الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ والمعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 وتاريخ 1439/10/19هـ، ولائحته التنفيذية.
يقرر منح:

بيير فابر ميديكمينت
PIERRE FABRE MEDICAMENT

براءة اختراع رقم: SA 6704

بتـــاريخ: 1441/03/13 هـ
الموافق: 2019/11/10 م

عن الاختراع المسمى:

استعمال مضادات PAR-1 للوقاية من و/أو علاج الحالات المرضيه الوظيفية لمنطقة الحوض والعجان
Use of Par-1 Antagonists for Preventing and/or Treating Pelvi-Perineal Functional Pathological Conditions

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية
[11] رقم البراءة: SA 6704 B

[12] براءة اختراع

[45] تاريخ المنح: 1441/03/13 هـ
الموافق: 2019/11/10 م

[21] رقم الطلب: 516371348
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1437/09/11 هـ
الموافق: 2016/06/16 م
[30] بيانات الأسبقية:
1362682 FR 2013/12/16م
[72] اسم المخترع: برونو لو جراند، ديدير جونكيورو، نيكولاس مونجوتين
[73] مالك البراءة: بيير فابر ميديكمينت
عنوانه: 45 بلاس ابل جانسي، 92100 ولونجني بيلانسورت، فرنسا
جنسيته: فرنسية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2014/073453
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2014/10/31 م
[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/090705 A1
تاريخ النشر الدولي: 2015/06/25 م
[51] التصنيف الدولي(IPC8):
A61P 013/010, A61P 013/000

[56] المراجع:
- SABAN RICARDO ET AL: "Mandatory role ofproteinase-activated receptor 1 inexperimental bladder inflammation", BMCPHYSIOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB,vol. 7, no. 1, 30 March 2007 (2007-03-30),page 4, XP021023623
- SABAN RICARDO ET AL: "Transcription factor network downstream of protease activated receptors (PARs) modulating mouse bladder inflammation", BMC IMMUNOLOGY, BIOMEDCENTRAL, LONDON, GB, vol. 8, no. 1, 17August 2007 (2007-08-17), page 17,XP021028148
- AMES D MOFFATT: "Proteinase-activated receptors in the lower urinary tract

الفاحص: خالد بن احمد بن حسين الحازمي

[54] اسم الاختراع: استعمال مضادات PAR-1 للوقاية من و/أو علاج الحالات المرضيه الوظيفية لمنطقة الحوض والعِجان

Use of Par–1 Antagonists for Preventing and/or Treating Pelvi–Perineal Functional Pathological Conditions

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمضـــادات Protease Activated Receptor-1 PAR-1 وبالأخص فورا باكســـر vorapaxar ، واتوباكسر atopaxar ، و3- (2-كلورو-فينيل) -1] -4-(4-فلورو-بنزيل)-بيبرازين-1-يل]-بروبينون
3-(2-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl] propenone
أو أحد الأملاح المقبولة صيدلانيا منها لاستخدامها في الوقاية و/أو العلاج من الأمراض الوظيفية في منطقة الحوض و العِجان وبالاخص متلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome .

عدد عناصر الحماية (14)، عدد الأشكال (12)

استعمال مضادات PAR-1 للوقاية من و/أو علاج الحالات المرضيه الوظيفية لمنطقة الحوض والعِجان

Use of Par-1 Antagonists for Preventing and/or Treating Pelvi-Perineal Functional Pathological Conditions

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بالامراض الوظيفية functional pathologies للحوض والعجان تشمل مختلف الأمراض التي تؤثر على منطقة الحوض و العجان pelvi-perineal region مع استبعاد الآفات السرطانية cancerous lesions وأي عدوي مؤكدة، أمراض الأيضmetabolic أو أمراض الغدد الصماء endocrine pathologies. مرض وظيفى للحوض والعجان يمثل بمتلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome ، وتسمى أيضا التهاب المثانة الفراغي interstitial cystitis و الذى يعرف بأنه في غياب أي عدوى مؤكدة للمسالك البولية أو غيرها من الأمراض ذات العلاقة كآلام الحوض المزمنة لمدة أكثر من ستة أشهر في بعض الأوقات يوصف كاحساس متعلق بالمثانه بالضغط أو عدم الراحة ، ويصاحبة واحدة على الأقل من الأعراض البولية : رغبة مستمرة قوية للتبول. في كثير من الأحيان كثرة التبول اثناء الليل تصاحب متلازمة المثانة المؤلمة . وتعرف الرغبة المستمرة القوية للتبول بزيادة عدد مرات التبول بشكل غير طبيعي، أكثر من ثمانية مرات تبول خلال فترة 24 ساعة .ويعرف كثرة التبول اثناء الليل بالحاجة إلى التبول في الليل و التى توقظ المريض مرة أو أكثر من مرة .ويستند تشخيص متلازمة المثانة المؤلمة أو التهاب المثانة الفراغي على التاريخ المرضي وتحديد جدول زمني للتبول .الفحص السريري يجب أن يستبعد كل الأسباب الأخرى لألام المثانة، وتشخيص متلازمة المثانة المؤلمة يجري بتشخيص الاستثناء .في حالة الأشتباه بمتلازمة المثانة المؤلمة ، منظار المثانة تحت التخدير الكلي أو الموضعي هو الفحص الرئيسي للتقييم والتشخيص .تقليديا هذا الفحص يكون دليلا على تحول الغشاء المخاطي المثاني الى غشاء كلوى مع أو بدون آفات هنر Hunner lesions . و مع ذلك منظار المثانة قد يظهر أحيانا طبيعي في المرحلة الأولى مع عدم وجود آفات هنر .انها تسمح بعينات المثانة واختبار ملء المثانة

بالماء التي يتعين القيام بها في نفس الوقت اختبار ملء المثانة بالماء هو ملء المثانة بالماء تحت التخدير .فحوصات أخرى إضافية، الأشعة، و تقييم ديناميكية البول، البيولوجي، علم الخلايا ليست ضرورية للتشخيص ولكنها مفيدة للتشخيص التفريقي حيث متلازمة التهاب المثانة الفراغي تبقى تشخيص الاستثناء.

ويبدو أن هناك فئتين من المرضي: هؤلاء مع تدهور لجدار المثانة وعلى وجه الخصوص مع آفات هنر (20٪ من الحالات) و آخرين بدون ومع ذلك توجد سلسلة متصلة بين هذه العروض السريرية المختلفة .ومن الصعب معرفة العدد الدقيق للأشخاص الذين يعانون من هذا المرض الذي هو على الارجح لا يشخص.بشكل سليم , يختلف الأنتشار من بلد إلى آخر في أوروبا تتراوح التقديرات من شخص واحد متتضرر من 12,500 إلى شخص واحد من أصل 1500 .في الولايات المتحدة الأمريكية يقدر الانتشار بشخص واحد من أصل حوالي 1500 شخص .في حين أن كلا الجنسين يمكن أن يتأثر، 90٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة من النساء .هذه المتلازمة يمكن أن تؤثر على الأشخاص من أي منشأ، ولكن انتشار المرض يبدو أعلي في الدول الغربية والدول الاسكندنافية.

المسببات المرضية لمتلازمة المثانة المؤلمة لا تزال غير محددة .الدراسات المختلفة تخمن أن أسبابها متعددة العوامل .وقد وضعت عدة نظريات حتى إذا كان أي من هذه المسببات وضعت لتكون العامل المسبب الوحيد .ومن المرجح أن تدخلات وتفاعلات تحدث بين هذه العوامل المختلفة.

-آلية العدوي: حتى لو بكتيرية , فيروسية و تحلل فطري في المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة لم تكن قادرة على تقييد سبب العدوي المسئولة عن هذا الاضطراب .المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة في كثير من الأحيان لديهم تاريخ من التهاب المثانة و ل 50٪ من المرضى الاصابه جاءت بعد حدوث العدوى . ومع ذلك ,حتى الآن لم يتم تحديد أي عامل معدي، بكتيري أو فيروسي باعتباره سبب للأمراض ومضادات العدوى غير فعالة .و قد تم اقتراح العدوى بالجراثيم غير النمطية من قبل العديد من المؤلفين .وقد أشير إلى أن الجراثيم الموجودة في متلازمة المثانة المؤلمة ليست هي العوامل المسؤولة مباشرة ولكن وجودها قد تكون مسؤولة عن التفاعلات المناعية التحسسية التي تلعب دورا في الإصابة به.

تدهور نفاذية الظهارة البولية: الغشاء المخاطي للمثانة مغلفة بطبقة من الميوسين الذي يتكون من العديد من الجليكوز امينو جليكان glycosaminoglycans و جليكوبروتينglycoproteins . ما يميز هذه الجليكوز امينو جليكان هي وجود شحنة سالبة تمكنهم من تشكيل حاجز كاره للماء غير نفاذ . هذه الطبقة من الميوسين تمنع البول من دخول الظهارة البولية .في المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة هذه الطبقة معيبة والظهارة البولية قابلة للاختراق بشكل غير طبيعي .ونتيجة لذلك، المواد السامة في البول تدخل في الطبقة العضلية لجدار المثانة و تنشط الأعصاب الحساسة مما يؤدي إلى أعراض متلازمة المثانة المؤلمة.

تفاعل الخلايا المناعية الكبيرة mastocyte cells : تم العثور على الخلايا المناعية الكبيرة في جدار المثانة في 30-65٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة. الخلايا المناعية الكبيرة تحتوي على حبيبات سيتوبلازمية cytoplasmic تضم مواد مثل الهستامين histamine ، ليوكوترين leukotrienes ، البروستاجلاندين prostaglandins وتريبتاسيس tryptases , .كل هذه المواد تشارك في تفاعلات الالتهابات .في متلازمة المثانة المؤلمة ، والاستسقاء، والتليف و التعرق قد يكون راجعا إلى انطلاق هذه الوسائط المتنقلة بواسطة الخلايا المناعية الكبيرة. نشاط الخلايا المناعية الكبيرة يعتمد على المادة P وأظهرت الدراسات تحت المجهر الإلكتروني زيادة في النهايات العصبية الغنية في المادة P المتصلة مع الخلايا المناعية الكبيرة. عموما، يبدو أن هناك وجود دور كبير تلعبه الخلايا المناعية الكبيرة في متلازمة المثانة المؤلمة .في حين أن الدور الأساسي أو الثانوي الدقيق للخلايا المناعية الكبيرة في المسببات المرضية لمتلازمة المثانة المؤلمة لا تزال حاليا موضع نقاش، وتركز الكثير من الأبحاث على فهم تفعيل هذه الخلايا ومسؤوليتهم في الأعراض.

-الآلية العصبية Neuronal mechanism: هذه هي العملية التي يتم بواسطتها إدارة الأعصاب على إفراز الوسطاء الموضعيين للالتهابات. في متلازمة المثانة المؤلمة هناك زيادة في التعصيب الأنفعالي والتفعيل العصبي.وجود الالتهابات العصبية الموضعية يمكن أن تكون سببا في توالي سلسلة من التفاعلات. .يتم وصف هذه الآلية في متلازمة المثانة المؤلمة مثل أعراض مؤلمة أخرى مثل الألم العضلي الليفي fibromyalgia ، ومتلازمة القولون العصبي irritable bowel syndrome .المكون الرئيسي لهذه الآلية هو ماده P . وتستند هذه النظرية على وجود نسبة عالية من مادة P وعدد كبير من الألياف العصبية التي تحتوي على مادة P في جدار المثانة من المرضى الذين

يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة .ومن المثير للاهتمام فقد تبين أن تركيز البول من مادة P يتناسب مع مستوى الألم.

-آلية المناعة الذاتية Auto–immune mechanism: 5٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة تعاني من مرض المناعة الذاتية auto–immune disease : مرض الذئبة lupus ، التهاب الغدة الدرقية thyroiditis ، تصلب الجلد scleroderma ، التهاب المفاصل polyarthritis ، ومتلازمة جيجيروت–شيغرن Goujerot–Sjogren syndrome .وهناك عدد معين من الدراسات يجادل في صالح التغيرات المناعية في متلازمة المثانة المؤلمة .ومع ذلك، آلية المناعة الذاتية أو الدور المحدد لآلية المناعة الذاتية في متلازمة المثانة المؤلمة لا تزال موضع جدل .تدهور نفاذية الظهارة البولية قد يؤدي إلى التهابات، ردود فعل المناعة الذاتية ربما يمثل المتسبب في متلازمة المثانة المؤلمة .وجود العامل النووي كابا B نشط في خزعات المثانة للمرضى الذين يعانون من هذه المتلازمة عززت هذه النظرية .كما تم العثور على هذا العامل في أمراض المناعة الذاتية الأخرى بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، والأمراض المعوية الالتهابية inflammatory intestinal diseases والربو الشعبى bronchial asthma ومع ذلك لم يكن هناك دراسة قاطعة والتغيرات في الاستجابة المناعية ليست محددة، ويمكن أن تكون فقط ثانوية لتدهور أنسجة المثانة.

أعراض متلازمة المثانة المؤلمة مرتفعة وقبل كل شيء تميزت بأعراض الألم، وتضاريس الألم تحت العانة، المثاني مع التشعيع نحو مجرى البول ولكن قد تؤثر أيضا على المهبل، الشرج والمستقيم، الحوض، العجز .... يوصف الألم على أنها من نوع من الحرق، والقضم أو الضغط أو عدم الراحة . هو أكثر أو أقل يثيرها ملء المثانة ويريحها أحيانا التبول .واستيقاظ المرضى ليلا بسبب الألم والرغبة في التبول .يأتي الألم في هجمات مع فترات مؤلمة جدا تستغرق عدة أيام وفترات الألم هو أكثر احتمالا ولكن دائما حاضرا.

أعراض البول المستمر هى الرغبة المستمرة القوية للتبول .ويمكن أن تترابط مع النهار والليل رغبة مستمرة قوية للتبول. حاجة عاجلة أو ضاغطة إلى التبول قد تكون موجودة ولكن هذه واجهت قبل كل شيء – وهذا يجري تشخيص التي يجب أن توضع جانبا – في حالة فرط نشاط المثانة عند الحاجات الملحة ليست مؤلمة .في كثير من الأحيان المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة

المؤلمة لا يشكون من أي حاجة عاجلة حقيقية بل أكثر من رغبة دائمة للتبول تتراوح من مجرد إزعاج للألم الحقيقي الذي يخلص في التبول .هذه الإغاثة التي رفعتها التبول تؤدى لسرعة هؤلاء المرضى لإفراغ المثانة ويؤدي إلى الخلط بينها وبين رغبه سلس البول .إذا لا يمكن أن يعفى من الحاجة، وتفاقم الانزعاج أو الألم عموما من دون أي تسرب البول التي يمكن من ناحية أخرى أن تحدث مع رغبة سلس البول .وهذا ينطبق على الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من متلازمة المثانة المؤلمة ولكن من الممكن أن يكون متلازمة المثانة المؤلمة وما يرتبط بها من الرغبة سلس البول ، مما يعقد التقييم التشخيصي.

المتلازمة السريرية من فرط نشاط المثانة قد يكون له عدة أسباب: السبب العصبية (الصدمة النخاعية medullar trauma ، ومرض باركنسون Parkinson's disease والتصلب المتعدد multiple sclerosis ...)، وهو السبب النفسي السلوكي psycho–behavioural cause أو قد يكون السبب القادم مجهول ضمن مجال علم تصنيف الأمراض العلاجيه والوظيفية للحوض و العجان . pelvi–perineal functional pathologies قد تكون أو لا تكون مصحوبة متلازمة سريرية لفرط نشاط المثانة عن طريق الانقباضات غير المأهولة من النافصة التي هي عضلة المثانة . ومع ذلك، ليس كل تقلص النافصة عن تسرب البول اللاإرادي .عدة تقلصات، وربما معظم تقلصات، تحدث ضد غلق العضلة العاصرة المسالك البولية .من وجهة نظر الفيزيزوباثولوجي، قد يكون هذا الوضع يعادل أنسداد البولي تحت المثاني .مع مرور الوقت قد يحدث تضخم تدريجي لحزم العضلات الملساء .في منظار المثانة، اعتمادا على التردد، والسعة ومدة هذه التقلصات، وجدار المثانة تظهر تقلصات من أكبر أو أقل حد ممكن ربما تسبب في المثانة متعددة رتجي .في الوقت المناسب، قد يتم إنتاج الألياف المنحلة داخل حزم العضلات المتضخمه تستبدال ألياف العضلات الملساء برواسب من الكولاجين collagen والأنسجة الليفية fibrous tissue .وسوف تصبح المثانة بشكل متزايد أقل قابلية للنفخ، وقدرتها أصغر على نحو متزايد وانقباضها بشكل متزايد أقل فعالية .وبالتالي يمكن لهذه العملية أن تؤدي إلى المثانة قدرتها صغيرة التي هي غير متوافقة و متقلصة(أو على الأقل وجود الانقباض ناقص). متلازمة فرط نشاط المثانة لديها مجموعات تعبيرية متغيرة مع رغبة سلس البول المرتبطة بها أو لا مع سلس البول و / أو نهارا أو ليلا .رغبة مستمرة قوية للتبول ليس هناك عرض واحد فقط اصم من فرط نشاط المثانة، بل مجموعة من الأعراض التي قد تشير إلى هذه

الحالة المرضية: وجود ثلاثي الأعراض قد تشير بعقلانيه لفرط نشاط. رغبة السلس البولي أو الاحتياجات الملحة تتوافق مع حاجة ملحة للتبول يرافقه الخوف من التسرب. أنها قد تكون أو لا ينبغي اتباعها عن طريق الضغط على التبول التي لا يمكن السيطرة عليها أو تأخير من قبل المريض، مما يسبب تسرب من خلال الحاجة للضغط.

بين الأمراض الوظيفية للحوض والعجان يمكن ان تكون الاشاره لمرض سلس البول. يتم تعريف سلس البول فقدان البول العرضي أو غير الطوعي عن طريق مجرى البول. يؤثر هذا الاضطراب كلا من الرجال والنساء والسبب غالبا ما يكون متعدد العوامل .انتشار هذا الاضطراب يمثل حوالي 3 مليون شخص في فرنسا .ومن المتكرر وخاصة في كبار السن .حصر البول يتطلب ان يعمل قاع الحوض بشكل صحيح ، سلامة العضلة العاصرة والعصبية السيطرة على هؤلاء وللنافصة. أي تدهور واحد من هذه الهياكل يمكن أن يؤدي إلى سلس البول .وهناك فروق تقليدية بين عدة أشكال من سلس البول:

- السلس البولي الاجهاد، وتتميز تسرب البول على النشاط البدني والسعال والعطس دون أي إلحاح مسبق

-رغبه سلس البول تتميز تسرب البول مصحوبا أو يسبقه مباشرة حاجة ملحة إلى التبول، مما يؤدي إلى التبول التي لا يمكن تأخيرها أو حجزها.

- سلس البول المختلط يجمع بين هذين النوعين المحددين مسبقا لسلس البول.

- يلاحظ سلس البول وخاصة في الأطفال الذين يعانون من التبول اللاإرادي في الليل.

بصرف النظر عن الشعور بعدم ارتياح ، يمكن أن سلس البول يكون نفسيا (القلقanxiety ، والاكتئاب depression) و (الانسحاب withdrawal) انعكاسات اجتماعية. وتشمل عوامل تأكيد السلس البولي العمر، والإجهاد، والسمنة obesity ، والاضطرابات العصبية neurological disorders ، والعدوى infection ، هبوط prolapse أو تراخ في العضلة العاصرة slackening of the sphincter أو عضلات قاع الحوض pelvic floor musclesبعد عملية جراحية في البطن أو الولادة على سبيل المثال.

سلس البول الشرجي Anal incontinence يتوافق مع الانبعاثات غير الطوعية من الغازات involuntary emission of gases و / أو السائل liquid و / أو البراز الصلب solid faeces

، في حين السلس البرازي يستبعد انبعاث الغازات . سلس البول الشرجي لا يخص فقط كبار السن ولكن أيضا الأشخاص في أي عمر، المرأة التي تتأثر أكثر من الرجال .الولادة وبداية سن اليأس هي عوامل تأكيد سلس البول. وتشمل عوامل الخطر الأخرى بعض الصدمات أو العمليات الجراحية في العضلة العاصرة الشرجية .ومع ذلك سلس البول يمكن أن يؤدي أيضا من بعض الأمراض العصبية (السكتة الدماغية stroke ، ومرض السكري diabetes ، والتصلب المتعدد multiple sclerosis ...)، من بعض الإجراءات الشرج الجراحية أو تشوه خلقي .ويمكن أيضا أن يكون مصحوبا السلس البرازي التي تدلي المستقيم أو قد يكون من أعراض مرض آخر مثل السرطان على سبيل المثال. ألم الحوض- العجان المزمن يتضمن متلازمة المثانة المؤلمة هو ألم يتميز بالإزمان (أكثر من ستة أشهر)، وغياب علم الأمراض الخبيثة وتضاريسها: الحوض والعجان .وهناك تفاوت كبير بين مدى شكوى المريض وعدم وجود عوامل الآفة المحتمل لتبرير الشكوى .نصف المرضى الذين يشكون من آلام الحوض معزولة، ربع المرضى الذين يعانون أيضا من أعراض القولون العصبي، و 10٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة فرط نشاط المثانة السريرية و15٪ المتبقية تتراكم 3 المتلازمات .الجمعيات هي متكررة جدا بين جميع الأمراض المؤلمة: متلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome ، انتفاخ المثانة vestibulodynia ، متلازمة القولون العصبي irritable bowel syndrome ، آلام الحوض pelvic pain والألم فيبروميالغيا والألم الليفي العضلي fibromyalgia and myofascial pain .المرضى الذين يشكون من آلام جلدية أي ألم ظهر بحافز حيث غير الطبيعي يشعر بالالم .هناك وجود استعداد وتشجيع للتعبير عن الألم في حالة لفيبروميالغيا fibromyalgia ومتلازمة التعب المزمن chronic fatigue syndrome ، والصداع النصفي migraine ، متلازمة الألم الإقليمية المعقدة complex regional pain syndrome ، والقلق anxiety ، والاكتئاب depression . تأخذ متلازمة المثانة المؤلمة في كل معنى لها هنا لأنه يمكن أن تغطي الأمراض الحقيقية من الجدار المثاني مع التعصب لملء المثانة ولكن يمكن أيضا تغطية الحساسية المفرطة المثانة منها السبب الجذري ليس بالضرورة داخل المثانة. أما بالنسبة للكثير من الأمراض التي الاسباب الحقيقية غير معروفة، لا يوجد علاج مسموح لعلاج متلازمة المثانة المؤلمة .لكن العديد من الخيارات العلاجية توفير لأغاثة المرضى عن طريق الحد من الأعراض .في البداية، يمكن أن التغيرات السلوكية والرعاية الذاتية تحسن الأعراض ويجب أن تطبق قدر الإمكان .أيضا، يجب تشجيع التحكم في الإجهاد للتحكم في تفاقم الأعراض الناجمة عن

الإجهاد .ويمكن أيضا العلاج الطبيعي باستخدام التقنيات اليدوية المناسبة المقترحة. على مستوى الدوائية فمن الممكن استخدام الأدوية المؤثرة أساسا على الألم والالتهاب، وبشكل مباشر على الجدار المتدهور في المثانة لحماية أو إعادته.

يمكن لمضادات الالتهابات غير الستيرويدية Non–steroidal anti–inflammatories تخفيف الألم والالتهاب لكنها نادرا ما تكون كافية وأنها لا يكون لها تأثير دائم . عموما جيد التحمل ولكن قد يؤدي إلى آثار جانبية ضارة .بشكل عام، كل دواء تخفيف الألم يمكن أن يجرب .الباراسيتامول Paracetamol ومسكنات الأفيون opiate analgesics ، قد تكون مشتقات المورفين كفاءة وحدها أو بالاشتراك مع مسكنات الألم الأخرى .مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تعطي في جرعات أقل من تلك المستخدمة لعلاج الاكتئاب تعمل أيضا على الألم .أعطاء مضادات الحساسية قد يكون فعالا، لإفراز الهستامين histamine الموضعي من قبل الميستوسيت mastocytes ربما لها دور موضعي في التهاب .

ومن الممكن أيضا أعطاء بنتوزان –بوليسولفاتpentosan–polysulfate . هذا هو متعدد السكريات لديه تركيبة مماثلة لتلك التي الجليكوساميوجليكان glycosaminoglycans ويتم التخلص في البول ويعتقد أنه لإعادة تشكيل الطبقة المتدهورة .

ملء المثانة بالماء قد يعطي المرضى الإغاثة لبضعة أسابيع ولكن الآثار تتلاشى مع إجراءات تكرار والتكرار يعزز ذلك من خطر ظهور اضطراب المطاوعة.التنقيط من النتائج المختلفة يمكن توقعها؛ المعالجة الموضعية لديها ميزة السماح التطبيق المباشر للمنتج للاتصال مع الغشاء المخاطي واللتقليل من التعرض النظامي . التقطير هو الطريقة العلاجية حيث يتم إدخال المحلول في قناة طبيعية أو تجويف الجسم ليغسل، وتطهير وعلاج هذه القناة أو هذا التجويف .أعطاء محلول في المثانة بأستخدم القسطرة .ومن بين تلك المنتجات ذات الكفاءة التي عرضت هو الهيبارين heparin حيث لديه خصائص مضادة للالتهابات واقية ويسهم في تعزيز مؤقت لطبقة البروتين السكري glycoprotein layer المتدهورة .لعدم وجود أي دراسات قوية بما فيه الكفاية، فإنه من الصعب بشكل صحيح تقييم فوائد ومخاطر هذا العلاج .ويبدو أنه الوحيد القادر على تحسين مجموعة فرعية من المرضى .ومن الممكن أيضا غرس منتجات مخدر موضعي في المثانة مثل ليدوكايين lidocaine للحد من الألم .وقد أظهر ثنائي ميثيل سلفوكسيد Dimethyl sulfoxide تأثير ضد الألم، وعلى وجه الخصوص بالتعاون مع الستيرويدات القشرية، الهيبارين و / أو مخدر موضعي .

النتائج جيدة عموما في بداية العلاج ولكن التقطير يجب أن يتكرر، كمعظم الأدوية الأخرى. ومع ذلك هذا المنتج هو سئ التحمل إلى حد كبير في بعض المرضى الذين يسبب لهم الحروق و يمكن أن تؤدي إلى تفاقم الأعراض على بدء العلاج .وقيل ان حمض الهيالورونيك Hyaluronic acid أو السلفات sulfate يكون لها تأثير أصلاحي على جدار المثانة المتدهور أثبتت فعاليتها في بعض المرضى.

تقطير المنتجات داخل المثانة يمكن أن يوفر راحه، وبالتالي يمكن اقترح على الرغم من عيب القسطرة البولية المطلوبه مع مخاطرها من الصدمات والتسمم .

الجراحة يمكن ان تكون متصورة كحل أخير عندما تكون جميع العلاجات الأخرى قد فشلت وأصبحت الأعراض تعجيزية للغاية. الجراحة ثقيلة إلى حد ما، صدمة وفي بعض الأحيان لا تقدم سوى القليل أو أي تحسن. وتتراوح الإجراءات المختلفة الممكنة من استئصال المثانة الجزئي إلى استئصال المثانة الكلي الأكثر تطرفا مع قطع الإحليل.

<u>الوصف العام للاختراع</u>

ولذا يقترح علاجات عديدة لإدارة متلازمة المثانة المؤلمة إلا أن فعالية هذه العلاجات المختلفة بسيطة مع التجارب في عدد قليل من المرضى، وهذه لا يجري دائما جزءا من التجارب العشوائية المحتمله .لذا فمن الواضح أن العلاجات المقدمة للأشخاص الذين يعانون من هذه المتلازمة هي أبعد ما تكون عن كونها كافية .ولذا فإن هناك حاجة طبية كبرى، وبالتالي الحاجة إلى المنتجات الطبية الجديدة لتقليل الآثار السلبية المحتملة لأنها مخصصة للأشخاص الأضعف من الناحية الفسيولوجية. مستقبلات PAR (مستقبلات منشطه للأنزيم البروتيني protease–activated receptors) هي مستقبلات سباعية الاهليل متحده مع بروتينات G الثلاثي: يتم التمييز بين مستقبلات PAR1 تتألف من425 الأحماض الأمينية amino acids ، PAR2 مع 397 الأحماض الأمينية، PAR3 تتألف من 374 الأحماض الأمينية و PAR4 مع 385 الأحماض الأمينية .الثرومبين Thrombin ينشطPAR1 ، PAR3 و PAR4 بأنشقاق نهاية–N الطرفية خارج الخلية ما بين أرجينين 41 arginine و سيرين 42 serine. الببتيد الملصوق ليس لديه نشاط معين، نهاية–N –الطرفية الجديدة للمستقبل تلعب كمضاد قابلة للطي نحو سطح الخلية والتفاعل مع مجالات خارج الخلية.

يلعب PAR1 دورا رئيسيا في تنشيط صفائح الدم بتركيز الثرومبين منخفض في حين يتفاعل PAR4 بتركيزات قوية .وقد تم تحديد دور PAR1 في مجال البيولوجيا الوعائية وتصلب الشرايين.

ظهرت مضادات PAR1 كما مروية، الوقاية من التخثر الوريدي تعمل عن طريق الفم .ويمكن الإشارة إلي الفورباكسر vorapaxar ، اتوباكسر atopaxar التي قدمت بيانات اكلينيكية مبشرة (كابودانوو وآخرون 2012) .أعطيت الفوربكسر Vorapaxar تفويض ادارة الاغذية والعقاقير في عام 2014 للإشارة "الحد من أحداث الجلطات لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من احتشاء عضلة القلب أو أمراض الشرايين الطرفية peripheral arterial disease " الأتوباكسر atopaxar حاليا لم تعد قيد التطوير كمانع لتراكم الصفائح الدموية.

على جدار المثانة يتم التعبير عن PAR1 و PAR2 سواء على خلايا الظهارة البولية وأيضا على خلايا النافصة (سابان وآخرون 2007).

وقد أظهرت الدراسات تدخل كبير PAR2 في انقباض المثانة bladder contractility (ناكاهارا وآخرون 2004). وقد ثبت أن نشاط PAR بواسطة الثرومبين thrombin دليل لالتهاب المثانة في نماذج حيوانية مختلفة (دي جرافيلا وآخرون 2007؛. سابان وآخرون 2007).

وقد أظهر المخترعون أن المضاد االمختار لمستقبلات PAR1 يشكل أسلوب علاجي مبتكر لعلاج الالتهاب والألم المصاحب في الأمراض الوظيفية الحوض- العجان وعلى وجه الخصوص في متلازمة المثانة المؤلمة.

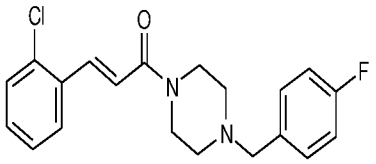
بشكل غير متوقع قد اكتشف المخترعين أن فورباكسر vorapaxar ، اتوباكسر atopaxar و 3-(2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازاين-1-ي1]-بروبينون-3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone أوأحدالأملاح المقبولة منه ، قادرة على حماية المثانة مع نقص كفاءة تحكم التقلص العضلي لها. يوصف فوروباكسر في طلب البراءة الدولي رقم 03089428 هو :

ethyl N-[(3R,3aS,4S,4aR,7R,8aR,9aR)-4-[(E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridyl]vinyl]-3-methyl-1-oxo-3a,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-3H-benzo[f]isobenzofuran-7-yl]carbamate.

أتوباكسر هو [(1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholinophenyl)-2-(5,6-diethoxy-fluoro-1-imino-1,3-dihydro-2H-isoindol-2yl) ethanone hydrobromide.

3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone

ممثلة الصيغة:



وأملاح مقبولة صيدلانيا منه واستخدامه بمثابة مثبط تراكم الصفائح الدموية في علاج كل من علاج ومنع تجلط الدم الوريدي venous thrombosis أو الشرايني arterial، والذبحة الصدرية المستقرة stable angina ، واضطرابات ضربات القلب heart beat disorders ، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، وارتفاع ضغط الدم hypertension وفشل القلب heart failure والسكتة الدماغية stroke ومتلازمة الشريان التاجي الحادة acute coronary syndromes ، لمنع انتشار خلايا العضلات الملساء (عودة التضيق restenosis)، في العلاج والوقاية من الاضطرابات الالتهابية inflammatory disorders ، وأمراض الرئة lung diseases ، وأمراض المعدة والأمعاء gastro-intestinal diseases ، وتطوير التليف في المرضى الذين يعانون من مرض مزمن في الكبد chronic liver disease ، وأمراض الجلد skin diseases ، لعلاج والوقاية من انتشار الخلايا البطانية endothelial ، الخلايا الليفية fibroblast ، الخلايا الليفية القلب cardiac fibroblast ، الدبقية glial ، العضلات الملساء smooth muscle أو الخلايا السرطانية cancer cells ويرد في براءات الاختراع الطلب الدولي رقم 2007/147824 . في هذا الاختراع يشير مصطلح "مقبول صيدلانيا" لكيانات والتراكيب الجزيئية التي لا تنتج أي تأثير سلبي ,حساسية أو رد فعل سلبي أخر عندما تعطي للإنسان .عندما تستخدم هنا مصطلح " سواغ excipient صيدلانيا مقبول" يشمل أي مخفف diluent ، مساعد أو سواغ مثل العوامل الحافظه preserving agents ، والحشو fillers ، والتفكك disintegrating ، والتبلل wetting ، الاستحلاب emulsifying ، التشتت dispersing ، عوامل مضادة للبكتيريا أو الفطريات

antibacterial or antifungal agents ، أو عوامل تسمح تأخر الامتصاص وارتشاف الأمعاء والجهاز الهضمي digestive resorption .استخدام هذه الوسائط أو الناقلات هو معروف جيدا للأشخاص من ذوي المهارات الفنية.

تشمل الأملاح صيدلانيا مقبولة للاستخدام العلاجي للمركب لهذا الاختراع أملاح غير سامة non–toxic salts تقليدية من مركب الاختراع مثل تلك التي يتم تشكيلها من الأحماض العضوية أو غير العضوية organic or inorganic acids . كأمثلة، يمكن الإشارة إلى أملاح مشتقة من الأحماض غير العضوية مثل الهيدروكلوريك hydrochloric ، الهيدروبرومك hydrobromic ، الفوسفوريك phosphoric ، وحامض الكبريت sulfuric acids وتلك المشتقة من الأحماض العضوية مثل حمض الخليك acetic ، الترافلورواسيتك trifluoroacetic ، البروبيونيك propionic ، السكسينيك succinic ، الفوماريك fumaric ، المالك malic ، الطرطريك tartaric ، الستريك citric والاسكوربيك ascorbic ، الماليك maleic ، الجلوتاميك glutamic ، البنزويك benzoic ، الصفصاف salicylic ، التلينيسلفونيك toluenesulfonic الميثانيسلفونك methanesulfonic ، سيتريك stearic ، والأحماض اللبنية lactic acids .

هذه الأملاح يمكن تخليقها من مركب الاختراع التي تحتوي على جزء قاعدي والأحماض المناظره التابعة للطرق الكيميائية التقليدية. وتضم المذيبات المقبولة للاستخدام العلاجي للمركب لهذا الاختراع المذيبات التقليدية مثل تلك التي يتم تشكيلها في الخطوة الأخيرة في تحضير مركب الاختراع وذلك بسبب وجود المذيبات solvents . كأمثلة، يمكن الإشارة إلى المذيبات بسبب وجود الماء أو الإيثانول ethanol .

فورباكسر Vorapaxar ، اتوباكسر atopaxar و و3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازين-1-ي1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone هي مضادات PAR1 المختارة. مضادات PAR1 المعروفة حتى الأن N3-سيكلوبربيل-7-([4-(ميثيل ايثيل)فينيل]ميثيل)-H7-بايرررولو[3,2-f]كوانازالاين-1,3-دامين N3-cyclopropyl-7-([4-(1-methylethyl)phenyl]methyl)-7H-pyrrolo[3,2-f]quinazoline-1,3-diamine ،

(79797-SCH) فورباكسر vorapaxar(530348-SCH)،اتوباكسر atopaxar(E5555) 602539- SCH.

موضوع الاختراع هو استخدام مضادات PAR1 كدواء في منع و / أو علاج الأمراض الوظيفية الحوض- العجان.

موضوع الاختراع هو استخدام الفورباكسر كدواء في منع و / أو علاج الأمراض الوظيفية الحوض- العجان.

موضوع الاختراع هو استخدام الأتوباكسر كدواء في منع و / أو علاج الأمراض الوظيفية الحوض- العجان.

موضوع الاختراع هو استخدام 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازين-1-ي 1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone كدواء في منع و / أو علاج الأمراض الوظيفية الحوض- العجان.

موضوع الاختراع هو استخدام مضادات PAR1 كدواء في منع و / أو علاج متلازمة المثانة المؤلمة.

موضوع الاختراع هو استخدام الفورباكسر كدواء في منع و / أو علاج متلازمة المثانة المؤلمة.

وهناك موضوع الاختراع هو استخدام الأتوباكسر كدواء في منع و / أو علاج متلازمة المثانة المؤلمة.

وهناك موضوع الاختراع هو استخدام 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازين-1-ي 1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone كدواء في منع و / أو علاج متلازمة المثانة المؤلمة.

موضوع الاختراع هو استخدام مضادات PAR1 كدواء في منع و / أو علاج متلازمة فرط نشاط المثانة overactive bladder syndrome.

موضوع الاختراع هو استخدام الفورباكسر كدواء في منع و / أو علاج متلازمة فرط نشاط المثانة.

موضوع الاختراع هو استخدام الأتوباكسر كدواء في منع و / أو علاج متلازمة فرط نشاط المثانة.

موضوع الاختراع هو استخدام 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازين-1-ي 1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone كدواء في منع و / أو علاج متلازمة فرط نشاط المثانة.

موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام مضاد PAR1 في المرضى الذين يعانون من سلس البول

urinary incontinence و / أو أو السلس البرازي الشرجي anal or faecal incontinence .
وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام الفوراباكسر في المرضى الذين يعانون من سلس البول و / أو أو السلس البرازي الشرجي.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام الأتوباكسر في المرضى الذين يعانون من سلس البول و / أو أو السلس البرازي الشرجي.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازاين-1-ي1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone في المرضى الذين يعانون من سلس البول و / أو أو السلس البرازي الشرجي.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام مضاد PAR1 في المرضى الذين يعانون من الألم المزمن الحوض- العجان.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام الفوراباكسر في المرضى الذين يعانون من الألم المزمن للحوض- العجان.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام الاتوباكسر في المرضى الذين يعانون من الألم المزمن للحوض- العجان.

وهناك موضوع آخر للاختراع تتعلق باستخدام 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازاين-1-ي1]-بروبينون 3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone في المرضى الذين يعانون من الألم المزمن للحوض- العجان هذا الاختراع المقدم يتعلق بالمركبات الصيدلانية تضم مضاد PAR1 كمكون نشط و واحد على الأقل سواغ مقبولة صيدلانية لاستعمالها كدواء في منع و / أو علاج الأمراض الوظيفية للحوض- العجان، ولا سيما من متلازمة المثانة المؤلمة، فرط نشاط المثانة متلازمة، الألم المزمن للحوض البريتوني .كما يتعلق هذا الاختراع بالتركيبة الصيدلانية تضم مضاد PAR1 كمكون نشط واحد على الأقل سواغ مقبولة صيدلانية لاستعمالها كدواء في المرضى الذين يعانون من سلس البول و / أو السلس البرازي الشرجي.

التراكيب الدوائية من هذا الاختراع يمكن أن تصاغ للاعطاء للبشر .تركيبة هذا الاختراع يمكن أن تعطي عن طريق الفم، اللسان، تحت الجلد ، العضلي، عن طريق الوريد، عبر الجلد، موضعي أو طريق المستقيم. في هذه الحالة يمكن أن يعطي المكون النشط للبشر في أشكال وحدة أعطاءفي خليط مع الأدوية التقليدية. وتشمل أشكال وحدة الاعطاء المناسبة أشكال عبر طريق الفم مثل أقراص، كبسولات، والمساحيق، والحبيبات ومحاليل ومعلقات عن طريق الفم، تحت اللسان وأشكال الاعطاء الفمية، تحت الجلد أو عن طريق الجلد، موضعي، عضلي، عن طريق الوريد، أشكال الاعطاء داخل الأنف أو داخل العين، داخل حوصلي، أشكال أعطاء جدارية أو المستقيم.

عندما يتم إعداد التركيبة الصلبة في شكل أقراص، يتم خلط العنصر النشط الرئيسي مع ناقل صيدلي مثل الجيلاتين gelatine ، النشا starch ، اللاكتوز lactose ، ستيرات المغنيسيوم magnesium stearate ، التلك talc ، والصمغ العربي gum arabic ، والسليكا silica أو ما شابه ذلك. الأقراص يمكن أن تطلى بمواد مناسبة السكروز sucrose أومواد اخري مناسبة أو أنها يمكن علاجها بحيث قمنا بمد أو تأخر اطلاقها و باستمرار اطلاق كمية محددة سابقا من المادة الفعالة. يتم إعداد كبسولة عن طريق خلط المادة الفعالة مع مخفف وسكب الخليط التي تم الحصول عليه في كبسولات صلبة أو لينة hard or soft capsules .

إعداد في شكل شراب أو إكسير يمكن أن تحتوي على المادة الفعالة جنبا إلى جنب مع التحلية، مطهر، محسن طعم وعامل تلوين مناسب.

مساحيق المنتشرة في الماء أو حبيبات يمكن أن تحتوي على العنصر النشط في خليط مع الانتشار أو عوامل ترطيب، أو عوامل تعليق، وأيضا مع محسنات طعم أو محليات.

الاعطاء عن طريق المستقيم المواد الهلامية والكريمات والمساحيق، والمعلقات، المحاليل، الرغاوي أو التحاميل التي يتم إعدادها بالروابط التي تذوب في درجة حرارة الجسم على سبيل المثال زبدة الكاكاو أو البولي إيثيلين جليكول polyethylene glycols .

للأعطاء الوريدي (عن طريق الوريد intravenous ، الحقن العضلي intramuscular ، في الجلد intradermal ، تحت الجلد sub–cutaneous)، داخل الأنف intra–nasal ، داخل العين، intraocular داخل المثانة intravesical أو أعطاء جداري الاستخدام يصنع من معلق مائي

aqueous suspensions ، محلول ملح متعادل أو معقم isotonic saline solutions or sterile ومحلول الحقن يحتوي على عوامل انتشار متوافقه دوائيا و / أو عوامل ترطيب wetting agents.

ويمكن أيضا العنصر النشط يشكل في شكل كبسولات دقيقة، اختياريا مع واحد أو أكثر من الركائز المضافة.

الصيغ المناسبة لشكل الأعطاء المختار من المعروف إلى الأشخاص ذوي المهارات في فن وصفها على سبيل المثال في: ريمنجتون، والعلوم وممارسة الصيدلة، الطبعة 19، 1995، شركة ماك للنشر.

مفيدا، المركب الصيدلاني لهذا الاختراع يتعلق بالأعطاء عبر الطرق الموضعية: يتم استخدام مصطلح داخل المثانه ، ويهدف المركب الصيدلاني لهذا الاختراع لاستخدامها في شكل الاعطاء داخل المثانة. بين علاجات داخل المثانة تعطى الأفضلية للتقطير المثاني و / أو الحقن الجداري أي اعطاء في سمك جدار المثانة.

جرعات مضادات PAR1 في مركب هذا الاختراع يمكن تعديلها للحصول على كمية من مادة تكون فعالة للحصول على الاستجابة العلاجية المطلوبة للمكون الخاص لطريقة الأعطاء. الجرعة الفعالة للمركب الاختراع يختلف كوظيفة لعديد من العوامل مثل مسار اختيار الأعطاء، ووزن المريض، والعمر ، والجنس، نوع من المرض، ونوع العلاج/العلاجات المستخدمه وحساسية الشخص للعلاج. ونتيجة لذلك، لا بد من تحديد الجرعة المثلى من قبل المتخصصين فيما يتعلق بالعوامل التي تعتبر ذات الصلة. على الرغم من أن الجرعات الفعالة قد تختلف بنسب كبيرة، يمكن أن الجرعات اليومية تتراوح بين 0.1 ملجم إلى 1000 ملجم كل 24 ساعة، ويفضل أن يكون بين 1 و 200 ملجم للبالغين 70 كجم متوسط الوزن ، التي اتخذت واحدة أو أكثر من مرة.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

شكل 1 : يوضح مضادات التربسين antagonises trypsin الناجمه عن تقلص المثانة bladder contraction فقط ذات تركيزات قوية في الحيوانات البسيطة

شكل 2 : يوضح تاثير مضاد يعتمد على التركيز على انقباض المثانة الذي يسببه التربسين trypsin في ظل ظروف الالتهاب inflammation.

شكل 3 : يوضح تقلص المثانة الناجم عن التربسين فقط عند تركيزات قوية في الحيوانات البسيطة

شكل 4 : عبارة عن مركب SCH203099 له تأثير مضاد يعتمد على التركيز لتقلص المثانة الذى يسببه التربسين في ظل ظروف الالتهاب .

شكل 5 : يوضح تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في الحيوانات البسيطة

شكل 6 : يوضح تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في ظل ظروف الالتهاب

شكل 7 :يوضح (SCH203099) يضاد تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR فقط عند تركيزات عالية في الحيوانات البسيطة .

شكل 8 : يوضح مركب SCH203099 لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في ظل ظروف التهاب .

شكل 9 : يوضح فورابكسار vorapaxar يضاد تقلص المثانة الناجم عن التربسين في الحيوانات البسيطة

شكل 10 تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة في الحيوانات البسيطة

شكل 11 : يوضح أتوبكسار atopaxar لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز لتقلص المثانة الذى يسببه التربسين في الحيوانات البسيطة .

شكل 12 : يوضح أتوبكسار لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في الحيوانات البسيطة .

الوصف التفصيلي:

الأمثلة التالية تسمح فهم أفضل للاختراع دون الحد من نطاق ذلك.

مثال 1: تأثير 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازاين-1-ي1]-بروبينون -3 (2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone علي

نموذج مثانة الفئران المعزولة (شيميزو وآخرون، بيول. ... فارم الثور 34 (7): 1122-1125، 2011).

الغرض من التجربة: تقييم دور 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4فلوري-بنزيل)-بيبيرازين-1-ي1]-بروبينون -[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-1-(2-Chloro-phenyl)-3-propenone على اتساع تقلص المثانة الناجمة عن التربسين و التفلر. وتقاد التجربة في نفس الوقت على مثانات الحيوانات البسيطة وعلى مثانات يتعرضون لعمليات التهاب. وتمت مقارنة تأثير مركب الاختراع للإشارة لمضاد PAR1:مركب... SCH203099 ، (أهن آخرون الكيميائية الحيوية. علم الادوية .60(1425:10 - 1434, 2000).

بروتوكول

للاشاره الي التهاب المثانة، تم حقن سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ثنائيا في الفئران (أنثى الفئران ويستار هان وزنها من 250 إلى 275جرام في يوم التجربة، تم الحصول عليها من نهر تشارلز مختبر، فرنسا) عن طريق داخل الصفاق بجرعة 150 مجم / كجم في الحجم النهائي من 5 مل / كجم.

أجري تقييم الألم بعد 2 ساعة لاعطاء سيكلوفوسفاميد.

في الفئران البسيطة (لا أعطاء لسيكلوفوسفاميد) أو 24 ساعة بعد تناوله من سيكلوفوسفاميد، تم تخدير الحيوانات مع بنتوباربيتال pentobarbital (60 ملجم / كلجم) والموت الرحيم. قد اخذت المثانة بسرعة وضعت في محلول كريبس-هنسلايت المؤكسد Krebs-Henseleit oxygenated المعدل لديه التركيبة التاليه (مم): كلوريد الصوديوم sodium chloride 114 ; كلوريدبوتاسيوم 4.7; كلوريد كالسيوم Calcium chloride 2.5 ; كبريتات الماغنسيوم magnesium sulphate 1.2; بيفوسفات البوتاسيوم potassium biphosphate 1.2; بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate 25 والجلوكوز glucose 11.7 (7.4 درجة الحموضة مع 95٪ اكسجين oxygen و 5٪ ثاني اكسيد الكربون carbon dioxide).

تم تنظيف المثانة من الأنسجة المربوطة، يوزن، وأزالة الأجزاء القاصي والداني والمثانة تقطع في الاتجاه الطولي إلى قطعتين متساويتين. تعلق هذه الشرائط بخيط حرير وغمر العضو المعزول في 10 مل حمام الجهاز (EMKA تكنولوجيز Technologies) التي تحتوي على محلول كريبس-

هنسلايت المؤكسد Krebs–Henseleit oxygenated مع 95٪: 5٪ خليط من اكسجين oxygen / ثاني اكسيد الكربون carbon dioxide الذي عقد في 37 درجة مئوية. تم ربط شرائط المثانة عن طريق خيط الحرير لأجهزة الاستشعار متساويه القياس isometric sensors (نموذج IT50، EMKA تكنولوجيز) متصلة بمكبر للصوت (EMKA تكنولوجيز). وسجلت ردود التقلص باستخدام برنامج IOX2® (EMKA تكنولوجيز).

فترة بداية الاستقرار من 90 دقيقة على الأقل، نفذت عمليات الشطف كل 15 دقيقة وتوتر كل قطاع المثانة يعدل إلى 1,0 غرام. ثم تعرضت الشرائط إلى 50 ملي بوكل للتحقق من صلاحيتها. إذا كانت شده تقلص الشرائط أقل من 1,0 جرام، الأنسجة تتجاهل وتكون غير مدرجة في التجربة. بعد تحقيق الاستقرار وغسل الفترة الثانية من 45 دقيقة على الأقل، تركيز مركب الاختراع أو المنتج المرجعي (SCH203099) أو المركب المحتضن لمدة 30 دقيقة. منحني الاستجابه ذو التركيز التراكمي للمحفز الأنتقائي PAR1، TFLLR (0.1 ميكرومتر إلى 0.1 ملم) أو التربسين (10 وحدة إلى 10،000 BAEE وحدة/ مل).

النتائج

بوجود 3000 BAEE وحدة/ مل تربسين، زيادة التهاب المثانة المنقبضة بسبب نشاط PAR بمعامل 2,5. شده الانقباض 0,99 ± 0,20 جم للمجموعة الوسط البسيط مقابل 2,73 ± 0,34 جم للمجموعة الوسط التي تتعامل مع سيكلوفوسفاميد.

مركب الاختراع مضادات التربسين الناجمه عن تقلص المثانة فقط ذات تركيزات قوية في الحيوانات البسيطةكما هو مبين في الشكل 1. وقد تم تقسيم شده انقباض المثانة لأثنين مع مركب الاختراع عند 30 ميكرومتر مقابل الوسط (0,55 ± 0,24 جم مقابل وقد لوحظ 0,99 ± 0,20 جم) و لا شيء يلاحظ على تركيزات أخرى من مركب الاختراع.

مركب الاختراع لديه تاثير مضاد يعتمد على التركيز على انقباض المثانة الذي يسببه التربسين في ظل ظروف الالتهاب (الشكل 2). يصل إلى 3 ميكرومتر مركب الاختراع يبدو أن يكون غير نشط، في 10 ميكرومتر مركب الاختراع يقلل من انقباض المثانة بنسبة 35٪ (1,76 ± 0,30 جم مقابل 2,73 ± 0,34 جم). عند 30 ميكرومتر مركب الاختراع قلل من انقباض المثانة بنحو 70٪ (0,92 ± 0,17 جم مقابل 2,73 ± 0,34 جم .

المنتج المرجعية (SCH203099) يضاد تقلص المثانة الناجم عن التربسين فقط عند تركيزات قوية

في الحيوانات البسيطة (شكل 3) . شدة تقلص المثانة قلت الى النصف في وجود 10 ميكرو مول SCH203099 مقابل الوسط (0,48 ± 0,11 جم مقابل 0,99 ± 0,20 جم) وليس هناك ما لوحظ في تركيزات أخرى من SCH203099 .

للمركب SCH203099 تأثير مضاد يعتمد على التركيز لتقلص المثانة الذى يسببه التربسين في ظل ظروف الالتهاب (الشكل 4). ولوحظ وجود انخفاض بنسبة 25٪ مع 3 ميكرومول SCH203099 (2,05 ± 0,53جم مقابل 2.73 ± 0,34 جم) ، و لوحظ وجود انخفاض بنسبة 35٪ في ظل وجود 10 ميكرومول SCH203099 (1,77 ± 0,38 جم مقابل 2.73 ± 0,34 جم) و 30 ميكرومول SCH203099 قلل تقلص المثانة بنسبة 60٪ (1,04 ± 0,16جم مقابل 2,73 ± 0,34جم) في ظل وجود 100 ميكرومول TFLLR ، زاد الالتهاب انقباض المثانة بسبب تنشيط PAR1 بمعامل 2. وكانت شدة الانقباض 0,59 ± 0,14جم لمجموعة الوسط البسيط مقابل 1,10 ±0,18جم لمجموعة الوسط المعالجة بسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide .

مركب الاختراع لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في الحيوانات البسيطة .عند 1 ميكرومول بدا هذا المركب غير نشط، عند 3 ميكرومول لوحظ وجود انخفاض بنسبة 45٪ في تقلص المثانة (0,33 ± 0,05جم مقابل 0,59 ± 0,14 جم). عند 10 ميكرومول مركب الاختراع خفض تقلص المثانة بنسبة 70٪ (0,18 ± 0,04جم مقابل 0,59 ± 0,14جم) عند 30 ميكرومول مركب الاختراع ألغى تماما تقلص المثانة (0,00 ± 0,04جم مقابل 0,59 ± 0,14 جم) حتى مع استرخاء الأنسجة أثناء التجربة (الشكل 5)

و لمركب الاختراع أيضا تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR في ظل ظروف الالتهاب (الشكل 6). حتى 3 ميكرومول لا يوجد أى تأثير حاسم (تخفيض 10٪ فقط)، عند 10 ميكرومول مركب الاختراع خفض تقلص المثانة بنسبة 60٪ (0,45 ± 0,13جم مقابل 1,10 ± 0,11جم) وعند 30 ميكرومول مركب الاختراع خفض الاستجابة الانقباضية بنسبة 90٪ (0,11 ± 0,04جم مقابل 1,10 ± 0,18جم) المنتج المرجعية (SCH203099) يضاد تقلص المثانة الذى يسببه TFLLR فقط عند تركيزات عالية في الحيوانات البسيطة (الشكل 7).

تم خفض شدة انقباض المثانة الى النصف عند 10 ميكرومول SCH203099 مقابل الوسط (0,26 ± 0,07جم مقابل 0,59 ± 0,14 جم) وليس هناك ما لوحظ عند تركيزات أخرى من SCH203099 .

مركب SCH203099 لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببه TFLLRفي ظل ظروف التهاب (الشكل 8). عند 3 ميكرومول SCH203099 لم يلاحظ له أي تأثير حاسم (تخفيض 10٪). ولوحظ وجود انخفاض بنسبة 35٪ في ظل وجود 10 ميكرومول SCH203099(0,73 ± 0,10 جم مقابل 1,10 ± 0,18 جم) و 30 ميكرومول SCH203099 خفض انقباض المثانة بنسبة 55٪ (0,49 ± 0,08جم مقابل 1,10 ± 0,18جم) للتلخيص، يتم تضاد تقلصات المثانة الناجمة عن التربسين بطريقة مماثلة من قبل المنتج المرجعية (SCH203099) ومركب الاختراع .من ناحية أخرى مع تقلصات المثانة الناجمة عن مضاد PAR1، مركب الاختراع له تأثير أقوى على المثانة الملتهبة.

لذا فقد أظهر المخترعون أن مركب الاختراع يقلل بكفاءة الاستجابة التقلصية المتفاقمة لمثانة ملتهبة و/أو المثانة مفرطة النشاط أي يظهر أن مركب الاختراع ذو فائدة خاصة في حالات متلازمة المثانة المؤلمة و أيضا لمتلازمة المثانة مفرطة النشاط.

مثال 2: آثار فورابكسار و أتوبكسار على نموذج المثانة المعزولة لفأر.

وكان الهدف من هذه الدراسة تقييم آثار فورابكسار و أتوبكسار على تقلص المثانة الذى يسببه التريبسين و TFLLR

وقد أجريت هذه التجارب على مثانة الحيوانات البسيطة . البروتوكول المتبع هو نفس البروتوكول الموضح في المثال 1.

النتائج التي تم الحصول عليها مع فورابكسار:

في ظل وجود التربسين عند 3000 BAEE وحدة/مل، يزيد الالتهاب انقباض المثانة للضعف .زادت شدة الانقباض من 0,93 ± 0,10جم إلى 1,97 ± 0,14جم .فورابكسار عند 3 ميكرومول يضاد تقلص المثانة الناجم عن التربسين في الحيوانات البسيطة كما هو موضح في الشكل 9. و يتم تضاد شدة تقلص المثانة في وجود 3 ميكرومول فورابكسار مقابل الوسط (0,79 ± 0,14جم مقابل 1,04 ± 0,16جم على التوالي) .عند تركيز من 10 ميكرومول الفاعلية الأقل ترجع إلى الذوبان المنخفض للمركب .ويؤكد ذلك تركيز 30 ميكرومول .

في ظل وجود 100 ميكرومول TFLLR ، زاد انقباض المثانة مع تنشيط PAR1 شدة الانقباض هى 0,57 ± 0,11جم. فورابكسار لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة في الحيوانات البسيطة (الشكل 10) . عند 3 نانومول فورابكسار يؤدي الى تخفيض ما يقرب من 50٪

في تقلص المثانة (0,31 ± 0,12جم مقابل 0,57 ± 0,11جم) عند 10 نانومول فورابكسار يقلل من انقباض المثانة بنسبة 75٪ (0,14 ± 0,02جم مقابل 0,57 ± 0,1جم .من 1 ميكرومول، فورابكسار يلغي تماما تقلص المثانة (0,04 ± 0,03جم ±0,57 ± 0,11 جم) كما هو موضح في الشكل (10) .

النتائج التي تم الحصول عليها مع أتوبكسار:

فى وجود 3000 BAEE وحدة/مل تربسين ازدادت شدة الانقباض بأكثر من الضعف (0,76 ± 0,08جرام مقابل 1,93 ± 0,08جم. أتوبكسار لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز لتقلص المثانة الذى يسببه التربسين في الحيوانات البسيطة كما هو موضح في الشكل 11. وعند 1 ميكرومول، أتوبكسار يؤدي الى انخفاض طفيف في تقلص المثانة (1,02 ± 0,20جم مقابل 1,17 ± 0,10جم . عند 3 ميكرومول، أتوبكسار يؤدي إلى تخفيض 38٪ في تقلص المثانة (0,74 ± 0,19جم مقابل 1,17 ± 0,10جم عند 10 ميكرومول أتوبكسار يقلل من انقباض المثانة بنسبة 70٪ (0,36 ± 0,15جم مقابل 1,17 ± 0,10جم ويلغي تماما الانقباض عند 30 ميكرومول (الشكل 11).

في ظل وجود 100 ميكرومول TFLLR ، يتم زيادة انقباض المثانة مع تنشيط PAR1 شدة الانقباض تصل إلى 0,50 ± 0,09 جم .أتوبكسار لديه تأثير مضاد يعتمد على التركيز على تقلص المثانة الذى يسببهTFLLR في الحيوانات البسيطة بعد 10 نانومول (الشكل 12). عند 10 نانومول أتوبكسار يؤدي الى انخفاض في انقباض المثانة لأكثر من 50٪ (0,21 ± 0,03جم مقابل 0,50 ± 0,09جم .عند 1 ميكرومول أتوبكسار يتم الغاء تقلص المثانة تماما تقريبا وذلك بانخفاض قدره أكثر من 80٪ (0,08 ± 0,03 جم مقابل 0.50 ± 0,09 جم)، كما هو موضح في الشكل (12).

وفي الختام، فورابكسار و أتوبكسار يمنعان تقلصات المثانة في ظل الظروف الفسيولوجية .لذا فقد أظهر المخترعون أن مضادات PAR1 تقلل بكفاءة الاستجابات التقلصية أي يبدو أنها ذات أهمية خاصة للأمراض الوظيفية للحوض و العانة وعلى وجه الخصوص متلازمة المثانة المؤلمة.

عناصر الحماية

1- مضاد PAR1 Protease Activated Receptor-1 يستخدم في تصنيع دواء لمنع و/أو علاج مرض وظيفي للحوض والعجان pelvi-perineal functional pathology منتقى من المجموعة التي تتكون من متلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome ومتلازمة فرط نشاط المثانة overactive bladder syndrome والألم المزمن في منطقة الحوض والعجان chronic pelvi-perineal pain وسلس البول urinary incontinence ، يتميز بأن مضاد PAR1 المذكور يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من فورابكسار vorapaxar ، أتوباكسار atopaxar ، 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4- (4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل[بروبينون -3 (2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propanone وأملاحه المقبولة صيدلانياً.

2- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بكونه عبارة عن فورابكسار vorapaxar أو أتوباكسار atopaxar أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً.

3- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بكونه عبارة عن 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4- (4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل[بروبينون -3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

4- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن المرض الوظيفي للحوض والعجان المذكور هو متلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome .

5- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 4، يتميز بكونه عبارة عن فورابكسار vorapaxar أو أتوباكسار atopaxar أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

6- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 4، يتميز بكونه عبارة عن 3- (2-كلورو-فينيل) -1-[4-(4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل] بروبينون -3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

7- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن المرض الوظيفي للحوض والعجان المذكور هو متلازمة فرط نشاط المثانة overactive bladder syndrome.

8- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 7، يتميز بكونه عبارة عن فورابكسار vorapaxar أو أتوباكسار atopaxar أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

9- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 7، يتميز بكونه عبارة عن 3- (2-كلورو-فينيل) -1-[4-(4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل] بروبينون -3-(2-Chloro-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

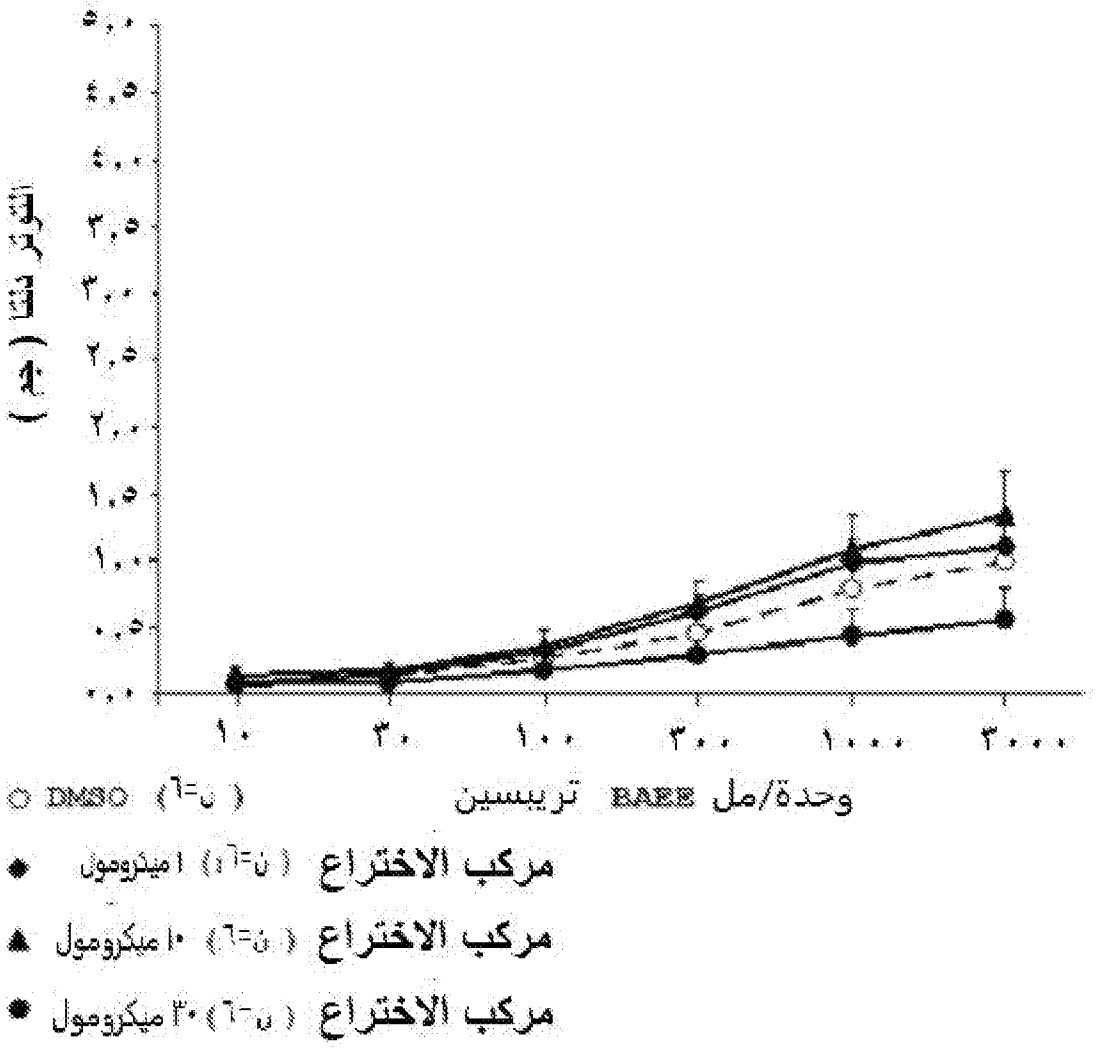
10- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن المرض الوظيفي للحوض والعجان pelvi-perineal functional pathology المذكور هو سلس البول urinary incontinence.

11- مضاد PAR1 وفقا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن المرض الوظيفي للحوض والعجان pelvi-perineal functional pathology المذكور هو الألم المزمن في منطقة الحوض و العجان.

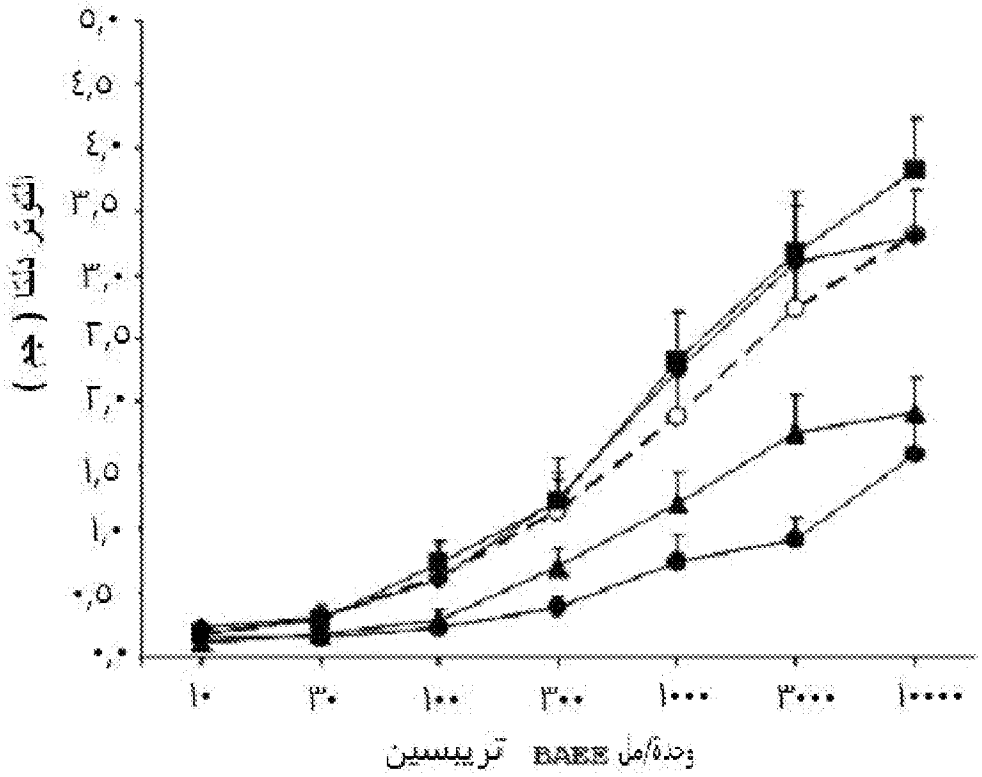
12- تركيبة صيدلانية تتميز بأنها تحتوي على مضاد PAR1 كمكون نشط يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من فورابكسار vorapaxar ، أتوباكسار atopaxar 3- (2-كلورو-فينيل) -1- [4-(4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل] بروبينون وأملاحه المقبولة صيدلانياً وسواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانياً، تستخدم في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج مرض وظيفي لمنطقة الحوض والعجان منتقى من المجموعة التي تتكون من متلازمة المثانة المؤلمة painful bladder syndrome ومتلازمة فرط نشاط المثانة overactive bladder syndrome والألم المزمن في منطقة الحوض والعجان وسلس البول urinary incontinence.

13- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 12، تتميز بأنها تحتوي على مكونين فاعلين فورابكسار vorapaxar أو أتوباكسار atopaxar أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.

14- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 12، تتميز بأنها تحتوي على 3- (2-كلورو-فينيل)-1]4-)4-فلورو- بنزيل)-ببرازين-1-يل[بروبينون -4]-1-(2-Chloro-phenyl)-3-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-propenone أو واحد من أملاحه المقبولة صيدلانياً.


التوتر (جم)
٥,٠
٤,٥
٤,٠
٣,٥
٣,٠
٢,٥
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
٠,٠
١٠
٣٠
١٠٠
٣٠٠
١٠٠٠
٣٠٠٠
وحدة/مل BAEE تريبسين
○ DMSO (ن=٦)
◆ مركب الاختراع (ن=٦) ١ ميكرومول
▲ مركب الاختراع (ن=٦) ١٠ ميكرومول
● مركب الاختراع (ن=٦) ٣٠ ميكرومول

شكل ١



○ DMSO (ن=٦)

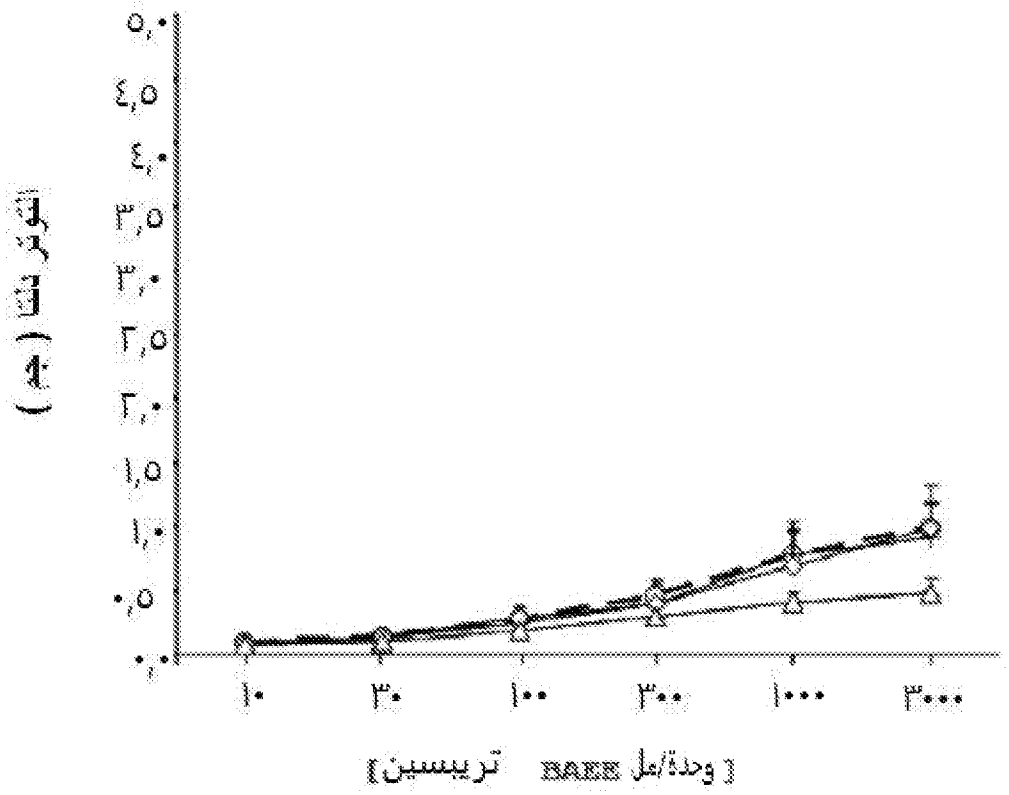
◆ مركب الاختراع (ن=٦) ١ ميكرومول

■ مركب الاختراع (ن=٦) ٣ ميكرومول

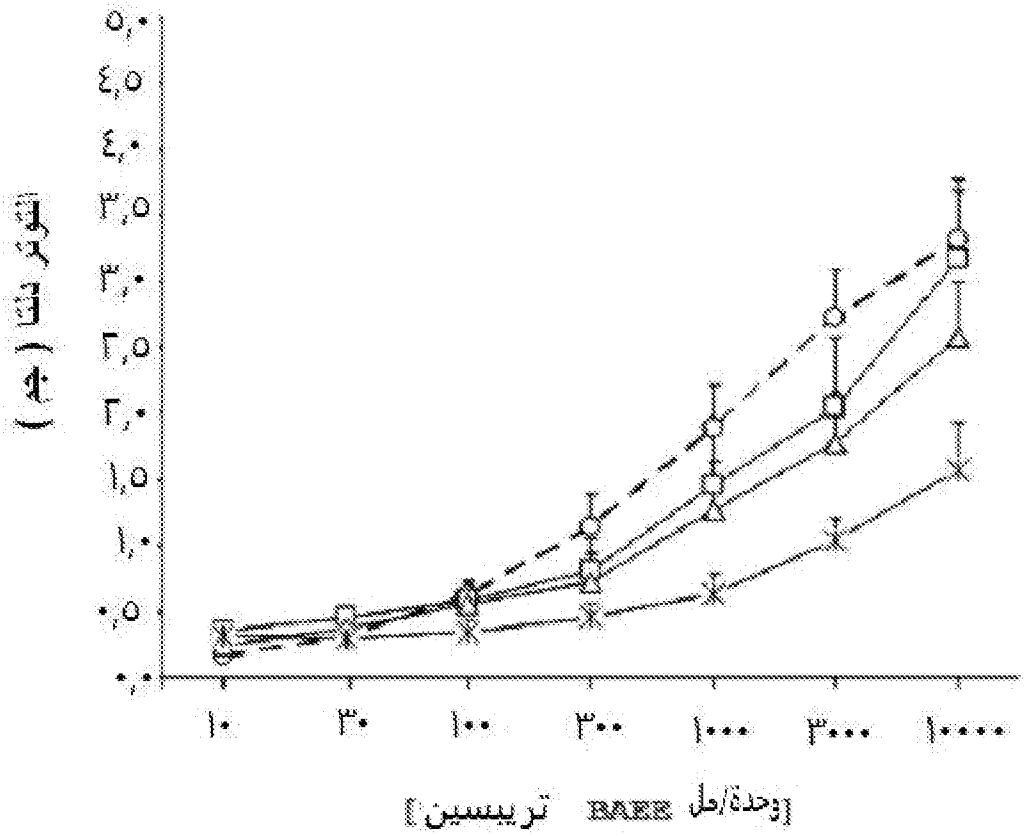
▲ مركب الاختراع (ن=٦) ١٠ ميكرومول

● مركب الاختراع (ن=٦) ٣٠ ميكرومول

شكل ٢


التوتر ثنائي (جم)
٥,٠
٤,٥
٤,٠
٣,٥
٣,٠
٢,٥
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
٠,٠
١٠
٣٠
١٠٠
٣٠٠
١٠٠٠
٣٠٠٠
[وحدة/مل BAEE تريبسين]
○ DMSO (ن=٦)
| المستحضر المرجع ، SCH203099، ٠,٣ ميكرومول (ن=٥)
◇ المستحضر المرجع ، SCH203099، ١ ميكرومول (ن=٦)
△ المستحضر المرجع ، SCH203099، ١٠ ميكرومول (ن=٥)

شكل ٣



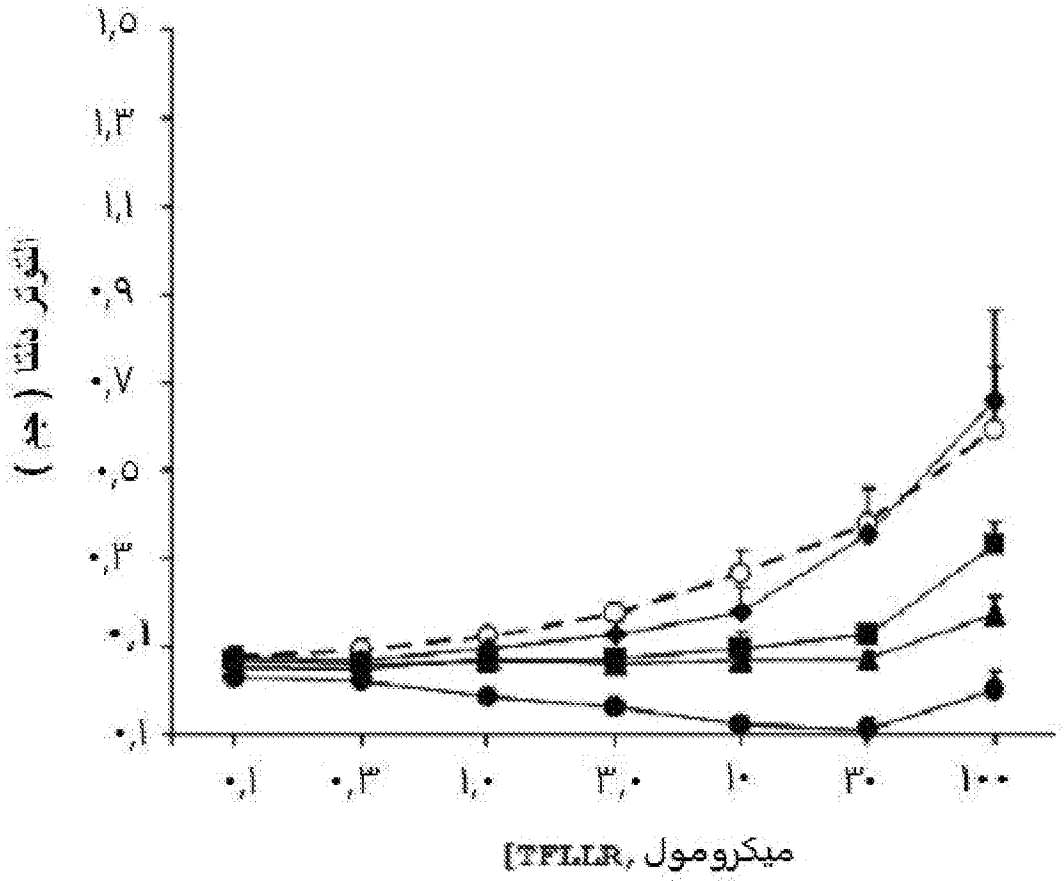
○ DMSO (ن=١٠)

□ المستحضر المرجع ، SCH203099، ٣ ميكرومول (ن=٦)

△ المستحضر المرجع ، SCH203099، ١٠ ميكرومول (ن=٦)

✳ المستحضر المرجع ، SCH203099، ٣٠ ميكرومول (ن=٦)

شكل ٤



○ DMSO (ن=١٢)

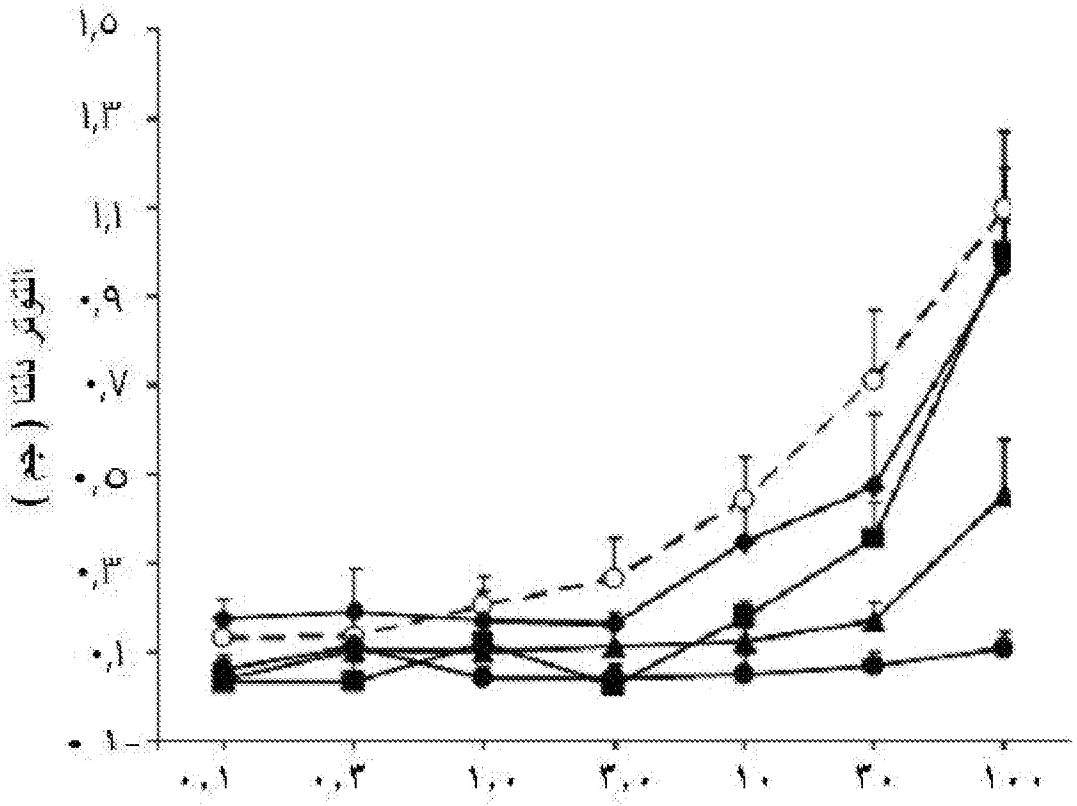
◆ مركب الاختراع ١ ميكرومول، (ن=٥)

■ مركب الاختراع ٣ ميكرومول، (ن=٥)

▲ مركب الاختراع ١٠ ميكرومول، (ن=٥)

● مركب الاختراع ٣٠ ميكرومول، (ن=٣)

شكل ٥



○ DMSO (ن=١٠)

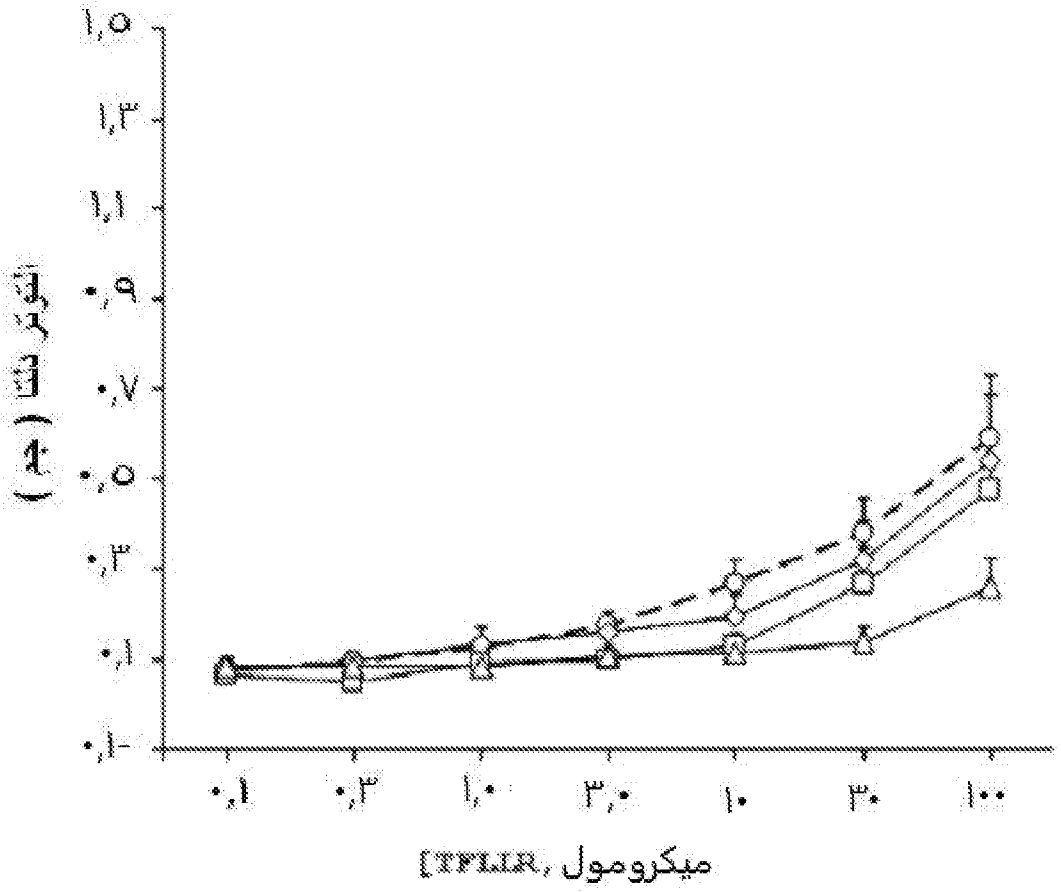
◆ مركب الاختراع ١ ميكرومول (ن=٦)

■ مركب الاختراع ٣ ميكرومول (ن=٦)

▲ مركب الاختراع ١٠ ميكرومول (ن=٦)

● مركب الاختراع ٣٠ ميكرومول (ن=٦)

شكل ٦



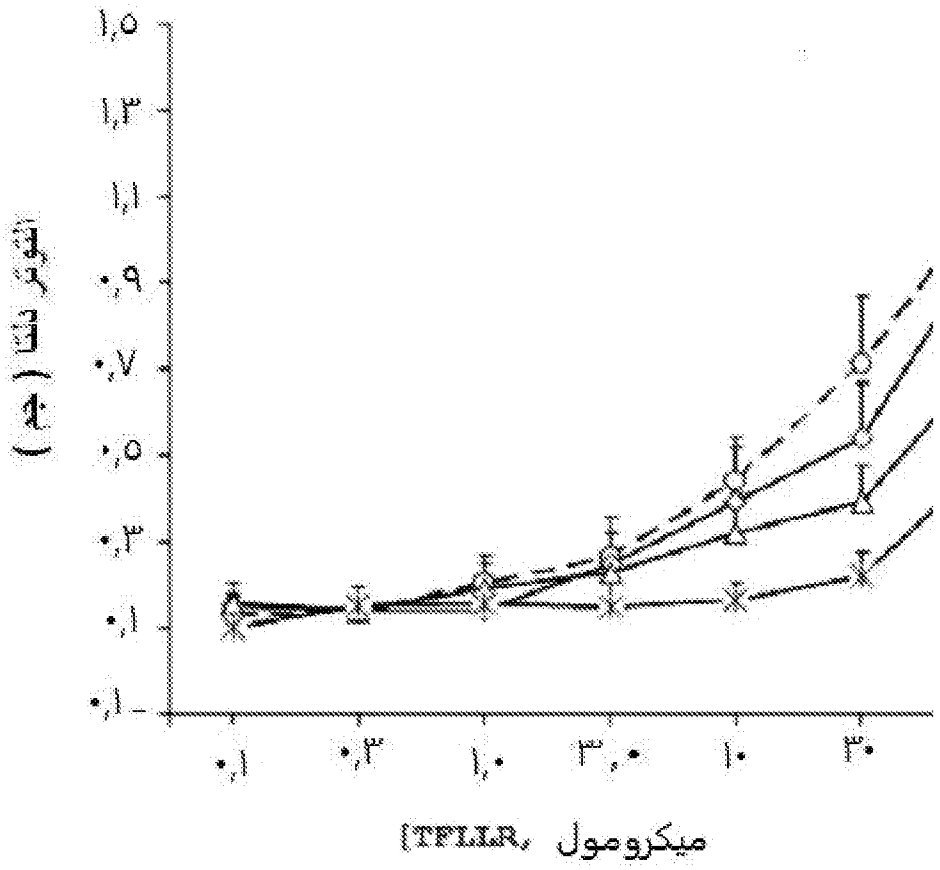
○ DMSO (ن=١٧)

◇ المستحضر المرجع , SCH203099, ١ ميكرومول (ن=٥)

□ المستحضر المرجع , SCH203099, ٣ ميكرومول (ن=٥)

△ المستحضر المرجع , SCH203099, ١٠ ميكرومول (ن=٥)

شكل ٧



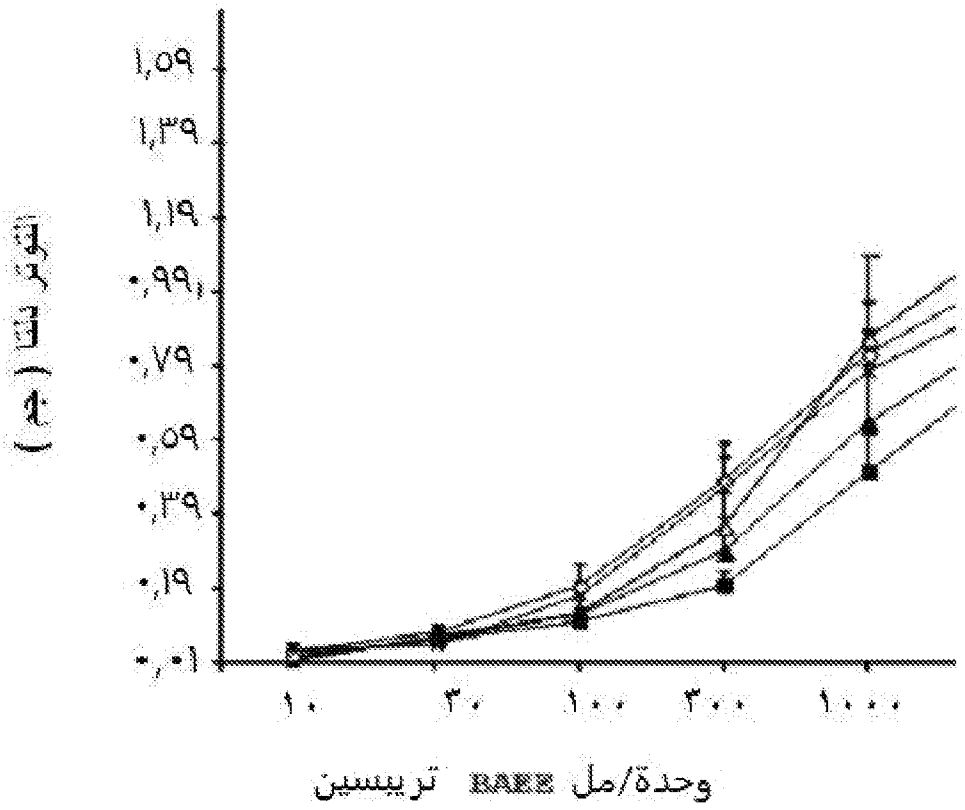
○ DMSO (ن=١٠)

◇ المستحضر المرجع , SCH203099, ٢ ميكرومول (ن=٦)

△ المستحضر المرجع , SCH203099, ١٠ ميكرومول (ن=٦)

✕ المستحضر المرجع , SCH203099, ٣٠ ميكرومول (ن=٦)

شكل ٨



◇ DMSO (ن=٦)

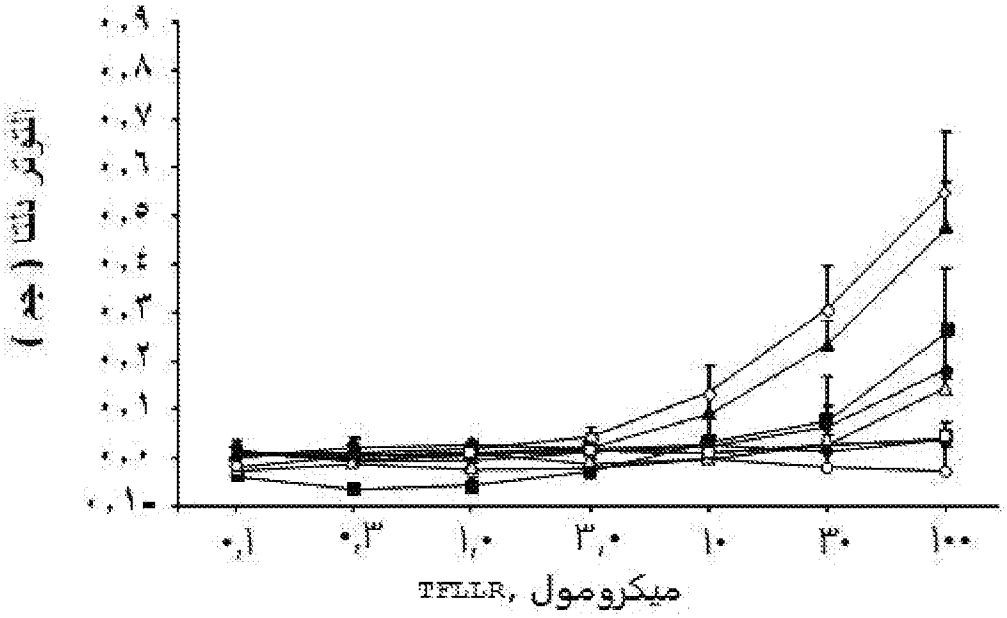
△ فورابكسار ١ ميكرومول (ن=١٦)

■ فورابكسار ٣ ميكرومول (ن=٦)

▲ فورابكسار ١٠ ميكرومول (ن=٦)

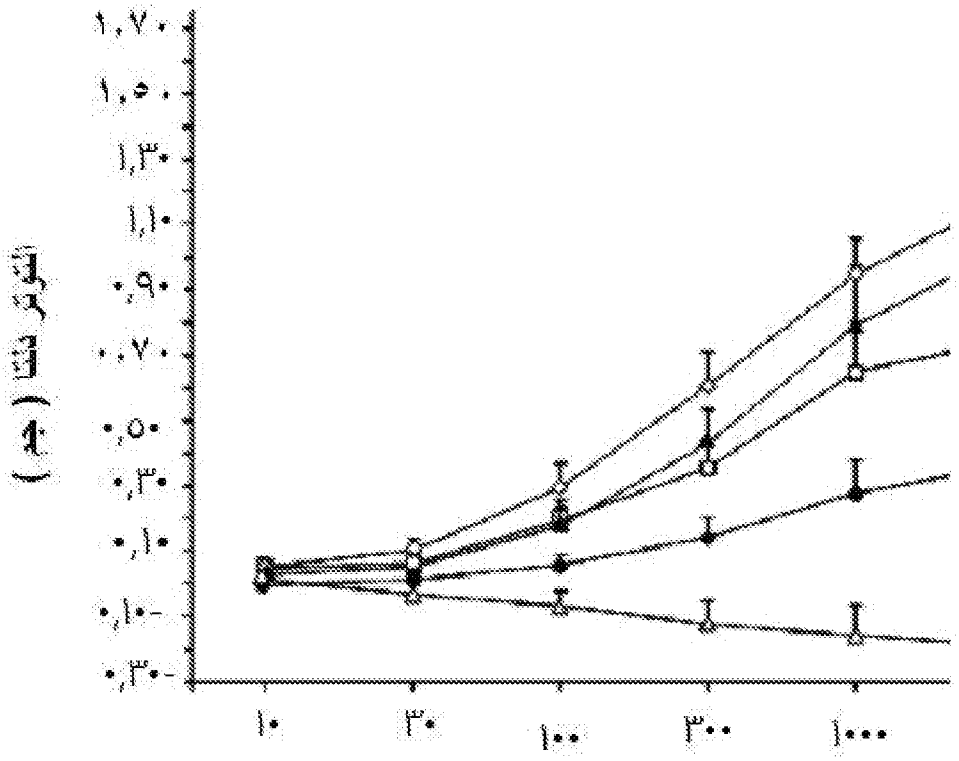
× فورابكسار ٤٠ ميكرومول (ن=٦)

شكل ٩



◇ DMSO ٦-ن
▲ فورابكسار ٠,٠٠١ ميكرومول ن=٦
■ فورابكسار ٠,٠٠٠١ ميكرومول ن=٤
△ فورابكسار ٠,٠٠٠٠١ ميكرومول ن=٥
● فورابكسار ٠,٠٠٠٠٠١ ميكرومول ن=٥
▫ فورابكسار ١ ميكرومول ن=٤
◆ فورابكسار ٤ ميكرومول ن=٤
○ فورابكسار ١٠ ميكرومول ن=٤

شكل ١٠



○ DMSO ن=٥

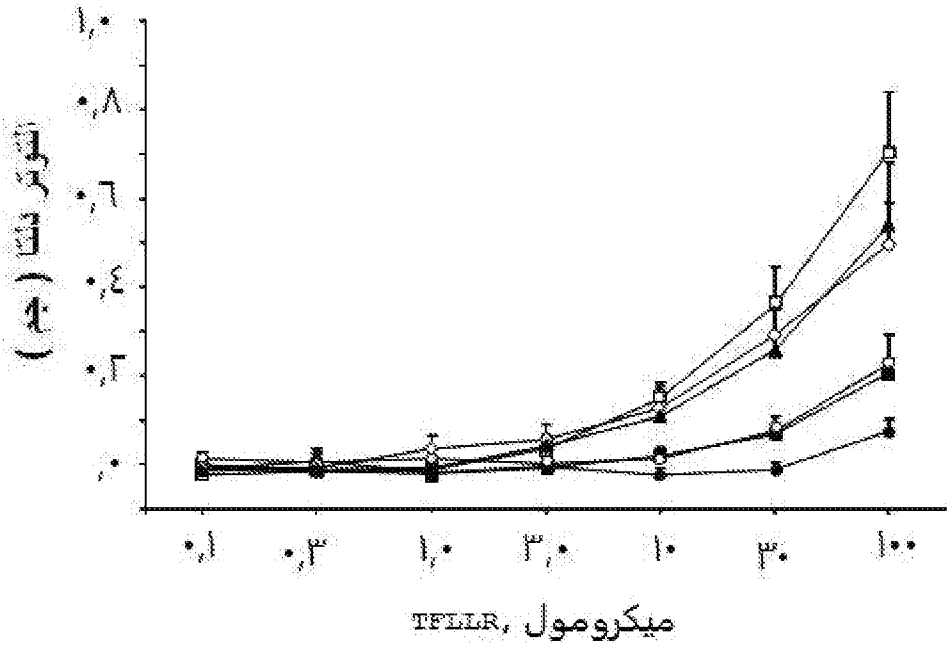
▲ أتوبكسار ١ ميكرومول ن=٥

□ أتوبكسار ٣ ميكرومول ن=٥

● أتوبكسار ١٠ ميكرومول ن=٥

△ اتوبكسار ٣٠ ميكرومول ن=٦

شكل ١١



◇ DMSO ن=٦

▲ اتوبكسار ٤ نانومول ن=٤

□ اتوبكسار ٤ نانومول ن=٤

■ اتوبكسار ١٠ نانومول ن=٥

○ اتوبكسار ١٠٠ نانومول ن=٥

● اتوبكسار ميكرومول ن=٥

شكل ١٢

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA