بسم الله الرحمن الرحيم

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

استيكس فارماسيوتيكالز، انك.

ASTEX PHARMACEUTICALS, INC.

براءة اختراع رقم ٦٤٠٦

بتاريخ ١٤٤٠/٠٧/٢٧هـ الموافق ٢٠١٩/٠٤/٠٣ م

عن الاختراع المسمى/ توليفة من نظائر داي نيوكليوتيد ومكونات علاجية

Dinucleotide analogues combination with therapeutic components

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٦٤٠٦
[45] تاريخ المنح: ١٤٤٠/٠٧/٢٧ هـ
الموافـــق: ٢٠١٩/٠٤/٠٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسـم المخـترع: محمـد عـزاب، بـيترو تافيرنـا، اليسـا كوفري، ساندرا كورال

[73] مالك البراءة: استيكس فارماسيوتيكالز، انك.
عنوانه: ٤١٤٠ دوبلين بلف. سويت ٢٠٠، دوبلين كاليفورنيا ٩٤٥٦٨، امريكا
جنسيته: امريكية

[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٥١٥٣٦٠٩٥٩

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٦/١١/١٥ هـ
الموافق: ٢٠١٥/٠٨/٣٠ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/٠٢/٢٧ م

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2014/019137

[87] رقم النشر الدولي: WO/2014/134355
تاريخ النشر الدولي: 04/09/2014 م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦١/٧٧١,٥٢٥	٢٠١٣/٠٣/٠١ م
US	٦١/٨٨٧,١٦٥	٢٠١٣/١٠/٠٤ م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
A61K 31/675, A61K 31/069, A61P 37/02

[56] المراجع:

US	٢٠٠٥٢٦٦٠١٢	٢٠٠٥/١٢/٠١ م
US	٧٧٠٠٥٦٧	٢٠١٠/٠٤/٢٠ م

-STEVEN J. O. ET AL: "Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)", CANCER, vol. 110, no. 12, 15 December 2007 (2007-12-15), pages 2614-2627, XP055097404, ISSN: 0008-543X, 001: 10.1002/cncr.23086 cited in the application the whole document.
-STEINHAGEN F. ET AL: "TLR-based immune adjuvants", VACCINE, ELSEVIER LTO, GB, vol. 29, no. 17, 14 August 2010 (2010-08-14), pages 3341-3355, XP028380413, ISSN: 0264-410X, 001: 10.1016/J.VACCINE.2010.08.002 [retrieved on 2010-08-07] cited in the application the whole document.
-SANORA C. ET AL: "Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2 deoxycytidine-containing demethylating dinucleotide", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, vol. 62, no. 3, 9 November 2012 (2012-11-09), pages 605-614, XP055131495, ISSN: 0340-7004, 001: 10.1007/s00262-012-1365-7 cited in the application the whole document.
-KOBLISH H. K. ET AL: "Hydroxyamidine Inhibitors of Indoleamine-2,3 dioxygenase Potently Suppress Systemic Tryptophan Catabolism and the Growth of IOO-Expressing Tumors", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vo 1. 9, no. 2, 2 February 2010 (2010-02-02), pages 489-498, XP055131665, ISSN: 1535-7163, 001: 10.1158/1535 7163.MCT-09-0628 the whole document, in particular figure 3 and page 496, column 1.

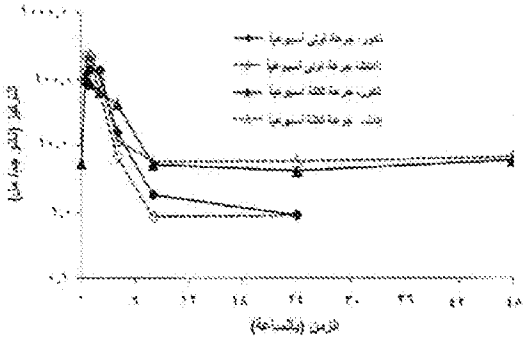
اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر

[54] اسم الاختراع: توليفة من نظائر داي نيوكليوتيد ومكونات علاجية

Dinucleotide analogues combination with therapeutic components

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوليفات مشتقات ديسيتابين decitabine وعوامل فعالة active agents أخرى، بما في ذلك عوامل تنشيط الخلية التائية T-cell activating agents، لقاحات السرطان cancer vaccines ، ومواد مساعدة. تتميز بعض مشتقات ديسيتابين بثبات كيميائي chemical stability وعمر تخزيني فائق، مع نشاط فسيولوجي مشابه. ويتم وصف طرق لعلاج واحد أو أكثر من متلازمات خلل التنسج النخاعي myelodysplastic syndromes، أو أنواع السرطان cancers، أو اضطرابات أمراض الدم haematological disorders أو الأمراض المرتبطة بالتخليق غير الطبيعي للهيموجلوبين haemoglobin باستخدام التوليفات.

عدد عناصر الحماية (٣٠)، عدد الأشكال (٦)



الشكل (١)

توليفة من نظائر داي نيوكليوتيد ومكونات علاجية

Dinucleotide analogues combination with therapeutic components

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يلعب تعديل التخلق المتوالي للجينوم genome ، وبخاصة المعالجة بالميثيل methylation لـ DNA، دوراً رئيسياً في الأورام الخبيثة البشرية عن طريق التأثير على المسارات الخلوية pathways cellular الرئيسية في تهيئة وتقدم السرطان cancer (بما في ذلك التحكم في دورة الخلية cell cycle control ، وتلاشي الخلية apoptosis ، والقدرة على الغزو والتفشي وتكوين الأوعية). يتم توسط المعالجة بالميثيل للحمض النوي Nucleic acid (DNA) عن طريق إنزيم DNA ميثيل ترانسفيراز methyltransferase ، ويؤدي إلى إضافة مجموعة ميثيل methyl إلى السيتوسين cytosine عند حدوث السيتوسين في سياق داي نيوكليوتيد CpG dinucleotide.

تؤدي المعالجة بالميثيل لـ DNA لجزر CpG المرتبطة بمعزز إلى إسكات الجين المناظر corresponding gene، بصفة عامة، ولا تتم المعالجة بالميثيل لجزر CpG المرتبطة بالمعزز في الخلايا غير الخبيثة nonmalignant cells. ولذلك فإن فرط المعالجة بالميثيل لـ DNA الزائغة في خلايا الورم هي مكافئ وظيفي لتثبيط الجينات الكابتة suppressor genes للورم عن طريق التطفير mutation ، ومن ثم تعزز هروب الورم من الإدراك المناعي للعائل عن طريق خفض مختلف مكونات معقد التعرف المناعي للعائل بشكل متحكم فيه في خلايا الورم (بما في ذلك مولدات ضد HLA من الفئة I، ومولدات ضد CTA، والجزيئات الإضافية/ المحفزة المساعدة). ويؤدي ذلك إلى انخفاض في الكفاءة الإكلينيكية لطرق العلاج المناعي لعلاج السرطان.

تحث عوامل المعالجة بالميثيل المفرطة لـ DNA (DHAs) فرط المعالجة بالميثيل لـ DNA شاملة وخاصة بالجين. ويعزز ذلك من إعادة التعبير عن مولدات الضد المرتبطة بالورم ومن ثم يعزز الإدراك المناعي. ومن أمثلة ذلك :

٥- أزاسيتيدين azacytidine ، و٥- أزا- ٢'- ديوكسي سيتيدين (ديسيتابين) 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) وزيبولارين Zebularine : ٥- أزاسيتيدين و٥- أزا- ٢'- ديوكسي سيتيدين 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine وقد أقرتها منظمة الأغذية والعقاقير الأمريكية لعلاج مرضى متلازمات خلل التنسج النخاعي، ويتم حالياً تطوير ديسيتابين كدواء لعلاج اللوكيميا النخاعية المزمنة chronic myelogenous leukemia (CML)، ومتلازمة خلل التنسج النخاعي myelodysplastic syndrome (MDS)، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا non-small cell lung cancer (NSCLC)، وأنيميا الخلايا المنجلية ، واللوكيميا النخاعية المنشأ acute myelogenous leukemia (AML).

الإدراج كمرجع

جميع المنشورات، وبراءات الاختراع، وطلبات براءات الاختراع المذكورة في الوصف الحالي تندرج كمرجع كما لو أنه قد تمت الإشارة إلى كل منشور، أو براءة اختراع، أو طلب براءة اختراع تحديداً وكلاً على حده على إدراجه كمرجع.

<u>الوصف العام للاختراع</u>

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي توليفة تشتمل على مركب له الصيغة I أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً :

(مجموعة ٥-أزاسيتوسين azacytosine)-L-(مجموعة جوانين guanine) (I)

حيث L عبارة عن رابط يحتوي على الفسفور phosphorous حيث عدد ذرات الفسفور number of phosphorus atoms في L عبارة عن ١؛

وواحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة يتم اختيارها من:

(أ) عامل تنشيط خلية التائية T-cell activating agent ؛

(ب) لقاح سرطان cancer vaccine ؛ و

(ج) مادة مساعدة.

على نحو بديل، يوفر الاختراع الحالي توليفة تشتمل على مركب له الصيغة I أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً:

(مجموعة ٥-أزاسيتوسين)-L- (مجموعة جوانين) (I)

حيث L عبارة عن رابط يحتوي على الفسفور حيث عدد ذرات الفسفور في L عبارة عن ١؛

5 وواحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة التي يتم اختيارها من:

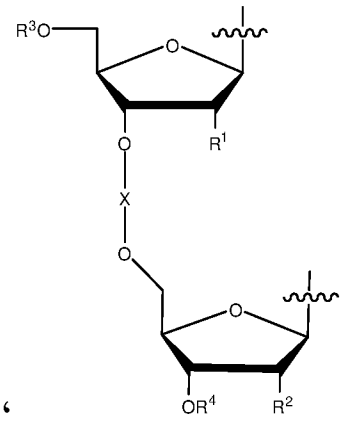
(أ) عامل تنشيط خلية التائية؛

(ب) لقاح سرطان؛

(ج) مثبط IDO؛ و

(د) مادة مساعدة.

10 في بعض التجسيدات، في مركب الصيغة I، L تكون له الصيغة (II):



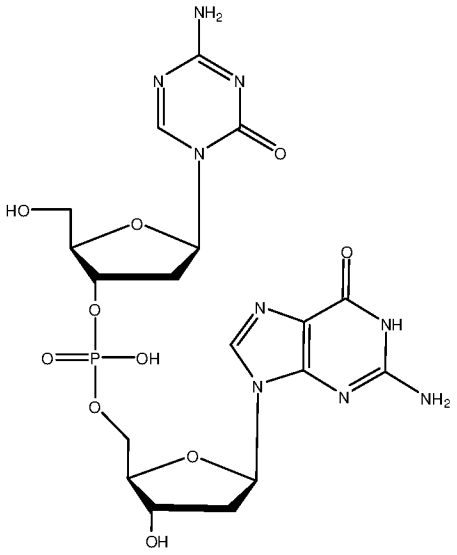
(II) ،

حيث، R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H، OH، مجموعة ألكوكسي alkoxy، مجموعة ألكوكسي ألكوكسي alkoxyalkoxy، مجموعة أسيلوكسي acyloxy، مجموعة كربونات carbonate ، مجموعة كربامات carbamate ، أو هالوجين halogen ؛ R3 عبارة عن H، 15 أو R3 مع ذرة الأكسجين oxygen atom التي ترتبط بها R3 تشكل إيثر ether ، إستر ester ، كربونات carbonate ، أو كربامات carbamate ؛ R4 عبارة عن H، أو R4 مع ذرة الأكسجين oxygen atom التي ترتبط بها R4 تشكل إيثر ether ، إستر ester ، كربونات

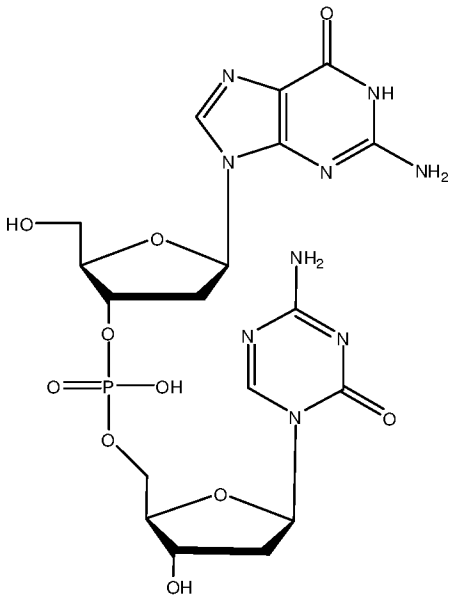
carbonate ، أو كربامات carbamate ؛ و X مع ذرات الأكسجين oxygen atoms التي ترتبط بها X تشكل فوسفو داي إستر phosphodiester ، فوسفوروثيوات داي إستر phosphorothioate diester ، بورانو فوسفات داي إستر boranophosphate diester ، أو ميثيل فوسفونات داي إستر methylphosphonate diester .

في بعض التجسيدات، R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H، OH، OMe، OEt، OCH2CH2OMe، OBn، أو F، و تشكل X مع ذرات الأكسجين التي ترتبط بها X فسفو داي إستر phosphodiester. في بعض التجسيدات، R1 و R2 عبارة عن H.

في بعض التجسيدات، يكون مركب الصيغة I أي من (1-44) -I. في بعض التجسيدات، يكون مركب الصيغة I عبارة عن:

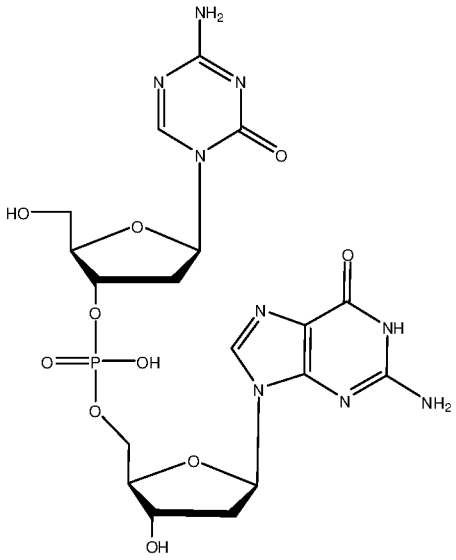


I-1: أو



I-2:.

في بعض التجسيدات، مركب الصيغة I تكون له الصيغة:



I-1

أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً. في بعض التجسيدات، يكون الملح عبارة عن ملح صوديوم sodium.

قد يكون المركب أو أحد أملاحه في صورة صيغة، على سبيل المثال مذابة في مذيب لامائي إلى حد كبير حيث تشتمل على حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪ بروبيلين جلايكول propylene glycol ؛ حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪ جليسرين glycerin ؛ ومن صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪ إيثانول ethanol. في تلك التجسيدات، قد يشتمل المذيب المذكور على حوالي ٦٥٪ إلى حوالي ٧٠٪ بروبيلين جلايكول ؛ حوالي ٢٥٪ إلى حوالي ٣٠٪ جليسرين ، ومن صفر٪ إلى حوالي ١٠٪ إيثانول ethanol ، على سبيل المثال: (أ) ٦٥٪ إلى ٧٠٪ بروبيلين جلايكول و ٢٥٪ إلى ٣٠٪ جليسرين ، حيث أي توازن إيثانول ؛ (ب) حوالي ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٥٪ جليسرين؛ وحوالي ١٠٪ إيثانول؛ (ج) ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٥٪ جليسرين؛ و ١٠٪ إيثانول؛ (د) حوالي ٧٠٪ بروبيلين جلايكول وحوالي ٣٠٪ جليسرين، مع غياب الإيثانول؛ (هـ) ٤٥٪ إلى ٨٥٪ بروبيلين جلايكول؛ ٥٪ إلى ٤٥٪ جليسرين؛ ومن صفر٪ إلى ٣٠٪ إيثانول؛ (و) ٦٥٪ إلى ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٥٪ إلى ٣٠٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ١٠٪ إيثانول. كما قد تشتمل الصيغة كذلك على ثنائي ميثيل السلفوكسيد Dimethyl sulfoxide (DMSO)، اختيارياً بنسبة DMSO: المركب قدرها ٢: ١؛ ١: ١؛ ٠. ٥: ١؛ ٠. ٣: ١ أو ٠. ٢-٠. ٣: ١. قد تكون التوليفة مناسبة للإعطاءعن طريق الحقن تحت الجلد subcutaneous injection.

عندما يوجد كجزء من صيغة، فإن المركب قد يوجد بتركيز يتراوح من حوالي ٨٠ مجم/ ملليلتر إلى حوالي ١١٠ مجم/ ملليلتر، اختيارياً حوالي ١٠٠ مجم/ ملليلتر.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طاقم تشتمل على:

(أ) وعاء أول يحتوي على المركب أو أحد أملاحه كما تم وصفه في الوثيقة الحالية؛

(ب) وعاء ثان يحتوي على مذيب لامائي إلى حد كبيركما تم وصفه في الوثيقة الحالية؛ و

(ج) واحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة كما تم وصفه في الوثيقة الحالية.

قد يوجد المركب في الطاقم في صورة مسحوق لامائي إلى حد كبير، حيث يكون على سبيل المثال مجفداً. في بعض التجسيدات، قد يحتوي الوعاء الأول على حوالي ٨٠ مجم إلى حوالي ١١٠ مجم من المركب المذكور، على سبيل المثال حوالي ١٠٠ مجم من المركب المذكور، و قد يشتمل كذلك على تعليمات للإعطاءعن طريق الحقن تحت الجلد.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير تركيبة صيدلانية، حيث تشتمل العملية على إذابة مركب أو أحد أملاحه كما تم تعريفه أعلاه في مذيب لامائي إلى حد كبيرأيضاً كما سبق تعريفه، ثم دمج المركب المذاب مع واحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة أيضاً كما سبق تعريفه. في بعض التجسيدات، تشتمل العملية كذلك على الخطوات الأولية التالية:

(أ) إذابة المركب المذكور في DMSO لإنتاج محلول من المركب المذكور في DMSO؛ و

(ب) تجفيد المحلول المذكور في الخطوة (أ) لتوفير المركب المذكور في صورة مسحوق لامائي إلى حد كبير.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي عملية لإنتاج تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب أو أحد أملاحه كما تم تعريفه أعلاه في صورة مسحوق لامائي إلى حد كبير، حيث تشتمل العملية على إذابة المركب المذكور في DMSO لإنتاج محلول في DMSO، وتجفيد المحلول المذكور لتوفير المركب المذكور في صورة مسحوق لامائي إلى حد كبير ثم دمج المسحوق مع واحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة. في بعض التجسيدات، يشتمل المسحوق اللامائي إلى

حد كبير المذكور على DMSO متبقي، على سبيل المثال: (أ) يوجد بكمية ≥٢٠٠٠، أو من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٢٠٠٠ مجم/ جم من المركب المذكور؛ أو (ب) يوجد بكمية ≥١٠٠٠، أو حوالي ٠,١ إلى حوالي ١٠٠٠ مجم/ جم؛ ≥٦٠٠، أو حوالي ٠,١ إلى حوالي ٦٠٠مجم/ جم؛ ≥٥٠٠، أو حوالي ٠,١ إلى حوالي ٥٠٠ مجم/ جم؛ ≥٤٠٠، أو حوالي ٠,١ إلى حوالي ٤٠٠ مجم/ جم؛ ≥٣٠٠، أو من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٣٠٠ مجم/ جم؛ أو من حوالي ٢٠٠ – حوالي ٣٠٠مجم/ جم من المركب المذكور؛ أو (ج) يوجد بكمية ٢٠٠-٣٠٠ مجم/ جم من المركب المذكور.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي مسحوقاً لامائي إلى حد كبير حيث يتكون بشكل أساسي من مركب أو أحد أملاحه كما تم تعريفه أعلاه و DMSO، حيث يوجد DMSO بكمية ≥٢٠٠، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٢٠٠٪ وزن/ وزن، بالاشتراك مع واحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة كما تم سبق تعريفها. في تلك التجسيدات، يوجد DMSO بكمية ≥١٠٠٪، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ١٠٠٪، ≥٦٠٪، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٦٠٪، ≥٥٠٪، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٥٠٪، ≥٤٠٪، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٤٠٪، أو ≥٣٠٪، أو حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٣٠٪ وزن/ وزن DMSO/ المركب، على سبيل المثال بكمية تتراوح من حوالي ٢٠ – حوالي ٣٠٪ وزن/ وزن DMSO/ المركب.

كما يتم توفير تركيبة صيدلانية يمكن الحصول عليها عن طريق، أو يتم الحصول عليها، عمليات الاختراع.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على عامل تنشيط خلية التائية.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على لقاح سرطان.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على مادة مساعدة.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على عامل تنشيط خلية التائية و لقاح سرطان.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على عامل تنشيط خلية تائية، على سبيل المثال يتم اختياره من مواد مساعدة أو أجسام مضادة لـ: ICOS، GITR، MHC، CD80، CD86، Galectin 9 و LAG-3.

في تجسيدات أخرى، يكون عامل تنشيط الخلية التائية عبارة عن جسم مضاد، على سبيل المثال يتم اختيارها من: (أ) مساعد CD137؛ (ب) مساعد CD40؛ (ج) مساعد OX40؛ (د) PD-1 mAb؛ (هـ) PD-L1 mAb؛ (و) PD-L2 mAb؛ (ز) CTLA-4 mAb؛ و (ح) توليفات من (أ)- (ز).

في بعض التجسيدات، يكون المكون العلاجي المساعد هو تريميليموماب Tremelimumab أو إبيليموماب Ipilimumab.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على لقاح سرطان CTA، يعتمد على سبيل المثال على مولد ضد CTA يتم اختياره من: NY-ESO-1، LAGE-1، MAGE-A1، A2-، A3-، A4-، A6-، A10-، A12-، CT7، CT10، GAGE1-6، GAGE 1-2، BAGE، SSX1-5، SSX 2، HAGE، PRAME، RAGE-1، XAGE-1، MUC2، MUC5B، B7.1/2، CD28، B7-H1، HLA، CD40L و HMW-MAA، يعتمد على سبيل المثال على MAGE-A3 (على سبيل المثال recMAGE-A3)، NY-ESO-1 و PRAME.

في بعض التجسيدات، يشتمل المكون العلاجي المساعد على مثبط IDO، على سبيل المثال يتم اختياره من INCB24360، ١ - ميثيل تريبتوفان methyl tryptophan و NLG919.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة علاج مناعي أو لعلاج مرض يتم اختياره من:

(أ) متلازمة خلل تنسج نخاعي myelodysplastic syndrome (MDS)؛

(ب) السرطان cancer ؛

(ج) اضطراب دموي haematological disorder ؛ أو

(د) مرض مرتبط بالتخليق غير الطبيعي للهيموجلوبين haemoglobin،

تشتمل الطريقة على إعطاء التوليفة، أو الطاقم، أو العملية، أو المسحوق أو التركيبة الخاصة بالاختراع إلى خاضع للعلاج بحاجة إليها. في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء المركب أو أحد أملاحه كما تم تعريفه أعلاه قبل، أو بالتزامن مع، أو بعد إعطاءالواحد أو أكثر من مركب (مركبات) علاجية مساعدة. في بعض التجسيدات، يتم إعطاء مركب الصيغة I أو أحد أملاحه (كعلاج أولي)، يليه إعطاءالمركب (المركبات) العلاجية المساعدة.

يمكن اختيار MDS من MDS منخفضة، ومتوسطة، وعالية الخطورة وأورام نخاعية تكاثرية myloproliferative neoplasms.

قد يكون الاضطراب الدموي هو اللوكيميا leukemia ، على سبيل المثال، التي يتم اختيارها من: اللوكيميا النخاعية الحادة acute myeloid leukemia (AML)، لوكيميا سليفة نخاعية حادة acute promyelocyte leukemia ، لوكيميا أرومة ليمفاوية حادة acute lymphoblastic leukemia ، و لوكيميا نخاعية مزمنة chronic myelogenous leukemia. في بعض التجسيدات، يمكن اختيار AML من AML لكبار السن، انتكاسة أولى لـ AML وانتكاسة ثانية لـ AML.

يمكن اختيار من السرطان من سرطان الثدي breast cancer ، وسرطان الجلد skin cancer ، وسرطان العظام bone cancer ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان الكبد liver cancer ، سرطان الرئة lung cancer ، سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا non-small cell lung cancer ، سرطانة الرئة الغدية ذات الخلايا الحرشفية غير الصغيرة squamous non-small cell lung adenocarcinoma ، وسرطان المخ brain cancer ، وسرطان الحنجرة cancer of the larynx والمرارة gall bladder ، والبنكرياس pancreas ، المستقيم rectum ، الغدة الدرقية parathyroid ، الغدة الدرقية thyroid ، والغدة الكظرية adrenal ، والأنسجة العصبية neural tissue ، والرأس والرقبة head and neck ، والقولون colon ، والمعدة stomach ، والشعب الهوائية bronchi ، وسرطان الكلى idney cancer ، وسرطان الخلايا القاعدية basal cell carcinoma ، وسرطان الخلايا الحرشفية squamous cell

carcinoma من النوع المتقرح bot ulcerating والحليمي papillary، سرطان الجلد النقيلي metastatic skin carcinoma ، ساركومة العظام osteo sarcoma ، ساركوما يوينغ Ewing's sarcoma ، ساركوما الخلايا الشبكية veticulum cell sarcoma ، الأورام النخاعية myeloma ، ورم الخلايا العملاقة giant cell tumour ، ورم الرئة صغير الخلايا small-cell lung tumour ، الحصوات المرارية gallstones ، ورم خلايا جزيرة islet cell tumour ، ورم مخ أولي primary brain tumour ، والأورام المزمنة و الحادة للخلايا الليمفاوية و المحببات acute and chronic lymphocytic and granulocytic tumours ، ورم خلايا الشعر hairy-cell tumour ، الأورام الحميدة adenoma ، فرط التنسج hyperplasia ، سرطان النخاع medullary carcinoma ، ورم القواتم pheochromocytoma ، العصبونات المخاطية mucosal neuronms ، أورام عصبية عقدة معوية intestinal ganglioneuromas ، ورم عصب القرنية مفرط التنسج hyperplastic corneal nerve tumour ، ورم مرفاني الشكل خلقي marfanoid habitus tumour ، ورم Wilm، وورم منوي seminoma ، ورم المبيض ovarian tumour ، وسرطان المبيض المقاوم للبلاتين platinum resistant ovarian cancer ، ورم أم عضلي أملس leiomyomater tumour ، خلل تنسج عنق الرحم cervical dysplasia، وسرطان موضعي situ carcinoma ، الأورام العصبية neuroblastoma ، الأورام الشبكية retinoblastoma ، ساركوما الأنسجة الرخوة soft tissue sarcoma ، سرطاوي خبيث malignant carcinoid ، آفة جلدية موضعية topical skin lesion ، فطار فطراني mycosis fungoide ، السركومة العضلية المخططة rhabdomyosarcoma ، ساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma ، السركومة العظمية osteogenic sarcoma ، فرط كالسيوم الدم الخبيث، malignant hypercalcemia ورم الخلايا الكلوية renal cell tumour ، كثرة الحمر الحقيقية polycythemia vera ، سرطانة غدية adenocarcinoma ، ورم أرومي دبقي متعدد الأشكال glioblastoma multiforma ، اللوكيميا leukemias ، الأورام الليمفاوية lymphomas ، الأورام الميلانينية melanoma ، سرطانة بشرانية epidermoid carcinomas ، سرطان الكبد hepatocellular carcinoma، والأورام الصلبة solid tumours.

في بعض التجسيدات، يتم اختيارالسرطان من سرطان البنكرياس، أو المبيض، أو الورم الميلانيني، أو سرطان الرئة.

في بعض التجسيدات، يتم اختيار المرض المرتبط بالتخليق غير الطبيعي للهيموجلوبين من أنيميا الخلية المنجلية sickle cell anaemia و ثَلاسيمِيَّة بيتا ß-thalassemia.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي التوليفة، أو الطاقم، أو العملية، أو المسحوق أوالتركيبة كما تم تحديده في عناصر الحماية الملحقة بالوثيقة الحالية أو كما تم وصفه في الوثيقة الحالية لاستخدامها في العلاج أو الوقاية، على سبيل المثال لاستخدامها في العلاج المناعي أو لعلاج مرض كما تم تحديده في عناصر الحماية الملحقة بالوثيقة الحالية والموصوفة أعلاه أو في الوثيقة الحالية.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي استخدام التوليفة، أو الطاقم، أو العملية، أو المسحوق أوالتركيبة كما تم تحديده في عناصر الحماية الملحقة بالوثيقة الحالية أو كما تم وصفه في الوثيقة الحالية لتصنيع دواء لاستخدامه في العلاج المناعي أو في طريقة لعلاج مرض كما في عناصر الحماية الملحقة بالوثيقة الحالية والموصوفة أعلاه أو في الوثيقة الحالية.

يمكن إعطاء التوليفة، أو الطاقم، أو العملية، أو المسحوق أو التركيبة الخاصة بالاختراع إلى خاضع للعلاج وفقاً لنظام جرعات يتمثل في: (أ) مرة، أو مرتين، أو ثلاث مرات، أو أربع مرات، أو خمس مرات، أو ست مرات أو سبع مرات في الأسبوع؛ أو (ب) كل يوم لمدة ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ أيام؛ أو (ج) كل يوم لمدة تصل إلى ١٠ أيام؛ أو (د) كل يوم لمدة تتراوح بين ٥ و ١٠ أيام؛ أو (هـ) كل يوم لمدة ٥ أيام، على الفور يليه يومين خاليين من الجرعات ثم كل يوم لمدة الخمس أيام التالية. وقد يتم الإعطاء تحت الجلد.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

الشكل ١ يوضح متوسط تركيز البلازما من المركب 1-l في ذكور وإناث قرود الرباح التي تم إعطاءها جرعات أسبوعية تحت الجلد من المركب 1-l في دراسة حركية دوائية.

الشكل ٢ يوضح متوسط تركيز البلازما من ديسيتابين decitabine في ذكور وإناث قرود الرباح التي تم إعطاءها جرعات أسبوعية تحت الجلد من ديسيتابين في دراسة حركية دوائية.

الشكل ٣ يوضح الانخفاض في مستويات المعالجة بالميثيل لـ LINE1 الملاحظة في عينات دم مسحوبة من قرود الرباح في أيام مختلفة (D) بعد الاختبار الأولي.

الشكل ٤ يوضح التغير في إجمالي المواد ذات الصلة من ملح صوديوم لمركب الصيغة I-1 في مختلف تركيبات DMSO و DMSO/ الماء.

الشكل ٥ يوضح التأثير المضاد للورم لـ SGI-110 بالاشتراك مع المضاد الفأري CTLA-4.

الشكل ٦ يوضح التأثير المضاد للورم لدورتين من الإعطاء المتعاقب لـSGI-110 يليه مضاد CTLA-4 mAb 9H10 الفأري.

الوصف التفصيلي:

تعمل توليفات الاختراع الحالي على تنشيط التعبير عن، أو زيادة بقوة وبشكل متحكم فيه للمستويات البنيوية للتعبر عن، مكونات معقد التعرف على الورم في خلايا الورم متنوعة الأنسجة. ويمكن استخدامها لذلك كعوامل منظمة للمناعة لزيادة التوليد المناعي والتعرف المناعي على الخلايا الورمية. ويجب أن يسمح هذا بدوره بتحسن نتائج العلاج فيما يتعلق بمكافحة الورم والارتداد، والتقدم الطويل الخالي من المرض، وتحسن البقاء بشكل عام.

لقد تم وصف الجيل الثاني من DHAs المستمدة من ديسيتابين، مثل عامل فرط المعالجة بالميثيل hypomethylating agent لـ DNA للمركب I-1 (داي نيوكليوتيد dinucleotide لـ ٥- أزا aza - ٢'- ديوكسي سيتيدين deoxycytidine وديوكسي جوانوزين deoxyguanosine) في الطلب الدولي ٠٤١٠٧١/٢٠٠٧ (المدرج في الوثيقة الحالية كمرجع بأكمله).

مركبات الصيغة I لاستخدامها في توليفات الاختراع في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي تركيبات تشتمل على مركب له الصيغة I أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً:

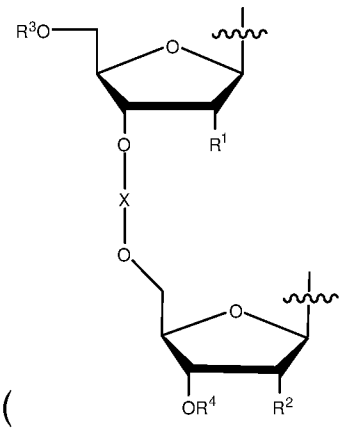
(مجموعة ٥-أزاسيتوسين)-L- (مجموعة جوانين) (I)،

حيث L عبارة عن رابط يحتوي على الفسفور حيث عدد ذرات الفسفور في L عبارة عن ١.

L عبارة عن مجموعة مناسبة لربط مجموعة ٥-أزاسيتوسين مع مجموعة الجوانين. في بعض التجسيدات، يشتمل L على كربوهيدرات carbohydrate. في بعض التجسيدات، يشتمل L على أكثر من واحد من الكربوهيدرات. في بعض التجسيدات، يشتمل L على اثنين من الكربوهيدرات. عندما يشتمل L على أكثر من واحد من الكربوهيدرات، فإن الكربوهيدرات قد تكون متشابهتين أو مختلفتين. قد تكون كربوهيدرات عبارة عن سكريد أحادي monosaccharide في شكل الحلقة المغلقة، مثل صورة بيرانوس أو بيورانوس. قد تكون الكربوهيدرات بها استبدال عند أي موضع أو منزوعة الأكسجين عند أي موضع قد يكون مؤكسج في صورة الكربوهيدرات الطبيعية. في بعض التجسيدات، تكون الكربوهيدرات عبارة عن ريبوز. في بعض التجسيدات، تكون الكربوهيدرات عبارة عن ٢-ديوكسي ريبوز deoxyribose. قد تكون الريبوز أو ٢-ديوكسي ريبوز بها استبدال عند أي موضع.

قد توجد ذرة الفوسفات في L في أي مجموعة وظيفية طبيعية أو تخليقية تحتوي على ذرة فسفور phosphate atom. من الأمثلة غير المقيدة لتلك المجموعات الوظيفية فسفوداي إسترات phosphodiesters ، فسفورو ثيوات داي إسترات phosphorothioate diesters ، بورانو فوسفات داي إسترات boranophosphate diesters ، وميثيل فوسفونات داي إسترات methylphosphonate diesters.

في بعض التجسيدات، يشتمل L على الصيغة II. في بعض التجسيدات، يكون لـ L الصيغة II.



II)، (

حيث، R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H، OH، مجموعة ألكوكسي ، مجموعة ألكوكسي ألكوكسي، مجموعة أسيلوكسي، مجموعة كربونات، مجموعة كربامات، أو هالوجين؛ R3 عبارة عن H، أو تشكل R3 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R3 إيثر، إستر، كربونات، أو كربامات؛ R4 عبارة عن H، أو تشكل R4 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R4 إيثر، إستر، كربونات، أو كربامات؛ و X مع ذرات الأكسجين التي ترتبط بها X تشكل فسفو داي إستر، فسفوروثيوات داي إستر، بورانو فوسفات داي إستر، أو ميثيل فوسفونات داي إستر.

قد ترتبط مجموعة ٥-أزاسيتوسين بأي من طرفي L، و قد ترتبط مجموعة الجوانين بالطرف الثاني من L طالما احتوى المركب على مجموعة ٥-أزاسيتوسين واحدة و مجموعة جوانين واحدة. ومن ثم يمكن تحضير الأيزومرات البنيوية بتبادل موصلية مجموعة ٥-أزاسيتوسين و مجموعة الجوانين.

قد تكون R1 و R2 متشابهتين أو مختلفتين. في بعض التجسيدات، R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H، OH، OMe، OEt، OPh، OCH2CH2OMe، OCH2CH2OEt، OCH2CH2OBn، OBn، OAc، OBz، OCOOMe، OCOOEt، OCOOBn، OCONH2، OCONMe2، OCONEt2، OCONBn2، OCONHMe، OCONHEt، OCONHBn، F، Cl، Br، أو I. في بعض التجسيدات، تكون R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H، OH، OMe، OEt، OCH2CH2OMe، OBn، أو F. في بعض التجسيدات، تكون R1 و R2 هي بشكل مستقل عبارة عن H أو OH. في بعض التجسيدات، R1 و R2 عبارة عن H. في بعض التجسيدات، R1 و R2 عبارة عن OH.

قد تكون R3 و R4 متشابهتين أو مختلفتين.

في بعض التجسيدات، تكون R3 عبارة عن H، أو R3 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R3 تشكل OH، OMe، OEt، OPh، OCH2CH2OMe، OCH2CH2OEt، OCH2CH2OBn، OBn، OAc، OBz، OCOOMe، OCOOEt، OCOOBn، OCONH2، OCONMe2، OCONEt2، OCONBn2، OCONHMe، OCONHEt، أو OCONHBn. في بعض التجسيدات، تكون R3 عبارة عن H، أو R3 مع ذرة الأكسجين التي

ترتبط بها R3 تشكل OH، OMe، OEt، OCH2CH2OMe، أو OBn. في بعض التجسيدات، تكون R3 عبارة عن H.

في بعض التجسيدات، تكون R4 عبارة عن H، أو R4 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R4 تشكل OH، OMe، OEt، OPh، OCH2CH2OMe، OCH2CH2OEt، OCH2CH2OBn، OBn، OAc، OBz، OCOOMe، OCOOEt، OCOOBn، OCONH2، OCONMe2، OCONEt2، OCONBn2، OCONHMe، OCONHEt، أو OCONHBn. في بعض التجسيدات، تكون R4 عبارة عن H، أو R4 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R4 تشكل OH، OMe، OEt، OCH2CH2OMe، أو OBn. في بعض التجسيدات، تكون R4 عبارة عن H.

في بعض التجسيدات، X تكون عبارة عن P(O)OH، P(O)SH، P(→O)BH3-، أو P(O)Me. في بعض التجسيدات، X تكون عبارة عن P(O)OH. في بعض التجسيدات، تشكل X مع ذرات الأكسجين التي ترتبط بها X فسفو داي إستر.

من الأمثلة غير المقيدة للأكيل مجموعات ألكيل مستقيمة، ومتفرعية، وحلقية. تتضمن الأمثلة غير المقيدة لمجموعات ألكيل المستقيمة ميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، بروبيل propyl ، بيوتيل butyl ، بنتيل pentyl ، هكسيل hexyl ، هبتيل heptyl ، أوكتيل octyl ، نونيل nonyl ، وديسيل decyl.

تتضمن مجموعات ألكيل المتفرعة أي مجموعة ألكيل مستقيمة بها استبدال بأي عدد من مجموعات ألكيل alkyl. من الأمثلة غير المقيدة لالمتفرعة مجموعات ألكيل أيزو بروبيل isopropyl ، أيزو بيوتيل isobutyl ، سيك- بيوتيل sec-butyl ، و t- بيوتيل butyl.

تتضمن الأمثلة غير المقيدة لمجموعات ألكيل الحلقية cyclic alkyl مجموعات سيكلو بروبيل cyclopropyl ، سيكول بيوتيل cyclobutyl ، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl ، سيكلو هبتيل cycloheptlyl ، و سيكلو أوكتيل cyclooctyl.

تتضمن مجموعات ألكيل الحلقية أيضاً أنظمة مدمجة، ومجسرة، وحلقات ثنائية حلزونية، وأنظمة عالية الدج والتجسير، وحلقية. قد تكون مجموعة ألكيل الحلقية بها استبدال بأي عدد من مجموعات ألكيل المستقيمة أو المتفرعة.

قد تكون مجموعة هالو- ألكيل halo-alkyl أية مجموعة ألكيل بها استبدال بأي عدد من ذرات هالوجين halogen، على سبيل المثال، الفلور fluorine ، الكلور chlorine ، البروم bromine ، و ذرات اليود iodine atoms.

قد تكون مجموعة ألكيل، على سبيل المثال، ذرة أكسجين oxygen atom بها استبدال بأية مجموعة ألكيل. يشتمل إيثر أو مجموعة إيثر على مجموعة ألكيل. تتضمن الأمثلة غير المقيدة لمجموعات ألكوكسي alkoxy ، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي ethoxy ، بروبوكسي propoxy ، أيزو بروبوكسي isopropoxy ، وأيزو بيوتوكسي isobutoxy.

قد تكون مجموعة ألكوكسي ألكوكسي، على سبيل المثال، مجموعة ألكيل بها استبدال عند أي موضع بأية مجموعة ألكوكسي. تتضمن الأمثلة غير المقيدة لمجموعات ألكوكسي ألكوكسي ميثوكسي إيثوكسي، إيثوكسي إيثوكسي، إيثوكسي إيثوكسي إيثوكسي، المجموعات المأخوذة من أي ترتيب لجليم، والمجموعات المأخوذة من بولي إيثيلين جلايكول polyethylene glycol.

قد تكون مجموعة أريل غير متجانسة الحلقة أو متجانسة الحلقة. قد تكون مجموعة أريل أحادية الحلقة أو متعددة الحلقات. قد تكون مجموعة أريل بها استبدال بأي عدد من مجموعات هيدروكربيل، مجموعات ألكيل، وذرات هالوجين. من الأمثلة غير المقيدة لمجموعات الأريل تتضمن فينيل phenyl ، تولويل toluyl ، نافثيل naphthyl ، بيروليل pyrrolyl ، بيريديل pyridyl ، إيمدازوليل imidazolyl ، ثيو فينيل thiophenyl ، وفيوريل furyl.

قد تكون مجموعة أريل أوكسي aryloxy، على سبيل المثال، ذرة أكسجين بها استبدال بأية مجموعة أريل، مثل فينوكسي phenoxy.

قد تكون مجموعة أرالكيل، على سبيل المثال، أية مجموعة ألكيل بها استبدال بأية مجموعة أريل، مثل البنزيل benzyl .

قد تكون مجموعة أريل ألكوكسي arylalkoxy، على سبيل المثال، ذرة أكسجين بها استبدال بأية مجموعة أرالكيل، مثل بنزيلوكسي benzyloxy.

قد تكون الحلقة غير متجانسة هي أية حلقة تحتوي على ذرة حلقية ليست هي الكربون. قد تكون الحلقة غير المتجانسة بها استبدال بأي عدد من مجموعات ألكيل وذرات هالوجين halogen atoms. من الأمثلة غير المقيدة لالحلقات غير المتجانسة بيرول pyrrole ، بيروليدين pyrrolidine ، بيريدين pyridine ، ببريدين piperidine ، سكسيناميد succinamide ، ماليميد maleimide ، مورفولين morpholine ، إيميدازول imidazole ، ثيوفين thiophene ، فيوران furan ، تتراهيدروفيروان tetrahydrofuran ، بيران pyran ، و تتراهيدروبيران tetrahydropyran.

قد تكون مجموعة أسيل، على سبيل المثال، مجموعة كربونيل carbonyl بها استبدال بهيدروكربيل hydrocarbyl ، ألكيل alkyl ، هيدروكربيلوكسي hydrocarbyloxy ، ألكوكسي alkoxy ، أريل aryl ، أريل أوكسي aryloxy ، أرالكيل aralkyl ، أريل ألكوكسي arylalkoxy ، أو حلقة غير متجانسة heterocycle. من الأمثلة غير المقيدة لأسيل أسيتيل acyl acetyl ، بنزويل benzoyl ، بنزيلوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl ، فينوكسي كربونيل phenoxycarbonyl ، ميثوكسي كربونيل methoxycarbonyl ، وإيثوكسي كربونيل ethoxycarbonyl.

قد تكون مجموعة أسيلوكسي acyloxy عبارة عن ذرة أكسجين بها استبدال بمجوعة أسيل acyl. يشتمل إستر أو مجموعة إستر ester على مجموعة أسيلوكسي acyloxy.

قد تكون مجموعة الكربونات عبارة عن ذرة أكسجين بها استبدال بهيدروكربيلوكسي كربونيل hydrocarbyloxycarbonyl ، ألكوكسي كربونيل alkoxycarbonyl ، أريل أوكسي كربونيل aryloxycarbonyl ، أو أريل ألكوكسي كربونيل arylalkoxycarbonyl.

قد تكون مجموعة الكربامات عبارة عن ذرة أكسجين بها استبدال بمجموعة كرباموبل carbamoyl ، حيث أم ذرة النيتروجين nitrogen atom من مجموعة الكربامويل carbamoyl قد لا يكون بها استبدال، أو تكون أحادية الاستبدال، أو ثنائية الاستبدال بواحد أو أكثر من هيدروكربيل

hydrocarbyl ، ألكيل، أريل، سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، أو أرالكيل. عندما تكون ذرة النيتروجين ثنائية الاستبدال، فإن مجموعتي الاستبدال بذرة النيتروجين قد تشكل حلقة غير متجانسة.

يمكن اختيارياً تغطية أية مجموعة وظيفية لمركب الموصوف في الوثيقة الحالية بمجموعة تغطية. لمعرفة أمثلة مجموعات التغطية، راجع GREENE'S PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 4th Ed. (Wiley 2006) (1980)، و PROTECTING GROUPS, 3d Ed. (Thieme 2005) (1994)، حيث يندرج كل منها في الوثيقة الحالية كمرجع بكامله.

من الأمثلة غير المقيدة لمجموعات التغطية المناسبة لمجموعة الهيدروكسيل hydroxyl مجموعات الألكيل alkyl ، هالوألكيل haloalkyl ، أريل aryl ، أرالكيل aralkyl ، كربونات carbonate ، كربامات carbamate ، و أسيل acyl.

من الأمثلة غير المقيدة لمجموعات التغطية المناسبة لوظائف النيتروجين ألكيل، أريل، أرالكيل، مجوعة أسيل، مجموعة ألكوكسي كربونيل alkoxycarbonyl، مجموعة أريل أوكسي كربونيل aryloxycarbonyl، و أمينو كربونيل aminocarbonyl. قد تشكل مجموعة تغطية مع ذرة النيتروجين التي ترتبط بها، على سبيل المثال، أميد amide ، كربامات carbamate ، يوريثان urethane ، حلقة غير متجانسة heterocycle ، أو أمين amine. قد تشكل مجموعتي التغطية المرتبطتين بنفس ذرة النيتروجين حلقة غير متجانسة nitrogen atom a heterocycle.

يوفر الاختراع الحالي أملاحاً مقبولة صيدلانياً لأي مركب موصوف في الوثيقة الحالية. وتتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال، أملاح إضافة الحمض وأملاح إضافة القاعدة. وقد تكون الأحماض التي تتم إضافتها إلى مركب لتكوين ملح إضافة حمض قد تكون عضوية أو غير عضوية. وقد تكون القاعدة التي تتم إضافتها إلى مركب لتكوين ملح إضافة قاعدة قاعدة عضوية أو قاعدة عضوية. في بعض التجسيدات، يكون الملح المقبول صيدلانياً عبارة عن ملح فلز. في بعض التجسيدات، يكون الملح المقبول صيدلانياً عبارة عن ملح أمونيوم ammonium salt.

قد تنشأ أملاح إضافة الحمض عن إضافة حمض إلى مركب موصوف في الوثيقة الحالية. في بعض التجسيدات، يكون الحمض عضوياً. في بعض التجسيدات، يكون الحمض غير عضوي. من الأمثلة غير المقيدة للأحماض المناسبة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid ، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid ، حمض هيدرويوديك hydroiodic acid ، حمض النتريك nitric acid ، وحمض النيتريك nitrous acid ، حمض الكبريتيك sulfuric acid ، وحمض الكبريتوز sulfurous acid ، وهو حمض الفوسفوريك phosphoric acid ، وحمض النيكوتينيك nicotinic acid ، وحمض أيزو نيكوتينيك isonicotinic acid ، حمض اللاكتيك lactic acid ، وحمض الساليسيليك salicylic acid وحمض ٤-أمينو ساليسيليك aminosalicylic acid ، وحمض الطرطريك tartaric acid ، وحمض الأسكوربيك ascorbic acid ، حمض الجينتيزينيك gentisinic acid ، حمض الجلوكونيك gluconic acid ، وحمض الجلوكارونيك glucaronic acid ، حمض السكريك saccaric acid ، وحمض الفورميك formic acid ، حمض البنزويك benzoic acid ، وحمض الجلوتاميك glutamic acid ، حمض البانتوثنيك pantothenic acid ، وحمض الأسيتيك acetic acid ، حمض البروبيونيك propionic acid ، حمض البيوتيريك butyric acid ، وحمض الفيوماريك fumaric acid ، حمض السكسينيك succinic acid ، وحمض الستريك citric acid ، حمض الأكساليك oxalic acid ، حمض الماليك maleic acid وحمض هيدروكسي ماليك hydroxymaleic acid ، حمض ميثيل ماليك methylmaleic acid ، حمض الجليكوليك glycolic acid ، وحمض الماليك malic acid ، وحمض السيناميك cinnamic acid ، وحمض المندليك mandelic acid ،

حمض ٢-فينوكسي بنزويك phenoxybenzoic acid ، وحمض ٢ أسيتوكسي بنزويك acetoxybenzoic acid ، وحمض إمبونيك embonic acid ، حمض فينيل أسيتيك phenylacetic acid ، حمض N- سيكلو هكسيل سلفاميك cyclohexylsulfamic acid ، حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid ، وحمض إيثان سلفونيك ethanesulfonic acid ، حمض بنزين سلفونيك benzenesulfonic acid ، حمض p - تولوين سلفونيك toluenesulfonic acid ، وحمض ٢- هيدروكسي إيثان سلفونيك hydroxyethanesulfonic acid ، حمض الإيثان ethane -١، ٢-داي سلفونك disulfonic acid ، حمض ٤ -ميثيل

بنزين سلفونيك methylbenzenesulfonic acid ، حمض نفثالين naphthalene -٢- السلفونيك sulfonic acid ، حمض نفثالين naphthalene -١، ٥-دأي سلفونيك disulfonic acid ، حمض ٢- فوسفوجليسريك phosphoglyceric acid ، وحمض ٣- فوسفوجليسريك phosphoglyceric acid ، حمض جلوكوز glucose -٦-فوسفوريك phosphoric، و حمض أمينو amino.

من الأمثلة غير المقيدة المناسبة لأملاح إضافة الحمض ملح الهيدروكلوريد hydrochloride، الملح هيدروبروميد hydrobromide، ملح هيدرويوديد hydroiodide، ملح النترات nitrate، والملح النتريت nitrite، ملح كبريتات sulfate ، ملح الكبريتيت sulfite ، ملح الفوسفات phosphate، ملح فوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate، ملح فوسفات ثاني الهيدروجين dihydrogen phosphate، ملح الكربونات carbonate، وملح البيكربونات bicarbonate، من الملح نيكوتينات nicotinate، ملح أيزو نيكوتينات isonicotinate، ملح اللاكتات lactate، ملح الساليسيلات salicylate، وملح ٤-أمينو ساليسيلات aminosalicylate، ملح الطرطرات tartrate، ملح الأسكوربات ascorbate، ملح جينتيزينات gentisinate، ملح جلوكونات gluconate، ملح جلوكارونات glucaronate، ملح سكارات saccarate، ملح الفورمات formate، ملح البنزوات benzoate، ملح الجوتامات glutamate، ملح بانتوثينات pantothenate، ملح الأسيتات acetate، ملح البروبيونات propionate، ملح البيورات butyrate، ملح فيومارات fumarate، ملح السكسينات succinate، ملح السيترات citrate، ملح أكسالات oxalate، ملح ماليات maleate، ملح هيدروكسي ماليات hydroxymaleate، وملح ميثيل ماليات methylmaleate، ملح جليكولات glycolate، ملح مالات malate، ملح سينامات cinnamate، ملح منديلات mandelate، ملح ٢ -فينوكسي بنزوات phenoxybenzoate ، ملح ٢- أسيتوكسي بنزوات acetoxybenzoate ، ملح إمبونات embonate، وملح فينيل أسيتات phenylacetate، وملح N- سيكلو هكسيل سلفامات cyclohexylsulfamate، ملح ميثان سلفونات methanesulfonate، ملح إيثان سلفونات ethanesulfonate، ملح بنزين سفلونات benzenesulfonate، وملح p – تولين سلفونات toluenesulfonate، ملح ٢-

هيدروكسي إيثان سلفونات hydroxyethanesulfonate، ملح الإيثان ethane -١، ٢- داي سلفونات disulfonate، وملح ٤- ميثيل بنزين سيلفونات methylbenzenesulfonate، وملح نفثالين naphthalene -٢ -سلفونات sulfonate، وملح نفثالين naphthalene ١، ٥- داي سلفونات disulfonate، وملح ٢-فسفوجليسرات phosphoglycerate، ملح ٣- فسفوجليسرات phosphoglycerate، ملح الجلوكوز glucose ٦ فوسفات phosphate، و ملح حمض أمينو amino acid.

قد تنشأ الأملاح الفلزية عن إضافة قاعدة عضوية لمركب موصوف في الوثيقة الحالية. تتكون القاعدة غير العضوية من كاتيون المعادن يقترن بأيون مضاد قاعدي، على سبيل المثال، هيدروكسيد hydroxide ، كربونات carbonate ، بيكربونات bicarbonate ، أو الفوسفات phosphate. قد يكون الفلز عبارة عن فلزات قلوية alkali metal ، الأقلاء الأرضية alkaline earth metal ، والمعادن التي تمر بمرحلة انتقالية transition metal ، أو معادن المجموعة الرئيسية. من الأمثلة غير المقيدة المناسبة لمعادن الليثيوم lithium والصوديوم sodium والبوتاسيوم potassium والسيزيوم caesium ، السيريوم cerium ، المغنيسيوم magnesium ، المنغنيز manganese ، الحديد iron ، الكالسيوم calcium ، والسترونتيوم strontium والكوبالت cobalt والتيتانيوم titanium والألومنيوم aluminium والنحاس copper والكادميوم cadmium ، والزنك zinc.

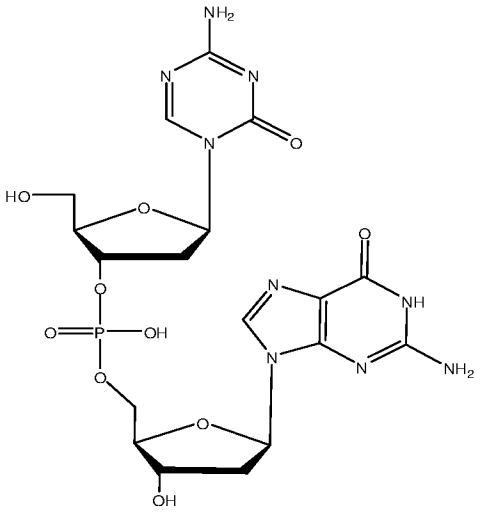
تتضمن الأمثلة غير المقيدة المناسبة للأملاح الفلزية ملح الليثيوم، وملح الصوديوم، ملح البوتاسيوم والملح السيزيوم، ملح السيريوم، ملح المغنيسيوم، الملح المنغنيز ، ملح الحديد، ملح الكالسيوم والملح السترونتيوم، ملح الكوبالت، والملح التيتانيوم والألومنيوم، ملح النحاس، وملح الكادميوم، وملح الزنك.

قد تنشأ أملاح الأمونيوم عن إضافة الأمونيا أو أمين عضوية لمركب موصوف في الوثيقة الحالية. من الأمثلة غير المقيدة المناسبة للأمينات العضوية تراي إيثيل أمين triethyl amine ، دي أيزو بروبيل أمين diisopropyl amine ، إيثانول أمين ethanol amine ، دي إيثانول أمين diethanol amine ، تراي إيثانول أمين triethanol amine ، مورفولين morpholine ، N- ميثيل مورفولين methylmorpholine ، بيريدين piperidine ، N- ميثيل بيريدين

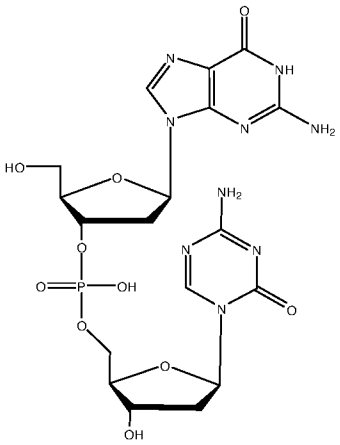
methylpiperidine ، N-إيثيل ببريدين ethylpiperidine ، دي بنزيل أمين dibenzyl amine ، بيبيرازين piperazine ، بيريدين pyridine ، بيرازول pyrrazole ، ببرازول pipyrrazole ، إيميدازول imidazole ، بيرازين pyrazine ، ببرازين pipyrazine ، إيثيلين داي أمين ethylenediamine ، N، N ' دي بنزيل إيثيلين داي أمين dibenzylethylene diamine ، البروكين procaine ، كلوروبروكائين chloroprocaine ، الكولين choline ، داي سيكلو هكسيل أمين dicyclohexyl amine ، و N- ميثيل جلوكامين methylglucamine.

من الأمثلة غير المقيدة المناسبة لأملاح الأمونيوم ملح تراي إيثيل أمين triethyl amine salt ، وملح داي أيزو بروبيل أمين diisopropyl amine ، ملح إيثانول أمين ethanol amine، وملح داي إيثانول أمين diethanol amine ، وملح تراي إيثانول أمين triethanol amine، وملح مورفولين morpholine، وملح N- ميثيل مورفولين methylmorpholine، وملح ببريدين piperidine، وملح N- ميثيل ببريدين methylpiperidine، وملح N-إيثيل ببريدين ethylpiperidine، وملح داي البنزيل أمين dibenzyl amine، وملح بيبيرازين piperazine ، وملح بيريدين pyridine، وملح بيرازول pyrrazole، ملح ببرازول pipyrrazole، وملح إيميدازول imidazole، وملح بيرازين pyrazine، ملح ببرازين pipyrazine، ملح إيثيلين داي أمين ethylene diamine، وملح N، N ' داي بنزيل الاثيلين داي أمين dibenzylethylene diamine، ملح البروكين procaine، ملح كلوروبروكائين chloroprocaine، ملح الكولين choline، وملح داي سيكلو هكسيل أمين dicyclohexyl amine، ملح و N- ميثيل جلوكامين methylglucamine.

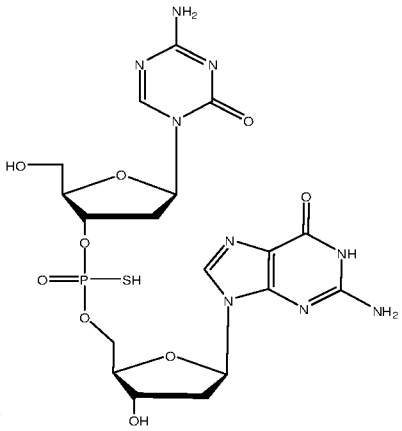
من الأمثلة غير المقيدة لمركبات الصيغة I ما يلي:



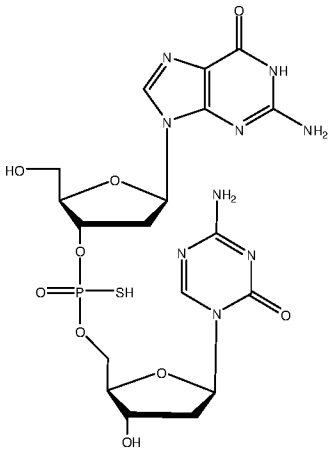
:I-1



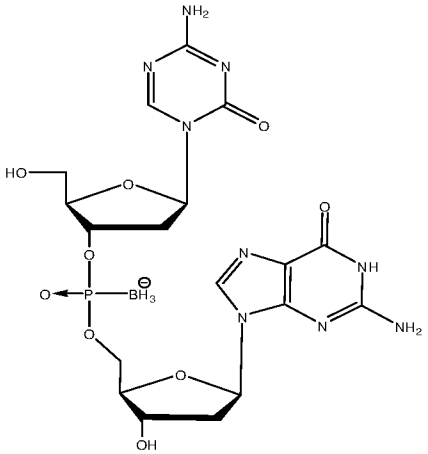
؛ :I-2



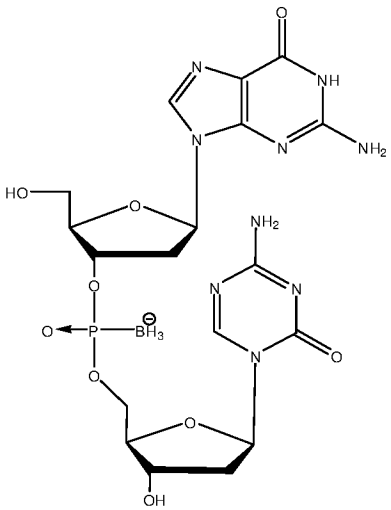
؛ :I-3



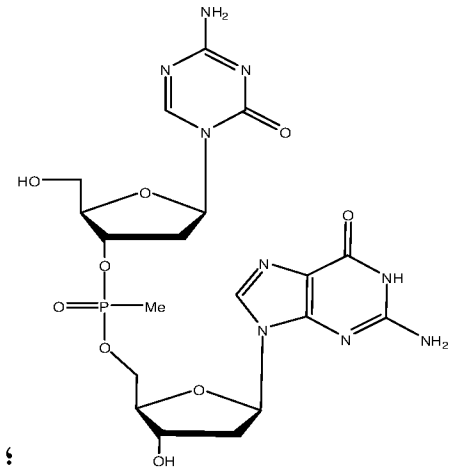
؛ :I-4



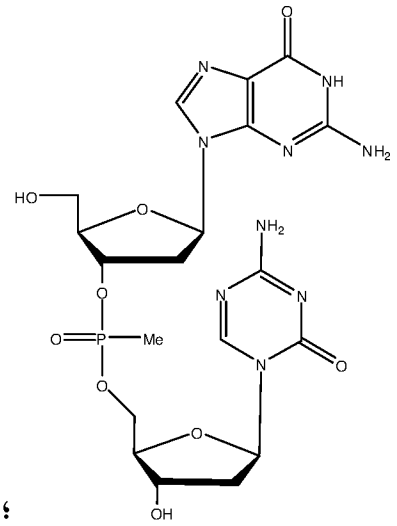
:I-5



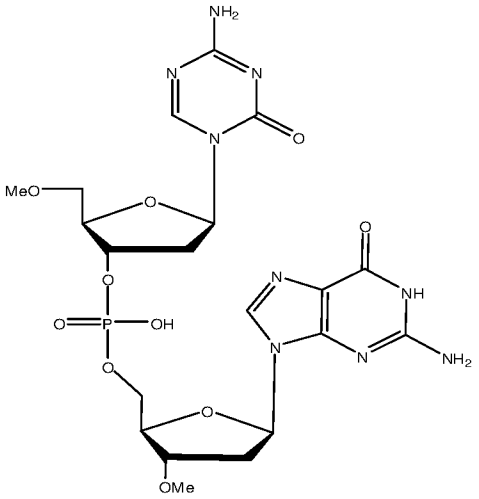
؛ :I-6



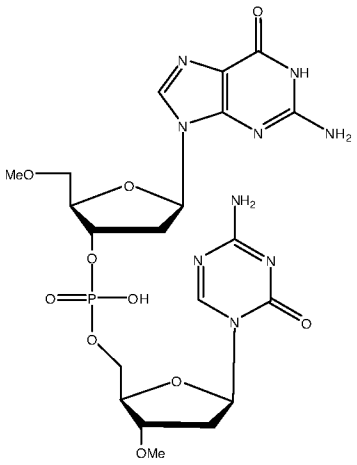
:I-7



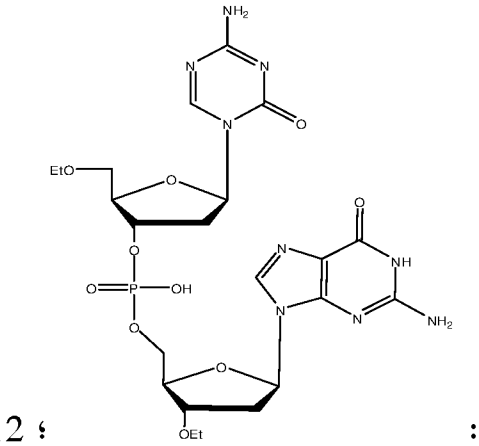
؛ :I-8



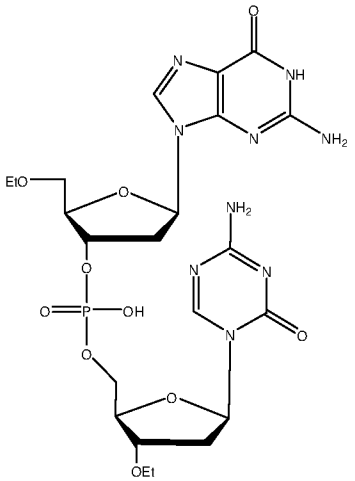
:I-9



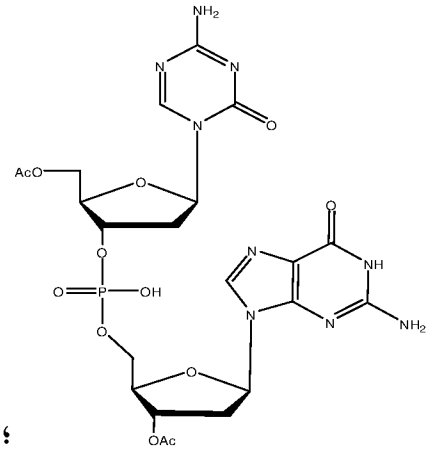
؛ :I-10



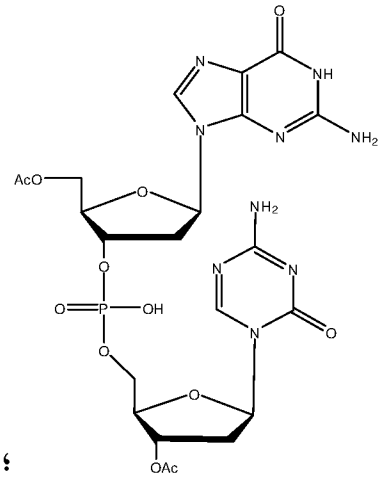
:I-11



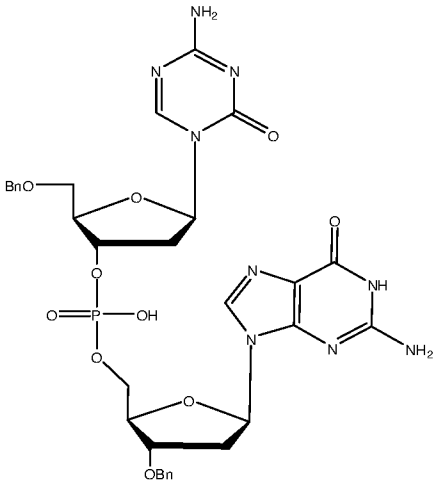
؛ :I-12



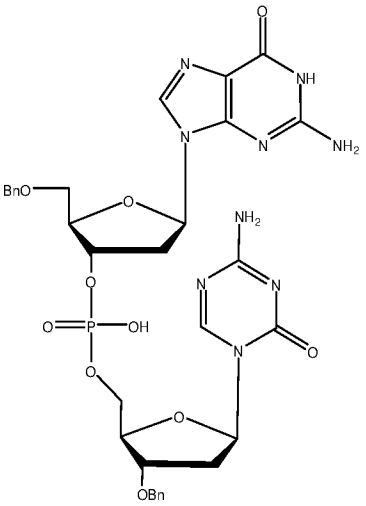
:I-13



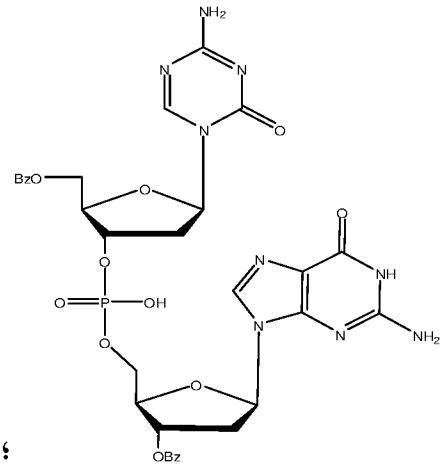
؛ :I-14



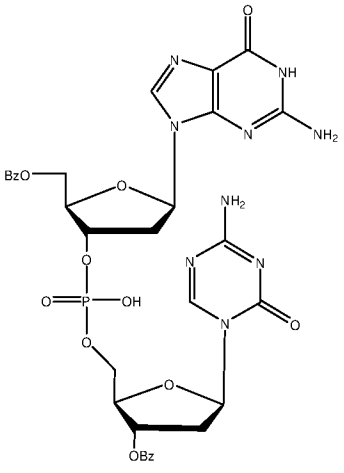
:I-15



؛ :I-16

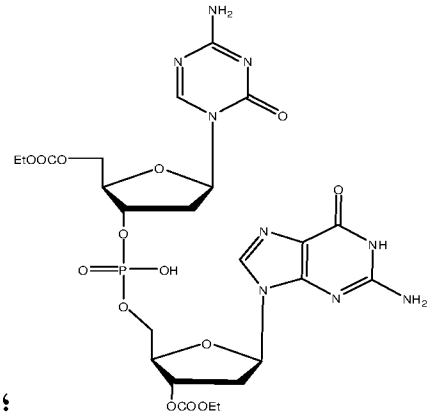


:I-17

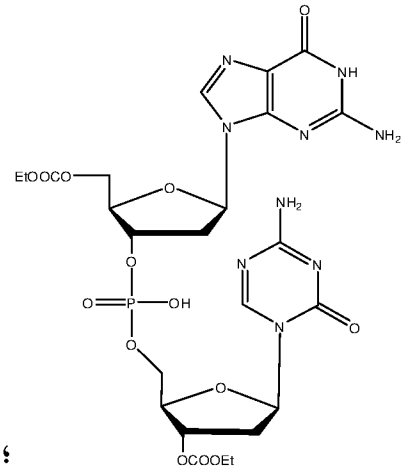


؛ :I-18

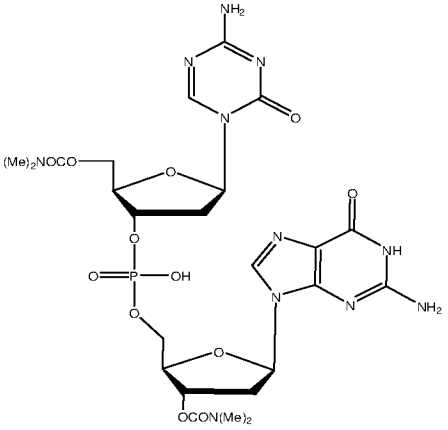
:I-19



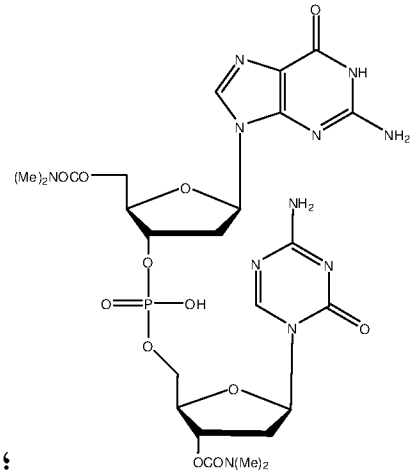
؛ :I-20



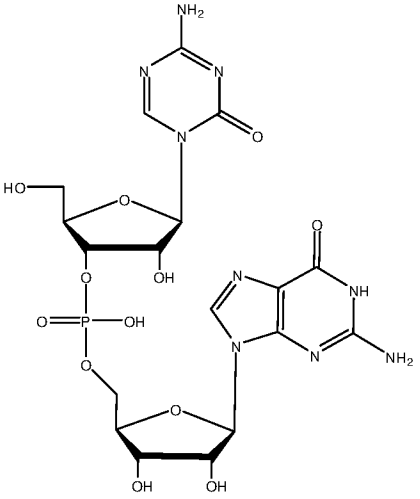
:I-21



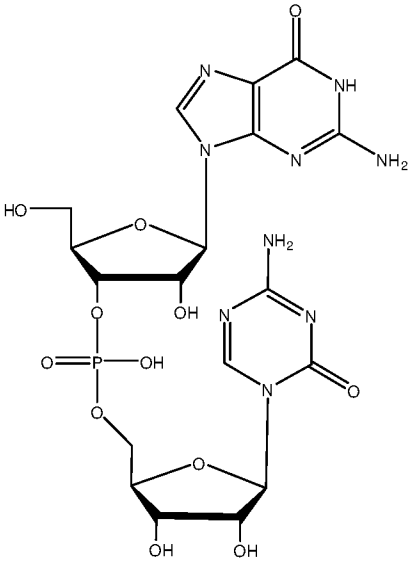
؛ :I-22



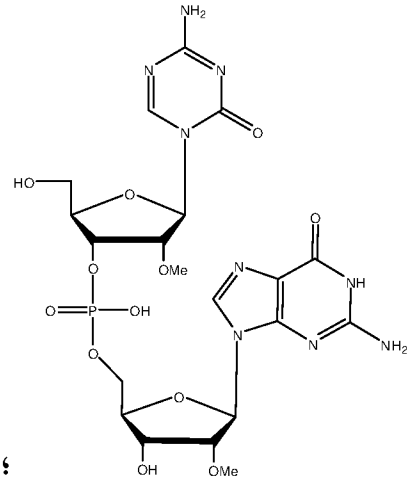
:I-23



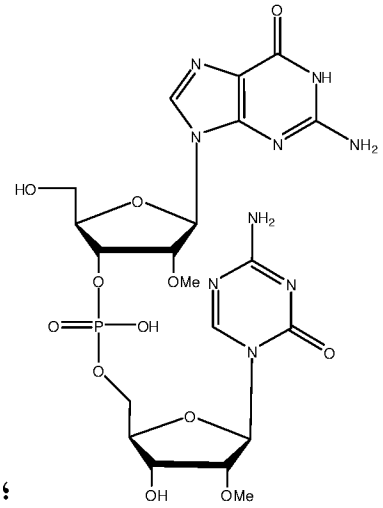
؛ :I-24



:I-25

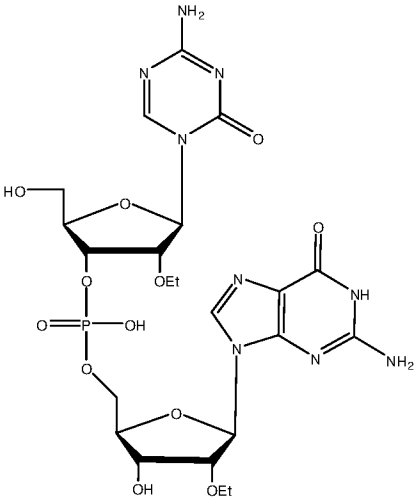


؛ :I-26

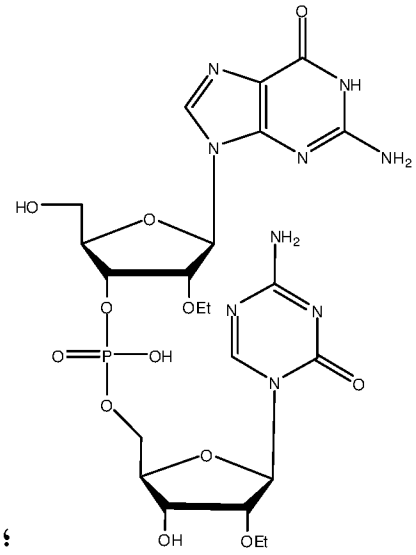


؛

:I-27

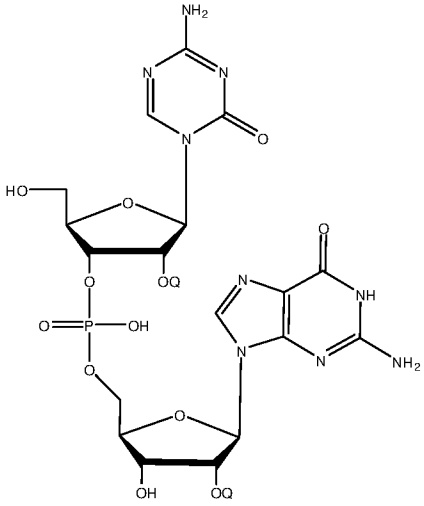


؛ :I-28



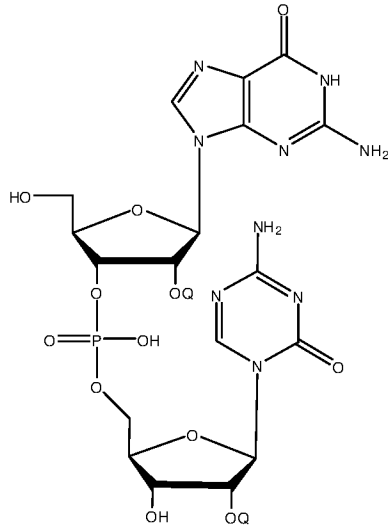
؛

:I-29



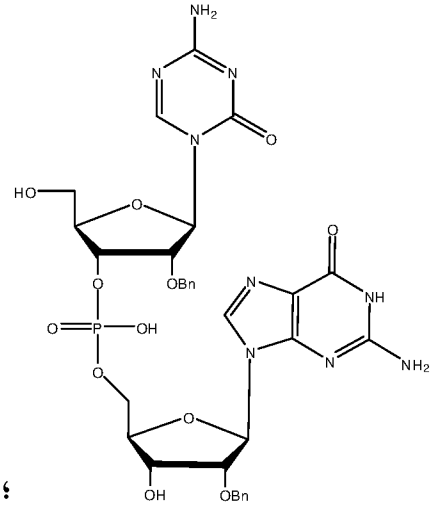
OQ = OCH_2CH_2OMe

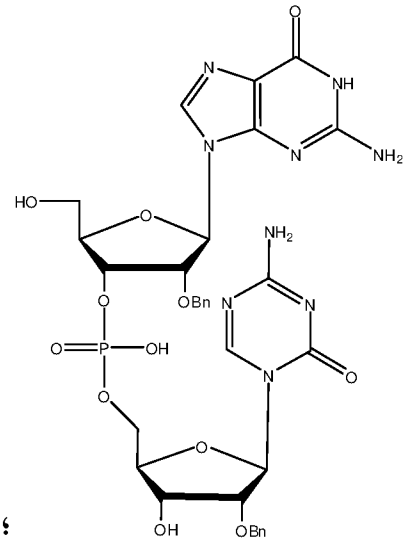
؛ :I-30

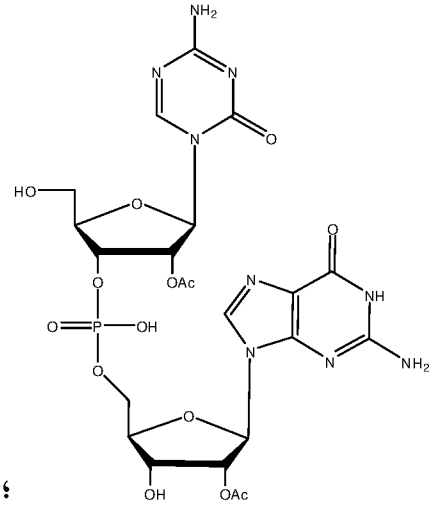


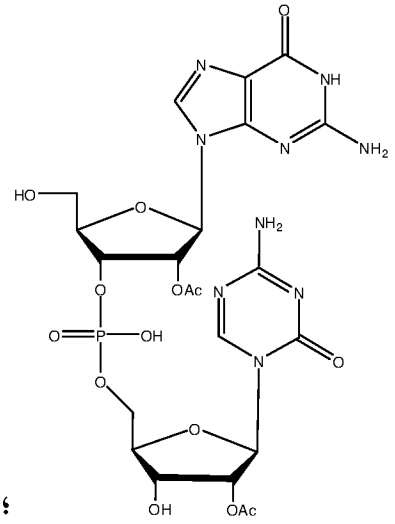
OQ = OCH_2CH_2OMe

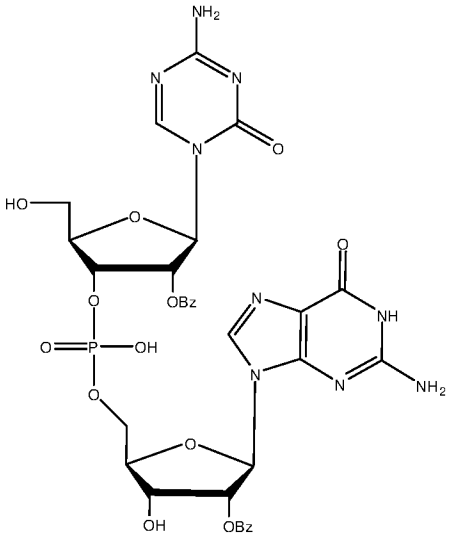
؛

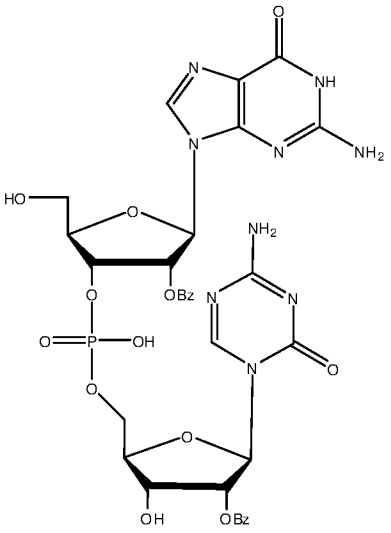
I-31: 

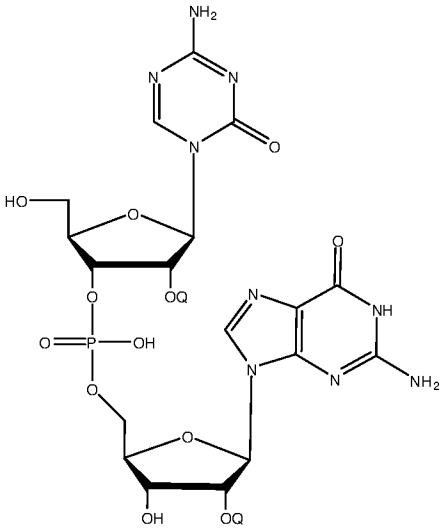
I-32: 

I-33: 

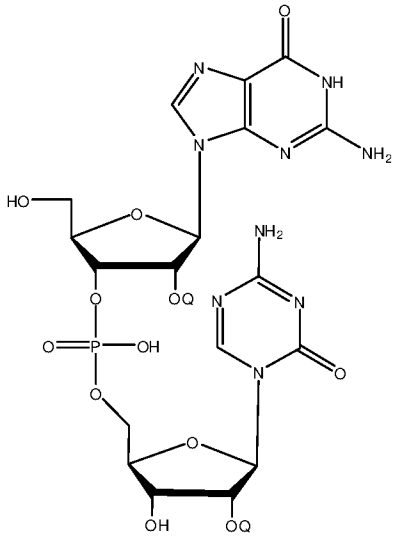
I-34: 

I-35: 

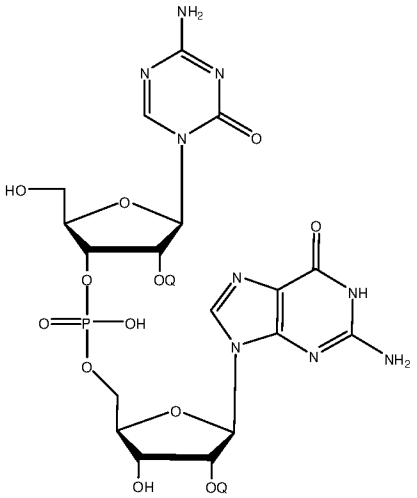
I-36: 



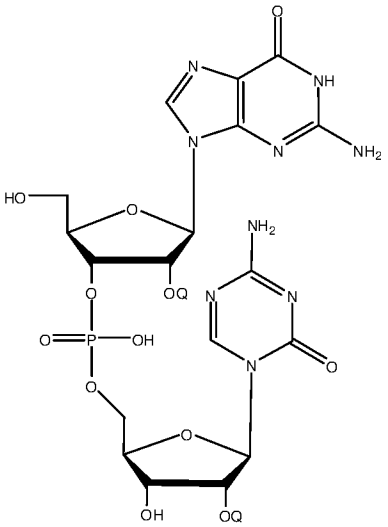
I-37: OQ = OCOOEt ؛



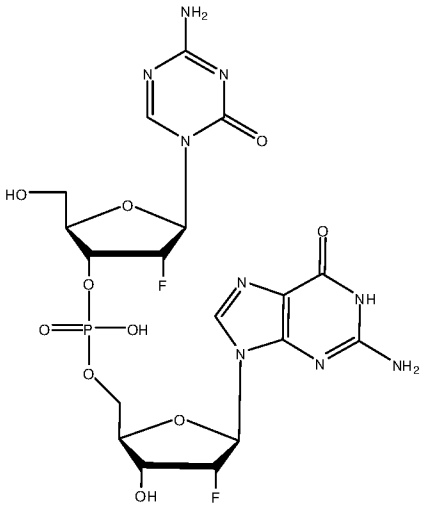
I-38: OQ = OCOOEt ؛



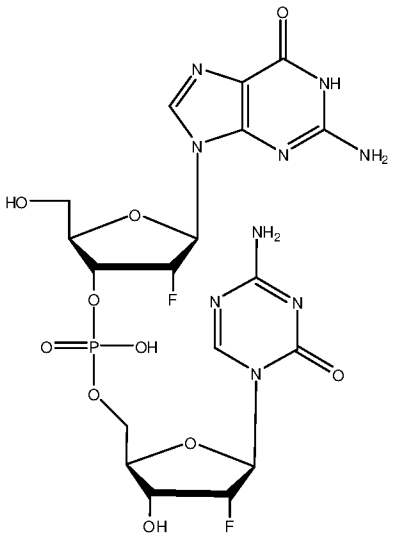
I-39: OQ = OCON(Me)$_2$ ؛



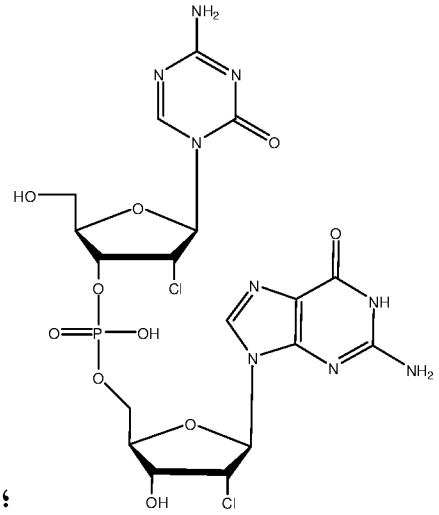
I-40: OQ = OCON(Me)$_2$ ؛



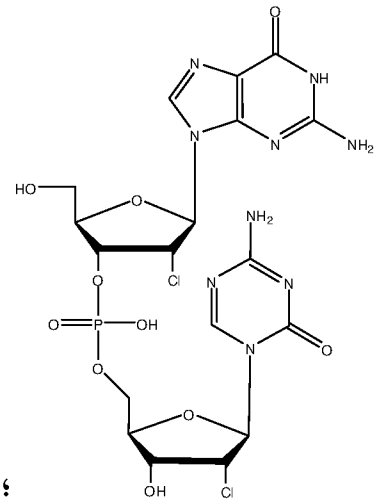
I-41 ؛



I-42 ؛



:I-43



؛ :I-44 ؛

وأملاح مقبولة صيدلانياً من أي مما سبق. في بعض التجسيدات، يكون ملح عبارة عن ملح صوديوم لأي مما سبق.

يمكن تخليق المركبات الموصوفة في الوثيقة الحالية بالطرق المعروفة في المجال، مثل تصنيع طور المحلول solution phase أو الطور الصلب solid phase. ولمواصفات تخليق مركبات الاخترع، ومواصفات آلية مفعول مركبات الاختراع، يرجى الرجوع إلى الطلب الدولي ٢٠٠٧/٠٤١٠٧١ ، المدرج في الوثيقة الحالية بالكامل كمرجع.

صيغ لاستخدامها في توليفات الاختراع.

يمكن توفير مركبات لاستخدامها في توليفات الاختراع في أية صورة مناسبة ويمكن صياغتها وفقاً للطرق المعروفة (راجع، على سبيل المثال، Remington's Pharmaceutical Sciences، Mack Publishing Company، Easton، PA، USA). ومن أمثلة الصيغ المناسبة ما ورد في الطلب الدولي ٢٠٠٧/٠٤١٠٧١ في الصفحات ١٣- ٢٣، حيث تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع.

قد يوفر العلاج الفعال تأثيرات مفيدة مثل قابلية الإضافة، والتآزرية، وانخفاض الآثار الجانبية، وانخفاض السمية، وزيادة الزمن لتقدم المرض، وزيادة زمن البقاء، والتحسس أو إزالة تحسس عامل أو أكثر، وتحسين معدل الاستجابة. على نحو مميز، قد يسمح التأثير الفعال بتقليل جرعات كل أو

أي من المكونات التي يتم إعطاءها للمريض، وبالتالي تقل سمة العلاج الكيميائي، مع إنتاج و/ أو الحفاظ على نفس الأثر العلاجي.

يمكن أن يصف معدل الاستجابة نسبة المرضى الذين يحققون حالة استجابة. لذلك، على سبيل المثال، معدل استجابة ٥٠٪ يعني أن نصف المرضى الذين تم علاجهم يحققون حالة استجابة. وقد ترتبط حالة الاستجابة بنوع الورم الخبيث، مثلاً، ما إن كان صلباً أو دموياً. وفي الحالة الأولى، يعرف عادة بمعيار RECIST (معيار تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة)، بينما في الحالة الأخيرة يتم استخدام معايير استجابة أخرى (بشكل أساسي معايير IWG (مجموعة العمل الدولية)).

قد يكون التأثير التآزري هو التأثير العلاجي الناجم عن توليفة أكبر من مجموعة التأثيرات العلاجية لمركبات التوليفة عند تقديمها بشكل فردي.

وقد يكون التأثير الإضافي هو تأثير علاجي ناجم عن توفيفة أكبر من التأثير العلاجي لأي من مكونات التوفيفة عند تقديمها بشكل فردي.

تتضمن الأمثلة غير المقدية للتركيبات العلاجية أية تركيبة مناسبة لإعطاءها للمريض، حيث، على سبيل المثال، تكون في صورة، و/ أو تركيز، و/ أو مستوى من النقاء مناسب للإعطاء إلى خاضع للعلاج بشري أو حيواني. وفي بعض التجسيدات، تكون التركبات الصيدلانية معقمة و/ أو غير المولدة للحمى. ولا تحدث التركيبة الصيدلانية غير المولدة للحمى استجابات التهابية غير مرغوة عند إعطاءها للمريض.

توجد أمثلة غير مقيدة من طاقم صيدلاني تتضمن مجموعة من واحدة أو أكثر من وحدات الجرعات لتركيبة صيدلانية بالإضافة إلى جهاز معايرة (جرعات) (مثل: جهاز القياس) و/ أو جهاز موصل (مثل: جهاز الاستنشاق أو المحقنة)، اختياريا كلها توجد فى عبوات خارجية شائعة. فى الأطقم الصيدلانية المشتملة على مزيج من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل، يمكن أن تكون المركبات/ العوامل المفردة صيغ وحدوية أو غير وحدوية. فى بعض التجسيدات، يمكن أن توجد وحدات القياس داخل شريط. وفى بعض التجسيدات، يشتمل طاقم صيدلاني على تعليمات الاستخدام أيضا.

يمكن أن تكون عبوة الدواء مجموعة من واحدة أو أكثر من وحدات الجرعات لتركيبة صيدلانية، اختياريا كلها توجد فى عبوات خارجية شائعة. فى عبوات الدواء المكونة من مزيج من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل، يمكن أن تكون المركبات/ العوامل المفردة عبارة عن صيغ وحدوية أو غير وحدوية. يمكن أن توجد وحدات القياس داخل شرائط. وفى بعض التجسيدات، تشتمل العبوة الصيدلانية على تعليمات الاستخدام أيضا.

قد تكون عبوة المريض عبارة عن عبوة، توصف للمريض، والتى تحتوى على تركيبات صيدلانية طول مدة العلاج. يمكن أن تحتوى عبوات المريض على واحد أو أكثر من شريط (أشرطة) الدواء. عبوات المريض لها ميزة مقارنة بغيرها من الوصفات التقليدية، حيث يقسم الصيدلى حصة المريض من الدواء من الإمداد الأكبر، حيث يصل المريض دائماً إلى النشرة الموجودة فى عبوة المريض، والتى عادة ما تكون غير موجودة فى الوصفات الطبية للمرضى. ولقد ثبت أن إدراج نشرة العبوة يحسن من التزام المريض بتعليمات الطبيب.

من الأمثلة غير المقيدة للمركبات/ العوامل المدمجة غير المرتبطة مادياً:

مواد (مثل: صيغة غير وحدوية) تشتمل على الأقل واحد من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل بالإضافة إلى تعليمات للارتباط الارتجالى لمركب/ عامل واحد على الأقل ليُكَوِن ارتباط مادي لاثنين أو أكثر من المركبات/ العوامل؛

مواد (مثل: صيغة غير وحدوية) تضم على الأقل واحد من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل بالإضافة إلى تعليمات للعلاج المشترك باثنين أو أكثر من المركبات/ العوامل.

مواد تشتمل واحد على الأقل من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل بالإضافة إلى تعليمات إعطاء الدواء لمجموعة المرضى حيث تم (أو يتم) إعطاءها المركبات/ العوامل الأخرى من الاثنين أو أكثر.

مواد تشتمل على الأقل واحد من اثنين أو أكثر من المركبات / العوامل بكمية أو شكل معدلة تحديدا للاستخدام مع اثنين أو أكثر من المركبات/ العوامل الأخرى.

يوجد أمثلة غير مقيدة للعلاج المشترك تتضمن العلاجات التى تتكون من استخدام مركب من اثنين أو أكثر من المركبات/ العوامل (كما هو موضح بالأعلى). يمكن إعطاء المركبات كجزء من نفس نظام العلاج الشامل. وعلى هذا الأساس، فإن جرعات كل من الاثنين أو أكثر من المركبات / العوامل يمكن أن تختلف: يمكن إعطاء كل منهم فى نفس الوقت أو فى وقت مختلف. فى بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات / عوامل التركيب بالتتابع (مثلا: قبل أو بعد) أو فى نفس الوقت، سواء فى نفس الصيغة الصيدلانياً (أى: معا)، أو فى صيغ صيدلانية مختلفة (أى: على حده). فإن نفس الصيغة فى نفس الوقت يكون في صيغة أحادية بينما الصيغ الصيدلانية المختلفة فى نفس الوقت تكون غير أحادية. فى بعض التجسيدات، يتم إعطاء المركب الذي له الصيغة I أولا (كعلاج أولى)، يليه إعطاء المكون (المكونات) العلاجى المساعد. يمكن أن تختلف جرعات من الاثنين أو أكثر من المركبات/ العوامل فى العلاج المشترك أيضا حسب طريقة الإعطاء.

فى بعض التجسيدات، تنتج تركيبات الاختراع اثرا علاجيا فعالا مقارنة بالأثر العلاجى للمركبات/ العوامل المفردة والتى تعطى كل على حدة.

المكون العلاجى المساعد يمكن أن يكون مركب/ عامل ينتج تركيبة فعالة عندما يخلط مع مركب ذو الصيغة (I). يمكن أن يسهم المكون المساعد فى كفاءة التوليفة (على سبيل المثال، عن طريق إنتاج أثر تأزري أو إضافى أو تحسين معدل الاستجابة).

يمكن تقييم فعالية التركيب ضد للأورام بالرجوع لتأثيرها على المعالجة بالميثيل للحمض النووي و/ أو تعديل الخواص المناعية للورم. يمكن قياس المعالجة بالميثيل للحمض النووي الكامل أو الخاصة بالجينات بواسطة تحليل الحمض النووي المعالج ببيسلفيت الصوديوم باستخدام متواليات الحمى، أو PCR الخاصة بالمعالجة بالميثيل الكمية أو RT-PCR أو تحليلات RT-PCR الكمية في الزمن الحقيقي. ويمكن تصنيف الخواص المناعية للورم حسب الكيمياء النسيجية المناعية immunohistochemistry (IHC) لوجود والتكرار النسبي لخلايا تائية المنشطة. كما يمكن تقييم النشاط المعدل للمناعة للتوليفات باستخدام RT-PCR وتحليلات RT-PCR الكمية في الزمن الحقيقي لحث أو تعديل "مولدات ضد خصوية للسرطان Cancer Testis Antigens (CTA) مثل عائلة NY-ESO-1 أو MAGE من مولدات الضد. ويمكن أيضاً تحديد كفاءة العلاج المشترك بالاستجابة المناعية للنشاط المضاد للورم للتوليفات. على سبيل المثال، يمكن تقييم

تعديل استجابة الخلية التائية المضادة للورم باستخدام تجارب "الخلية الورمية الليمفاوية المختلطة Mixed Lymphocyte Tumour Cell (MLTC). وهناك المزيد من التفاصيل عن تلك الطرق التحليلية على سبيل المثال في Coral et al. (2012) Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2'- deoxyeytidine-eontaining demethylating dinucleotide Cancer Immunol. Immunother. DOI 10. 1007/s00262-012-1365-7.

تتضمن الأمثلة غير المقيدة للأجسام المضادة: ١) أجسام مضادة كامله (تتضمن أجسام مضادة متعددة النسائل أو وحيدة النسيلة ((mAbs)؛ ٢) شظايا الأجسام المضادة، تتضمن F (ab)، F (ab')، F (ab')2، Fv، Fc3 والاجسام المضادة أحادية السلسلة (وتوليفات من ذلك)، والتى يمكن أن تنتج بواسطة بطرق DNA الناتج عن عودة الارتباط الجيني أو بالانقسام الإنزيمى أو الكيميائى للأجسام المضادة السليمة؛ ٣) أجسام مضادة ثنائية النوعية أو الوظيفة والتى تكون أجسام مضادة مهجنة ومخلقة بها زوجين من السلاسل المختلفة ثقيلة/ خفيفة واثنين من مواضع الارتباط؛ ٤) أجسام مضادة خيمرية (أجسام مضادة بها نطاق جلوبيولين مناعي لجسم مضاد بشري ثابت مقترن بواحد أو أكثر من نطاقات لوبيولين مناعي لجسم مضاد غير بشري متغير، أو شظاياه)؛ ٥) أجسام مضادة صغيرة (راجع الطلب الدولي ٩٤/٠٩٨١٧)، وإندماجات Fv-Fc وحيدة السلسلة وأجسام مضادة يتم إنتاجها بحيوانات محورة وراثياً؛ و٦) أجسام مضادة متعددة الوحدات أو معقدات أعلى رتبة من البروتينات (مثل الأجسام المضادة دايمرية غير متجانسة). ويمكن إنتاج الأجسام المضادة ثنائية النوعية بعدة طرق مثل دمج الأورام الهدينية أو ربط شظايا Fab'. وفي بعض التجسيدات، تكون الأجسام المضادة الخيمرية هي أجسام مضادة متوافقة مع البشر.

تتضمن الأمثلة غير المقيدة من العلاج المناعي التدخل (مثل إعطاء توليفة الاختراع للخاضع للعلاج). الذي يعالج، أو يخفف أو يقلل من أعراض المرض أو يزيل (أو يقلل تأثير) أسبابه، والذي يتم توسطه، جزئياً على الأقل، بمكونات من الجهاز المناعي للعائل. ويمكن تحقيق العلاج المناعي عن طريق التعديل المناعي، وقد يكون عبارة عن تحفيز و/ أو كبت لواحد أو أكثر من المكونات أو الأنشطة في الجهاز المناعي.

توفر الصيغ الواردة في الوثيقة الحالية المركبات الموصوفة في الوثيقة الحالية في صورة عالية قابلية الذوبان، ومنخفضة أحجام الحقن، وجيدة الثبات الكيميائي والعمر التخزيني. وتوفر هذه الخواص صيغاً تحتفظ بنسبة عالية من الكفاءة المبدئية وتوصل كمية فعالة علاجياً من المركب حتى بعد التخزين عند أو أقل من درجة حرارة الغرفة لمدة طويلة.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي تركيبات تشتمل على صيغة تشتمل على: أ) مركب له الصيغة I أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً:

(مجموعة ٥-أزاسيتوسين-L-((مجموعة جوانين) (I) ،

حيث تكون L عبارة عن رابط يحتوي على الفسفور حيث يكون عدد ذرات الفسفور في L عبارة عن ١؛ و ب) مذيب يشتمل على: حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪ جليسرين؛ ومن صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪ إيثانول؛ و ج) اختيارياً، سواغ excipient مقبول صيدلانياً.

قد تكون الصيغ المناسبة عبارة محاليل أو معلقات لمركب في مذيب أو خليط من المذيبات. من الأمثلة غير المقيدة للمذيبات المناسبة بروبيلين جلايكول، جليسرين، إيثانول، وأية توليفة مما سبق. يمكن تحضير الصيغ في صورة صيغ غير مائية. قد تكون الصيغ لامائية أو لامائية إلى حد كبير.

قد يحتوي خليط من المذيبات على نسبة مئوية من بروبيلين جلايكول إما على أساس الكتلة أو الحجم. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من بروبيلين جلايكول على الأقل ١٠٪، على الأقل ٢٠٪، على الأقل ٣٠٪، على الأقل ٤٠٪، على الأقل ٥٠٪، على الأقل حوالي ١٠٪، على الأقل حوالي ٢٠٪، على الأقل حوالي ٣٠٪، على الأقل حوالي ٤٠٪، أو على الأقل حوالي ٥٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من بروبيلين جلايكول على الأكثر ٩٠٪، على الأكثر ٨٠٪، على الأكثر ٧٠٪، على الأكثر ٦٠٪، على الأكثر حوالي ٩٠٪، على الأكثر حوالي ٨٠٪، على الأكثر حوالي ٧٠٪، أو على الأكثر حوالي ٦٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من بروبيلين جلايكول ٣٠٪ إلى ٩٠٪، ٤٥٪ إلى ٨٥٪، ٥٥٪ إلى ٧٥٪، ٦٠٪ إلى ٧٠٪، حوالي ٣٠٪ إلى حوالي ٩٠٪، حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪، حوالي ٥٥٪ إلى

حوالي ٧٥٪، أو حوالي ٦٠٪ إلى حوالي ٧٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من بروبيلين جلايكول ٣٠٪، ٣٥٪، ٤٠٪، ٤٥٪، ٥٠٪، ٥٥٪، ٦٠٪، ٦٥٪، ٧٠٪، ٧٥٪، ٨٠٪، ٨٥٪، ٩٠٪، حوالي ٣٠٪، حوالي ٣٥٪، حوالي ٤٠٪، حوالي ٤٥٪، حوالي ٥٠٪، حوالي ٥٥٪، حوالي ٦٠٪، حوالي ٦٥٪، حوالي ٧٠٪، حوالي ٧٥٪، حوالي ٨٠٪، حوالي ٨٥٪، أو حوالي ٩٠٪.

قد يحتوي خليط من المذيبات على نسبة مئوية من جليسرين إما على أساس الكتلة أو الحجم. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من جليسرين على الأقل ٥٪، على الأقل ١٠٪، على الأقل ١٥٪، على الأقل ٢٥٪، على الأقل ٣٠٪، على الأقل حوالي ٥٪، على الأقل حوالي ١٠٪، على الأقل حوالي ١٥٪، على الأقل حوالي ٢٥٪، أو على الأقل حوالي ٣٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من جليسرين على الأكثر ٧٠٪، على الأكثر ٦٠٪، على الأكثر ٥٠٪، على الأكثر ٤٠٪، على الأكثر ٣٠٪، على الأكثر حوالي ٧٠٪، على الأكثر حوالي ٦٠٪، على الأكثر حوالي ٥٠٪، على الأكثر حوالي ٤٠٪، أو على الأكثر حوالي ٣٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من جليسرين صفر٪ إلى ٥٠٪، ٥٪ إلى ٤٥٪، ١٥٪ إلى ٣٥٪، ٢٠٪ إلى ٣٠٪، صفر٪ إلى حوالي ٥٠٪، حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪، حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٣٥٪، أو حوالي ٢٠٪ إلى حوالي ٣٠٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من جليسرين صفر٪، ٥٪، ١٠٪، ١٥٪، ٢٠٪، ٢٥٪، ٣٠٪، ٣٥٪، ٤٠٪، ٤٥٪، ٥٠٪، حوالي ٥٪، حوالي ١٠٪، حوالي ١٥٪، حوالي ٢٠٪، حوالي ٢٥٪، حوالي ٣٠٪، حوالي ٣٥٪، حوالي ٤٠٪، حوالي ٤٥٪، أو حوالي ٥٠٪.

قد يحتوي خليط من المذيبات على نسبة مئوية من إيثانول ethanol إما على أساس الكتلة أو الحجم. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من إيثانول على الأقل ١٪، على الأقل ٣٪، على الأقل ٥٪، على الأقل ١٠٪، على الأقل ١٥٪، على الأقل حوالي ١٪، على الأقل حوالي ٣٪، على الأقل حوالي ٥٪، على الأقل حوالي ١٠٪، أو على الأقل حوالي ١٥٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من إيثانول على الأكثر ٣٠٪، على الأكثر ٢٥٪، على الأكثر ٢٠٪، على الأكثر ١٥٪، على الأكثر ١٠٪، على الأكثر حوالي ٣٠٪، على الأكثر حوالي ٢٥٪، على الأكثر حوالي ٢٠٪، على الأكثر حوالي ١٥٪، أو على الأكثر حوالي ١٠٪. في

بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من إيثانول صفر٪ إلى ٣٠٪، ٠٪ إلى ٢٥٪، صفر٪ إلى ٢٠٪، ٥٪ إلى ١٥٪، صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪، صفر٪ إلى حوالي ٢٥٪، صفر٪ إلى حوالي ٢٠٪، أو حوالي ٥٪ إلى حوالي ١٥٪. في بعض التجسيدات، قد تكون النسب المئوية من إيثانول صفر٪، ١٪، ٢٪، ٣٪، ٤٪، ٥٪، ٦٪، ٧٪، ٨٪، ٩٪، ١٠٪، ١١٪، ١٢٪، ١٣٪، ١٤٪، ١٥٪، حوالي ١٪، حوالي ٢٪، حوالي ٣٪، حوالي ٤٪، حوالي ٥٪، حوالي ٦٪، حوالي ٧٪، حوالي ٨٪، حوالي ٩٪، حوالي ١٠٪، حوالي ١١٪، حوالي ١٢٪، حوالي ١٣٪، حوالي ١٤٪، أو حوالي ١٥٪.

في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على ٤٥٪ إلى ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، ٥٪ إلى ٤٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ٣٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪ جليسرين، و صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من ٤٥٪ إلى ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، ٥٪ إلى ٤٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ٣٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن ٤٥٪ إلى ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، ٥٪ إلى ٤٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ٣٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات حوالي ٤٥٪ إلى حوالي ٨٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ٥٪ إلى حوالي ٤٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى حوالي ٣٠٪ إيثانول.

في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على ٥٥٪ إلى ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، ١٥٪ إلى ٣٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ٢٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على حوالي ٥٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٣٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى حوالي ٢٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من ٥٥٪ إلى ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، ١٥٪ إلى ٣٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى ٢٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل

أساسي من حوالي ٥٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٣٥٪ جليسرين، ومن صفر٪ إلى حوالي ٢٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن ٥٥٪ إلى ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، ١٥٪ إلى ٣٥٪ جليسرين، وصفر٪ إلى ٢٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكن المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن حوالي ٥٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ بروبيلين جلايكول، حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٣٥٪ جليسرين، و صفر٪ إلى حوالي ٢٠٪ إيثانول.

في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على ٦٠٪ إلى ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٠٪ إلى ٣٠٪ جليسرين؛ و ٥٪ إلى ١٥٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على حوالي ٦٠٪ إلى حوالي ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٠٪ إلى حوالي ٣٠٪ جليسرين؛ وحوالي ٥٪ إلى حوالي ١٥٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من ٦٠٪ إلى ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٠٪ إلى ٣٠٪ جليسرين؛ و ٥٪ إلى ١٥٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من حوالي ٦٠٪ إلى حوالي ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٠٪ إلى حوالي ٣٠٪ جليسرين؛ وحوالي ٥٪ إلى حوالي ١٥٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن ٦٠٪ إلى ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٠٪ إلى ٣٠٪ جليسرين؛ و ٥٪ إلى ١٥٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن حوالي ٦٠٪ إلى حوالي ٧٠٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٠٪ إلى حوالي ٣٠٪ جليسرين؛ وحوالي ٥٪ إلى حوالي ١٥٪ إيثانول.

في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٥٪ جليسرين؛ و ١٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يشتمل المذيب أو خليط المذيبات على حوالي ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٥٪ جليسرين؛ وحوالي ١٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٥٪ جليسرين؛ و ١٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يتكون المذيب أو خليط المذيبات بشكل أساسي من حوالي ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٥٪ جليسرين؛ وحوالي ١٠٪ إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ ٢٥٪ جليسرين؛ و ١٠٪

إيثانول. في بعض التجسيدات، يكون المذيب أو خليط المذيبات عبارة عن حوالي ٦٥٪ بروبيلين جلايكول؛ حوالي ٢٥٪ جليسرين؛ وحوالي ١٠٪ إيثانول.

يمكن تحضير الصيغ المستخدمة في توليفات الاختراع، وتخزينها، ونقلها، والتعامل معها في صورة لامائية أو لامائية إلى حد كبير. ويمكن تجفيف المذيب قبل تحضير الصيغة، ويمكن تجفيف مركب، مثلاً، بالتجفيف. ويمكن استخدام عامل تجفيف، أو مادة مجففة في أثناء تحضير، أو تخزين، أو نقل، أو التعامل لتنظيم المحتوى المائي. ومن أمثلة غير المقيدة لعوامل التجفيف جل السيليكا silica gel ، وكبريتات الكالسيوم calcium sulfate ، وكلوريد الكالسيوم calcium chloride ، وفوسفات الكالسيوم calcium phosphate ، وكلوريد الصوديوم sodium chloride ، وبيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate ، وكبريتات الصوديوم sodium sulfate ، وفوسفات الصوديوم sodium phosphate ، ومنتموريلونيت montmorillonite ، مناخل جزيئية molecular sieves (كريات beads أو مسحوق powdered)، الألومينا alumina ، التيتانيا titania ، الزيركونيا zirconia ، وبيروفوسفات الصوديوم sodium pyrophosphate .

وقد يتلامس عامل التجفيف مع الصيغة مباشرة، أو يتم إدخاله في الصيغة في صورة عبوة بغشاء قابل للنفاذ، أو يمكن تخزينه مع الصيغة في بيئة محكمة الغلق، مثل المجفف، بحيث يتعرض عامل التجفيف والصيغة في وقت واحد إلى نفس الجو المحكوم. ويمكن إزالة عامل التجفيف عن الصيغة، مثلاً، عن طريق الترشيح أو الإقناء. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تخزين الصيغة في حاوية محكمة الغلق داخل جو محكوم يتكون بشكل أساسي من، أو يكون غنياً بـ، النيتروجين أو الأرجون argon.

تفيد الظروف اللامائية أو اللامائية إلى حد كبير عمر تخزين الصيغة الذي تم الكشف عنه في الوثيقة الحالية عند درجات الحرارة المحيطة والمنخفضة على حد سواء. وهذه الفائدة تقلل من التكاليف المتعلقة بالتخزين، والنقل، وفساد الصيغة، وزيادة الملائمة للتخزين والتعامل، وتتجنب الحاجة إلى إعطاء صيغ باردة، ومن ثم تحسين تحمل الخاضع للعلاج والتزامله بنظام صيغة الاختراع.

وقد تشمل الصيغ كذلك على سواغ مقبول صيدلانياً. ومن الأمثلة غير المقدية للسواغات excipients المانيتول mannitol ، والسوربيتول sorbitol ، واللاكتوز lactose ، والديكستروز dextrose ، والسيلكو ديكسترينات cyclodextrins. ويمكن إضافة السواغات لتعديل كثافة density ، أو انسيابية rheology ، أو انتظام uniformity ، أو لزوجة viscosity الصيغة.

يمكن أن تتضمن الصيغ سواغات حمضية أو قاعدية لتعديل حموضة أو قاعدية الصيغة. ومن الأمثلة غير المقيدة للأحماض المناسبة لزيادة حموضة الصيغة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric وحمض الهيدربروميك hydrobromic، حمض الهيدرويوديك hydroiodic، وحمض الكبريتيك sulfuric، وحمض الفوسفوريك phosphoric ، وحمض النيتريك nitric acid ، وحمض الأسكوربيك ascorbic acid ، حمض الستريك citric acid ، وحمض الطرطريك tartaric acid وحمض اللاكتيك lactic acid ، وحمض الأكساليك oxalic acid ، حمض الفورميك formic acid ، وحمض بنزين سلفونيك benzenesulphonic، حمض البنزويك benzoic، وحمض الماليك maleic، وحمض الجلوتاميك glutamic، حمض السكسينك succinic، حمض الأسبارتيك aspartic، وحمض الدياتريزويك diatrizoic، وحمض الأسيتيك acetic. ومن الأمثلة غير المقيدة للقواعد المناسبة لزيادة قاعدية الصيغة هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide ، هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide ، هيدروكسيد البوتاسيوم potassium hydroxide ، كربونات الصوديوم sodium carbonate ، بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate ، فوسفات الصوديوم sodium phosphate ، وفوسفات البوتاسيوم potassium phosphate ، وأسيتات الصوديوم sodium acetate ، بنزوات الصوديوم sodium benzoate ، أسيتات تترا بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium acetate ، وبنزوات تترا بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium benzoate ، وأمينات تراي ألكيل trialkyl amines. كما يمكن استخدام سواغات عديدة الوظائف، مثل حمض إيثيلين داي أمين تترا أسيتيك ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)، أو لأحد أملاحه، في تعديل الحموضة أو القاعدية.

قد يوجد مركب الصيغة I كما سبق تعريفه في الوثيقة الحالية في صيغة بأية كمية. في بعض التجسيدات، يوجد المركب بتركيز ١ مجم/ ملليلتر إلى ١٣٠ مجم/ ملليلتر، ١٠ مجم/ ملليلتر إلى

١٣٠ مجم/ ملليلتر، ٤٠ مجم/ ملليلتر إلى ١٢٠ مجم/ ملليلتر، ٨٠ مجم/ ملليلتر إلى ١١٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١ مجم/ ملليلتر إلى حوالي ١٣٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٠ مجم/ ملليلتر إلى حوالي ١٣٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٤٠ مجم/ ملليلتر إلى حوالي ١٢٠ مجم/ ملليلتر، أو حوالي ٨٠ مجم/ ملليلتر إلى حوالي ١١٠ مجم/ ملليلتر. في بعض التجسيدات، يوجد المركب بتركيز ١٠ مجم/ ملليلتر، ٢٠ مجم/ ملليلتر، ٣٠ مجم/ ملليلتر، ٤٠ مجم/ ملليلتر، ٥٠ مجم/ ملليلتر، ٦٠ مجم/ ملليلتر، ٧٠ مجم/ ملليلتر، ٨٠ مجم/ ملليلتر، ٩٠ مجم/ ملليلتر، ١٠٠ مجم/ ملليلتر، ١١٠ مجم/ ملليلتر، ١٢٠ مجم/ ملليلتر، ١٣٠ مجم/ ملليلتر، ١٤٠ مجم/ ملليلتر، ١٥٠ مجم/ ملليلتر، ١٦٠ مجم/ ملليلتر، ١٧٠ مجم/ ملليلتر، ١٨٠ مجم/ ملليلتر، ١٩٠ مجم/ ملليلتر، ٢٠٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٢٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٣٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٤٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٥٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٦٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٧٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٨٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ٩٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٠٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١١٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٢٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٣٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٤٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٥٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٦٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٧٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٨٠ مجم/ ملليلتر، حوالي ١٩٠ مجم/ ملليلتر، أو حوالي ٢٠٠ مجم/ ملليلتر. في بعض التجسيدات، يوجد المركب بتركيز ١٠٠ مجم/ ملليلتر. في بعض التجسيدات، يوجد المركب بتركيز حوالي ١٠٠ مجم/ ملليلتر.

يمكن تحضير الصيغة عن طريق ملامسة مركب موصوف في الوثيقة الحالية مع مذيب أو خليط مذيبات. على نحو بديل، يمكن ملامسة المركب مع مذيب واحد، ويمكن إضافة باقي المذيبات بعد ذلك، كخليط، أو بشكل متتالي. وعندما تكون الصيغة النهائية عبارة عن محلول، يمكن تحقيق الإذابة الكاملة عند أية خطوة من العملية مفيدة في التصنيع. ويمكن إضافة سواغات إضافية إلى الصيغة عند أية خطوة مفيدة في التصنيع.

يمكن على نحو اختياري تعزيز تحضير الصيغة بالتقليب، أو التسخين، أو المد لفترة الإذابة. ومن الأمثلة غير المقيدة للتقليب الرج، وإمرار الموجات الصوتية، والخلط، والتحريك، والتدويم، وتوليفات من ذلك.

في بعض التجسيدات، يتم اختيارياً تعقيم الصيغة. ومن الأمثلة غير المقدية لطرق التعقيم الترشيح، والتطهير الكيميائي، والتشعيع، والتسخين.

داي ميثيل سلفوكسيد Dimethyl sulfoxide (DMSO)

يسمح استخدام DMSO كمذيب في تحضير الصيغ لاستخدامها في توليفات الاختراع بخفض محلول سائب وأحجام الملء (يمكن خفض كل من الأحجام السائبة والملء إلى ١/٥ من الأحجام المستخدمة مع الأنظمة المائية) وتخفيف قيود الزمن ودرجة الحرارة المفروضة على زيادة الحجم. فضلاً عن ذلك، فإن استخدام DMSO اللامائي إلى حد كبير يزيد من الثبات: حيث أن زيادة تركيز الماء مرتبطة بالانخفاض في الثبات (كما هو مبين في الشكل ٤، الذي يوضح نسبة التغير في إجمال المواد ذات الصلة من ملح الصوديوم من مركب الصيغة I-1 عند تخزينه في DMSO أو DMSO / ماء (ماء للحقن، "WFI") عند ٢٥ درجة مئوية/ ٦٠٪ رطوبة نسبية لمدة ٢٤ ساعة).

يمكن استخدام أية مصدر لـ DMSO وفقاً للاختراع. وفي بعض التجسيدات، يكون مصدر DMSO مناسباً لتطبيقات الرعاية الصحية وتوصيل العقاقير، مثلاً للتوافق مع USP أو دراسات Ph. Eur، ويمكن تصنيعه بموجب توجيهات cGMP و API. ويمكن استخدام درجات من ذلك المذيب اللامائي أو المذيب الصيدلاني وفقاً للاختراع.

قد يحتوي DMSO المستخدم وفقاً للاختراع على شوائب بمستويات منخفضة جداً، مثلاً <٠,٢٪ ماء حسب KF، <٠,٠١ ٪ بقايا غير متطايرة و< ٠,١٪ من المركبات ذات الصلة.

في بعض التجسيدات، قد يتضمن DMSO على أيزو إسترات isosteres منه، مثل أيزوإسترات DMSO معينة حيث يتم استبدال واحدة أو أكثر من الذرات بنظير، مثل الهيدروجين hydrogen بالديوتريوم deuterium.

الجرعات والإعطاء

يمكن إعطاء جرعات مناسبة من صيغ الاختراع إلى الخاضع للعلاج بالطرق المعروفة في المجال، وقد تم وصف جرعات ومتغيرات الإعطاء في الطلب الدولي ٢٠٠٧/٠٤١٠٧١ ، المدرج في الوثيقة الحالية بكامله كمرجع.

لذلك، من الأمثلة غير المقيدة لطرق الإعطاء الحقن تحت الجلد، الحقن في الوريد، والتسريب. في بعض التجسيدات، يكون خاضع للعلاج بحاجة إلى الصيغة. في بعض التجسيدات، يكون الإعطاء هو إعطاءً تحت الجلد.

يمكن التعبير الكمية الفعالة علاجياً من مركب الخاصة بالاختراع قد تكون في صورة مجم من المركب لكل كجم من وزن جسم الخاضع للعلاج. في بعض التجسيدات، تتراوح الكمية الفعالة علاجياً من ١-١٠٠٠ مجم/ كجم، ١-٥٠٠ مجم/ كجم، ١-٢٥٠ مجم/ كجم، ١-١٠٠ مجم/ كجم، ١-٥٠ مجم/ كجم، ١-٢٥ مجم/ كجم، أو ١-١٠ مجم/ كجم. في بعض التجسيدات، تكون الكمية فعالة علاجياً عبارة عن ٥ مجم/ كجم، ١٠ مجم/ كجم، ٢٥ مجم/ كجم، ٥٠ مجم/ كجم، ٧٥ مجم/ كجم، ١٠٠ مجم/ كجم، ١٥٠ مجم/ كجم، ٢٠٠ مجم/ كجم، ٢٥٠ مجم/ كجم، ٣٠٠ مجم/ كجم، ٤٠٠ مجم/ كجم، ٥٠٠ مجم/ كجم، ٦٠٠ مجم/ كجم، ٧٠٠ مجم/ كجم، ٨٠٠ مجم/ كجم، ٩٠٠ مجم/ كجم، ١٠٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٥ مجم/ كجم، حوالي ١٠ مجم/ كجم، حوالي ٢٥ مجم/ كجم، حوالي ٥٠ مجم/ كجم، حوالي ٧٥ مجم/ كجم، حوالي ١٠٠ مجم/ كجم، حوالي ١٥٠ مجم/ كجم، حوالي ٢٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٢٥٠ مجم/ كجم، حوالي ٣٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٤٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٥٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٦٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٧٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٨٠٠ مجم/ كجم، حوالي ٩٠٠ مجم/ كجم، أو حوالي ١٠٠٠ مجم/ كجم.

كما يمكن التعبيرعن الكمية الفعالة علاجياً لمركب الخاصة بالاختراع في صورة مجم من المركب لكل متر مربع من مساحة جسم الخاضع للعلاج. في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء توليفات الاختراع تحت الجلد بجرعات تتراوح، على سبيل المثال، من ١ إلى ١٥٠٠ مجم (٠,٦ إلى ٩٣٨ مجم/ م٢)، أو ٢ إلى ٨٠٠ مجم (١,٢٥ إلى ٥٠٠مجم/ م٢)، أو ٥ إلى ٥٠٠ مجم (٣,١ إلى ٣١٢ مجم/ م٢)، أو ٢ إلى ٢٠٠ مجم (١,٢٥ إلى ١٢٥ مجم/ م٢) أو ١٠ إلى ١٠٠٠ مجم

(٦,٢٥ إلى ٦٢٥ مجم / م٢)، حيث تتضمن الأمثلة الخاصة من الجرعات ١٠ مجم (٦,٢٥ مجم/ م٢)، ٢٠ مجم (١٢,٥ مجم/ م٢)، ٥٠ مجم (٣١,٣ مجم/ م٢)، ٨٠ مجم (٥٠ مجم/ م٢)، ١٠٠ مجم (٦٢,٥ مجم/ م٢)، ٢٠٠ مجم (١٢٥ مجم/ م٢)، ٣٠٠ مجم (١٨٧,٥ مجم/ م٢)، ٤٠٠ مجم (٢٥٠ مجم/ م٢)، ٥٠٠ مجم (٣١٢,٥ مجم/ م٢)، ٦٠٠ مجم (٣٧٥ مجم/ م٢)، ٧٠٠ مجم (٤٣٧,٥ مجم/ م٢)، ٨٠٠ مجم (٥٠٠ مجم/ م٢)، ٩٠٠ مجم (٥٦٢,٥ مجم/ م٢) و ١٠٠٠ مجم (٦٢٥ مجم/ م٢).

يمكن إعطاء التوليفة مرة أو أكثر من مرة كل يوم. يتم نمطياً إعطاء التوليفة بشكل متصل (أي يتم أخذها كل يوم دون فاصل طوال مدة النظام العلاجي).

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء الكمية الفعالة علاجياً ١-٣٥ مرة في الأسبوع، أو ١-١٤ مرة في الأسبوع، أو ١-٧ مرة في الأسبوع. في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء كمية فعالة علاجياً ١-١٠ مرات في اليوم، أو ١-٥ مرات في اليوم، ١ مرة، أو ٢ مرة، أو ٣ مرات في اليوم.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مادة الاختراع وفقاً لنظام جرعات يتمثل في: (أ) مرة، أو مرتين، أو ثلاث مرات، أو أربع مرات، أو خمس مرات، أو ست مرات أو سبع مرات في الأسبوع؛ أو (ب) كل يوم لمدة ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ أيام؛ أو (ج) كل يوم لمدة تصل إلى ١٠ أيام؛ أو (د) كل يوم لمدة تتراوح بين ٥ و ١٠ أيام؛ أو (هـ) كل يوم لمدة ٥ أيام، على الفور يليه يومين خاليين من الجرعات ثم كل يوم لمدة الخمس أيام التالية. في بعض التجسيدات، يكون الإعطاء تحت الجلد.

الاستخدامات العلاجية

يمكن استخدام توليفات الاختراع في علاج العديد من الأمراض.

تتضمن دواعى الاستعمال التى يمكن أن تُعالج تلك المتعلقة بتكاثر الخلايا غير المرغوب به أو غير المتحكم فيه. تتضمن هذه الدواعى الأورام الحميدة، أنواع مختلفة من السرطان مثل الأورام الأولية أو الأورام المتفشية، إعادة التضيق restenosis (مثل: إصابات الشريان التاجى coronary ، السباتى carotid والمخى cerebral)، الاضطرابات الدموية haematological disorders ، التحفيز غير الطبيعى للخلايا الغشائية (تصلب الشرايين atherosclerosis)،

إصابات لأنسجة الجسم بسبب الجراحة، التئام الجروح غير الطبيعى، تكون الأوعية الدموية غير الطبيعى، الأمراض التى تنتج تليف الأنسجة fibrosis of tissue ، اضطرابات الحركة المتكررة repetitive motion disorders ، اضطرابات الأنسجة disorders of tissues غير المغذاة بالدم بشكل كبير، الاستجابات التكاثرية proliferative responses المتصلة بزرع الأعضاء.

عموما، تحتفظ الخلايا فى الورم الحميد بميزاتها التفاضلية ولاتنقسم بطريقة غير متحكم فيها كليا. إن الورم الحميد عادة يكون موضعى وغير منتشر. يوجد أنواع محددة من الأورام الحميدة التى يمكن أن تعالج بالاختراع الحالى تتضمن الأورام الوعائية hemangiomas ، ورم خلايا الكبد الغدى hepatocellular adenoma ، الورم الوعائى الغائر cavernous haemangioma ، التضخم العقدى البؤرى focal nodular hyperplasia ، ورم الأعصاب الصوتية acoustic neuromas ، الورم العصبى الليفى neurofibroma ، ورم القناة الصفراوية الغدى bile duct adenoma ، ورم القناة الصفراوية الغدى الكيسى bile duct cystanoma ، الورم الليفى fibroma ، الورم الدهنى lipomas ، ورم العضلات الملساء leiomyomas ، ورم الظهارة المتوسطة mesotheliomas ، ورم مسخى teratomas ، الورم المخاطى myxomas ، التضخم العقدى المتجدد nodular regenerative hyperplasia ، الرمد الحبيبى trachomas، الأورام الحبيبة القيحية pyogenic granulomas.

فى الورم الخبيث تصبح الخلايا غير متمايزة، لاتستجيب لإشارات التحكم بالنمو للجسم، وتتكاثر بطريقة غير متحكم فيها. إن الأورام الخبيثة مجتاحة (غازية) وقادرة على الانتشار لأماكن بعيدة (متنقلة-نقائلية). تنقسم الأورام الخبيثة عموما إلى صنفين: أولية وثانوية. تنشأ الأورام الأولية مباشرة من النسيج التى توجد فيه. الورم الثانوى، أو الأمراض المتفشية (المنتشر)، هو ورم ينشأ فى أى مكان فى الجسم لكنه انتشر الآن إلى عضو بعيد. الطرق الشائعة للانتشار هى النمو المباشر للأجزاء المجاورة، الانتشار عن طريق الدم أو الجهاز الليمفاوى، يمشى على طول أطراف النسيج أو فراغات الجسم (السائل البريتونى peritoneal fluid ، السائل المخى شوكى cerebrospinal fluid ، إلخ)

الأنواع المحددة من السرطانات أو الأورام الخبيثة، سواء أولية أو ثانوية، والتى يمكن أن تعالج بالاختراع تتضمن سرطان الثدى breast cancer ، سرطان الجلد skin cancer ، سرطان

العظام bone cancer ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان الكبد liver cancer ، سرطان الرئة ر، سرطان المخ brain cancer ، سرطان الحنجرة larynx ، المرارة gall ، البنكرياس pancreas ، المستقيم rectum ، الغدة الجار درقية parathyroid ، bladder الغدة الدرقية thyroid ، الغدة الكظرية adrenal ، النسيج العصبى neural tissue ، الرأس والرقبة head and neck ، القولون colon ، المعدة stomach ، الشعب الهوائية bronchi ، الكلى kidneys ، سرطان الخلايا القاعدية basal cell carcinoma ، سرطان الخلايا الحرشفية (المسطحة) squamous cell carcinoma بنوعيه التقرحى ulcerating والحليمى papillary ، سرطان الجلد النقيلى metastatic skin carcinoma ، الساركومة osteo sarcoma ، ساركومة يوينغ Ewing's sarcoma ، ساركومة الورم النخاعى myeloma ، ورم الخلايا العملاقة giant cell tumour ، ورم الخلايا الصغيرة الرئوى small-cell lung tumour ، حصوات المرارة gallstones ، ورم خلايا الجزر البنكرياسية islet cell tumour ، ورم المخ الأولى primary brain tumour ، الأورام الليمفاوية والحبيبية الحادة والمزمنة acute and chronic lymphocytic and granulocytic tumours ، ورم الخلايا المشعرة hairy-cell tumour ، الورم الغدى adenoma ، التضخم hyperplasia ، سرطان النخاع medullary carcinoma ، ورم القواتم pheochromocytoma ، الأورام العصبية المخاطية mucosal neuronms ، الأورام العصبية العقدية المعوية intestinal ganglioneuromas ، ورم عصب القرنية التضخمى hyperplastic corneal nerve tumour ، ورم ويلمز Wilm's tumour ، الورم المنوى seminoma ، ورم المبيض ovarian tumour ، أورام العضلات الملسا leiomyomater ء، النمو العنقى الشاذ والسرطان الموضعى cervical dysplasia and in situ carcinoma ، الورم الأورمى العصبى neuroblastoma ، الورم الأرومى الشبكى retinoblastoma ، ساركومة النسيج الرخو soft tissue sarcoma ، السرطاوى الخبيث malignant carcinoid ، إصابات الجلد الموضعية topical skin lesion ، فطار فطرانى mycosis fimgoide ، ورم العضلات المخططة rhabdomyosarcoma ، ساركومة كابوزى Kaposi's sarcoma ، الساركومة العظمية osteogenic وغيرها، فرط كالسيوم الدم الخبيث malignant hypercalcemia ، ورم الخلايا الكلوية renal cell tumour ، فرط كرات الدم الحمراء الحقيقى ، سرطان الغدد adenocarcinoma ، ورم أرومى دبقى متعدد الأشكال

glioblastoma multiforma ، سرطان الدم leukemias ، أورام الغدد الليمفاوية lymphomas ، الأورام الصبغية الخبيثة malignant melanomas ، سرطان البشرة epidermoid carcinomas ، وغيرها من السرطانات carcinomas والساركومة sarcomas.

الاضطرابات الدموية تتضمن النمو غير الطبيعى لخلايا الدم والذى يمكن أن يؤدى إلى تغيرات مخلة بالأنسجة فى خلايا الدم والأورام الدموية الخبيثة مثل سرطانات الدم المختلفة. تتضمن أمثلة الاضطرابات الدموية ولكنها لا تقتصر على سرطان الدم النخاعى الحاد، سرطان الدم النخاعى الحاد، سرطان الدم الليمفاوى الحاد، سرطان الدم النخاعى المزمن، متلازمة خلل التنسج النخاعى، وأنيميا الخلايا المنجلية sickle cell anaemia .

إن علاج تكاثر الخلايا الطبيعى بسبب إصابات أنسجة الجسم خلال الجراحة يمكن أن يكون ممكنا لمجموعة متنوعة من العمليات الجراحية، تتضمن جراحة المفاصل، جراحة الأمعاء، وندبات الجدرة. تتضمن الأمراض التى تنتج نسيج ليفى الانتفاخ الرئوى (النفاخ). إن اضطرابات الحركة المتكررة والتى يمكن أن تعالج باستخدام الاختراع الحالى تضم متلازمة النفق الرسغى. من أمثلة اضطرابات تكاثر الخلايا التى يمكن أن تعالج بالاختراع هو ورم العظام.

من الاستجابات التكاثرية المتصلة بزراعة الأعضاء والتى يمكن أن تعالج بالاختراع تضم هذه النتائج التكاثرية التى تسهم فى احتمالية رفض الأعضاء أو المضاعفات المتصلة بها. تحديدا، يمكن أن تحدث هذه الاستجابات التكاثرية خلال زراعة القلب، الرئة، الكبد، والكلى، وأعضاء الجسم أو أجهزة الجسم الأخرى.

إن تكون الأوعية الدموية غير الطبيعى والذى يمكن أن يعالج باستخدام هذا الاختراع يضم، على سبيل المثال، تكون الأوعية الدموية غير الطبيعى المصاحب لالتهاب المفاصل الروماتيزمى وذمة وإصابة المخ المتعلقة بإعادة التروية الإقفارية، نقص التروية الدموية (إقفار) قشرة المخ، تضخم وفرط الأوعية الدموية للمبيض، (متلازمة تكيس المبايض polycystic ovary syndrome)، انتباذ بطانة الرحم endometriosis ، الصدفية psoriasis ، اعتلال الشبكية السكرى diabetic retinopathy ، وأمراض تكون الأوعية الدموية بالعين الأخرى مثل اعتلال الشبكية المبكر (تليف خلف العدسة retrolental fibroplastic)، ضمور العضلات muscular degeneration ،

رفض ترقيع القرنية corneal graft rejection ، المياة الزرقاء العصب عضلية neuroscular glaucoma ومتلازمة اوستر ويبر Oster Webber syndrome.

هناك أمراض متصلة بتكون الأوعية الدموية غير الطبيعى تتطلب أو تحفز نمو الأوعية. على سبيل المثال، تكون الأوعية الدموية بالقرنية يتضمن ثلاث مراحل: فترة كامنة قبل الأوعية الدموية، تكون الأوعية الدموية النشط، نضوج الأوعية الدموية وتراجعها.

فى بعض التجسيدات، يمكن أن تستخدم صيغ وتركيبات الاختراع الحالى فى علاج أمراض متصلة بتكون الأوعية الدموية غير المرغوب فيه أو غير الطبيعى. وتتكون الطريقة من إعطاء المريض الذى يعانى من تكون الأوعية الدموية غير المرغوب فيه أو غير الطبيعى تركيبات الدواء للاختراع الحالى بمفرده او بالاشتراك مع عامل مضاد للأورام والذى يتأثر نشاطه كعامل مضاد للأورام داخل الجسم عكسيا بمستويات مرتفعة من المعالجة بالميثيل للحمض النووى. يمكن أن تعتمد الجرعات المعينة لهذه العوامل اللازمة لمنع تكون الأوعية الدموية و/أو أمراض تكون الأوعية الدموية على شدة الحالة، طريقة الإعطاء، والعوامل ذات الصلة والتى يمكن أن تحدد بواسطة الطبيب المعالج. عموما، إن الجرعات اليومية المقبولة والفعالة هى الكمية الكافية التى تمنع تكون الأوعية الدموية أو أمراض تكون الأوعية الدموية بفعالية.

فى بعض التجسيدات، يمكن أن تستخدم صيغ الدواء للاختراع الحالى فى علاج مجموعة من الأمراض المتلصة بتكون الأوعية الدموية غير المرغوب به مثل تكون الأوعية الدموية الجديدة للشبكية retinal / المشيمية choroidal وتكون الأوعية الدموية للقرنية. تضم أمثلة تكون الأوعية الدموية الجديدة للشبكية / المشيمية، لكن لا تقتصر على، أمراض بيستس Bests، قصر النظر myopia ، وهدة بصرية optic pits ، أمراض ستارجارت Stargarts، مرض باجيت Paget's، انسداد الوريد vein occlusion ، انسداد الشريان artery occlusion ، أنيميا الخلايا المنجلية sickle cell anaemia ، الساركويد sarcoid ، الزهرى syphilis ، الورم الأصفر الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum ، أمراض انسداد الشريان السباتى carotid obstructive ، التهاب القزحية chronic uveitis / الجسم الزجاجى المزمن vitritis ، عدوى العصيات الفطرية mycobacterial infections ، مرض لايم Lyme's، الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosis ، اعتلال الشبكية المبكر retinopathy of

prematurity ، مرض إيلز Eales، اعتلال الشبكية السكرى retinopathy ، ضمور العضلات macular degeneration ، أمراض بيهست Bechets، العدوى التى تسبب التهاب الشبكية أوالقزحية infections causing a retinitis or chroiditis ، داء النسوجات العينى المفترض presumed ocular histoplasmosis ، التهاب الجزء الأملس من الجسم الهدبى، انفصال الشبكية المزمن، متلازمات فرط اللزوجة hyperviscosity syndromes ، داء البلازمات السمية toxoplasmosis (المقوسات)، مضاعفات الصدمات (الإصابات) وما بعد الليزر، الأمراض المتصلة بالاحمرار (تكون الأوعية الدموية فى زاوية العين neovascularization of the angle) والأمراض المتسببة بالتضاعف غير الطبيعى للنسيج الليفى الوعائى أو النسيج الليفى والتى تضم كل أنواع اعتلال الشبكية والجسم الزجاجى التكاثرى proliferative vitreoretinopathy

تتضمن أمثلة غير حصرية لتكون الأوعية الدموية الجديدة فى القرنية، ولكن لاتقتصر على، التهاب القرنية والمتلحمة الوبائى epidemic keratoconjunctivitis ، نقص فيتامين أ، زيادة ارتداء العدسات اللاصقة، التهاب القرنية التأتبى الاستشرائى atopic keratitis ، التهاب الحوف الأعلى من القرنية superior limbic keratitis ، ظفرة والتهاب القرنية الجاف pterygium keratitis sicca ، جوغرن sjogrens ، العُد الوردى acne rosacea ، النفاط phylectenulosis ، اعتلال الشبكية السكرى diabetic retinopathy ، اعتلال الشبكية المبكر retinopathy of prematurity ، رفض ترقيع القرنية corneal graft rejection ، قرحة مورن Mooren ulcer ، انحطاط تريان الحافّى Terrien's marginal degeneration ، انحلال القرنية الحافّى marginal keratolysis ، التهاب الشرايين polyarteritis ، ساركويد فيجنر Wegener sarcoidosis ، التهاب الصلبة Scleritis ، بضع القرنية التشععى الطرفى peripigoid radial keratotomy ، زرق الأوعية الدموية المستحدثة neo vascular glaucoma وتليف العدسة الخلفى retrolental fibroplasia ، الزهرى syphilis ، العدوى الفطرية Mycobacteria infections ، ضمور الدهون lipid degeneration ، الحروق الكيميائية chemical burns ، القرح البكتيرية bacterial ulcers ، القرح الفطرية fungal ulcers ، عدوى القوباء (الهربس البسيط) Herpes simplex infections ، عدوى الهربس النطاقى

Herpes zoster infections ، عدوى وحيدة الخلية protozoan infections، ساركومة كابوزى Kaposi sarcoma.

فى بعض التجسيدات، يمكن أن تستخدم صيغ الدواء للاختراع الحالى فى علاج أمراض الالتهابات المزمنة المتصل بتكون الأوعية الدموية غير الطبيعى. الطريقة تتكون من إعطاء المريض الذى يعانى أمراض الالتهابات المزمنة المتصل بتكون الأوعية الدموية غير الطبيعى صيغ الدواء للاختراع الحالى بمفرده، أو بالاشتراك مع عامل مضاد للأورام والذى يتأثر نشاطه كعامل مضاد للأورام داخل الجسم عكسيا بمستويات مرتفعة من المعالجة بالميثيل للحمض النووي DNA. تعتمد الالتهابات المزمنة على التكوين المستمر لبراعم الشعيرات الدموية للحفاظ على تدفق الخلايا الالتهابية. إن تدفق ووجود الخلايا الالتهابية ينتج حبيبات وبذلك، تحتفظ بحالة الالتهاب المزمنة. إن منع تكون الأوعية الدموية باستخدام صيغ الدواء للاختراع الحالى يمكن أن تمنع تكوين الحبيبات، وبالتالى تخفف من حدة المرض. تضم أمثلة أمراض الالتهابات المزمنة، ولكنها لا تقتصر على، أمراض التهابات الأمعاء مثل مرض كرون Crohn's والتهاب القولون التقرحى ulcerative colitis ، الصدفية psoriasis ، الساركويد sarcoidois ، التهاب المفاصل الروماتيزمى rheumatoid arthritis .

تتميز أمراض الالتهابات المزمنة مثل مرض كرون والتهاب القولون التقرحى بالالتهاب المزمن وتكون الأوعية الدموية فى أماكن متنوعة فى الجهاز الهضمى. على سبيل المثال، يحدث مرض كرون كمرض الالتهاب المزمن لكامل الجدار والذى يؤثر غالبا على أقصى (آخر) اللفائفى والقولون ولكن يمكن أن يحدث أيضا فى أى مكان بالجهاز الهضمى من الفم إلى الشرج والمنطقة المحيطة بالشرج. إن مرضى مرض كرون لديهم عموما اسهال مزمن متقرن بألم البطن، حمى، فقدان الشهية، فقدان الوزن وانتفاخ البطن. إن التهاب القولون التقحى أيضا مرض مزمن، لانوعى (غير محدد) التهابى وتقرحى ينشأ فى الغشاء المخاطى للقولون ويتميز بوجود الإسهال الدموى. تنجم أمراض التهاب القولون هذه عن الالتهاب الحبيبى المزمن فى جميع أنحاء الجهاز الهضمى، تشمل براعم شعيرات دموية جديدة محاطة باسطوانة من الخلايا الالتهابية. إن منع تكون الأوعية الدموية بصيغ الدواء للاختراع الحالى يجب أن تمنع تكون البراعم وتمنع تكون الحبيبات. تُظهر أمراض التهاب الأمعاء أيضا أعراض خارج الأمعاء، مثل تقرحات الجلد. تتميز هذه التقرحات

بالالتهاب وتكون الأوعية الدموية ويمكن أن تحدث فى أمكان عديدة غير الجهاز الهضمى. إن منع تكون الأوعية الدموية بصيغ الدواء للاختراع الحالى يجب أن يقلل تدفق الخلايا الالتهابية ويمنع تكوين التقرحات.

يتميز الساركويد، وهو نوع آخر لأمراض الالتهابات المزمنة، باضطرابات حبيبية فى أجهزة الجسم المتعددة. يمكن أن تتكون حبيبات هذه المرض فى أى مكان فى الجسم و، لذلك، تعتمد الأعراض على مكان الحبيبات وما إذا كان المرض نشط. يتم إنشاء هذه الحبيبات ببراعم الشعيرات الوعائية والتى توفر إمداد ثابت من الخلايا الالتهابية. باستخدام صيغ الدواء للاختراع الحالى لمنع تكون الأوعية الدموية، يمكن منع تكوين هذه الحبيبات. تتميز الصدفية، وهي أيضا مرض التهابى مزمن ومتكرر، ببثور ولويحات مختلفة الأحجام. إن العلاج باستخدام صيغ الدواء للاختراع الحالى يجب أن يمنع تكوين أوعية دموية جديدة اللازمة للحفاظ على الإصابات المميزة ويوفر للمريض الراحة من الأعراض.

إن التهاب المفاصل الروماتيزمى Rheumatoid arthritis (RA) هو مرض التهاب مزمن أيضا يتميز بالتهاب غير نوعى للمفاصل الطرفية. يُعتقد أن الأوعية الدموية فى البطانة الزلالية للمفاصل تخضع لتكون الأوعية الدموية الجديدة. بالإضافة إلى تكوين شبكة وعائية جديدة، تطلق الخلايا الغشائية عوامل وأنواع من الأكسجين التفاعلى والتى تؤدى إلى نمو السَبَل (غشاء التهابى ليفى وعائى سطحى) وتدمير الغضاريف. يمكن أن تساهم العوامل التى تدخل فى تكون الأوعية الدموية بفعالية وتساعد فى الحفاظ على، حالة الالتهاب المزمن لالتهاب المفاصل الروماتيزمى. إن العلاج باستخدام صيغ الدواء للاختراع الحالى بمفرده أو بالاشتراك مع عوامل مأخرى مضادة لالتهاب المفاصل الروماتيزمى يمكن أن يمنع تكوين الأوعية الدموية الجديدة اللازمة للحفاظ على الالتهاب المزمن ويوفر لمريض التهاب المفاصل المزمن الراحة من الأعراض.

فى بعض التجسيدات، يمكن أن تستخدم صيغ الدواء للاختراع الحالى فى علاج الأمراض المتصلة بالتخليق غير الطبيعى للهيموجلوبين. تتكون الطريقة من أعطاء صيغ الدواء للاختراع الحالى لمريض يعانى من مرض متصل بالتخليق غير الطبيعى للهيموجلوبين. تحفز الصيغ المحتوية على الديسيتابين تخليق الهيموجلوبين الجنينى لأن آلية الإدراج فى الحمض النووي DNA ترتبط بنقص

المعالجة بالميثيل للحمض النووي DNA. تضم أمثلة الامراض المرتبطة بالتخليق غير الطبيعى للهيموجلوبين، لكن لا تقتصر على، إنيميا الخلايا المنجلية والثلاسيمية بيتا.

فى بعض التجسيدات، يمكن أن تستخدم صيغ الدواء للاختراع الحالى للتحكم فى التعبير الجينى داخل الخلية. تتكون الطريقة من إعطاء صيغ الدواء للاختراع الحالى لمريض يعانى من مرض متصل بمستويات غير طبيعية من التعبير الجينى. ترتبط المعالجة بالميثيل للحمض النووى DNA بالتحكم فى التعبير الجينى. تحديدا، فإن المعالجة بالميثيل فى أو بالقرب من المحسنات (المعززات) يمنع النسخ بينما نزع الميثيل يعيد التعبير. أمثلة للتطبيق المحتمل للآلية الموضحة تضم، لكن لا تقتصر على، تثبيط النمو المنظم علاجيا، تحفيز موت الخلايا المبرمج، وتمايز الخلايا.

إن تنشيط الجينات المسهلة بصيغ الدواء للاختراع الحالى يمكن أن تحفز تمايز الخلايا للأغراض العلاجية. يُحفز تمايز الخلايا من خلايا آلية نقص المعالجة بالميثيل. تضم أمثلة التمايز الشكلى والوظيفي، ولكن لا تقتصر على، التمايز نحو تكوين الخلايا العضلية، النبيبات العضلية، والخلايا ذات السلالات المتصلة بالكرات الحمراء أو الليمفاوية.

إن متلازمات خلل النسيج النخاعى Myelodysplastic syndromes (MDS) هى اضطرابات الخلايا الجذعية stem cell disorders المنتجة للدم المتغايرة والنسلية المرتبط بوجود تغيرات مخلة بالنسيج فى واحد أو أكثر من السلالات المنتجة للدم، تتضمن تغيرات مخلة بالنسيج فى سلسلة النخاع، الكريات الحمراء، والنواءات megakaryocytic series. هذه التغيرات تؤدى إلى نقص الخلايا فى واحد أو أكثر من هذه السلالات. عادة تظهر الحالات المصابة بمتلازمة خلل النسيج النخاعى مضاعفات متعلقة بالأنيميا، نقص العدلات neutropenia (العدوى)، أو نقص الصفائح الدموية thrombocytopenia (النزيف). عموما، من ١٠٪ إلى حوالى ٧٠٪ من الحالات بمتلازمة الخلل النخاعى تظهر سرطان الدم الحاد. متلازمة خلل النسيج النخاعى النموذجى تضم سرطان الدم النخاعى الحاد، سرطان ما قبل الخلايا النخاعية الحاد، سرطان الخلايا الليمفاوية الحاد acute lymphoblastic leukemia ، وسرطان الدم النخاعى المزمن chronic myelogenous leukemia.

إن سرطان الدم النخاعى الحاد Acute myeloid leukemia (AML) هو أكثر أنواع سرطان الدم الحاد شيوعا بين البالغين. ترتبط اضطرابات جينية موروثة عديدة وحالات نقص المناعة بزيادة العرضة لسرطان الدم النخاعى الحاد. هذه تتضمن اضطرابات مع عيوب فى استقرار الحمض النووى DNA تؤدى إلى تكسير الكروموسومات العشوائى random chromosomal breakage ، مثل متلازمة بلوم Bloom's syndrome ، أنيميا فانكونى Fanconi's anaemia ، عشار لى-فرومينى Li-Fraumeni kindreds ، رنح توسع الشعيرات ataxia-telangiectasia ، وفقد جاماجلوبيولين الدم المقترن بالجين اكس X-linked agammaglobulinemi.

يمثل سرطان الدم قبل النخاعى الحاد Acute promyelocytic leukemia (APML) مجموعة فرعية متميزة لسرطان الدم النخاعى الحاد. يتميز هذا النوع الفرعى بخلايا قبل نخاعية تحتوى على ١٥؛ ١٧ إزفاء كروموسومى chromosomal translocation (تحول كروموسومى من مكان لآخر). هذا الإزفاء يؤدى إلى توليد نسخة مدمجة تتكون من سلسلة مستقبل حمض الريتنويك retinoic acid و سلسلة سرطان الدم قبل النخاعى promyelocytic leukemia.

إن سرطان الدم الليمفاوى الحاد Acute lymphoblastic leukemia (ALL) هو مرض مختلف بعلامات مرضية واضحة تعرض بواسطة أنواع فرعية مختلفة. تظهر التشوهات الخلوية الوراثية المتكررة فى سرطان الدم الليمفاوى الحاد. التشوه الخلوى الوراثى الأكثر شيوعا هو ٩؛ ٢٢ إزفاء (تحول من مكان لآخر) المؤدى إلى ظهور كروموسوم فيلادلفيا Philadelphia chromosome.

سرطان الدم النخاعى المزمن Chronic myelogenous leukemia (CML) هو اضطراب تكاثرى نخاعى نسيلى للخلاعية الجذعية متعددة الإمكانيات ، عموما يحدث بسبب الإشعاع الأيونى. يتميز سرطان الدم النخاعى المزمن بتشوهات صبغية محددة تضم إزفاء (تحول من مكان لمكان) فى الكروموسوم chromosomes ٩ و ٢٢، منشئ كروموسوم فيلاديفيا Philadelphia chromosome.

يمكن أن تستخدم المركبات الموضحة هنا والصيغ منها لتحسين متلازمة خلل النسيج النخاعى (MDS) لذلك. فى بعض التجسيدات، يمكن أن يوفر مركب أو صيغة منها علاجاً لأكثر من متلازمة لخلل النسيج النخاعى فى مرة إعطاء واحدة.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج متلازمة خلل تنسج نخاعي myelodysplastic syndrome (MDS). في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج واحدة أو أكثر من متلازمات خلل التنسج النخاعي، أو اللوكيميا، أو الأورام الصلبة. في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج اللوكيميا النخاعية الحادة acute myeloid leukemia(AML). في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج لوكيميا سَلاَئِف نِقَوِيَّات حادة acute promyelocytic leukemia (APML) لدى خاضع للعلاج. في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج لوكيميا أرومة ليمفاوية حادة acute lymphoblastic leukemia (ALL). في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج لوكيميا نخاعية مزمنة chronic myelogenous leukemia(CML).

في بعض التجسيدات، تكون متلازمة اختلال التنسج النخاعي هي اللوكيميا النخاعية الحادة acute myeloid leukemia(AML)، أو لوكيميا سلائف النقويات الحادة acute promyelocytic leukemia (APL)، أو لوكيميا أرومة ليمفاوية حادة (ALL)، أو لوكيميا نخاعية مزمنة (CML).

في بعض التجسيدات، يكون الإعطاء تحت الجلد.

يمكن علاج أية حالة سبق وصفها، مثل نمو الورم، متلازمة أو خلل تنسج نخاعي، أو حالة مرتبطة تكوين الأوعية الدموية بمستوى من الكفاءة. قد يكون مستوى الكفاءة حوالي ٥٪، حوالي ١٠٪، حوالي ١٥٪، حوالي ٢٠٪، حوالي ٢٥٪، حوالي ٣٠٪، حوالي ٣٥٪، حوالي ٤٠٪، حوالي ٤٥٪، حوالي ٥٠٪، حوالي ٥٥٪، حوالي ٦٠٪، حوالي ٦٢. ٩٪، حوالي ٦٥٪، حوالي ٧٠٪، حوالي ٧٥٪، حوالي ٨٠٪، حوالي ٨٤. ٤٪، حوالي ٨٥٪، حوالي ٩٠٪، حوالي ٩٥٪، حوالي ٩٧٪، حوالي ٩٨٪، حوالي ٩٩٪، أو حوالي ١٠٠٪. قد يكون مستوى الكفاءة على الأقل ٥٪، على الأقل ١٠٪، على الأقل ١٥٪، على الأقل ٢٠٪، على الأقل ٢٥٪، على الأقل ٣٠٪، على

الأقل ٣٥٪، على الأقل ٤٠٪، على الأقل ٤٥٪، على الأقل ٥٠٪، على الأقل ٥٥٪، على الأقل ٦٠٪، على الأقل ٦٢,٩٪، على الأقل ٦٥٪، على الأقل ٧٠٪، على الأقل ٧٥٪، على الأقل ٨٠٪، على الأقل ٨٤,٤٪، على الأقل ٨٥٪، على الأقل ٩٠٪، على الأقل ٩٥٪، على الأقل ٩٧٪، على الأقل ٩٨٪، أو على الأقل ٩٩٪.

العلاج المشترك

يتم استخدام مركبات، وتركيبات، وصيغ الاختراع الحالي بالاشتراك مع واحد أو أكثر من المكونات العلاجية المساعدة التي يتم اختيارها من الفئات التالية:

١. عوامل تنشيط الخلية التائية، بما في ذلك الأجسام المضادة المعدلة للمناعة؛

٢. لقاحات السرطان؛

٣. مثبطات إندول أمين ٢، ٣-دايوكسيجيناز (Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO inhibitors ؛

٤. مواد مساعدة؛ و

٥. توليفات من اثنين أو أكثر من الفئات السابقة، بما في ذلك بصفة خاصة توليفات من عوامل تنشيط الخلية التائية ولقاحات السرطان.

على نحو بديل، يتم استخدام مركبات، وتركيبات، وصيغ الاختراع الحالي بالاشتراك مع واحد أو أكثر من المكونات العلاجية المساعدة التي يتم اختيارها من الفئات التالية:

١. عوامل تنشيط الخلية التائية، بما في ذلك الأجسام المضادة المعدلة للمناعة؛

٢. لقاحات السرطان؛

٣. مواد مساعدة؛ و

٤. توليفات من اثنين أو أكثر من الفئات السابقة، بصفة خاصة توليفات من عوامل تنشيط الخلية التائية و لقاحات السرطان.

في بعض التجسيدات، يمكن أن يكون العامل المساعد عبارة عن صورة أيونية ionic form ، أو ملح، أو ذوابة solvate ، أو أيزومر isomer ، أو مركب صنوي tautomer ، أو أكسيد N – oxide، أو إستر ester ، أو عقار أولي prodrug أو نظير، أو صورة محمية من العامل المساعد (مثلاً، أملاح أو مركبات صنوية، أو أو أيزومرات أو أكاسيد N –oxides أو ذوابات solvates منه).

١- عوامل تنشيط الخلية التائية، بما في ذلك الأجسام المضادة المعدلة للمناعة.

تتضمن العوامل العلاجية المساعدة المناسبة المستخدمة في توليفات الاختراع عوامل تنشيط الخلية التائية.

تتضمن تلك العوامل، على سبيل المثال، تلك التي تعزز تنشيط الخلية التائية وتجعل الخلايا المؤثرة التائية مقاومة لخلايا تائية المنظمة T regulatory cells (Tregs)، مثل العوامل التي تعيق CTLA-4.

يمثل علاج مضاد CTLA-4 mAb استراتيجية مضادة للأورام متضمنة في تقويم الجهاز المناعي الذي تتوسطه الخلية عن طريق إعاقة المسارات المثبطة لتنشيط الخلية التائية (O'Day SJ, et al. Cancer 2007; 110:2614-2627). وقد ثبت أن إعاقة إشارات CTLA-4 تحدث رفض الورم لدى النماذج الحيوانية، عند استخدامه بمفرده أو بالاشتراك مع استراتيجيات أخرى للعلاج المناعي (Leach DR, et al. Science 1996;271:1734-1736; Weber J, Semin Oncol 2010;37:430-439). وقد أثبت مضادات CTLA-4 mAb فاعليتها في إحداث استجابات إكلينيكية طويلة الأجل وتحسين البقاء لدى مرضى الأورام الميلانينية الجلدية المتفشية (Hodi FS, et al. N Engl J Med 2010;363:711-23; Di Giacomo A, et al. Cancer Immunol Immunother 2011;60:467-77).

في التجسيدات التي يشتمل فيها المكون العلاجي المساعد على عامل يعيق إشارات CTLA-4 (مثل مضاد CTLA-4 mAb التالي وصفه)، من المفضل إعطاء مركب الصيغة أو أحد أملاحه أولاً (كعلاج أولي)، يليه إعطاء العامل الذي يعيق CTLA-4 (مثل مضاد CTLA mAb).

من الأمثلة غير المقيدة لمضادات CTLA-4 mAb المناسبة تريمليموماب (CP675,206) (Pfizer)، والجسم المضاد وحيد النسيلة للنمط الأسوي IgG2 وإبيليموماب (MDX-010) (BMS/Medarex)، والجسم المضاد وحيد النسيلة للنمط الأسوي IgG1.

تم وصف تريمليموماب على سبيل المثال في الطلب الدولي ٠٠/٠٣٧٥٠٤ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع) و؛ وفي الطلب الدولي ٢٠٠٦/٠٤٨٧٤٩ (الذي تندرج تعليماته أيضاً في الوثيقة الحالية كمرجع).

تم وصف إبيليموماب على سبيل المثال في الطلب الدولي ٠١/٠١٤٤٢٤ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع) و؛ وفي الطلب الدولي ٢٠١٢/٠٣٣٩٥٣ (الذي تندرج تعليماته أيضاً في الوثيقة الحالية كمرجع).

وهناك فئة أخرى من العوامل المنشطة للخلية التائية مناسبة للاستخدام كمكونات علاجية مساعدة هي العوامل التي تزيل أو تكبت التحمل المحيطي و/ أو تقلل عدد Tregs عند موقع الورم. ومن أمثلة تلك العوامل العوامل التي تعيق مستقبل -١ للموت المبرمج programmed death receptor (PD-1)، ومركب ربط مستقبل -١ للموت المبرمج (PD-L1) ومركب ربط مستقبل -٢ للموت المبرمج (PD-L2)، بما في ذلك الأجسام المضادة لـ PD-1، و PD-L1، و PD-L2.

يلعب بروتين الموت المبرمج ١ (PD-1)، ومستقبل مثبط مساعد للخلية التائية، ومركبات الربط، و PD-L1، و PD-L2 دوراً حيوياً في قدرة الخلايا الورمية على تجنب الجهاز المناعي للعائل. تتوسط إعاقة التفاعلات بين PD-1 و PD-L1/2 النشاط المضاد للورم في النماذج القبل إكلينيكية (Iwai Y et al., Proc Natl Acad Sci USA (2002) 99: 12293-12297). وقد حددت الدراسات النشاط الإكلينيكي لكل من مضاد PD-1 ومضاد PD-L1 mAb لدى المرضى بأنواع متقدمة من السرطان، منها سرطان الرئة غير صغير الخلايا non-small-cell lung cancer ، والأورام الميلانينية melanoma ، وسرطان خلايا الكلى renal-cell cancer (Brahmer JR, et al. N Engl J Med. 2012 Jun 2; Topalian SL, et al. N Engl J Med. 2012 Jun 2).

من الأمثلة غير المقيدة للأجسام المضادة لـ PD-1 ولـ PD-L1 وحيدة النسيلة monoclonal antibody BMS-936558 (نيفولوماب، ONO 4538)، والجسم المضاد IgG4 وحيد النسيلة البشري المضاد لـ PD-1 و BMS-936559 (جسم مضاد بشري بالكامل، خاص بـ PD-L1، IgG4 (S228P) وحيد النسيلة يثبط ارتباط PD-L1 بـ PD-1 و CD80) الموصوف في الطلب الدولي ٢٠٠٧/٠٠٥٨٧٤ . ويمكن إعطاء تلك الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs وفقاً لتوصيات المصنع، وقد تم وصف الجرعات المناسبة لنيفولوماب Nivolumab في الطلب الدولي ٢٠٠٦/١٢١١٦٨ ، المدرج تحديداً في الوثيقة الحالية كمرجع.

هناك عوامل أخرى مضادة لـ PD-1 تتضمن MK-3475 (لامبروليزوماب Lambrolizumab)، جسم مضاد لـ IgG4 PD-1 وحيد النسيلة متوافق مع البشر. وتتضمن الجرعات المناسبة للامبروليزوماب ١٠ مجم/ كجم مرة كل أسبوعين.

هناك عوامل أخرى مضادة لـ PDL-1 تتضمن MED14736 (جسم مضاد وحيد النسيلة IgG1 ضد PDL-1)، و MPDL3280A (عبارة عن جسم مضاد IgG وحيد النسيلة بشري قد تم تعديل نطاق Fc له على نحو محدد لمنع سمية الخلية التي تتوسطها الخلية والمعتمدة على الجسم المضاد). وقد يتم إعطاء mAbs تلك وفقاً لتوصيات المصنعين.

هناك فئات أخرى من عوامل تنشيط الخلية التائية مناسبة لاستخدامها كمكونات علاجية مساعدة تتضمن العوامل المساعدة لـ CD137، و CD40، و OX40. وتتضمن أمثلة تلك العوامل الأجسام المضادة وحيدة النسلة التي تعمل كمساعدات لـ CD137، أو CD40، أو OX40.

يُعرف CD137 على أنه مستقبل 4-1BB (4-1BBR)، وهو بروتين سكري وعضو من العائلة الفرعية لمستقبل عامل تنكرز الورم ١- ٤ ويرتبط بمركب ترابط عالي الألفة (4-1BBL) يتم التعبير عنه على العديد من الخلايا المقدمة لمولد الضد مثل الملتهمات الكبرى وخلايا بائية المنشطة. المساعد المناسب CD137 هو PF-05082566، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة IgG2 mAb بشري بالكامل يرتبط بالنطاق الخارج الخلية لـ CD137 البشري بألفة نوعية عالية (راجع، Fisher et al. (2012) Cancer Immunology، Immunotherapy، Volume 61، Issue 10، pp 1721-1733).

هناك فئات أخرى لعوامل تنشيط الخلية التائية تناسب الاستخدام كمكونات علاجية مساعدة وتتضمن مساعدات لـ ICOS، GITR، MHC، CD80، CD86، Galectin 9، و LAG-3. ومن أمثلة تلك العوامل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تعمل كمساعدات لـ ICOS، GITR، MHC، CD80، CD86، Galectin 9، و LAG-3.

ويمكن كذلك استخدام توليفات من اثنين أو أكثر من عوامل تنشيط خلايا تائية (مثلاً، توليفات من أجسام مضادة معيقة لـ CTLA-4 و/ أو أجسام مضادة لـ PD-1 وPD-L1 و/ أو PD-L2) كمكونات علاجية مساعدة لاستخدامها وفقاً للاختراع.

٢- لقاحات السرطان Cancer vaccines

لقاحات السرطان التي تحفز الاستجابة المناعية المتكيفة يمكن تطبيقها كمكونات علاجية مساعدة لاستخدامها في توليفات الاختراع.

تقدم لقاحات السرطان مولد (مولدات) ضد مرتبطة بالورم tumour associated antigen (TAA) إلى الجهاز المناعي للهائل من أجل حث ذلك العائل لزيادة استجابة مناعية خلوية و/ أو هرمونية متكيفة علاجية، مثلاً عن طريق تنشيط الخلية التائية و/ أو تنشيط خلية متغصنة dendritic cell (DC). وقد تعتمد لقاحات السرطان على خلايا ورم كاملة، أو مستخلصات خلايا الورم، أو أجزاءها. كما أنه من المناسب استخدامه وفقاً للاختراع لقاحات سرطان لوحدات فرعية، ولقاحات سرطان مترافقة، ولقاحات DNA.

من الممكن استخدام أي مولد ضد مناسب أو توليفة TAAs في لقاحات الاختراع، بما في ذلك، على سبيل المثال، الحمض (الأحماض) النووية nucleic acid(s) (DNA أو RNA) التي تشفر واحد أو أكثر من TAAs؛ البروتينات proteins، أو الببتيدات peptides؛ البروتينات السكرية peptides؛ البولي سكريدات polysaccharides وغيرها من الكربوهيدرات carbohydrates؛ بروتينات الدمج fusion proteins؛ الدهون lipids ؛ الدهون السكرية glycolipids؛ محاكيات الببتيد peptide mimic من البولي سكريدات polysaccharides ؛ الكربوهيدرات والبروتينات في مزيج؛ مترافقات الكربوهيدرات- البروتينات؛ الخلايا أو مستخلصاتها أو خلايا الورم أو مستخلصاتها.

تعتمد لقاحات الوحدات الفرعية على مولدات ضد مخلقة أو معزولة ناشئة باستخدام طرق كيميائية (حيوية) و/ أو ناتجة عن عودة الارتباط الجيني (مثل تخليق أو تنقية الببتيدات، و/ أو البروتين و/ أو الكربوهيدرات الناشة عن عودة الارتباط الجيني). وتتضمن اللقاحات المترافقة روابط (عادة بالربط التشابكي الكيميائي) لمولدات ضد غير مولد للمناعة نسبياً (عادة تعتمد على الكربوهيدرات) ببروتينات حاملة مولدة للمناعة بشكل أقوى. وتوصل لقاحات DNA/RNA مولد (مولدات) الضد في صورة حمض نووي مشفر ومن ثم تعتمد على التعبير داخلي المنشأ عن المتوالية المشفرة بعد الإعطاء. وعادة ما تحتاج تلك اللقاحات ناقل مناسب (مثل البلازميد plasmid، والحويصلة الفيروسية viral vesicle أو الدهنية lipid) لتوصيل حمض نووي مشفر coding nucleic acid إلى الحيز المناسب في العائل.

من الممكن تصنيف لقاحات السرطان المناسب للاستخدام بالأشتراك مع توليفات، وصيغ، ومركبات الاختراع وفقاً لطبيعة TAA، وتتضمن لقاحات مولد ضد سرطان خصوي cancer testis antigen (CTA).

تعد مولدات الضد السرطانية/ الخصوية (CTAs) شديدة التوليد المناعي مع عدم تعبير أو تعبير مقيد جداً في الأنسجة العادية (الخصية testis والمشيمة placenta). ومن أمثلة ذلك اللقاحات المعتمدة على: NY-ESO-1، LAGE-1، MAGE-A1، A2-، A3-، A4-، A6-، A10-، A12-، CT7، CT10، GAGE1-6، GAGE 1-2، BAGE، SSX1-5، SSX 2، HAGE، PRAME، RAGE-1، XAGE-1، MUC2، MUC5B، B7.1/2، CD28، B7-H1، HLA، CD40L و HMW-MAA. وفي بعض التجسيدات، تتضمن لقاحات CTA تلك المعتمدة على MAGE-A1، MAGE-A3 (مثل recMAGE-A3)، و NY-ESO-1 و PRAME. ويمكن استخدام CTA's السابقة بمفردها أو في توليفة، على سبيل المثال، خليط من اثنين أو أكثر من، MAGE-A1، MAGE-A3 (مثل recMAGE-A3) و NY-ESO-1 و/ أو PRAME.

هناك وصف لـ MAGE-A1 على سبيل المثال في الطلب الدولي ٢٠٠٢/٠٩٤٨٥٩ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع). ويمكن استخدامه مع مواد مساعدة أو بدونها.

هناك وصف لـ MAGE-A3 ((وبخاصة recMAGE-A3) أو Astuprotimut-R)، على سبيل المثال، في الطلب الدولي ١٩٩٩/٠٤٠١٨٨ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع). ويمكن استخدامه مع مواد مساعدة أو بدونها، مثلاً في صورة Astuprotimut-R. ويمكن استخدامه بجرعة تتراوح من حوالي ١ إلى حوالي ١٠٠٠ ميكرو جم من البروتين. وفي بعض التجسيدات، تتراوح الجرعة من حوالي ٣٠ إلى حوالي ٣٠٠ ميكرو جم.

وهناك وصف لـ NY-ESO-1 على سبيل المثال في الطلب الدولي ٢٠٠٥/٠٣٢٤٧٥ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع). ويمكن استخدامه مع مواد مساعدة أو بدونها، ويمكن استخدامه مع عوامل علاج كيميائي أخرى (منها، على سبيل المثال، دوكسو روبيسين doxorubicin).

وهناك وصف لـ PRAME (المعروف بمولد ضد تفاضلي للأورام الميلانينية ، MAPE، DAGE، و OIP4) على سبيل المثال في الطلب الدولي ٢٠٠٦/٠٧١٩٨٣ (الذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع). ويمكن استخدامه مع مواد مساعدة أو بدونها.

يمكن استخدام مختلف مولدات ضد CTA السابق وصفها في سياق اللقاحات المختلفة المعتمدة على الخلية، مثل لقاحات معتمدة على الخلية المتغصنة. على سبيل المثال، في مخطط عجي واحد يعتمد على الخلية المتغصنة، يتم تحميل الخلايا (بالنبض، أو طبقة أولية أو مخرمة) بمولد ضد أو مولدات ضد معينة (مثل MAGE-A1، MAGE-A3 (مثل recMAGE-A3)، NY-ESO-1 أو PRAME) ثم يتم إعطاءها لتعزيز استجابة مناعية. ويمكن استخدام هذه الطريقة بالاشتراك مع مختلف المواد المساعدة منها على سبيل المثال مساعدات TLR (مثل إميكويمود imiquimod).

في مثال توضيحي لمخطط معالجة يعتمد على الخلية، يتلقى المريض ٣ دورات شهرية من مركب الصيغة I (أو أحد أملاحه) لمدة ٥ أيام، حيث كل دورة يليها لقاحين أسبوعياً، يشتملان على خلايا متغصنة إسوية منبضة مع ببتيدات متداخلة مستمدة من MAGE-A1، MAGE-A3 و NY-ESO-1 كاملة الطول (JPT Peptide Technologies، Berlin، Germany). ويتم إعطاء إميكويمود في موقع اللقاح قبل وبعد التلقيح، لتعزيز ارتشاح الخلية المناعية عند موقع التلقيح.

ومن الفئات الأخرى المناسبة من لقاحات السرطات تلك المعتمدة على مولدات ضد التمايز، بما في ذلك MART-1، وتيروسيناز و Gp100.

في بعض التجسيدات، يتم استخدام لقاحات السرطان بالاشتراك مع واحدة أو أكثر من المواد المساعدة كمكونات علاجية مساعدة إضافية لاستخدامها في توليفات الاختراع، كما سيلي وصفه.

٣- مثبطات dioxygenase (IDO)

تتضمن المكونات العلاجية المساعدة المناسبة المستخدمة في توليفات الاختراع مثبطات إندول أمين ٢، ٣- داي أوكسيجيناز indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO).

يعد IDO من المنظمات المناعية الهامة، حيث أن له دوراً رئيسياً في الترصد المناعي للأورام. ويعد الهروب المناعي من الصفات الأساسية للسرطان حيث يبدو أن الإنترفيرون interferon - γ (IFN-γ) للسيتوكين cytokine من النوع Th1 يلعب دوراً رئيسياً في ذلك. ومن بين المسارات الكيميائية الحيوية الأخرى المبيدة للخلايا الورمية، يحث IFN-γ IDO في العديد من الخلايا بما في ذلك الملتهمات الكبرى، والخلايا المتغصنة dendritic cells (DCs) وخلايا الورم. ويعمل IDO عن طريق منع تنشيط الخلايا التائية وإعاقة الاستجابات المناعية لخلايا السرطان. وعلى الرغم من أن المسارات المسئولة عن نفاد التربتوفان غير معروفة، إلا أن فرط المعالجة بالميثيل قد يكون أحد الآليات السببية التي تؤدي إلى فشل الاستجابة المناعية.

لذلك فقد تزيد مثبطات IDO من كفاءة العلاج المناعي المضاد للسرطان، ويمكن استخدامها في توليفات الاختراع لمنع الهروب المناعي/ للتفاوت المولد للمناعي الذي يتوسطه IDO (راجع، على سبيل المثال، Sucher et al. (2010) IDOMediated Tryptophan Degradation in the pathogenesis of Malignant Tumor Disease. International Journal of Tryptophan Research: 3, 113-120).

يمكن استخدام أي مثبط IDO مناسب وفقاً للاختراع. كما أنه من المناسب مثبطات النظائر الإنزيمية لـ IDO، بما في ذلك على سبيل المثال تربتوفان (٢، ٣)- دايوكسيجيناز tryptophan (2,3)-dioxygenase (TDO) و/ أو IDO2. لذلك، قد يثبط مثبط IDO المستخدمة مع توليفات الاختراع، سواء بشكل مباشر أو غير مباشر، IDO و/ أو TDO و/ أو IDO2.

مثبطات IDO المناسبة تتضمن تلك المعتمدة على منتجات طبيعية، مثل براسينين المستخلص من الكرنب، وأنولين ب المستخلص من هيدرونيات بحرية وإكسيجوامين exiguamine أ من مستخلص الاسفنج البحري، بما في ذلك المشتقات التخليقية منها.

وهناك مثبطات IDO أخرى مناسبة تتضمن النظائر الجزيئية لركيزته، التربتوفان. وتلك المثبطات تتضمن محاكي التربتوفان ١- ميثيل تربتوفان 1-methyl tryptophan mimetic (1-MT) tryptophan). ويوجد 1-MT في صورة متجاسمين: الأيزومر L يثبط إلى حد كبير IDO1، بينما الأيزومر D أكثر تحديداً لـ IDO2. ويتم حالياً تقييم الأيزومر D (D-1-MT، إيندوكسيمود) في تجربة المرحلة الثانية العشوائية، المحجوبة عن الطرفين، والمحكومة بالدواء الإرضائي.

ومن مثبطات IDO الأخرى المناسبة INCB24360، وهو مثبط هيدروكسي أميدين hydroxyamidine صغير الجزيء. وعلى عكس المثبطات المعتمدة على 1-MT، فإن مثبطات هيدروكسي أميدين تثبط أيضاً التربتوان (٢، ٣)- داي أكسيجيناز (2,3)- tryptophan dioxygenase (TDO)، وهو إنزيم ذي نشاط مشابه لـ IDO.

وكذلك من مثبطات IDO المناسبة NLG919.

كما أن العوامل التي لا تثبط إنزيم IDO مباشرة، ولكن تعيق التأثيرات التالية لتنشيط IDO، تعد مناسبة للاستخدام مع توليفات الاختراع. ومن المنتظر إدراج تلك المثبطات لمسار IDO تحت مصطلح "مثبطات IDO " كما يت استخدامه في الوثيقة الحالية.

٤- المواد المساعدة

تتضمن المكونات العلاجية المساعدة المناسبة للاستخدام مع توليفات الاختراع المواد المساعدة.

المادة المساعدة هي أي مركب أو توليفة تزيد من قوة و/ أو مدة الاستجابة المناعية لمولد ضد أجنبي بالنسبة إلى التي يحدثها مولد الضد بمفرده. ومن الخصائص الوظيفية الرئيسية للمادة المساعدة قدرتها على تعزيز استجابة مناعية مناسبة لمولد ضد مستهدف، وطول مدة الأمان في الاستخدام المنتشر، المرونة في الاستخدام مع مختلف تطبيقات مولدات الضد/ الأمراض. وقد

تكون المادة المساعدة، على سبيل المثال، عامل لا يكون مولد ضد معين، وإنما يعزز قوة و/ أو مدة الاستجابة المناعية (بما في ذلك على سبيل المثال الاستجابة المناعية الفطرية immune response) لمولد ضد يتم إعطاءه بشكل مشترك.

عند استخدام مادة مساعدة كمكون علاجي مساعد، يمكن إعطاء المركب والمادة المساعدة معاً، أي في وقت واحد أو على التعاقب. وعندما يتم إعطاء المواد المساعدة في وقت واحد فإنه يمكن إعطاءها في نفس الصيغ أو في صيغ منفصلة، وفي الحالة الأخيرة، عند نفس الموضع أو في مواضع مختلفة، ولكن يمكن إعطاءها في نفس الوقت. ويمكن إعطاء المواد المساعدة بشكل متعاقب، عند إفصل عطاء اثنين على الأقل من المواد المساعدة بشكل مؤقت. وقد يكون الفاصل الزمني بين إعطاء مادتين مساعدتين دقائق وقد يكون أطول من ذلك. وقد يكون الفاصل الزمني أقل من ١٤ يوماً، أو أقل من ٧ أيام، أو أقل من يوم. كما يكون الفاصل الزمني، على سبيل المثال، مع مادة مساعدة واحدة في البداية، والأخرى معززة، أو واحدة في البداية والتوليفة معززة، أو توليفة من واحدة في البداية والأخرى معززة.

من الأمثلة غير المقيدة للمواد المساعدة/ فئات المواد المساعدة المناسبة مركبات ترابطية مستقبلات التعرف على الممرضات Pathogen-Recognition Receptors (PRRs). وهي تشمل مركبات ترابطية/ مساعدات لمستقبلات RIG-1، ومركبات ترابطية NOD - بروتين، مركبات ترابطية مستقبل شبيه باللفافة (TLR) ومركبات ترابطية ليكتين من النوع C. وتقوم مركبات ترابطية PRR المناسبة بالارتباط بواحدة أو أكثر من TLR1، TLR2، TLR3، TLR4، TLR5، TLR6، TLR7، TLR8، TLR9، TLR10 و TLR11، أي مركبات ترابطة TLR. وفي بعض التجسيدات، يكون المركب الترابطي هو TLR9 أو TLR4. وفي بعض التجسيدات، يكون المركب الترابطي هو مادة مساعدة تشتمل على مركبات ترابطية TLR لاثنين أو أكثر من أنواع TLR المختلفة، بما في ذلك على سبيل المثال المواد المساعدة التي تشتمل على مركبات ترابطية TLR مزدوجة أو ثلاثية، مثل TLR2 و/ أو TLR6 و/ أو TLR3 و/ أو TLR9. وفي بعض التجسيدات يشتمل مركب TLR الترابطي الثلاثي على مركب ترابط من TLR2، و TLR3، و TLR9، وفي بعض التجسيدات، تشتمل المادة المساعدة على توليفة من: (١) مساعد TLR 7/8

مع مساعد TLR 9؛ (٢) مساعد TLR 7/8 مع مساعد TLR 4؛ أو (٣) مساعد TLR 9 مع مساعد TLR 3.

هناك مراجعة للمواد المساعدة المعتمدة على TLR في TLR-Based Immune Adjuvants Vaccine 29(17): 3341-3355 Steinhagen et al. (2011)، والذي تندرج تعليماته في الوثيقة الحالية كمرجع.

كما يمكن استخدام توليفات الاختراع بطريقة مساعدة مع علاجيات أخرى كيميائية و/ أو غير كيميائية مثل العلاج الإشعاعي، والجراحة، وزراعة الخلايا الجذعية. على سبيل المثال، يمكن استخدام توليفات من الاختراع بعد الجراحة و/ أو العلاج الإشعاعي لورم أولي لمنع أو تأخير الانتكاس/ التفشي. وفي حالة استخدام المساعد مع زرع الخلايا الجذعية، يمكن استخدام التوليفات باعتبارها "جسر إلى الزرع"، حيث يتم استخدام توليفات الاختراع في تحقيق معدل استجابة كاف (مثلاً، شافية) لزرع الخلايا الجذعية. كما يمكن استخدام التوليفات بجرعات تثبيت أقل بعد زرع الخلايا الجذعية لخفض/ منع الانتكاس.

الأمثلة

المثال ١: التأثيرات الجزيئية، والخاصة بالنمط الظاهري، والوظيفية داخل جسم الكائن الحي لـ SGI-110 بالاشتراك مع mAb محفز للمناعة في نموذج سرطان فأري

يتم استخدام نموذج تآزري لسرطان فأري في تقييم، على مستوى قبل إكلينيكي، التأثيرات الجزيئية، والخاصة بالنمط الظاهري، والوظيفية داخل جسم الكائن الحي لملح الصوديوم من مركب الصغية 1-l (SGI-110)، عند إعطاءه بمفرده أو بالاشتراك مع mAb محفز للمناعة مضاد للفأر.

تقوم الدراسة بتحليل: (أ) الفاعلية العلاجية للعلاج المشترك لـ SGI-110 و mAb محفز للمناعة في سرطان فأري؛ و (ب) اشتراك الاستجابة المناعية في التأثيرات المحتملة المضادة للورم للإعطاء العلاجي الأكثر فاعلية لـ SGI-110 و mAb المحفز للمناعة.

النشاط المعدل للمناعة في المعمل لـ SGI-110 في سرطان فأري

سوف يتم إجراء تمهيد للتجارب المعملية لدراسة التأثيرات المعدلة للمناعة لـ SGI-110 على خلايا سرطان ثدي فأري، TS/A، تم اختيارها للنمط المناعي الظاهري لها، ومعدل نموها، وتم أخذ الورم من الفئران. تمت معالجة الخلايا معملياً وفقاً لجدول قياسي وقامت تحليلات RT-PCR و RT-PCR الكمية في الزمن الحقيقي بدراسة كفاءة العلاج في إحداث و/ أو زيادة بشكل متحكم فيه CTA الفأري (بما في ذلك P1A، عائلة Mage-a) في خلايا السرطان.

الفعالية العلاجية لـ SGI-110 بالاشتراك مع mAb المحفز للمناعة في السرطان الفأري

يتم إعطاء علاج mAb المحفز للمناعة إما بشكل مصاحب أو متعاقب لجداول SGI-110 وفقاً لنظام الجرعات التالي وصفه. يتم تطعيم فئران BALB/c (٦ لكل مجموعة) في منطقة الخاصرة بخلايا TS/A ومعالجتها بـ SGI-110، الذي يتم إعطاءه بمفرده أو مع المضاد الفأري CTLA-4 أو المضاد الفأري PD-1 mAbs. ويتم تقييم فاعلية وتحمل العلاجات حسب قياسات حجم الورم ووزن الجسم، على الترتيب.

اليوم- ٦: يتم تلقيح خلايا TS/A الفأرية تحت الجلد في منطقة الخاصرة لجميع الفئران.

اليوم صفر: بعد فترة خفاء قدرها ٧ أيام، يتم فصل الفئران الحاملة بوضوح طعوم ورم ملموسة وواضحة (بقطر أقل من أو تساوي ٠,٢ سم) في مجموعات معالجة مختلفة (٦ حيوانات في المجموعة).

جدول العلاج: إعطاء تحت الجلد subcutaneous (SQ) لمدة ٥ أيام ("SQ5")

المجموعة ١: ناقل ٥ مرات في اليوم تحت الجلد عند الأيام ١-٥

المجموعة ٢: SGI-110، ٣ مجم/ كجم ٥ مرات في اليوم تحت الجلد عند الأيام ١-٥

المجموعة ٣: المضاد الفأري CTLA-4 عند الأيام ٢، ٥، ٨

المجموعة ٤: المضاد الفأري CTLA-4 عند الأيام ٨، ١١، ١٤

المجموعة ٥: SGI-110، ٣ مجم/ كجم ٥ مرات في اليوم تحت الجلد (عند الأيام ١-٥) + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ٢، ٥، ٨) (جدول مصاحب)

المجموعة ٦: SGI-110، ٣ مجم/ كجم ٥ مرات في اليوم تحت الجلد (عند الأيام ١-٥) + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ٨، ١١، ١٤) (جدول متعاقب)

المجموعة ٧: المضاد الفأري PD-1 عند الأيام ٢، ٥، ٨

المجموعة ٨: المضاد الفأري PD-1 عند الأيام ٨، ١١، ١٤

المجموعة ٩: SGI-110، ٣ مجم/ كجم ٥ مرات في اليوم تحت الجلد (عند الأيام ١-٥) + المضاد الفأري PD-1 (عند الأيام ٢، ٥، ٨) (جدول مصاحب)

المجموعة ١٠: SGI-110، ٣ مجم/ كجم ٥ مرات في اليوم تحت الجلد (عند الأيام ١-٥) + المضاد الفأري PD-1 (عند الأيام ٨، ١١، ١٤) (جدول متعاقب)

جدول المعالجة: في العضل اسبوعياً

المجموعة ١١: ناقل (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨

المجموعة ١٢: SGI-110، ٣٦,٦ مجم/ كجم في اليوم (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨

المجموعة ١٣: المضاد الفأري CTLA-4 عند الأيام ٣، ٦، ٩

المجموعة ١٤: SGI-110، ٣٦,٦ مجم/ كجم في اليوم (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨ + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ٣، ٦، ٩).

الكفاءة العلاجية لجدول SQ5

بناءاً على النتائج المتولدة عن الإعطاء داخل جسم الكائن الحي لـSGI-110 وفقاً لجدول SQ5 (راجع أعلاه)، يتم اختبار جرعة واحدة من جدول إعطاء " SQ أسبوعياً" من SGI-110 بالاشتراك مع mAb المعدل للمناعة. ويتم إعطاء معالجة MAb إما بشكل مصاحب أو متعاقب لجداول SGI-110. ولتحقيق ذلك، تم تطعيم فئران BALB/c (٦ لكل مجموعة في منطقة الخاصرة بخلايا TS/A ومعالجتها بـ SGI-110، حيث تم إعطاءها بمفرده أو بالاشتراك مع

المضاد الفأري CTLA-4 أو PD-1 mAbs. ويتم قياس فاعلية وتحمل المعالجات عن طريق قياست حجم الورم ووزن الجسم، على الترتيب.

جدول المعالجة: SQ اسبوعياً.

المجموعة ١: ناقل اسبوعياً SQ عند الأيام ١، ٨، ١٥

المجموعة ٢: SGI-110، ٢٤,٤ مجم/ كجم اسبوعياً SQ عند الأيام ١، ٨، ١٥

المجموعة ٣: المضاد الفأري CTLA-4 عند الأيام ٣، ٦، ٩

المجموعة ٤: المضاد الفأري CTLA-4 عند الأيام ١٧، ٢٠، ٢٣

المجموعة ٥: SGI-110، ٢٤,٤ مجم/ كجم اسبوعياً SQ (عند الأيام ١، ٨، ١٥) + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ٣، ٦، ٩) (جدول مصاحب)

المجموعة ٦: SGI-110، ٢٤,٤ مجم/ كجم اسبوعياً SQ (عند الأيام ١، ٨، ١٥) + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ١٧، ٢٠، ٢٣) (جدول متعاقب)

المجموعة ٧: المضاد الفأري PD-1 عند الأيام ٣، ٦، ٩

المجموعة ٨: المضاد الفأري PD-1 عند الأيام ١٧، ٢٠، ٢٣

المجموعة ٩: SGI-110، ٢٤,٤ مجم/ كجم اسبوعياً SQ (عند الأيام ١، ٨، ١٥) + المضاد الفأري PD-1 (عند الأيام ٣، ٦، ٩) (جدول مصاحب)

المجموعة ١٠: SGI-110، ٢٤,٤ مجم/ كجم اسبوعياً SQ (عند الأيام ١، ٨، ١٥) + المضاد الفأري PD-1 (عند الأيام ١٧، ٢٠، ٢٣) (جدول متعاقب)

جدول المعالجة: في العضل اسبوعياً.

المجموعة ١١: ناقل (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨

المجموعة ١٢: SGI-110، ٣٦,٦ مجم/ كجم في اليوم (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨

المجموعة ١٣: SGI-110، ٣٦,٦ مجم/ كجم في اليوم (٣ حقن في العضل كل ٣ ساعات) عند الأيام ١ و ٨ + المضاد الفأري CTLA-4 (عند الأيام ٣، ٦، ٩).

عوامل الارتباط الجزيئية، والمتعلقة بالنمط الظاهري والوظيفية لـ SGI-110 بالاشتراك مع mAb المعدل للمناعة

يتم بحث التعديلات الحادثة في جسم الكائن الحي نتيجة للنظام العلاجي الأكثر فاعلية باستخدام SGI-110، مدمج مع mAb معدل للمناعة على كل من الأورام وحيوزات المناعة لدى العائل. ولتحقيق ذلك، وحسب النتائج المتولدة في الخطوة ٢، يتم تطعيم فئران BALB/c (٦ في كل مجموعة) في منطقة الخاصرة بخلايا TS/A ومعالجتها بالنظام العلاجي الأكثر فاعلية من SGI-110، وإعطاءه بالاشتراك مع أحد mAb المعدلة للمناعة.

يتم قياس فرط المعالجة بالميثيل لـ DNA، وكذلك تعديل الخصائص المناعية لأنسجة الورم الفأرية، المستأصلة من فئران مقارنة وأخرى معالجة، وذلك باستخدام تجارب جزيئية (مثل PCR النوعي للمعالجة بالميثيل الكمية، و RT-PCR وتحليلات RT-PCR الكمية في الزمن الحقيقي). وتتميز نواتج الترشيح المناعية للأنسجة الورمية بوجود والتكرار النسبي لخلايا تائية المنشطة باستخدام علم الأنسجة الكيميائي المناعي immunohistochemistry (IHC). فضلاً عن ذلك، يتم جراحياً إزالة أنسجة عادية من فئران المقارنة والمعالجة والمحافظة عليها بالدرجة الكافية للتحليلات التجريبية التالية (انظر أدناه).

التأثيرات المعدلة للمناعة داخل جسم الكائن الحي للإعطاء المشترك لـ SGI-110 و mAb المعدل للمناعة، في أنسجة حميدة benign tissues

تمت دراسة علاقة النشاط المعدل للمناعة مع ظاهرة المناعة الذاتية الجهازية (بما في ذلك حث و/ أو تعديل الجينات المرتبطة بالمناعة في الأنسجة الطبيعية).

يتم تقييم وجود مستويات التعبير عن CTA الفأري (أي، P1A، عائلة Mage-a) باستخدام تحليلات RT-PCR و RT-PCR الكمية في الزمن الحقيقي في ٤ عينات حميدة على الأقل (مثل القلب، والرئة، والكبد، والخصية، والكلية، والعدلات، والجلد). فضلاً عن ذلك، تتميز نواتج الترشيح المناعي للأنسجة الطبيعية بوجود والتكرار النسبي لخلايا تائية عن طريق IHC.

مساهمة الاستجابة المناعية في النشاط المضاد للورم للعلاجات المشتركة التي تتم دراستها

تتم دراسة اشتراك الاستجابة المناعية للعائل في التاثيرات المحتملة المضادة للورم للنظام المدمج المختار. يتم تطعيم كل من سلالتي الفئران المؤهلة مناعياً (أي BALB/c) والتي لديها نقص مناعي (أي الفئران منزوعة الغدة التيموسية ومنزوعة الشعر التي لديها نقص في خلايا تائية و SCID/Beige التي لديها نقص في الخلايا التائية، والبائية والخلية القاتلة الطبيعية) (٦ فئران في كل مجموعة) في منطقة الخاصرة بخلايا TS/A ومعالجتها بالنظام العلاجي المختار. يتم تقييم فاعلية العلاج بقياس حجم الورم، وهو تحليل مقارنة يسمح بمعرفة مساهمة مناعة الخلية التائية، والبائية، والخلية القاتلة الطبيعية في النشاط المفترض المضاد للورم للعلاجات المناعية الكيميائية.

يمكن تقييم تعديل استجابة الخلية التائية المضادة للورم من خلال MLTC، وتكاثر الخلية، وإطلاق IFN-g، و/ أو تجارب سمية الخلايا.

المثال ٢: تثبيط المعالجة بالميثيل لـ DNA بمركبات الاختراع

تم اختبار نشاط إزالة المعالجة بالميثيل للمركبات في تجربة بروتين فلوري أخضر معتمد على الخلية green fluorescent protein (GFP). وفي التجربة، يؤدي الانخفاض في المعالجة بالميثيل الناتج عن التعرض لمثبط المعالجة بالميثيل إلى التعبير عن GFP، ويسهل تسجيله.

تم استخدام سلالة خلية CMV-EE210 المحتوية على جين التحوير مكبت في تجربة لإعادة تنشيط التعبير عن GFP بعد خلايا التدفق. وتم تحضير CMV-EE210 عن طريق نقل عدوى الخلايا NIH 3T3 ببلازميدة pTR-UF/UF1/UF2، والتي احتوت على (+) pBS (Stratagene, Inc.) مع معزز فيروس مضخم للخلايا (CMV) يوجه جين GFP المتوافق مع البشر المهيأ للتعبير في خلايا كائن ثديي. وبعد نقل العدوى، تم مبدئياً اختيار الخلايا المعبرة عن مستويات عالية من GFP باستخدام تحليل FACS والفرز باستخدام عد خلايا MoFlo (Cytomation, Inc).

تم استخدام ديسيتابين، وهو مثبط قوي لـ DNMT1 الثديي، كمقارنة موجبة. ولفحص إعادة تنشيط CMV-EE210، تمت إضافة ديسيتابينdecitabine (١ ميكرو مولار) أو مركب اختبار (٣٠-٥٠ ميكرو مولار) إلى وسط كامل (DMEM) حر أحمر فينول phenol red free (Gibco،

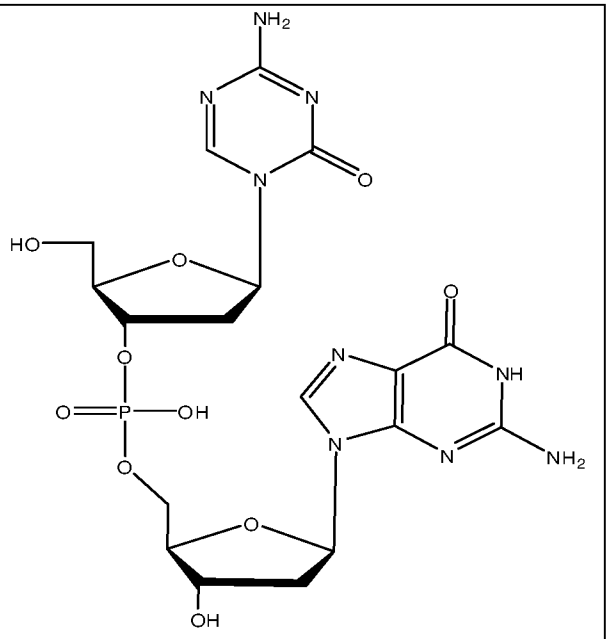
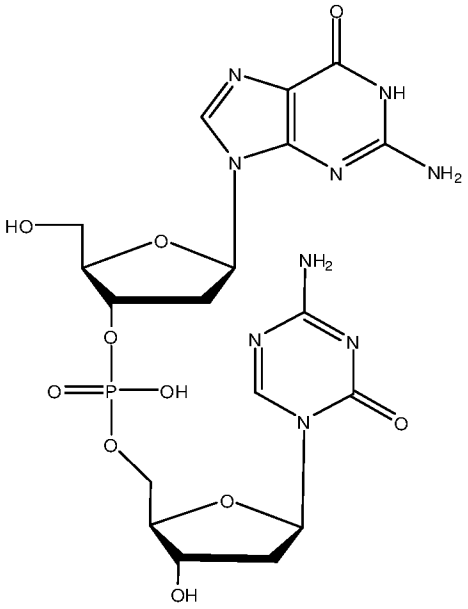
Life Technologies) المزود بـ١٠٪ مصل بقري جنيني (Hyclone)). ثم تمت زراعة الخلايا إلى حشد ٣٠٪ (حوالي ٥٠٠٠ خلية/ عين) في طبق به ٩٦ عيناً يحتوي على مركبات الاختبار، وتمت الزراعة لمدة ٣ أيام عند ٣٧ درجة مئوية في ٥٪ CO2.

تم فحص الأطباق تحت مجهر فلوري باستخدام مرشح استثارة ٤٥٠- ٤٩٠ (مكعب مرشح I3، Leica، Deerfield III). تم ترتيب العيون g1 موجبة، g2 موجبة، أو g3 إذا تم التعبير عن GFP في ١٠٪، ٣٠٪، > ٧٥٪ من الخلايا الحية، على الترتيب.

يوفر الجدول ١ نتائج اختبار ديسيتابين ومركبات الاختبار كمثبطات المعالجة بالميثيل لـ DNA. و GFP50 هو تركيز المثبط الذي عنده ينخفض مستوى التعبير عن البروتين الفلوري الأخضر (GFP) من g3 إلى g1/2. ويوضح الجدول ١ أن المركبات التي تم اختبارها ثبطت المعالجة بالميثيل لـ DNA بكفاءة عند تركزات منخفضة، مما أدى إلى إعادة تنشيط انتساخ جين GFP.

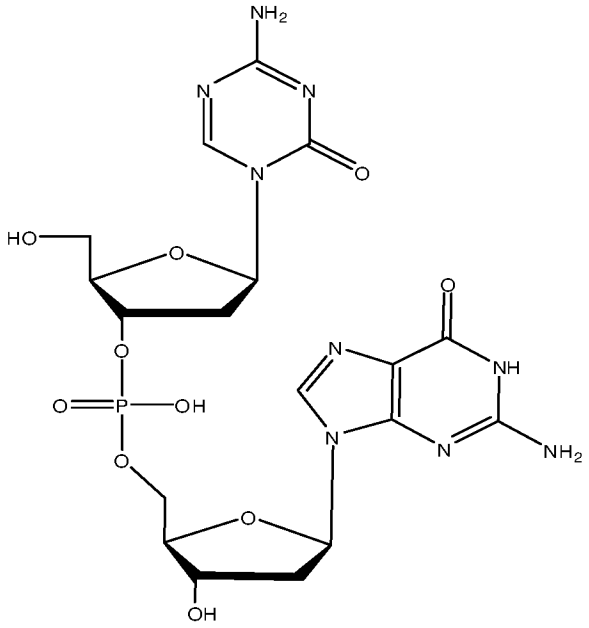
الجدول ١

المركب	مستوى التعبير عن GFP	GFP50 (نانو مولار)
ديسيتابين	g3	٥٠٠
I-1:	g3	٤٠٠

		
I-2: 	g3	٧٠٠

المثال ٣: ثبات مركب ممثل في صيغ المذيبات

تمت دراست ثبات مركب ممثل من مركبات الاختراع في مختلف صيغ المذيبات تحت ظروف تخزين مختلفة. تم قياس الثبات باستخدام HPLC والفواصل الزمينة المحددة. ويلخص الجدول ٢ النتائج للصيغ المشتملة على ملح صوديوم لمركب I-1 (أي SGI-110):



.

الجدول ٢.

الصيغة	ظروف التخزين	النقطة الزمنية	نسبة المركب التي تم رصدها	نسبة التحلل في الساعة
الماء، رقم هيدروجيني ٧,٠	٢-٨ درجة مئوية	صفر	٩٥,٨٪	
		٥ ساعات	٩٥,١٪	٠,١٤
الماء، رقم هيدروجيني ٧,٠	درجة حرارة الغرفة	صفر	٩٥,٨٪	
		٥ ساعات	٩٠,٤٪	١,١
DMSO / الماء (١: ١، وزن/ وزن)	٢٥ درجة مئوية / ٦٠٪ الرطوبة النسبية	صفر	٩٣,٧٪	
		٥ ساعات	٩٠,١٪	٠,٧٢
DMSO / الماء (٣: ١، وزن/	٢٥ درجة مئوية / ٦٠٪ الرطوبة النسبية	صفر	٩٦,٦٪	
		٢٤ ساعات	٩٤,٢٪	٠,١٠

وزن (				
بروبيلين جلايكول / جليسرين (٧٠: ٣٠، حجم/ حجم (	درجة حرارة الغرفة	صفر	٩٦,٨٪	
		٢٤ ساعات	٩٦,٣٪	٠,٠٢١
بروبيلين جلايكول / جليسرين / إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠، وزن/ وزن/ وزن)	٢-٨ درجة مئوية	صفر	٩٥,٨٪	
		٣ أشهر	٩٥,١٪	٠,٠٠٠٣٢
	٢٥ درجة مئوية / ٦٠٪ الرطوبة النسبية	صفر	٩٥,٨٪	
		٣ أشهر	٦٧,٦٪	٠,٠١٣

لقد أدى محلول SGI-110 في الماء عند الرقم الهيدروجيني pH ٧، وهو الرقم الهيدروجيني الذي يكون عند مركبات تلك الفئة في أكثر حالات الثبات، إلى التحلل السريع في غضون بضع ساعات، حتى عند درجات الحرارة المنخفضة مما يجعه غير مناسب لعملية التصنيع. وقد أعطى استخدام DMSO / الماء (١: ١) نتائج أفضل قليلاً عند درجات الحرارة الأعلى. ولوحظ تحسن طفيف في استخدام صيغة DMSO / الماء بنسبة ٣: ١. ويكون المركب المذكور ثابت في DMSO اللامائي، ومن ثم يتم اختياره كمذيب لعملية التصنيع.

فيما يتعلق باختيار المذيبات المقبولة صيدلانياً للصيغة النهائية الجهاز للإعطاء، أعطى نظام البروبيلين جلايكول propylene glycol/ جليسرين glycerin اللامائي ثبات أفضل. تم تحضير الصيغة النهاية باسبتدال كميات صغيرة من البروبيلين جلايكول وجليسرين بالإيثانول ethanol ، لإعطاء البروبيلين جلايكول/ جليسرين/ إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠). وكان هذه الصيغة هي الوحيدة من بين العديد من الصيغ التي تم اختبارها التي أعطت تحسناً كبيراً في قابلة الذوبان والثبات للمركب عند كللاً من درجات الحرارة الأعلى والأقل.

حسب التجارب التي تم إجراءها في الماء، كان من المتوقع حدوث تحسن عشرة أضعاف في الثبات عند التغير من درجة حرارة الغرفة إلى ظروف تخزين أكثر برودة (٢- ٨ درجة مئوية). مع ذلك، في نظام البروبيلين جلايكول/ جليسرين/ إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠)، أعطى التغير من ظروف التخزين الأعلى حرارة إلى الأقل حرارة تحسناً ٤٠ ضعفاً في الثبات. وقد أعطت التأثيرات المشتركة للتبريد مع إضافة الإيثاتول إلى نظام البروبيلين جلايكول/ جلسرين تحسناً ٦٦ ضعفاً في الثبات. ولم يكن من المتوقع هذه التحسنات الكبيرة في ثبات SGI-110 أثناء التخزين.

أعطى نظام البروبيلين جلايكول/ جليسرين/ إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠) SGI-110 كمحلول، كان ناعماً وحر التدفق، ومناسب للمرور خلال إبرة ٢٣ عياري دون مضاعفات أو انسداد. تم تحديد أقصى قابلة ذوبان للمركب في هذا الوسط بحيث كانت حوالي ١٣٠- ١٥٠ مجم/ ملليلتر، وهي مقاربة على نحو مميز لقابلة الذوبان المائية ٢٠ مجم/ ملليلتر. وقد حدد الثبات الكيميائي الجيد المأخوذ مع قابلية الذوبان الممتازة نظام البروبيلين جلايكول/ جليسرين/ إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠) كصيغة لاستخدامها في التجارب الحيوانية.

المثال ٤: الدراسات الحيوانية مع صيغة المثال ٣

تم إعطاء صيغة البروبيلين جلايكول/ جليسرين/ إيثانول (٦٥: ٢٥: ١٠) الموجودة في المثال ٣، المحتوية على ١٠٠ مجم/ ملليلتر مكافئ قاعدة حرة من ملح الصوديوم لمركب I-1 للحيوانات الحية. تم استخدام صيغة ديسيتابين مماثلة للمقارنة (قارورة ٥٠ مجم من مسحوق ديسيتابين المجفد المعاد تكوينه إلى ١٠مجم/ ملليلتر مع الماء للحقن وإعطاءه كتسريب بالتخفيف في أكياس تسريب).

أنتج إعطاء جرعة واحدة من الصيغ إلى القرود (١٠ مجم/ كجم) تركيزات فسيولوجية من مركب I-1 أعلى (Cmax ١١٣٠ نانوجم/ ملليلتر؛ AUC ١٤٦٩ نانو جم. ساعة/ ملليلتر) من ديسيتابين (Cmax ١٦٠ نانوجم/ ملليلتر؛ AUC ٣٤٠ نانو جم. ساعة/ ملليلتر).

في دراسة جرعة متكررة، تم إعطاء القرود جرعات ٣ مرات أسبوعياً تحت الجلد (٣مجم/ كجم). في اليوم ١٥، كان التعرض الجهازي لمركب I-1 (Cmax ١٨١ نانوجم/ ملليلتر؛ AUC ٥٩٢ نانو جم. ساعة/ ملليلتر) أكبر من تعرض ديسيتابين (Cmax ٢٨ نانوجم/ ملليلتر؛ AUC ٩٩ نانو

جم. ساعة/ ملليلتر). لم تختلف متغيرات الحركيات الدوائية للمركبات كثيراً طوال فترة الملاحظة التي استغرقت ٢٢ يوماً، وتم رصد أقل قدر من التراكم. (الشكلان ١ و٢). تمت مراقبة خواص الحركيات الدوائية وكانت مقبولة. تم سحب عينات دم بشكل دوري لقياس المعالجة بالميثيل لـ LINE-1 DNA.

لوحظت انخفاضات في المعالجة بالميثيل لـ LINE-1 DNA، وهو مؤشر النشاط الحيوي، واستمر الانخفاض في حتى نهاية الدراسة في اليوم ٢٢. وقد اختلفت المعالجة بالميثيل لـ LINE-1 DNA الملاحظة بشكل واضح ($\rho < ٠,٠٥$) عن مستوى المعالجة بالميثيل الملاحظ قبل الجرعة الأولية (الشكل ٣).

كان تحمل الصيغة جيداً في الأنواع التي تم اختبارها. تم تقييم ثلاثة أنظمة: أ) جرعة مرة واحدة يومياً تحت الجلد لدى الجرذان والأرانب لمدة ٥ أيام؛ ب) جرعة مرة واحدة يومياً تحت الجلد لدى الأرانب والقرود لمدة ٢٨ يوماً كجرعة يمكن تحملها؛ وج) جرعة مرتين أسبوعياً تحت الجلد للجرذان لمدة ٢٨ يوماً كجرعة يمكن تحملها. وقد تحملت الأرانب نظام الخمسة أيام بشكل جيد، حتى جرعة قدرها ١,٥ مجم/ كجم/ اليوم، وهي تكافئ ١٨ جم/ كجم/ اليوم لدى البشر، والنظام الأسبوع حتى جرعة قدرها ١,٥ مجم/ كجم/ الأسبوع لمدة ٣ أسابيع.

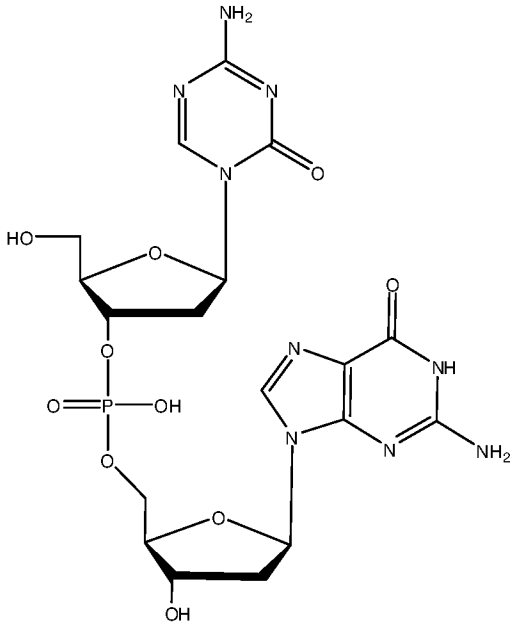
تحملت قرود الرباح النظام الأسبوعي جيداً، حتى جرعة ٣,٠ مجم/ كجم/ الأسبوع لمدة ٣ أسابيع، وهي تكافئ ٣٦ مجم/ كجم/ الأسبوع. تحملت الجرذان جرعات أعلى بكثير: ٣٠ مجم/ كجم/ اليوم لمدة ٥ أيام؛ و٢٠ مجم/ كجم/ مرتين في الأسبوع لمدة ٤ أسابيع.

كانت سمية الخلايا الأساسية في جميع التجارب هي كبت النخاع. مع ذلك، فقد أظهرت الصيغة تحت الجلد التي تم اختبارها قدراً أقل من كبت النخاع وشفاء أسرع.

المثال ٥: تحضير طاقم لاستخدامه وفقاً للاختراع

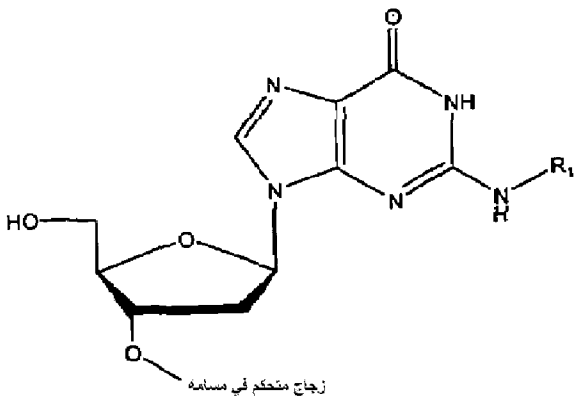
الوعاء الأول: مركب الصيغة 1-I للحقن، ١٠٠ مجم

تم تحضير ملح الصوديوم لمركب الصيغة:

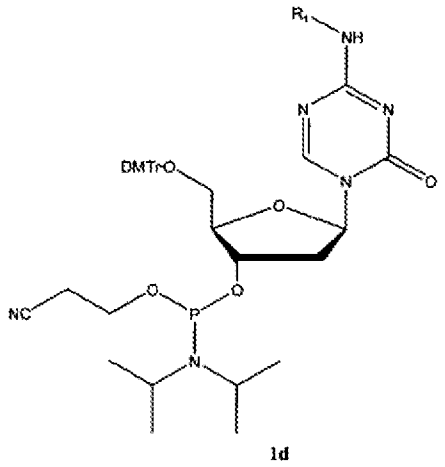


I-1

(المشار إليه كذلك بـ "SGI-110") كما تم وصفه في براءة الاختراع الأمريكية ٧٧٠٠٥٦٧ (المدرجة محتواها في الوثيقة الحالية كمرجع- راجع بصفة خاصة العمود ٤١، الفقرتين الأخيرتين) عن طريق إقران 1s (حيث R1 = مجموعة كربامات حامية) مع كتلة بناء فسفوراميديت 1d phosphoramidite:



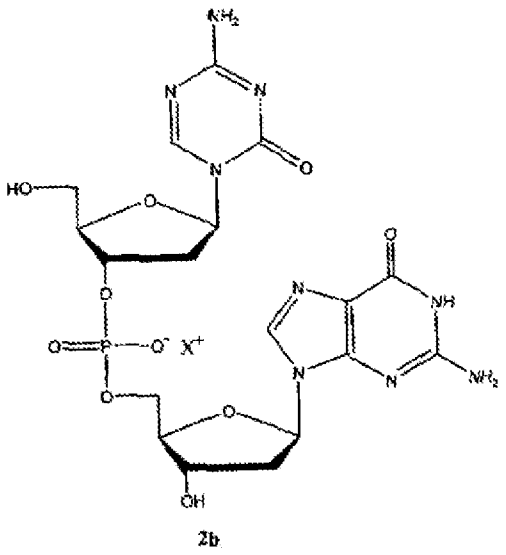
1s



1d

يتم اقتران دعامة صلبة CPG حامية مرتبطة بـ٢'- ديوكسي جوانوزين 1s deoxyguanosine (حيث R1= تيرت- بيوتيل فينوكسي أسيتيل tert-butyl phenoxyacetyl) مع ٢- ٢,٥ مكافئات من فينوكسي أستيل ديكتابين فوسفوراميديتت phenoxyacetyl decitabine phosphoramidite (1d، حيث R1 = فينوكسي أسيتل phenoxyacetyl) في وجود ٦٠٪ من ٠,٣ مولار منشط بنزين ثيو تترازول benzylthiotetrazole activator (في أسيتو نيتريل acetonitrile) لمدة ١٠ دقائق. تتم معالجة دعامة CPG الصلبة المحتوية على داي نيوكليوتيد DpG dinucleotide المحمي بـ٢٠ ملليلتر من ٥٠ مللي مولار K2CO3 في ميثانول لمدة ١ ساعة و٢٠ دقيقة. تتم أكسدة المنتج المقترن، وإزالة المجموعة الحامية، وغسله، وترشيحه، وتنقيته بـ ÄKTA Explorer 100 HPLC مع عمود تحضيري Gemini C18 (Phenomenex)، ٢٥٠× ٢١,٢ مم، ١٠ ميكرو مولار مع عمود حاجز (Phenomenex)، ٥٠× ٢١,٢ مم، ١٠ ميكرو متر مع ٥٠ مللي مولار أسيتات تراي إيثيل أمين triethylammonium acetate (رقم هيدروجيني ٧) في ماء MilliQ (الطور المتحرك Mobile Phase أ) و٨٠٪ أسيتو نيتريل acetonitrile في ماء MilliQ (الطور المتحرك ب)، مع ٢٪ إلى ٢٠/ ٢٥٪ طور متحرك ب في أحجام الأعمدة.

ESI-MS (-ve) ل DpG داي نيوكليوتيد 2b dinucleotide:



2b

حيث +X= تراي إيثيل أمونيوم (كتلة مضبوطة محسوبة للمركب الطبيعي C18H24N9O10P هي ٥٥٧,١٤)، أظهر m/z 556. 1 [M-H]- و ١١١٣,١ لـ [2M-H]- (راجع طيف الكتلة في الشكل ٣١ من براءة الاختراع الأمريكية ٧٧٠٠٥٦٧).

ملح الصوديوم من مركب الصيغة I-1 (أي DpG داي نيوكليوتيد 2b، حيث +X = الصوديوم؛ SGI-110) يتم الحصول عليه عن طريق إعادة إذابة ملح تراي إيثيل أمونيوم triethylammonium في ٤ ملليلتر ماء، ٠,٢ ملليلتر محلول NaClO4 ٢ مولار. وعند إضافة ٣٦ ملليلتر من الأسيتون، يترسب داي نيوكليوتيد. وتتم المحافظة على المحلول عند -٢٠ درجة مئوية لعدة ساعات وإجراء الطرد المركزي بسرعة ٤٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٢٠ دقيقة. ويتم طرح المادة الطافية وغسل المادة الصلبة بـ٣٠ ملليلتر من الأسيتون acetone يليه طرد مركزي إضافي بسرعة ٤٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٢٠ دقيقة. تتم إذابة الراسب في الماء ويجفف بالتجميد، حيث يتميز بـ m/z 556. 0[M-H]- (راجع طيف الكتلة في الشكل ٣٦ من براءة الاختراع الأمريكية ٧٧٠٠٥٦٧).

تركيب وملء الصيغة السائبة

بناءاً على قيمة تجربة مقدار SGI-110، يتم حساب الكميات المطلوبة من SGI-110 و DMSO ووزنها بالشكل الملائم لحجم الدفعة المطلوب.

٢- تتم إذابة SGI-110 في DMSO باستخدام خلاط علوي في وعاء من الصلب الذي لا يصدأ stainless steel (SS) مناسب الحجم.

٣- عند اكتمال إذابة العقار في DMSO، يتم اختبار عينات المحلول السائب باستخدام طريقة عملية UV أو HPLC لتحديد أن كمية SGI-110 تقع داخل ٩٥ - ١٠٥٪ من التركيز المستهدف.

٤- يتم ترشيح الحلول السائب خلال سلسلة من اثنين من المرشحات المعقمة ٠,٢ ميكرون سابقة التعقيم المتوافقة مع DMSO، وتجميعها في وعاء تدفق SS ٢ لتر.

يستمر تعديل معدل الترشيح بالمراقبة البصرية للكمية المتاحة للملء في وعاء تدفق.

يتم ملء واحد جرام من المحلول السائل المرشح في كل قارورة من القوارير الزجاجية الشفافة مزالة الحمى سعة ٥ سم مكعب وتستمر العملية حتى تتم تعبئة كل المحلول السائب المرشح.

يتم تلقائياً وجزئياً سد كل قارورة على خط الملء بسدادة مطاطية من كلورو بيوتيل chlorobutyl مغلفة ببوليمر فلورو fluoropolymer سبق تعقيمة.

يتم نقل قوارير المنتج إلى جهاز التجفيد تحت ظروف نقل معقمة لبدء دورة التجفيد.

التجفيد و تغطية القوارير

يتم تجفيد القوارير باستخدام متغيرات الدورة كما يلي.

التجميد	التجفيف الرئيسي/ الثانوي					نقطة نهائية محدد (ظروف السد بسدادة)
درجة الحرارة	-٤٠ درجة مئوية	-٥ درجة مئوية	١٠ درجة مئوية	٣٠ درجة مئوية	٦٠ درجة مئوية	٢٥ درجة مئوية

زمن الانحدار (بالدقيقة)	١٣٣	١١٧	٥٠	٦٧	١٠٠	-
الزمن (بالدقيقة)	٣٦٠	١٤٤٠	١٤٤٠	١٤٤٠	١٤٤٠	انتظار
تفريغ (مللي تور)	(ملحوظة: ١٠٠ مللي تور للتفريغ عند -٥٠ درجة مئوية)	١٠٠	١٠٠	٥٠	٥٠	٥٠ مللي تور قبل ملء عكسي

٢- عند اكتمال دورة الذوبان، يتم الملء العكسي للمجفد بالنيتروجين nitrogen ، ويتم سد القوارير بالكامل وبشكل تلقائي.

٣- يتم نقل القوارير في جو معقم إلى جهاز العزل حيث يتم تغطية كل قارورة على حده بغطاء قلاب من الألومينيوم الأزرق blue aluminum.

٤- يتم فحص القوارير بالنظر قبل البدء بأخذ العينات لاختبار الإطلاق، وعملية لصق الملصقات والتعبئة. ويتم الحفاظ على القوارير عند درجة ٢- ٨ درجة مئوية حتى تكون جاهزة.

لصق الملصقات والتعبئة

يتم لصق كل قارورة لكل محتوى معتمد، وتعبئة كل منها على حده في كيس من رقائق الألومينيوم مانع التسريب للحرارة heat-sealed aluminum foil مع مجفف في وسط مفرغ. ويتم ترقيم الكيس من الخارج بنفس الرقم المستخدم لقارورة المنتج. ويتم تخزين القوارير المرقمة والمعبأة عند درجة ٢-٨ درجة مئوية حتى التوزيع.

بقايا DMSO

تم تحضير أربع دفعات من نفس المقياس ٣٠٠٠ قارورة/ دفعة باستخدام نفس العملية السابق وصفها. تمت إزالة DMSO بشكل متسق إلى المستويات المتبقية التالية لإنتاج مسحوق أبيض صلب، مما يدل على أن تجفيد SGI-110 من DMSO كما سبق وصفه ينتج مسحوق SGI-110 آمن وثابت كيميائياً.

#	DMSO بوحدة مجم/ القارورة
الدفعة ١	٢٥
الدفعة ٢	٢٨
الدفعة ٣	٢٧
الدفعة ٤	٢٩

الوعاء الثاني: مخفف SGI-110 لإعادة التكوين، ٣ ملليلتر

تركيب وملء الصيغ السائلة

تمت إضافة كميات محسوبة (راجع الجدول التالي) من بروبيلين جلايكول، وإيثانول، وجليسرين بالترتيب السابق في وعاء من الصلب الذي لا يصدأ بحجم مناسب مزود بخلاط علوي.

	٪ لكل مكون	الدرجة	الوظيفة
بروبيلين جلايكول	٦٥	PhEur ،NF	مذيب
جليسرين	٢٥	PhEur ،NF	مذيب
كحول/ إيثانول	١٠	PhEur ،USP	عامل تخفيف قوام

٢- الخلط المتقطع أثناء إضافة مكونات يليه ٣٠ دقيقة على الأقل من الخلط لإنتاج محلول جيد الخلط.

٣- يتم ترشيح المحلول السائب خلال سلسلة من مرشحي تعقيم متوافقين سابقي التعقيم ٠,٢ ميكرون، وجمعه في وعاء SS تدفق ٢ لتر.

٤- يتم تعديل معدل الترشيح بالمراقبة البصرية للكمية المتوفرة للملء في وعاء تدفق.

يتم ملء ٣,١٥ جم على الأقل، مكافئ لـ ٣,٠ ملليلتر، من المحلول السائب المرشح في كل من القوارير الزجاجية الشفافة مزالة الحمى سعة ٥ سم مكعب يليه السد التلقائي باستخدام سدادات من مطاط كلوروبيوتيل المغلف ببوليمر فلورو.

يتم تغطية القوارير المسدودة بسدادات بأغطية قلابة من الألومينيوم الأبيض المعقم.

يتم فحص القوارير نظرياً قبل أخذ العينات لعمليات اختبار الإطلاق والترقيم ويتم تخزينها عند درجة ٢- ٣٠ درجة مئوية حتى تكون جاهزة.

لصق الملصقات والتعبئة

يتم ترقيم كل قارورة مخففة حسب المحتوى المعتمد. ويتم تخزين القوارير المرقمة عند درجة ٢- ٣٠ درجة مئوية حتى يتم توزيعها فيما بعد.

المثال ٦: النشاط المضاد للورم لـ SGI-110 بالاشتراك مع الجسم المضاد لـ CTLA-4

تم تقييم التاثير المضاد للورم لـ SGI-110 بالاشتراك مع الجسم المضاد لـ CTLA-4 الفأري.

المواد والطرق

يعد TS/A ورم ثديي فأري ناشئ عن سرطانة غدي ثديي مولد ضعيف للمناعة، متوسط التمايز ينشأ تلقائياً في أنثى فأر BALB/c بعمر ٢٠ شهر.

كان المضاد CTLA-4 الفأري هو CTLA-4 mAb 9H10، يتم الحصول عليه من BioXCell (West Lebanon، NH، USA)، يتم إعطاءه بجرعات ١٠٠ ميكروجم/ فأر في ٢٠٠ ميكرو لتر (في العضل).

تم حقن فئران Balb/c (٦/ مجموعة) تحت الجلد في منطقة الخاصرة بخلايا سرطانة ثديية TS/A (٢× ١٠ ٥).

تم حقن الفئران الحاملة طعوم ورمية ملموسة (قطر ≤ ٠,٢ سم) تحت الجلد بـ٣مجم/ كجم من SGI-110 المعاد تكوينه QDx5 (يومياً لمدة خمسة أيام) في الأيام ١- ٥، بمفرده أو بالاشتراك مع ١٠٠ ميكروجم/ الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAb) المأخوذة من الهامستر المضادة للفأر، سواء بشكل مصاحب (في الأيام ٢، ٥ و٨) أو على نحو متعاقب (في الأيام ٨، ١١، و١٤).

تم حقن فئران المقارنة بمادة مخففة لإعادة التكوين. تم تقييم فاعلية وتحمل العلاجات بقياس حجم الورم ووزن الجسم، على الترتيب.

النتائج والخلاصة

تظهر النتائج في الشكل ٥. تم تحقيق أفضل تأثير مضاد للورم في الفئران التي تم علاجها بـ SGI-110 يليه مضاد CTLA-4 mAb. وفي هذه الحالة، لوحظت كتلة ورم أصغر بدرجة ملحوظة ($p < 0,05$) من كتلة فئران المقارنة، ما يدل، في اليوم ٢٦، على تثبيط لنمو الورم قدره ٨٤,٤٪. علاوة على ذلك، حدث انخفاض ملحوظ، ولكنه أقل، في كتلة الورم في الفئران المعالجة بـ SGI-110 مقارنة بفئران المقارنة، مع تثبيط لنمو ورم قدره ٦٢,٩٪ في اليوم ٢٦. ولم يلاحظ اختلاف في تثبيط نمو الورم في الفئران المعالجة SGI-110 بالاشتراك مع الجسم المضاد وحيد النسيلة CTLA-4 mAb بشكل مصاحب مقارنة بالفئران لمعالجة SGI-110 فقط. لم يلاحظ فقد في وزن الجسم (البيانات غير مبينة) في جميع الفئران التي تمت دراستها، مما يدل على التحمل الجيد لجميع الأنظمة العلاجية التي تم اختبارها.

لذلك، فإن البدء التخليقي المتوالي بـ SGI-110 يليه حصار CTLA-4 يوفر نشاط محسن مضاد للورم.

المثال ٧ النشاط المضاد للورم لدورتين من SGI-110 و CTLA-4 متتابعين.

كما تم تقييم التأثير المضاد للورم لدورتين من الإعطاء المتتابع لـ SGI-110 يليه CTLA-4 mAb 9H10 في نموذج TS/A فأري.

المواد والطرق

تم حقن فئران Balb/c (٦/ مجموعة) تحت الجلد في منطقة الخاصرة بخلايا سرطانية ثديية فأرية TS/A (٢× ١٠ ٥).

تم علاج الفئران الحاملة لطعوم ورمية ملموسة (قطر ≤ ٠,٢ سم) بدورتين بـ٣مجم/ كجم من SGI-110 المعاد تكوينه QDx5 (محقون تحت الجلد يومياً لمدة خمسة أيام) في الأيام ١- ٥ و٢١- ٢٥، بمفرده أو بالاشتراك مع دورتين متتابعتين ١٠٠ ميكروجم/ الأجسام المضادة CTLA-4 وحيدة النسيلة monoclonal antibodies (mAb) المأخوذة من الهامستر المضادة للفأر، في الأيام ٨، ١١، ١٤، ٢٨، ٣١، و٣٤.

تم حقن فئران المقارنة بمادة مخففة لإعادة التكوين. تم تقييم فاعلية وتحمل العلاج بقياسات حجم الورم ووزن الجسم، على الترتيب.

النتائج والخلاصة

تظهر النتائج في الشكل ٦: دورتتين من الإعطاء المتتابع من SGI-110 والجسم المضاد CTLA4 كانتا فعالتين وعززتا التأثير المضاد للورم للجسم المضاد. ودلت قياسات وزن الجسم (غير مبينة) على أن العلاج كان جيد التحمل.

عناصر الحماية

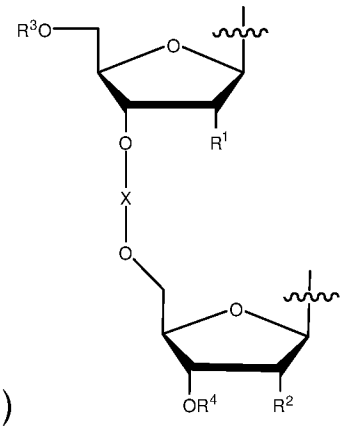
١- توليفة تشتمل على المكونات المنفصلة التالية:

(١) مركب له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانياً منه:

(5-مجموعة آزا سيتوسين)-L-(مجموعة جوانين) (5-azacytosine group)-L-(guanine group)

(I)

حيث L عبارة عن رابط يحتوي على فسفور له الصيغة (II):



(II)،

حيث، R1 وR2 على حدة عبارة عن H، OH، مجموعة ألكوكسي alkoxy group، مجموعة ألكوكسي ألكوكسي alkoxyalkoxy group، مجموعة أسيلوكسي acyloxy group، مجموعة كربونات carbonate group، مجموعة كربامات carbamate group، أو هالوجين halogen؛ R3 عبارة عن H، أو تكوِّن R3 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R3 إيثر، إستر ،كربونات، أو كربامات؛ R4 عبارة عن H، أو تكوِّن R4 مع ذرة الأكسجين التي ترتبط بها R4 إيثر، إستر، كربونات، أو كربامات؛ وتكوِّن X مع ذرات الأكسجين التي ترتبط بها X داي إستر فوسفوري phosphodiester، فوسفورو ثيوات داي إستر phosphorothioate diester، بورانو فوسفات داي إستر boranophosphate diester، أو ميثيل فوسفونات داي إستر methylphosphonate diester؛ و

(٢) مكون (مكونات) علاجي إضافي واحد أو أكثر، حيث يكون المكون العلاجي الإضافي المذكور عبارة عن عامل تنشيط خلايا T؛

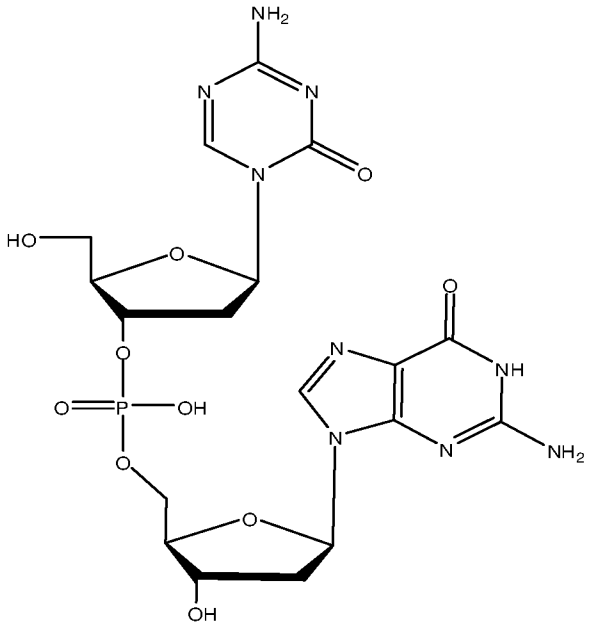
حيث يكون المركب الذي له الصيغة I المذكور، أو الملح المقبول صيدلانياً منه، مخصصاً للإعطاء قبل المكون العلاجي الإضافي المذكور.

٢- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث R1 و R2 على حدة عبارة عن H، OH، OMe، OEt، OCH٢CH٢OMe، OBn، أو F، ويفضل R1 وR2 عبارة عن H.

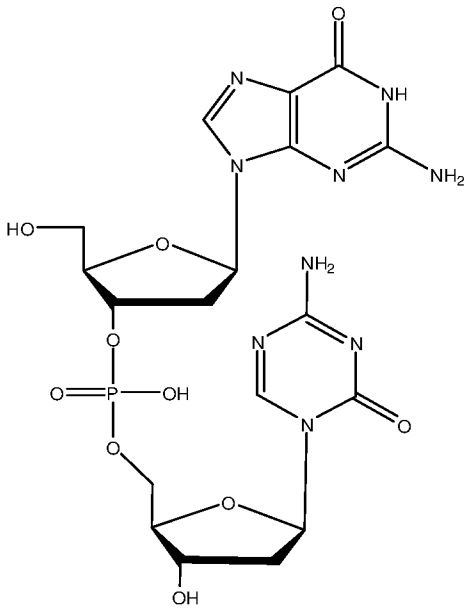
٣- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ أو عنصر الحماية رقم ٢ حيث X تكوِّن مع ذرات الأكسجين التي ترتبط بها X فوسفو داي إستر.

٤- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون مركب له الصيغة I عبارة عن أي من (1-44)-I:

I-1:

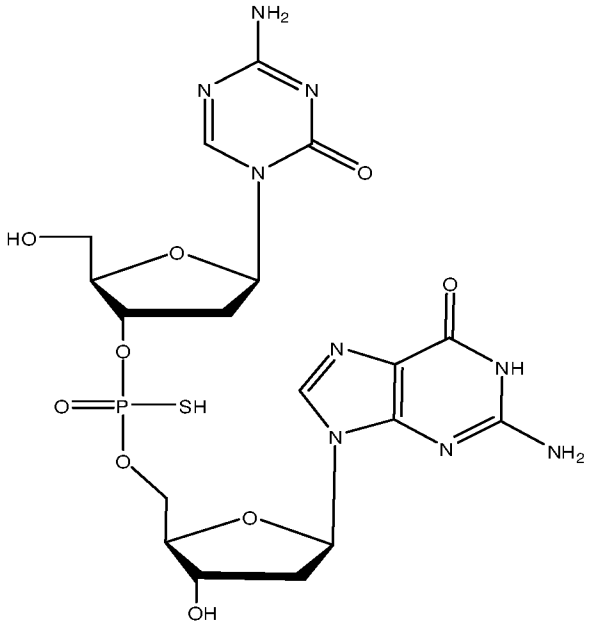


I-2؛ :

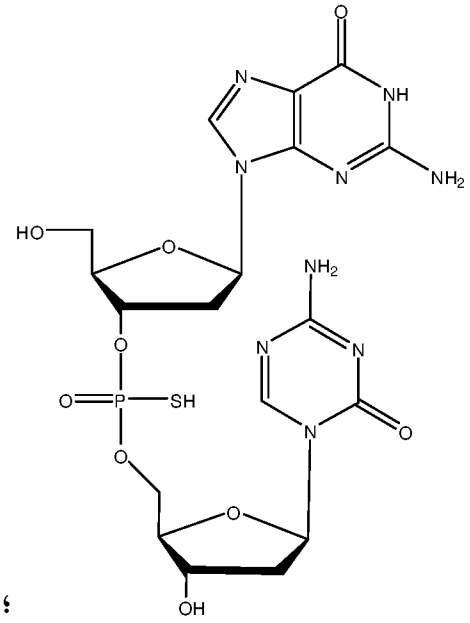


؛

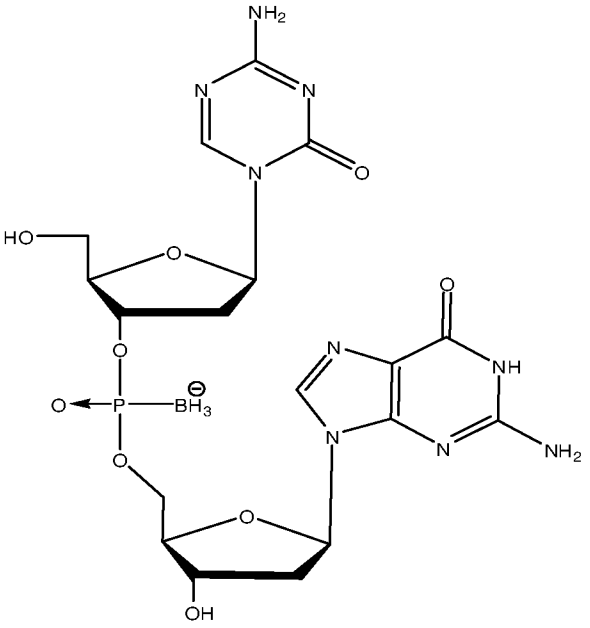
:I-3



: I-4؛

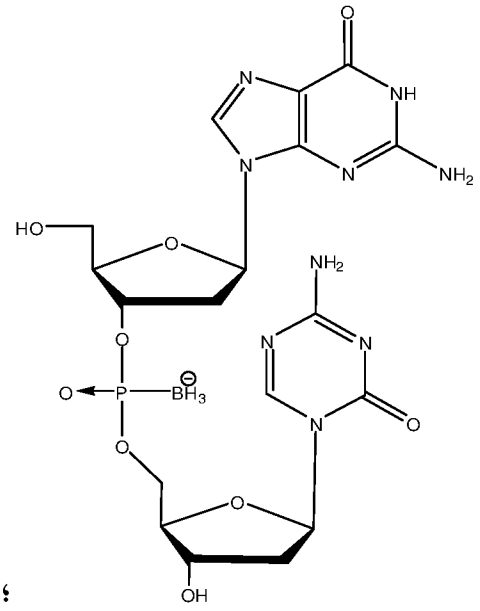


؛



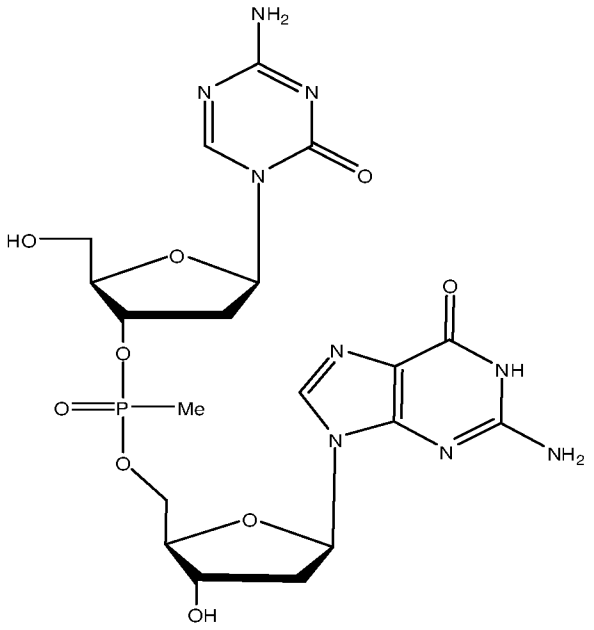
:1-5

: 1-6؛

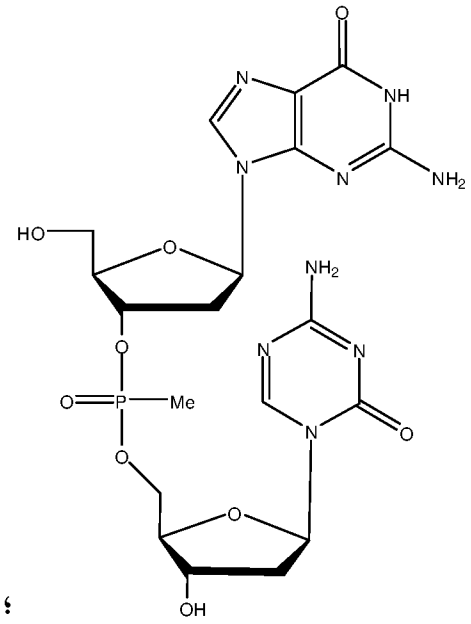


؛

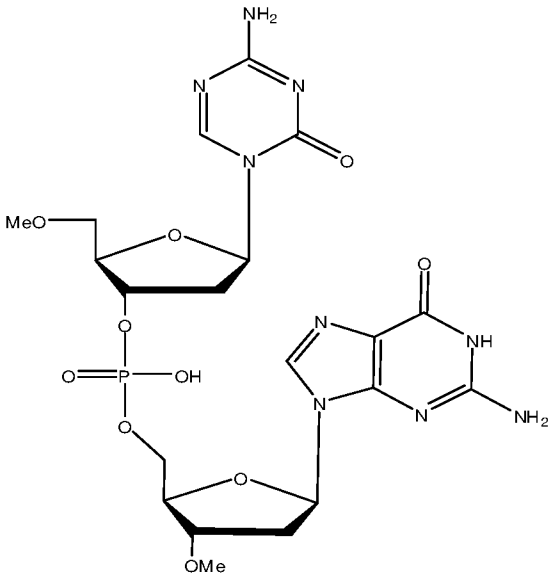
:I-7


NH2
N
N
N
O
HO
O
O
O=P—Me
O
N
NH
N
N
NH2
O
OH

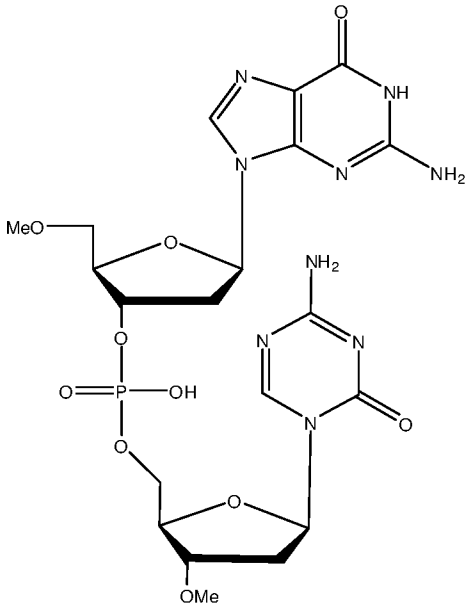
: I-8؛


O
N
NH
N
N
NH2
HO
O
NH2
O
N
N
O=P—Me
O
N
O
O
OH

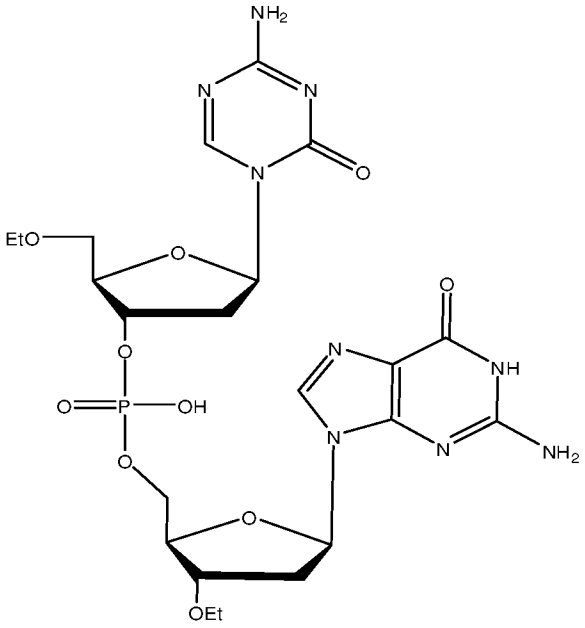
؛


NH2
N
N
N
O
MeO
O
O
O
P
OH
O
N
NH
N
N
NH2
O
OMe

I-9: ؛

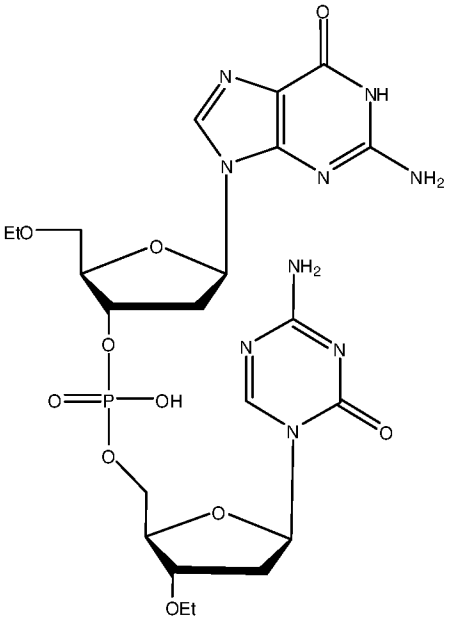

O
N
NH
N
N
NH2
MeO
O
NH2
O
O
P
OH
O
N
N
O
O
OMe

I-10: ؛

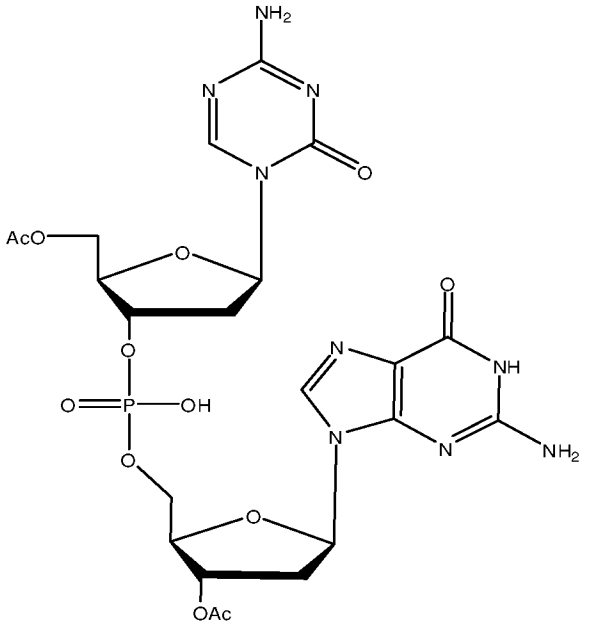

NH2
N
N
N
O
EtO
O
O
O=P—OH
O
O
N
NH
N
N
NH2
O
OEt

:I-11

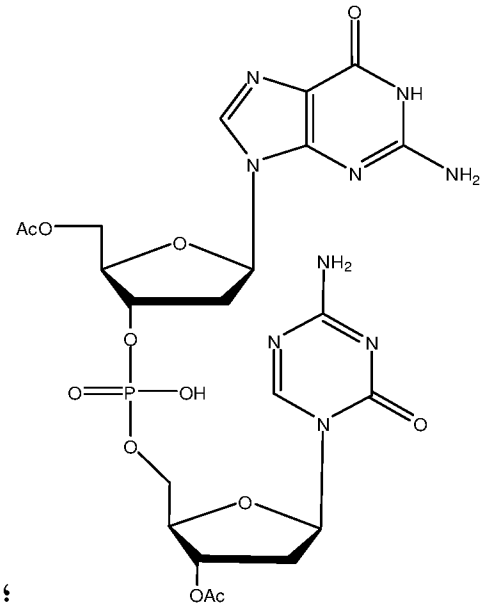
: I-12؛


O
N
NH
N
N
NH2
EtO
O
O
O=P—OH
O
NH2
N
N
N
O
O
OEt

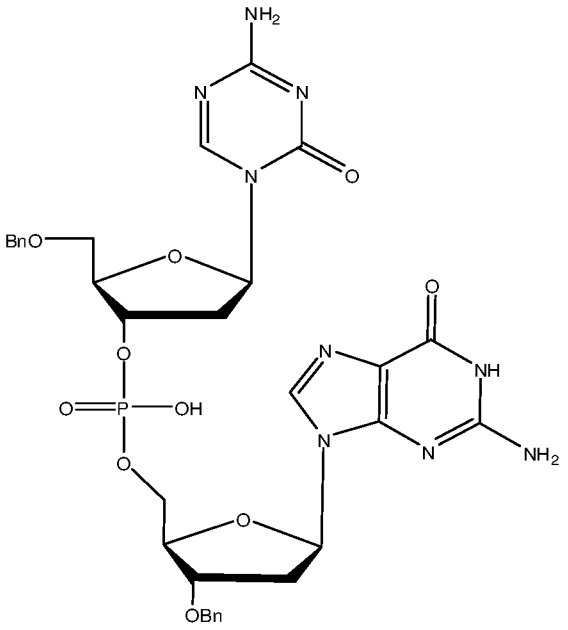
؛



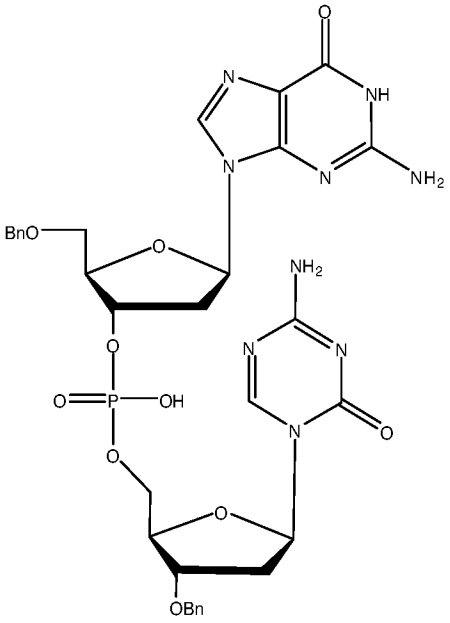
:I-13 ؛



:I-14 ؛

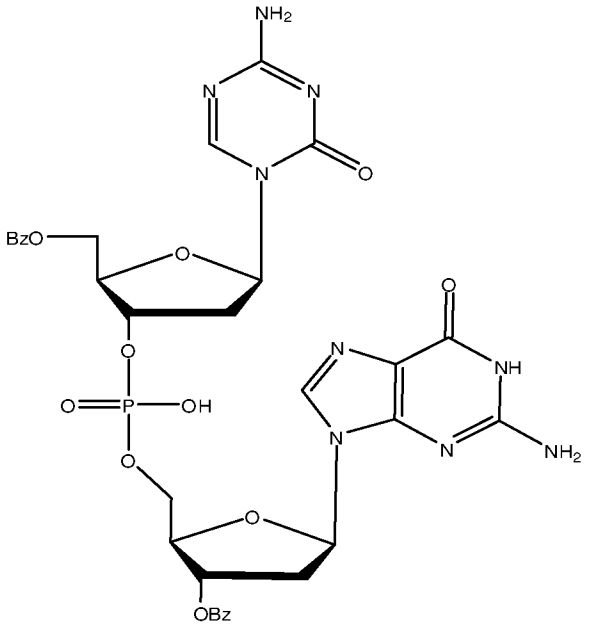


:I-15



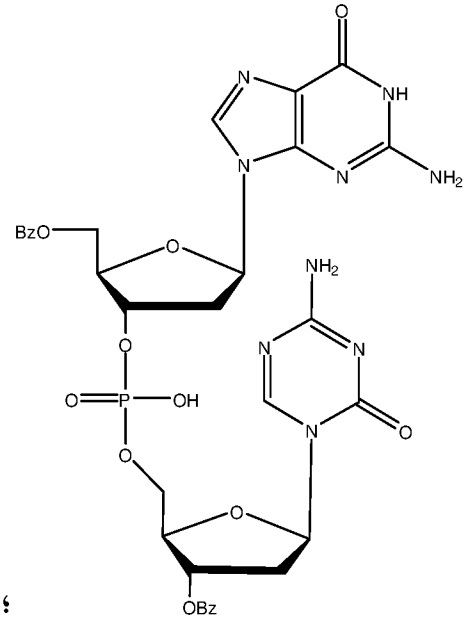
: I-16؛

؛

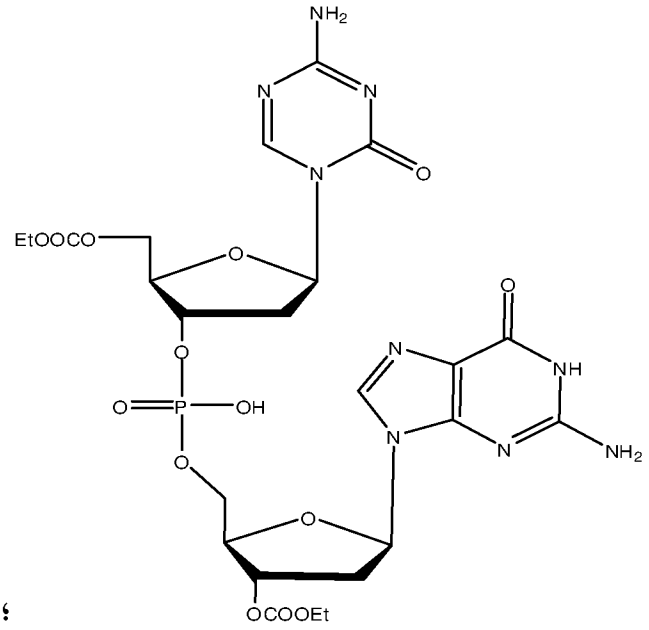

NH2
N
N
N
O
BzO
O
O
O
P
OH
O
O
N
NH
N
N
NH2
O
OBz

:I-17

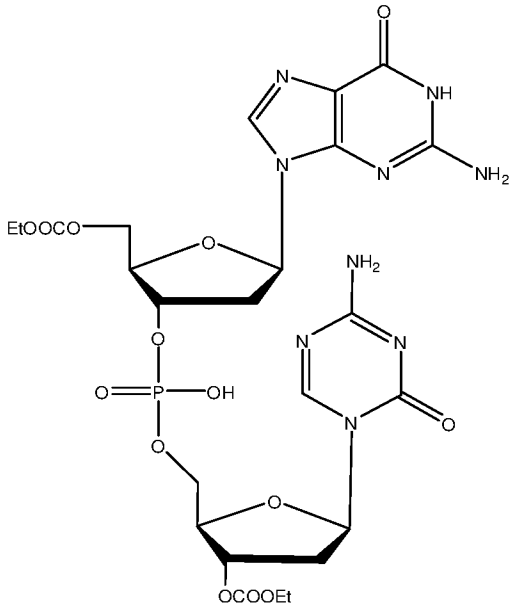
: I-18؛


O
N
NH
N
N
NH2
BzO
O
O
O
P
OH
O
NH2
N
N
N
O
O
OBz

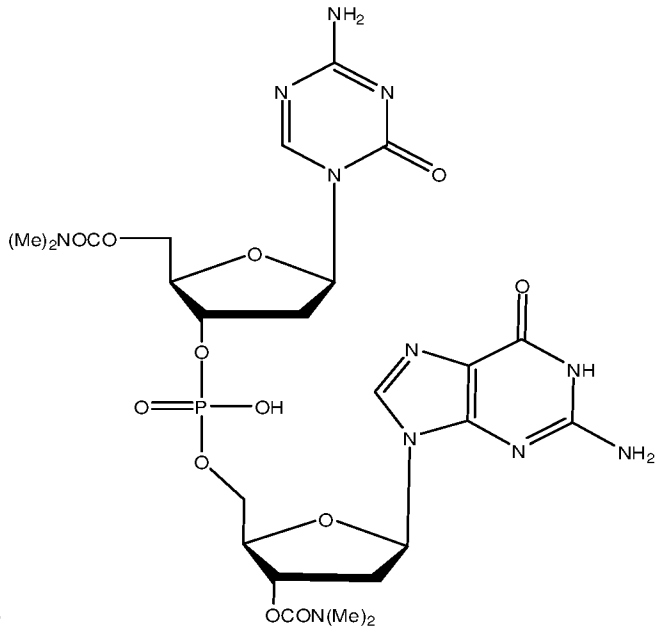
؛



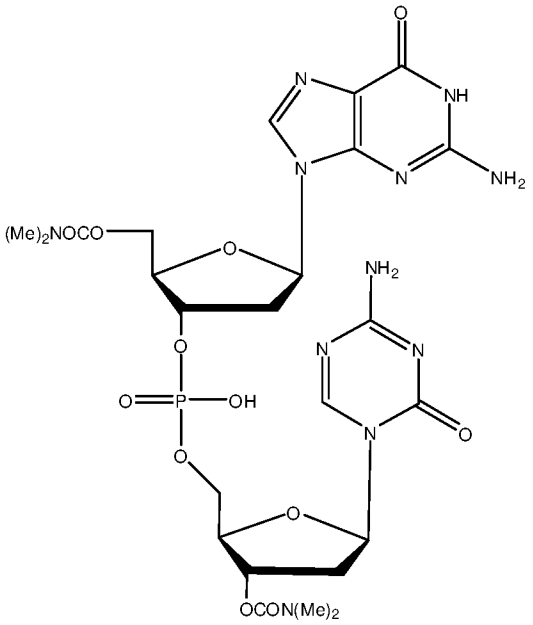
:I-19 ؛



:I-20 ؛

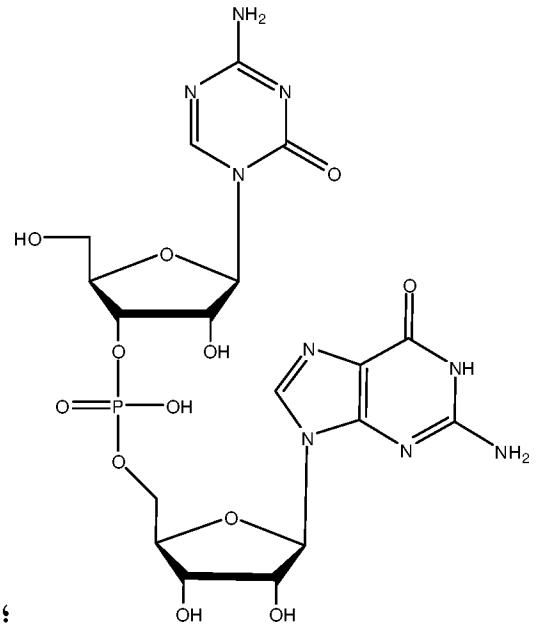


؛ :I-21

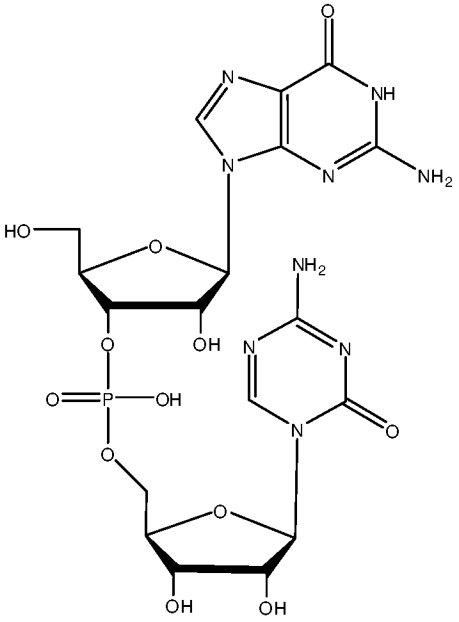


؛ :I-22

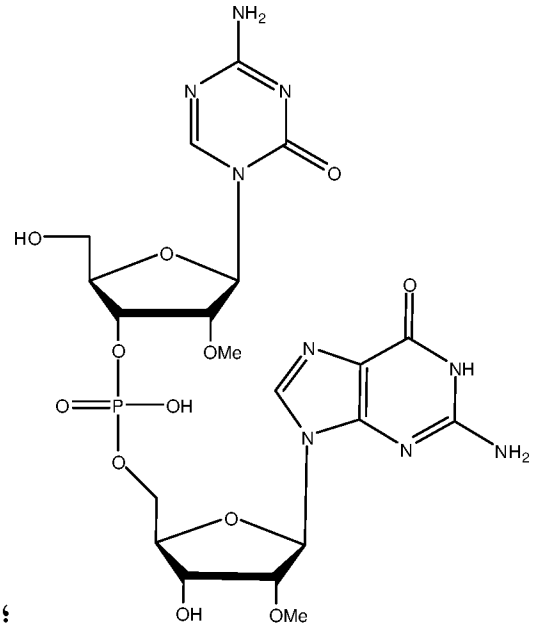
:I-23



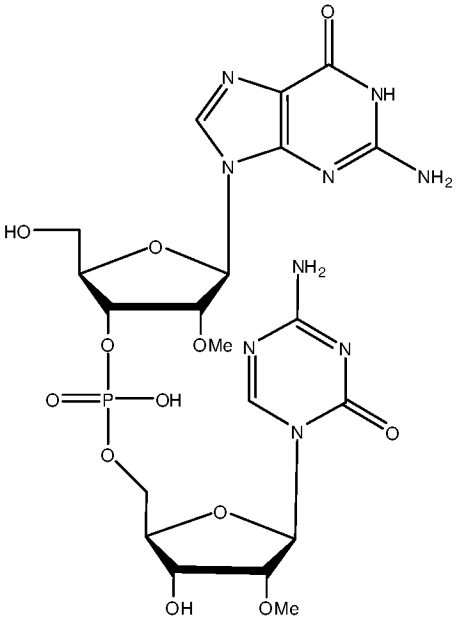
: I-24؛



؛

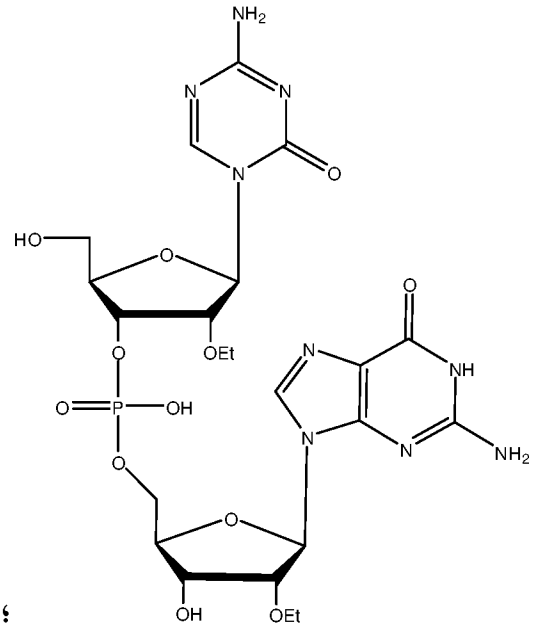


:I-25

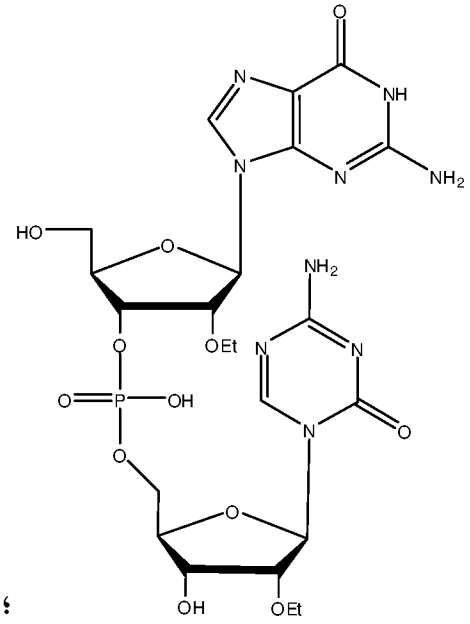


: I-26؛

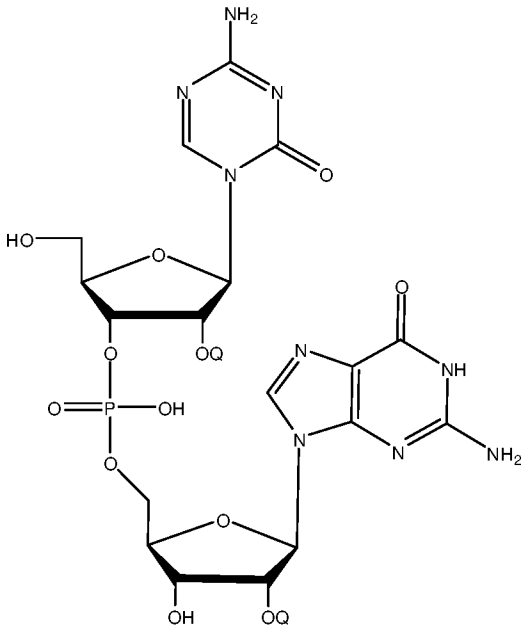
؛



:I-27

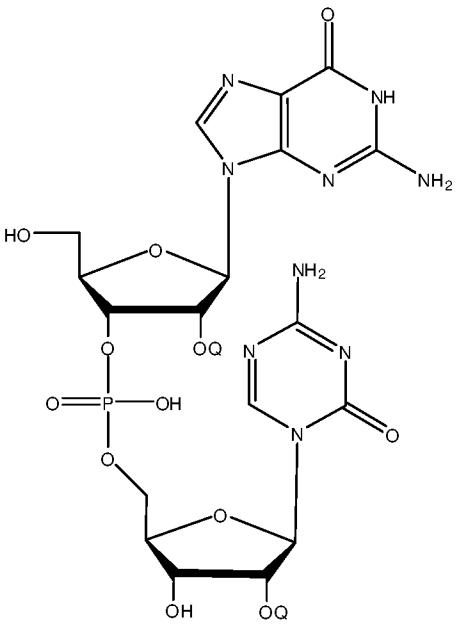


؛ :I-28

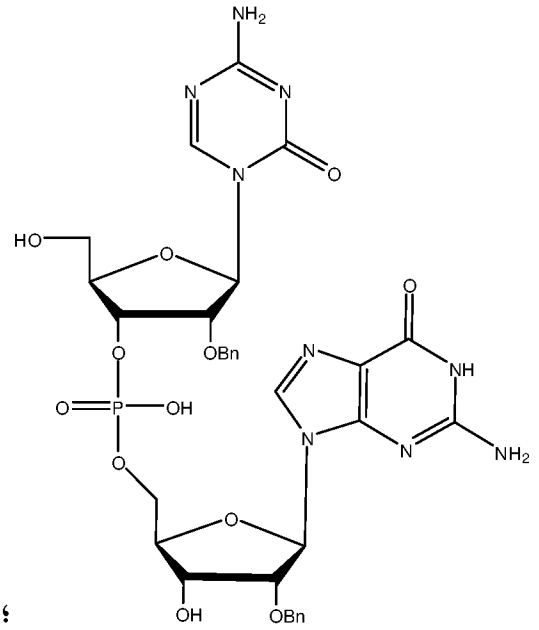


:I-29 OQ = OCH_2CH_2OMe

: I-30؛

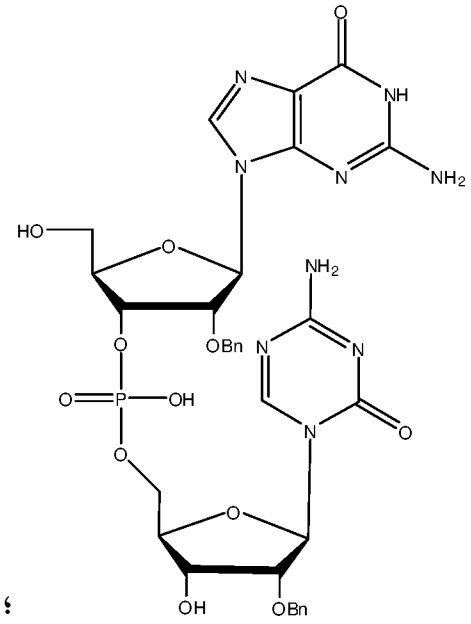


؛ OQ = OCH_2CH_2OMe



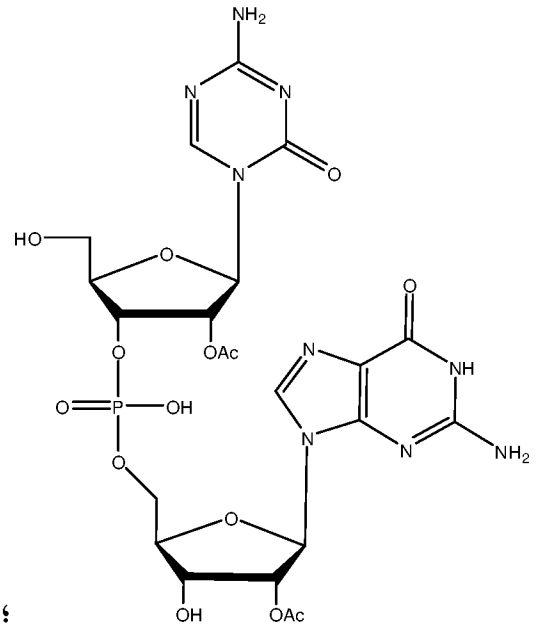
:I-31

: I-32؛

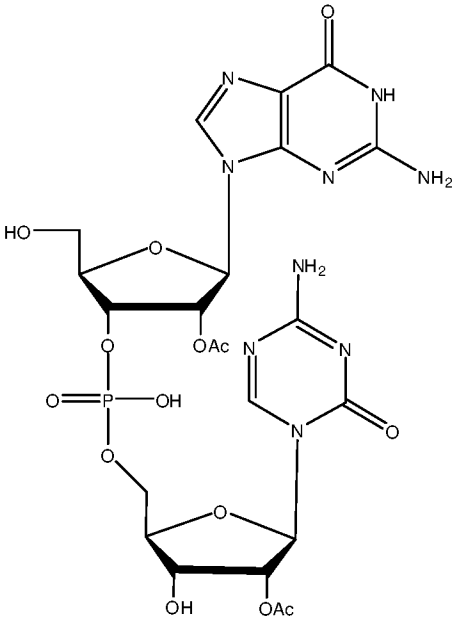


؛

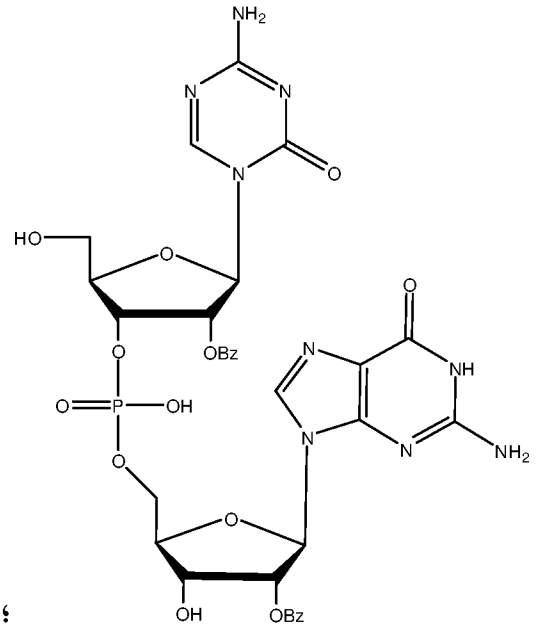
:I-33



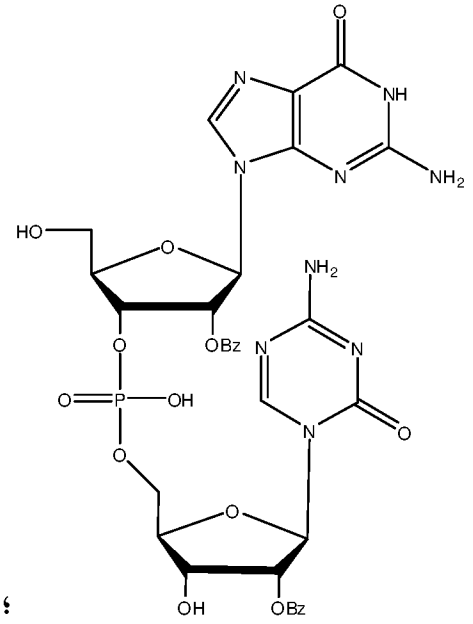
: I-34؛



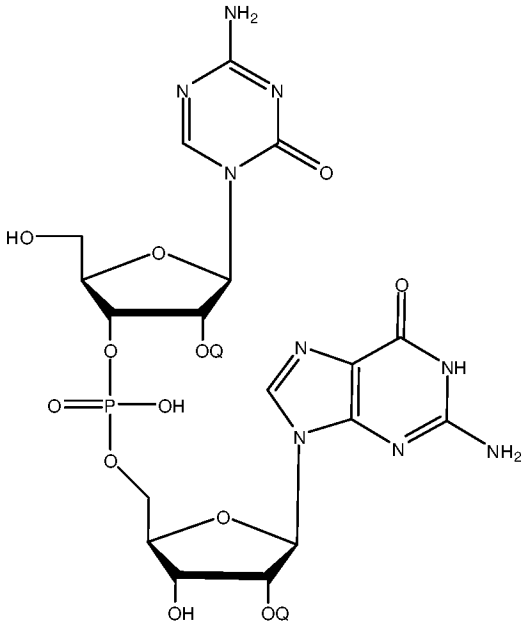
؛



: I-36؛ :I-35

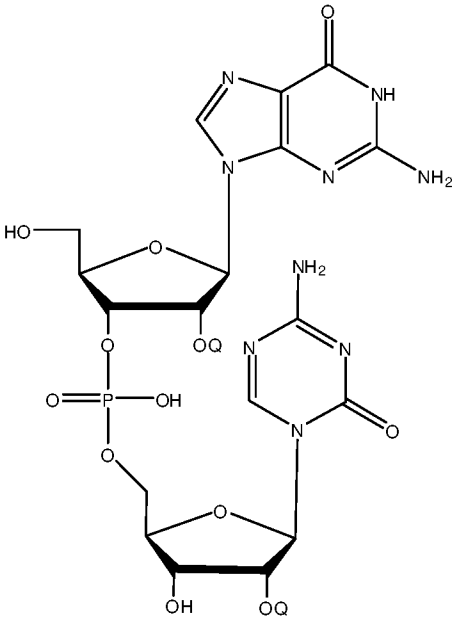


؛

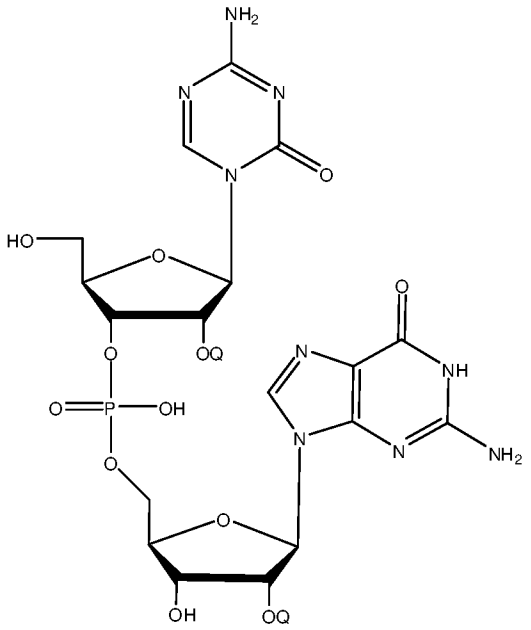


:I-37 OQ = OCOOEt

: I-38؛

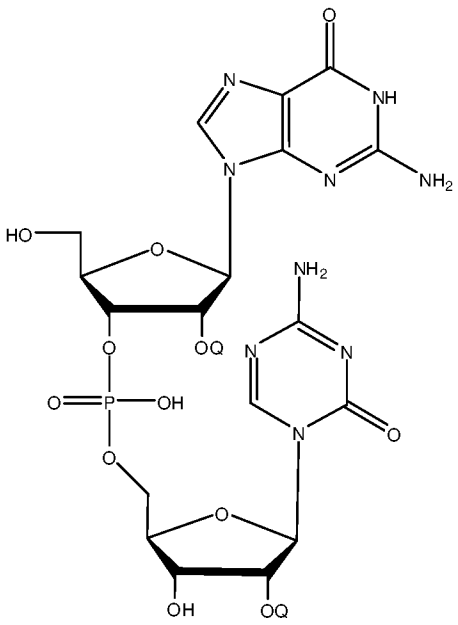


؛ OQ = OCOOEt



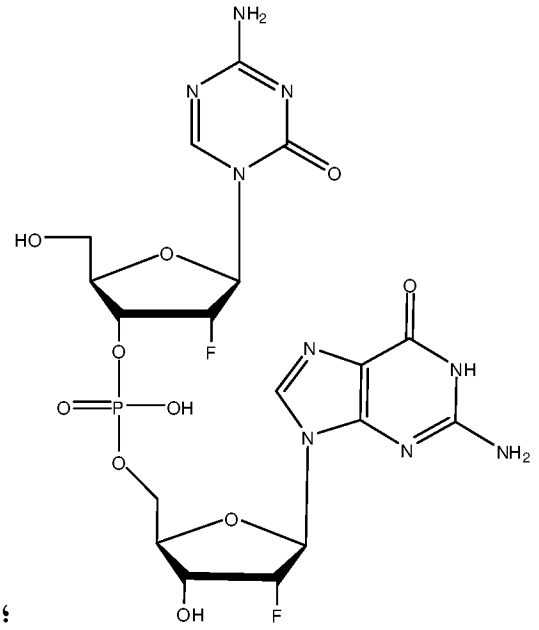
:I-39 OQ = $OCON(Me)_2$

: I-40؛

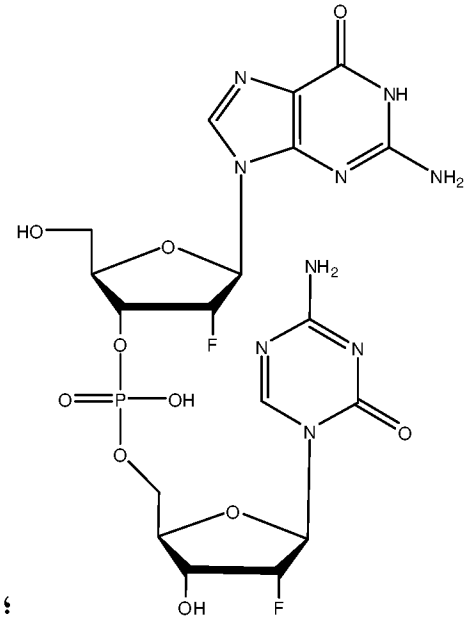


؛ OQ = $OCON(Me)_2$

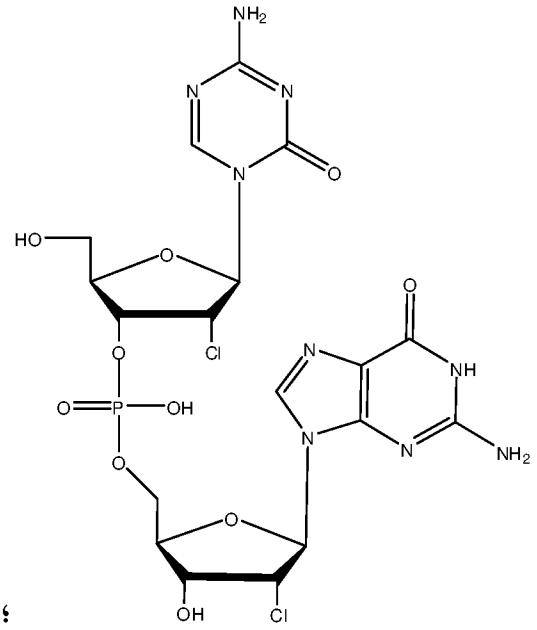
:I-41



: I-42؛

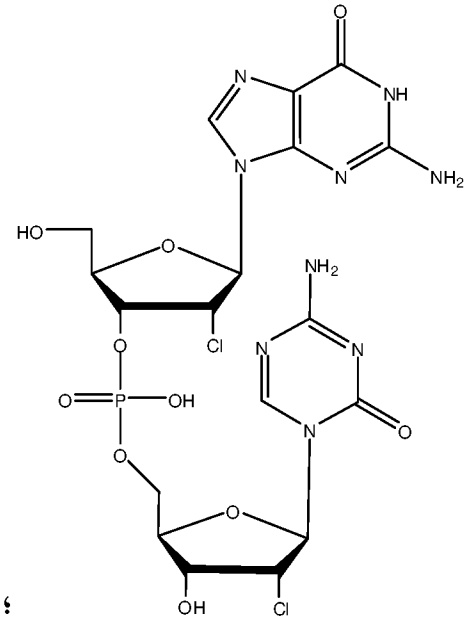


؛



:I-43

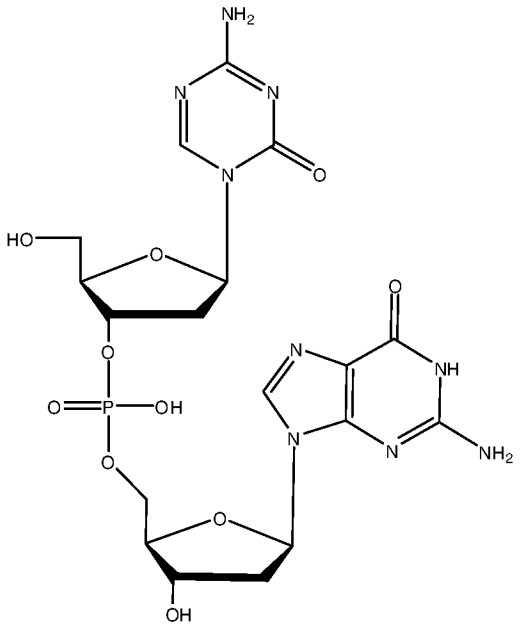
: I-44؛



؛

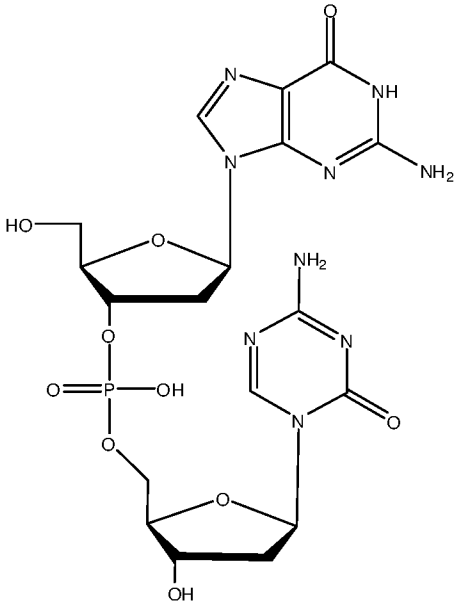
والأملاح المقبولة صيدلانياً منها.

5 ٥- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون المركب الذي له الصيغة I عبارة عن:

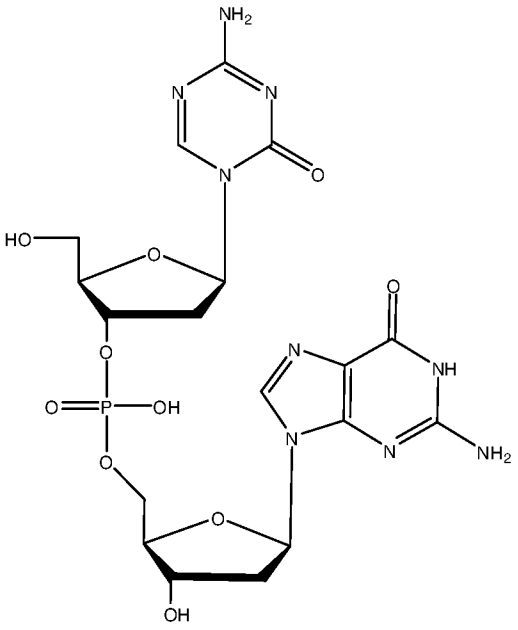


I-1:

أو I-2:



٦- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يكون المركب الذي له الصيغة I بالصيغة 5 البنائية التالية:



I-1

أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٧- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم ٦، حيث يكون الملح المذكور عبارة عن ملح صوديوم.

٨- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يكون مركب له الصيغة I أو ملح منه في صورة صيغة، مذابة في مذيب غير مائي بدرجة كبيرة يشتمل على ٤٥% إلى ٨٥ % بروبيلين جلايكول؛ ٥ % إلى ٤٥ % جليسرين؛ و٠% إلى ٣٠ % إيثانول.

٩- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يوجد مركب له الصيغة I أو ملح منه في الصيغة بتركيز ٨٠ مجم/ مل إلى ١١٠ مجم/ مل.

١٠- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية رقم ٨ حيث تكون الصيغة مناسبة للإعطاء بالحقن تحت الجلد.

١١- مجموعة أدوات تشتمل على:

(أ) وعاء أول يحتوي على مركب له الصيغة I أو ملح منه على النحو المحدد في أي من عناصر الحماية أرقام ١-٧؛

(ب) وعاء ثان يحتوي على مذيب غير مائي بدرجة كبيرة على النحو المحدد في عنصر الحماية رقم ٨؛ و

(ج) مكون (مكونات) علاجي إضافي واحد أو أكثر على النحو المحدد في عنصر الحماية رقم ١؛ حيث يكون المركب الذي له الصيغة I المذكور مخصصاً للإعطاء قبل المكون (المكونات) العلاجي الإضافي الواحد أو أكثر المذكور.

١٢- مجموعة الأدوات وفقاً لعنصر الحماية رقم ١١حيث يكون مركب له الصيغة I في صورة مسحوق غير مائي إلى درجة كبيرة، والأفضل مجفف بالتجميد.

١٣- مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٢ حيث يحتوي الوعاء الأول على ٨٠ مجم إلى ١١٠ مجم من مركب له الصيغة I المذكور أو ملح منه.

١٤- مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٣، حيث تشتمل على تعليمات للإعطاء بالحقن تحت الجلد.

١٥- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١-١٠ أو مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٤، حيث يشتمل المكون العلاجي الإضافي على: (أ) عامل تنشيط خلايا T ولقاح للسرطان؛ أو (ب) عامل تنشيط خلايا T ومثبِّط IDO؛ اختيارياً حيث يشتمل المكون العلاجي الإضافي أيضاً على مادة مساعدة.

١٦- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١-١٠ أو مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٤ حيث يشتمل المكون العلاجي الإضافي على عامل تنشيط خلايا T يتم اختياره من العوامل المساعدة أو الأجسام المضادة لما يلي: ICOS، GITR، MHC، CD80، CD86، جاليكتين ٩ و LAG-3 .

١٧- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١-١٠ أو مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٤حيث يكون عامل تنشيط خلايا T عبارة عن جسم مضاد يتم اختياره مما يلي: (أ) العامل المساعد CD137؛ (ب) العامل المساعد CD40؛ (ج)العامل المساعد OX40؛ (د) PD-1 mAb؛ (هـ) PD-L1 mAb؛ (و) PD-L2 mAb؛ (ز) CTLA-4 mAb؛ و(ز) توليفات من (أ)-(ز).

١٨- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١-١٠ أو مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١١-١٤حيث يكون عامل تنشيط خلايا T عبارة عن جسم مضاد، ويشتمل الجسم المضاد على جسم مضاد يتم اختياره مما يلي: (أ) تريميليموماب؛ (ب) إيبيليموماب؛ (ج) نيفوليوماب؛ (د) لامبروليزيوماب؛ (هـ) BMS-936559؛ (و) MEDI4736؛ (ز) MPDL3280A؛ و(ح)PF-05082566 .

١٩- توليفة أو مجموعة أدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة للاستخدام في علاج مرض يتم اختياره مما يلي:

(أ) متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)؛

(ب) سرطان؛

(ج) اضطراب في الدم؛ و

(د) مرض مرتبط بتخليق الهيموجلوبين غير الطبيعي؛

حيث يتم إعطاء مركب له الصيغة I أو ملح منه على النحو المحدد في أي من عناصر الحماية أرقام ١-٧ قبل المكون (المكونات) العلاجي الإضافي الواحد أو أكثر.

٢٠- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية رقم ١٩حيث يشتمل المكون (المكونات) العلاجي الإضافي الواحد أو أكثر على CTLA-4 mAb.

٢١- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٩-٢٠ حيث يكون اضطراب الدم هو الابيضاض، والأفضل أن يتم اختياره من الابيضاض النقوي الحاد (AML)،

ابيضاض سلائف النقويات الحاد، ابيضاض الأورمات اللمفاوية الحاد، وابيضاض الدم النقوي المزمن.

٢٢- توليفة أو مجموعة الأدوات للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٩-٢٠ حيث يتم اختيار السرطان من سرطان الثدي، سرطان الجلد، سرطان العظام، سرطان البروستاتا، سرطان الكبد، سرطان الرئة، سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة، سرطان الخلايا الحرشفية الرئوية غير الصغيرة، سرطان الدماغ، سرطان الحنجرة، المرارة، البنكرياس، المستقيم، جارات الدرق، الغدة الدرقية، الغدة الكظرية، الأنسجة العصبية، الرأس والرقبة، القولون، المعدة، القصبات الهوائية، سرطان الكلى، سرطانة الخلايا القاعدية، سرطانة الخلايا الحرشفية من النوع المسبب للتقرح والنوع الحليمي، سرطانة الجلد النقيلي، ساركوما العظم، ساركوما إيوينج، ساركوما الخلايا الشبكية، الورم النقوي، ورم الخلايا العملاقة، ورم خلايا الرئة الصغيرة، ورم الخلايا الجزيرية، ورم المخ الأولي، الأورام اللمفاوية والأورام المحببة الحاد والمزمنة، ورم الخلايا الخبيثة، الورم الحميد، فرط التنسج، سرطانة النخاع، ورم القواتم، أورام المخاطية، أورام الأعصاب المعوية، ورم الأعصاب القرنية المفرطة التنسج، ورم خلقي مرفاني الشكل، ورم Wilm، الورم المنوي، أورام المبيض، سرطان المبيض المقاوم للبلاتين، ورم عضلي أملس، خلل التنسج العنقي وسرطانة الموضع، ورم أرومي عصبي، ورم أرومي شبكي، ساركوما الأنسجة الرخوة، سرطانة خبيثة، فطار فطراني، ساركومة عضلية، ساركوما كابوزي، ساركوما عظمية، فرط كالسيوم الدم الخبيث، ورم الخلايا الكلوية، كثرة الكريات الحمراء، ورم غدي، ورم أرومي دبقي متعدد الأشكال، الابيضاض، سرطان الغدد الليمفاوية، الميلانوما، سرطانات بشروية، سرطانة كبدية وورم صلب.

٢٣- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٩-٢٠ حيث يتم اختيار المرض المرتبط بتخليق الهيموجلوبين غير الطبيعي من فقر الدم المنجلي والثلاسيمية بيتا.

٢٤- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٩-٢٠ حيث يتم اختيار MDS من MDS منخفض، متوسط وعالي الخطورة والأورام التكاثرية النقوية.

٢٥- التوليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١-١١ أو مجموعة الأدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٢-١٥ للاستخدام في العلاج أو الوقاية.

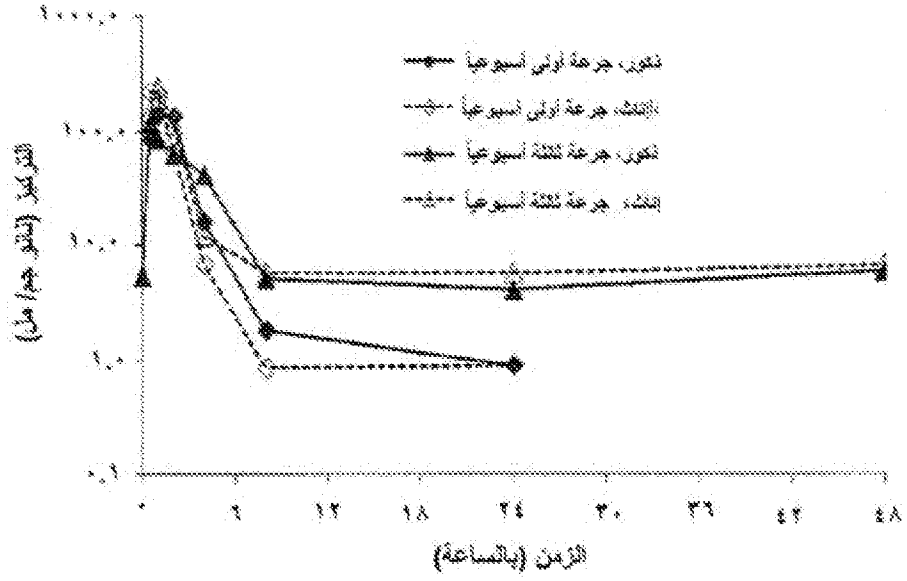
٢٦- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٩-٢٤، حيث تشتمل على إعطاء مركب له الصيغة (I) لخاضع للعلاج وفقاً لنظام جرعات يومي لمدة ٥ أيام، يليها على الفور يومان خاليان من الجرعات، يليهما إعطاء المكون (المكونات) العلاجي الإضافي.

٢٧- توليفة أو مجموعة أدوات للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية رقم ٢٦، حيث تشتمل على إعطاء مركب له الصيغة (I) لخاضع للعلاج وفقاً لنظام جرعات يومي لمدة ٥ أيام، يليها يوميان خاليان من الجرعات، يليهما إعطاء مكون (مكونات) علاجي إضافي يشتمل على CTLA-4 mAb.

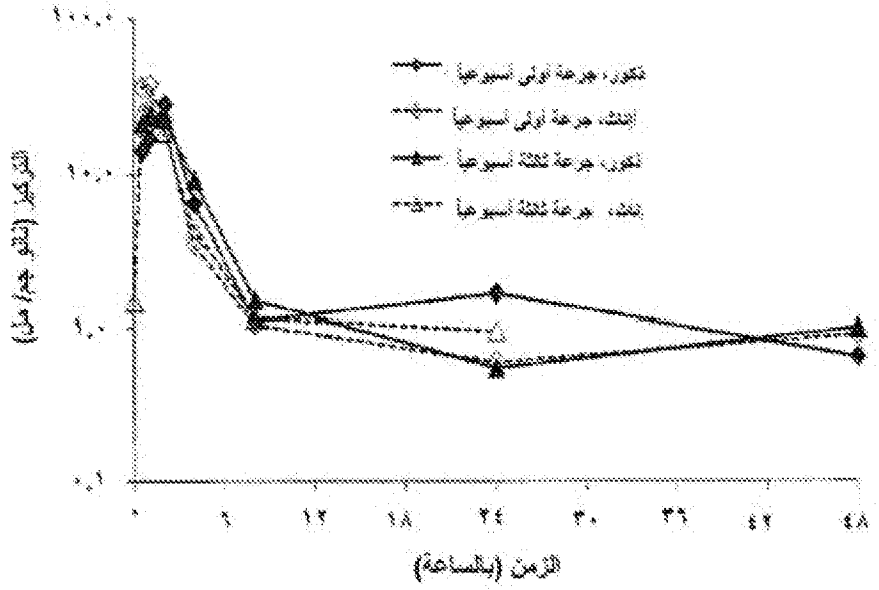
٢٨- توليفة أو مجموعة أدوات وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١ إلى ١٨، حيث يشتمل المكون (مكونات) العلاجي الإضافي الواحد أو أكثر أيضاً على مادة مساعدة.

٢٩- توليفة أو مجموعة أدوات وفقاً لعنصر الحماية رقم ٢٨، حيث تكون المادة المساعدة المذكورة عبارة عن مركب ترابطي لمستقبل تحديد مسبب مرض (PRR).

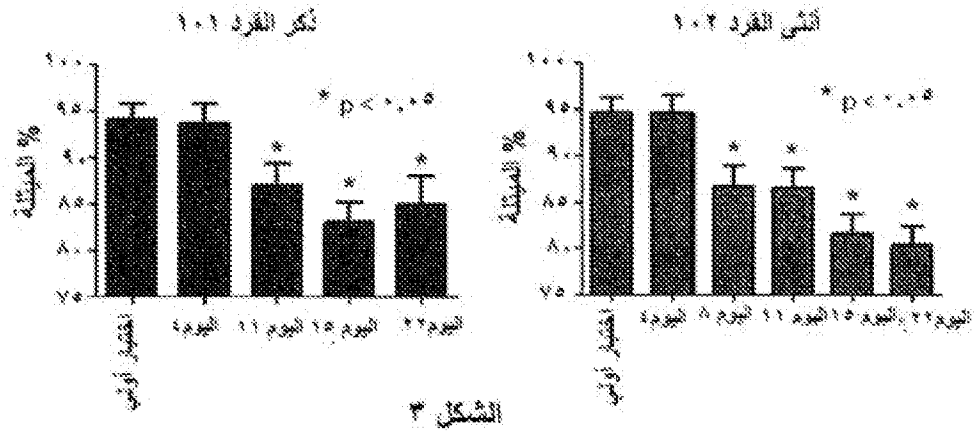
٣٠- توليفة أو مجموعة أدوات وفقاً لعنصر الحماية رقم ٢٨، حيث تشتمل المادة المساعدة المذكورة على مركب ترابطي TLR، يفضل واحد أو أكثر من TLR1، TLR2، TLR3، TLR4، TLR5،TLR6 ، TLR7، TLR8، TLR9، TLR10 وTLR11.


١٠٠٠,٠
١٠٠,٠
١٠,٠
١,٠
٠,١
٠
٦
١٢
١٨
٢٤
٣٠
٣٦
٤٢
٤٨
التركيز (ألف جم/ مل)
الزمن (بالساعة)

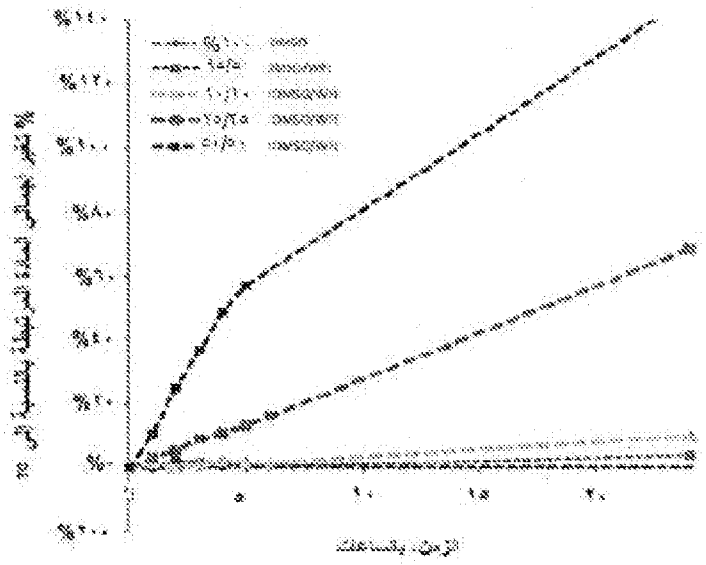
الشكل ١


١٠٠,٠
١٠,٠
١,٠
٠,١
٠
٦
١٢
١٨
٢٤
٣٠
٣٦
٤٢
٤٨
الزمن (بالساعة)
التركيز (نانو جم/ مل)

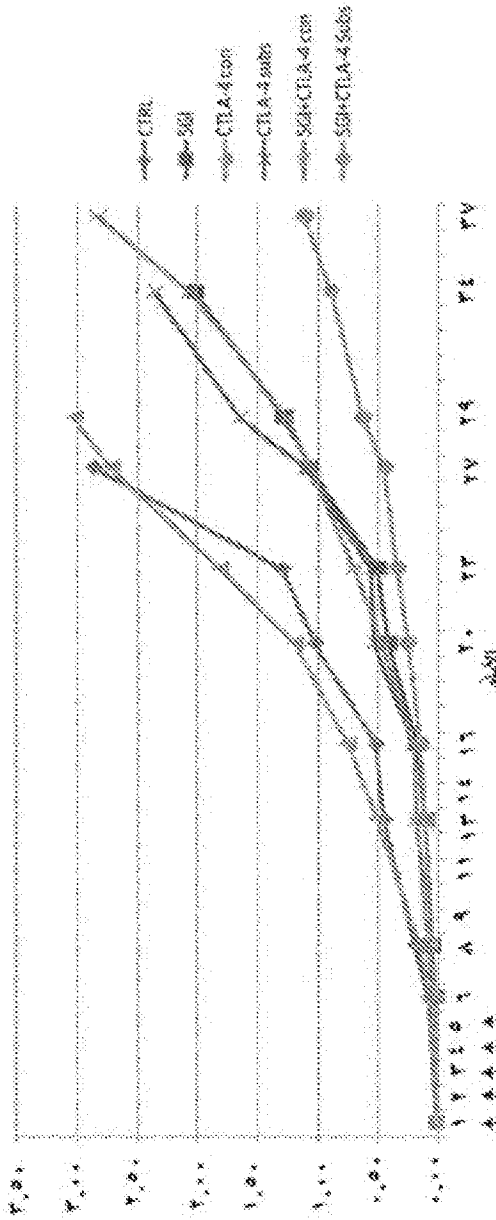
الشكل ٢


ذكر الفرد ١٠١
أنثى الفرد ١٠٢
* p < ٠,٠٥
% الممثلة
١٠٠
٩٥
٩٠
٨٥
٨٠
٧٥
اختبار أولي
اليوم٤
اليوم ٨
اليوم ١١
اليوم ١٥
اليوم٢٢

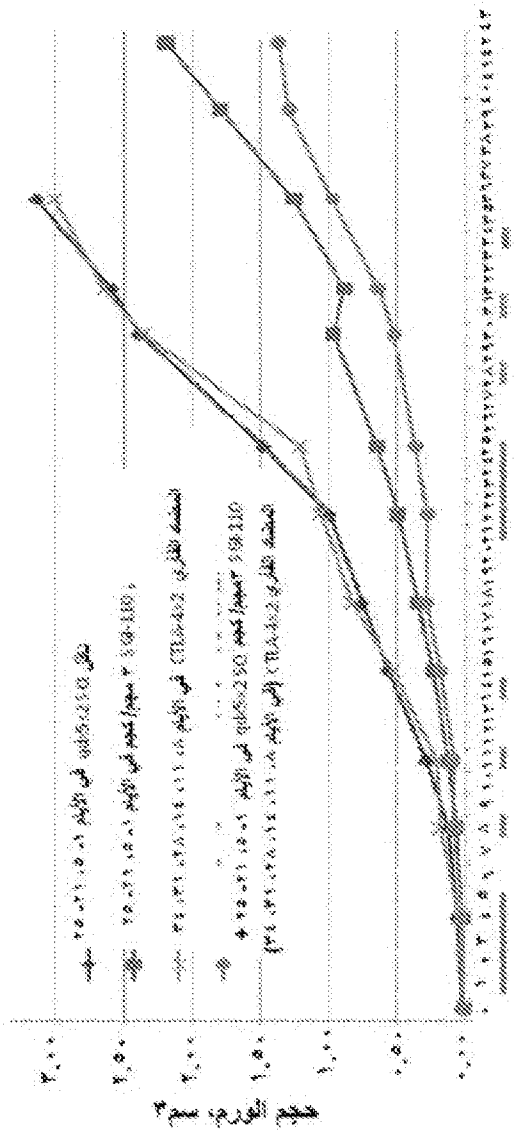
الشكل ٣



الشكل ١


CTRL
SSH
CTLA-4 con
CTLA-4 subs
SSH+CTLA-4 con
SSH+CTLA-4 subs
الأيام
مرافق
CTLA-4
تلقيح

الشكل ٥


حجم الورم، مم٣
٣,٠٠
٢,٥٠
٢,٠٠
١,٥٠
١,٠٠
٠,٥٠
٠,٠٠
٠
١
٢
٣
٤
٥
٦
٧
٨
٩
١٠
١١
١٢
١٣
١٤
١٥
١٦
١٧
١٨
١٩
٢٠
٢١
٢٢
٢٣
٢٤
٢٥
٢٦
٢٧
٢٨
٢٩
٣٠
٣١
٣٢
٣٣
٣٤
٣٥
٣٦
٣٧
٣٨
٣٩

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa