniţiată prin adiţia la amestecul de reacţie a unei alicote de glutaminilciclază, incubate cu compusul 1 timp de 5 min. Evoluţia ulterioară a reacţiei a fost monitorizată spectrofotometric (lungimea de unda a excitaţiei şi a emisiilor constituia 320 şi 410 nm). Activitatea enzimatică a fost determinată după cantitatea de 2-naftilamidă eliminată (bNA), calculată din curba de calibrare. Valorile IC50 au fost calculate utilizând regresia neliniară a curbei "concentraţie de inhibitor" - "activitate enzimatică". În calitate de substanţă de comparaţie s-a utilizat un inhibitor cunoscut al glutaminilciclazei - compusul PBD150 (J. Med. Chem. 2006 Jan 26, no 49(2), p. 664-677).

În rezultatul experimentului s-a constatat, că compusul 1 inhibă activitatea glutaminilciclazei intracelulare cu IC50=50,9 pM.

Studiul activităţii compusului 1 într-un model de psoriazis la şoareci.

Inducerea psoriazisului la şoareci s-a efectuat printr-o metodă standard (European Journal of Pharmacology. 2015, vol. 756, p. 43-51). Şoarecilor-femele din linia Balb/c s-a aplicat crema Aldar (5% imiquimod) pe partea interioară a urechii drepte, o dată pe zi, câte 30 mg/şoarece, timp de 7 zile (0…6 zile). La animalele intacte s-a aplicat vaselină. Compusul 1 şi preparatul de comparaţie (neotigazona) s-au administrat la animale intragastric, zilnic, 1 dată pe zi, timp de 7 zile (0…6 zile). Eutanasia s-a efectuat peste 24 de ore (a 7-a zi) după ultima aplicare a cremei Aldar. Zilnic în ziua 0, 2, 3, 4, 5, 6 dimineaţa, înainte de următoarea aplicare a cremei Aldar şi înainte de eutanasie s-a măsurat grosimea urechii drepte. După eutanasie din cavităţile inimii s-a colectat sângele, s-a izolat serul. În serul de sânge prin testul imunoenzimatic în fază solidă s-a determinat continutul de MCP-1 folosind testul-sistemul Mouse CCL2 (MCP-1) Uncoated ELISA Kit (Invitrogen).

Evaluarea semnelor clinice ale psoriazisului s-a realizat conform scalei cu baluri, prezentate în tabelul 1 (Pharmacology. 2011. V. 88 (1-2). p. 100-113).

Sistemul de evaluare a semnelor clinice de evoluţie a psoriazisului la şoareci

Tabelul 1

Bal	Procentul urechii,	supuse acestei	modificări
	Eritem (înroşire)	Scuame	Îngroşare
0	lipseşte	lipseşte	lipseşte
1	0-25	0-25	0-25
2	25-50	25-50	25-50
3	50-75	50-75	50-75
4	75-100	75-100	75-100

Rezultatele studiului au arătat, că în modelul psoriazisului administrarea intragastrică a compusului 1 la şoareci reduce semnificativ creşterea grosimii urechii, a semnelor clinice ale psoriazisului - formarea de eritem, îngroşarea pielii şi formarea scuamelor pe ea, precum şi a nivelului de MCP-1 în serul sangvin (Tabelele 2-4).

Rezultatele obţinute atestă efectul terapeutic al compusului 1 în psoriazis. Efectul terapeutic începe deja în a doua zi de administrare a compusului 1 şi după gradul de expresivitate a acţiunii corespunde sau îl depăşeşte pe cel al neotigazonei.

Creşterea grosimii urechii afectate într-o anumită zi a studiului în raport cu ziua 0 pe modelul psoriazisului la şoareci, % (M±m, n=20)

Tabelul 2

Grupa	Doza de compus, mg/kg	Creşterea grosimii urechii afectate într-o anumită zi a studiului în raport cu ziua 0, %				
		ziua a 2	ziua a 3	ziua a 4	ziua a 5	ziua a 6
Intacţi	-	6,0±1,5	7,5±2,5	12,3±2,1	13,4±1,7	16,5±2,0
Control	-	27,6±1,1*	35,3±1,1*	65,3±1,3*	76,4±2,9*	95,1±3,1*
Compusul 1	30	7,8±1,4 &	11,2±1,9 &	33,8±1,6&	46,9±1,6*&	55,8±0,8*&
Neotigazonă	5	14,2±1,9*&	27,5±1,8*&	45,9±2,5*&	68,9±1,8*	83,1±1,4*

Nota:

* - diferenţa de grupa intacţi, conform criteriului t-Student, $p<0,05$

& - diferenţa de grupa de control, conform criteriului t-Student, $p<0,05$

Estimarea semnelor clinice ale psoriazisului pe model la şoareci, baluri (M±m, n=20)

Tabelul 3

Grupa	Doza de compus, mg/kg	Ziua a 4			Ziua a 6		
		Eritem	Scuame	Îngroşare	Eritem	Scuame	Îngroşare
Intacţi	-	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0±0	0±0	0±0
Control	-	3,0±0,2*	1,1±0,2*	2,5±0,2*	3,3±0,2*	1,7±0,2*	2,6±0,2*
Compusul 1	30	1,5±0,1*&	0,0±0,0&	0,9±0,1*&	1,3±0,1*&	0,1±0,1&	1,3±0,1*&
Neotigazonă	5	1,2±0,1*&	0,0±0,0&	1,4±0,1*&	1,6±0,1*&	0±0 &	1,3±0,1*&

Nota:
* - diferenţa de grupa intacţi, conform criteriului t-Student, p<0,05
& - diferenţa de grupa de control, conform criteriului t-Student, p<0,05

Nivelul de MCP-1 în serul sangvin şoarecilor pe modelul psoriazisului, pg/ml (M±m, n=10)

Tabelul 4

Grupa	Doza de compus, mg/kg	MCP-1, pg/ml
Intacţi	-	104,6±7,8
Control	-	172,5±18,5*
Compusul 1	30	113,7±8,3 &

Nota:
* - diferenţa de grupa intacţi, conform criteriului t-Student, p<0,05
& - diferenţa de grupa de control, conform criteriului t-Student, p<0,05

Studiul activităţii compusului 1 pe un model de chemotaxie a macrofagelor şi neutrofilelor în focarul inflamaţiei (săculeţul de caragenan) la şoareci.

Inducerea chemotaxiei macrofagelor şi neutrofilelor în focarul de inflamaţie (săculeţul de caragenan) la şoareci s-a efectuat conform metodei standard (Curr Protoc Pharmacol. 2012. vol. 5. p. 5-6). Cu şase zile înainte de inducerea inflamaţiei, şoarecii femele din linia Balb/c au fost plasaţi într-o cameră cu CO_2 până la instalarea anesteziei, timp de 30 de sec, apoi animalelor subcutanat în regiunea intrascapsulară a spatelui cu o seringă sterilă, umplută cu aer, s-au introdus 5 ml de aer. Peste 3 zile pentru menţinerea integrităţii sacului de aer fără mărirea rănii s-au injectat 2,5 ml de aer în acelaşi loc. În ziua a 6, sub anestezie CO_2 pentru inducerea inflamaţiei nemijlocit în sac s-a introdus 1 ml de soluţie de 1% de caragenan, preparată în soluţie salină fiziologică. Compusul studiat s-a administrat intragastric cu 1 oră înainte de administrarea caragenanului şi apoi la fiecare 10…12 ore, în volum de 0,1 ml. Ultima administrare - cu 12 ore înainte de sacrificare. Eutanasia prin inhalare de CO_2 s-a efectuat peste 48 de ore după injectarea caragenanei. Imediat după eutanasie, în interiorul săculeţului cu o seringă sterilă s-a introdus 1 ml de soluţie salină fiziologică, conţinând 5,4 mM EDTA, la temperatura camerei. După un masaj uşor a zonei săculeţului cu aer, s-a făcut o incizie sagitală transversală a săculeţului şi cu un dozator s-a colectat exudatul. După centrifugarea exudatului, s-au preparat frotiuri din precipitatul celular, care au fost apoi fixate în metanol şi colorate conform Romanovsky-Giemsa. Apoi pe frotiuri la microscop s-a determinat numărul de macrofage şi neutrofile. Numărarea celulelor s-a efectuat până la 100 buc.

Rezultatele studiului au arătat, că introducerea caragenanului în cavitatea săculeţului de aer provoca un flux de neutrofile şi macrofage în focarul inflamaţiei (Tabelul 5). Astfel, se formează modelul chimiotaxiei neutrofilelor şi macrofagelor.

Administrarea intragastrică a compusului 1 la animale a redus numărul de neutrofile şi macrofage din cavitatea săculeţului până la nivelul animalelor intacte. Astfel, rezultatele obţinute sugerează, că compusul 1 previne chemotaxia neutrofilelor şi macrofagelor (Tabelul 5).

Numărul de celule inflamatorii în exudatul din săculeţul de caragenan într-un model de chemotaxie a neutrofilelor şi macrofagelor în focarul inflamaţiei (săculeţul de caragenan) la soareci, $x10^9/l$ (M±m, n=10)

Tabelul 5

Grupa	Doza de compus, mg/kg	Neutrofile, $x10^9/l$	Macrofage, $x10^9/l$
Intacţi	-	0,3±0,1	0,6±0,1
Control	-	2,2±0,4*	7,7±1,5*
Compusul 1	30	0,6±0,1 &	0,6±0,2 &

Nota:
* - diferenţa de grupa intacţi, conform criteriului t-Student, p<0,05
& - diferenţa de grupa de control, conform criteriului t-Student, p<0,05

Studiul activităţii compusului 1 pe modelul chemotaxiei macrofagelor în focarul inflamaţiei (peritonită tioglicolată) la şoareci.

Inducerea chemotaxiei macrofagelor în focarul inflamaţiei (peritonită tioglicolată) la şoareci s-a realizat după o metodă standard (J. Leukoc. Biol. 2009. vol. 86. (2), p. 361-370). Şoarecilor-masculi de linia Balb/c s-a administrat intraperitoneal 2 ml de 3% mediu tioglicolic, care a fost păstrat timp de 1

lună. Prepararea mediului tioglicolic s-a efectuat după cum urmează: 15 g de mediu tioglicolic uscat s-au agitat în 500 ml de apă distilată, s-a fiert la temperatura de 100°C, timp de 2 min, s-a filtrat printr-un filtru de hârtie, s-a turnat în eprubete sterile de 50 ml şi s-a sterilizat prin autoclavare la temperatura de 121°C, timp de 15 min.

Animalelor intacte le-au fost administrate intraperitoneal 2 ml de soluţie fiziologică. Compusul de testat s-a administrat la animale intragastric cu 1 oră înainte de administrarea tioglicolatului, la 24 şi 48 de ore după administrarea tioglicolatului.

Peste 72 de ore animalele au fost eutanasiate într-o cameră în CO_2, regiunea peritoneală a fost umezită cu alcool de 70%, pielea de pe cavitatea peritoneală a fost tăiată cu atenţie, cu o seringă s-a administrat intraperitoneal 5 ml de soluţie tampon fosfat-salin rece cu conţinut de 0,1% acid etilendiamintetraacetic. După un masaj uşor al cavităţii peritoneale exudatul a fost colectat cu o seringă în eprubete şi a fost determinat volumul de exudat colectat.

Din precipitatul celular s-au preparat frotiuri, care ulterior au fost fixate în metanol (5 min) şi colorate conform Romanovsky-Giemsa (40 min la temperatura de 20…22°C). Pe frotiuri în mod obişnuit la un microscop Olympus bx51 (la o mărire de 100x) s-a numărat cantitatea de monocite/macrofage. Numărarea celulelor s-a efectuat până la 100 buc.

Rezultatele studiului au arătat că administrarea intraperitoneală a mediului tioglicolic a determinat o creştere marcantă a numărului de macrofage în exudatul peritoneal al şoarecilor (Tabelul 6). Astfel, modelul de chemotaxie a macrofagelor s-a format.

Administrarea intragastrică a compusului 1 la animale a redus numărul de macrofage în exudatul peritoneal la şoareci până la nivelul animalelor intacte. Astfel, rezultatele obţinute sugerează, că compusul 1 previne chemotaxia macrofagelor în focarul de inflamaţie (Tabelul 6).

Numărul de macrofage în exudatul peritoneal pe modelul de chemotaxie a macrofagelor în focarul de inflamaţie (peritonită tioglicolată) la şoareci, $x10^9/1$ (M±m, n=10)

Tabelul 6

Grupa	Doză de compus, mg/kg	Macrofage, $x10^9/1$
Intacţi	-	0,84±0,16
Control	-	2,81±0,21*
Compusul 1	30	0,84±0,16 &

Nota:
* - diferenţa de grupa intacţi, conform criteriului t-Student, $p<0,05$
& - diferenţa de grupa de control, conform criteriului t-Student, $p<0,05$

Prepararea formelor medicamentoase de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă (Compusul 1).

Formele medicamentoase ale compusului 1 sau ale unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru utilizare în conformitate cu prezenta invenţie sunt preparate prin metode standard, cum ar fi, de exemplu, procesele de amestecare, granulare, de formare a drajeului, de dizolvare.

Forma tabletată

Forma tabletată se prepară folosind următoarele ingrediente:

Compusul 1 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia 1…100 mg
Amidon de cartof 20…50 mg
Stearat de magneziu 3 mg
Aerosil 1 mg
Lactoză până la 300 mg.

Componentele se amestecă şi se presează pentru formarea tabletelor cu o greutate de 300 mg, fiecare.

Capsule de gelatină

Compusul 1 sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia - 100 mg,

Lactoză (zahăr din lapte), amidon de cartofi, dioxid de siliciu coloidal (aerosil), stearat de magneziu - până la obţinerea masei de conţinut al capsulei - 250 mg.

Ingredientele menţionate se amestecă, se granulează, granulele se plasează în capsule de gelatină solide, în cantitate de 250 mg.

Supozitorii

Exemplu de compoziţie de supozitoriu:

Compusul 1 sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia 1…100 mg
Unt de cacao în cantitate necesară pentru obţinerea supozitorului.
În caz de necesitate este posibilă prepararea supozitorilor rectale, vaginale şi uretrale cu umpluturi corespunzătoare.

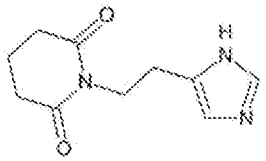
Pulbere pentru prepararea soluţiilor pentru injecţii
Exemplul compoziţiei 1:
Compusul 1 sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia 10…100 mg.
În calitate de solvent la prepararea unei soluţii injectabile se poate utiliza - soluţie de 0,9% de clorură de sodiu, apă distilată, soluţie de novocaină. Forma de livrare - fiole, flacoane, seringă-tub, "insert".

(56) Referinţe bibliografice citate în descriere:

1. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2014 Jan, vol. 50(1), p. 144-157
2. WO 2014/168522 A1 2014.10.16

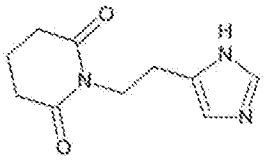
(57) Revendicări:

1. Medicament pentru prevenirea şi/sau tratamentul unei afecţiuni sau unei stări asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), în care afecţiunea sau starea reprezintă psoriazis, care conţine în calitate de component activ 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:



sau o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia.

2. Metodă de prevenire şi/sau de tratare a unei afecţiuni sau stări, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13) în organism, în care afecţiunea sau starea reprezintă psoriazis, cuprinzând administrarea în organismul specificat a unei cantităţi eficiente de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:

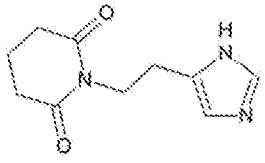


sau de o sare sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia.

3. Metodă, conform revendicării 2, în care doza de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil constituie de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

4. Metodă, conform revendicării 3, în care doza de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil constituie de la 0,1 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

5. Utilizare a 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionei:



sau a unei sări sau solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru prepararea unui medicament pentru prevenirea şi/sau tratamentul afecţiunii sau stării, asociate cu activitatea aberantă a fractalkinei şi a proteinelor chemoatractante monocitare 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), în care afecţiunea sau starea reprezintă psoriazis.

6. Utilizare, conform revendicării 5, în care cantitatea de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil în medicament asigură doza de aceasta de la 0,01 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

7. Utilizare, conform revendicării 6, în care cantitatea de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă sau de o sare sau solvat farmaceutic acceptabil în medicament asigură doza de aceasta de la 0,1 până la 0,2 g *per* pacient în zi.

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2021 0031 (32) Data de prioritate recunoscută: 2017.09.07

(22) Data depozit: 2018.03.06 Raport de documentare internaţională: ☐ da

(85) Data deschiderii fazei naţionale: 2020.04.06

(86) Cerere internaţională: PCT/RU2018/000135, 2018.03.06

(87) Publicarea cererii internaţionale: WO 2019/050429 A1, 2019.03.14

(71) Solicitant: **OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU "PHARMENTERPRISES", RU**

(54) **Titlu**: **Utilizarea derivatului de glutaramidă pentru tratarea afecţiunilor, asociate cu activitatea aberantă a citokinelor**

II. Clasificarea obiectului invenţiei:

(51) **Int.Cl:** ***A61K 31/454*** (2006.01) ***A61P 19/02*** (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) ***A61P 29/00*** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

III. Colecţii şi Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuaţii de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenţii » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): **Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)**
A61P 21/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
derivat de glutaramidă, fractalkină, proteine chemoatractante monocitare (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), psoriazis

"Worldwide" (Espacenet), PatSearch: Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
glutaramide derivative, fractalkine, monocyte chemoattractant proteins (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), psoriasis

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
производное глутарамида, фракталкин, хемоаттрактантные белки моноцитов (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), псориаз

SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
производное глутарамида, фракталкин, хемоаттрактантные белки моноцитов (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), псориаз

Patsearch – glutaramide derivative, fractalkine, monocyte chemoattractant proteins (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), psoriasis

IV. Baze de date şi colecţii de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A,D	Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2014 Jan, vol. 50(1), p. 144-157	1-7
A,D, C	WO 2014/168522 A1 2014.10.16	1-7
A	RU 2552929 C1 2015.06.10	1-7
A	RU 2278857 C2 2006.06.27	1-7

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**	
A – document care defineşte stadiul anterior general	**T** – document publicat după data depozitului sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria pe care se bazează invenţia
X – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în consideraţie de unul singur	**E** – document anterior dar publicat la data depozit naţional reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceiaşi categorie	**D** – document menţionat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziţie sau la orice alte mijloace de divulgare	**C** – document considerat ca cea mai apropiată soluţie
	& – document, care face parte din aceeaşi familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorităţii invocate	**L** – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării, 2022.02.01

Examinator, GROSU Petru