



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31913 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/08; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **01.12.2010**

- 
- (21) N° Dépôt : **32913**
- (22) Date de Dépôt : **15.06.2010**
- (30) Données de Priorité : **23.11.2007 IT MI2007A002225**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/009451 10.11.2008**
- (71) Demandeur(s) : **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A., Via Walter Tobagi 8 I-20068 Peschiera Borromeo (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **MAGGI, Carlo, Alberto ; GIULIANI, Sandro ; QUARTARA, Laura**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES ANTAGONISTES DE LA BRADYKININE ET DE L'ACIDE HYALURONIQUE, ET LEURS UTILISATIONS**

(57) Abrégé : L'invention porte sur des compositions pharmaceutiques contenant, en tant qu'ingrédients actifs, un mélange d'un polymère d'acide hyaluronique avec un antagoniste des récepteurs de la bradykinine B2. Lesdites compositions se sont révélées être particulièrement efficaces dans le traitement de maladies dégénératives des articulations, telles que l'ostéoarthritis, à l'aide d'injections intra-articulaires.

تركيبات صيدلانية تحتوي على مضادات براديكينين وحمض الهيالورونيك واستخداماتها

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تشتمل، في صورة المكونات الفعالة، على خليط من بوليمر حمض الهيالورونيك مع مضاد مستقبل البراديكينين B2. وقد أثبتت التركيبات المذكورة فعاليتها بشكل محدد في علاج أمراض المفاصل التنكسية مثل التهاب المفاصل العظمي عن طريق إعطاء حقن في المفاصل.

(تركيبات صيدلانية تحتوي على مضادات براديكينين وحمض الهيالورونيك واستخداماتها)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تشتمل، في صورة المكونات الفعالة، على خليط من بوليمر حمض الهيالورونيك مع مضاد مستقبل البراديكينين B2. وقد أثبتت التركيبات المذكورة فعاليتها بشكل محدد في علاج أمراض المفاصل التنكسية مثل التهاب المفاصل العظمي باستخدام حقن تُعطى في المفصل.

#### الخلفية التقنية:

يتسم مرض التهاب المفاصل العظمي (OA)، المعروف أيضا باسم مرض المفصل التنكسي، بأنه اضطراب تنكسي تقدمي مؤلم بالمفاصل. وتمثل الخواص المرضية الفسيولوجية الرئيسية لهذا المرض في إتلاف وفقدان غضروف المفصل، تضخم المفصل، التهاب الغشاء الزلالي، والتورم اللاحق للمفصل. وهذه التأثيرات تؤدي إلى ظهور أعراض مثل الألم، الخشونة، وفقدان الوظيفة. وتدل نسبة الإصابة العالية بهذا المرض بين السكان كبار السن، مع الأخذ في الاعتبار زيادة متوسط العمر المتوقع، على أنه من المرجح أن يزيد عدد المرضى المصابين بهذا الاضطراب زيادةً كبيرةً في المستقبل القريب. ويُعد تقليل الألم لدى مرضى OA أمراً هاماً بالنسبة لجودة حياتهم الخاصة.

ولا تتوفر حالياً عقاقير لإيقاف تقدم هذا الاضطراب. ويتم تصميم العلاجات الحالية بصورة رئيسية لتقليل أعراض الألم واستعادة وظيفة المفصل. ويصف الأطباء على نطاق واسع للمرضى استخدام الباراسيتامول والعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)

لعلاج الألم المصاحب لمرض التهاب المفاصل العظمي. ولكن، الاستخدام طويل الأجل للعقاقير المذكورة يمكن أن يصاحبه تأثيرات عكسية كبيرة، بشكل محدد على المستوى المعدي المعوي (تكوّن القرح) وأيضا تجمّع الصفائح الدموية. ويؤدي استخدام حقن الكورتيكوستيرويدات في المفاصل إلى تقليل الالتهاب والألم المصاحب للمرض، ولكن نادرا ما يتم استخدامها نظرا لأن تأثيرها قصير الأجل. ولذا، هناك حاجة واضحة للتوصل إلى عوامل علاجية جديدة تقلل الألم والالتهاب المصاحب لالتهاب المفاصل العظمي.

ويعد البراديكينين (BK) أحد مركبات الكينين، وهي عائلة من الببتيدات الصغيرة (أحماض أمينية 8 - 11) تأتي من مواد منتجة ذات وزن جزيئي مرتفع (مولدات الكينين) عقب مهاجمة الإنزيمات بنشاط ببتيدياز (مركبات كالكيرين). ويتم تنشيط تكوين الكينين في ظروف مختلفة، تتضمن عمليات التهاب وفقر دم موضعي ومناعة أو عدوى بكتيرية وفيروسية.

ولقد تم تحديد الخصائص الدوائية لمستقلين من مستقبلات الكينين: المستقبل B1، الذي يتم التعبير الوراثي عنه بأدنى قدر في ظل الظروف العادية، ولكن يتم حث التعبير الوراثي عنه بواسطة المنبهات المذكورة أعلاه، والمستقبل B2، الذي يتم التعبير الوراثي عنه بنائيا بواسطة أنواع عديدة من الخلايا. ويعد البراديكينين، من خلال تنبيه مستقبل B2، أحد أهم العوامل الوسيطة للالتهاب والألم، ويشترك في إطلاق العوامل الوسيطة المعززة للالتهاب والعوامل الوسيطة المفرطة الحساسية للألم.

ولقد تم إثبات أن البراديكينين (BK) يشارك في الفسيولوجيا المرضية لمرض التهاب المفاصل العظمي عند مستويات مختلفة.

ومن المعروف منذ مدة طويلة أنه يتم إطلاق مركبات الكينين في السائل الزلالي للمصابين بمرض التهاب المفاصل العظمي. وعلاوة على ذلك، لقد تم لدى هؤلاء المرضى اكتشاف أن مستقبل B2 يوجد في الخلايا المبطنة للتجويف الزلالي، والخلايا الأولية الليفيّة، والخلايا الظهارية للأوعية الدموية.

5 وتشير معظم الدراسات التي تتضمن نماذج مختلفة لما قبل الفحص السريري أنه عند إعطاء BK في المفصل، فإنه يتسبب في إحداث تسرب للبلازما وتراكم كرات الدم البيضاء متعادلة الصبغة في الغشاء الزلالي للجرذان بصورة أكثر فعالية من عوامل الالتهاب الوسيطة مثل مادة P، والهستامين، والبيتيد المرتبط بجين الكالسيتونين. وعلاوة على ذلك، فإن BK يقلل محتوى مركبات البروتيوجليكان في غضروف المفصل ويولد مركبات البروستاجلاندين في النماذج الفأرية المصابة بالتهاب المفاصل العظمي. 10

وقد ثبت أن بعض مضادات مستقبل البرادينيكيين B2 تتسم بالفعالية في تثبيط الأحداث الالتهابية وفرط التألم لدى نماذج حيوانية مختلفة مصابة بالتهاب الغشاء الزلالي.

وبعد إطلاق BK، فإنه يثير الألياف العصبية الحساسة التي تمد الغلاف المفصلي بالأعصاب ويجعلها حساسة.

15 وتم إثبات الأهمية الإكلينيكية لـ BK في تجربة ذات طورين تم تنفيذها على 58 مريض لديهم أعراض OA بالركبة، وفيها أدى إعطاء مضاد مستقبل B2 وهو الإيكاتيبانت (90 مجم / 1 مل) في المفصل مرة واحدة على تقليل شدة الألم في الركبة إلى حد أكبر من إعطاء دواء إرضائي خالٍ من المادة الفعالة (55 مريض). وقد أفادت مؤسسة Sanofi-Aventis مؤخراً أن إعطاء مضاد مستقبل B2 وهو الإيكاتيبانت ( بحقن 3 × 500 ميكرو جرام لأسبوع على حدة) في المفصل يؤدي إلى استجابة مسكّنة قوية تدوم لفترة تصل إلى 3 أشهر بعد 20

العلاج، ويتم الحصول على هذا التأثير المسكن الكبير بدون وجود تأثيرات جانبية أو بتأثيرات جانبية مهمة.

لقد تم وصف مضادات مستقبل براديكينين B2 عديدة في المراجع.

5 تصف براءة الاختراع الأوروبية رقم EP370453 بعض المركبات التي لها بنية بيتيدية تعمل كمضادات للبراديكينين، وتشتمل مثل تلك المركبات على المركب الذي تم تحديده في صورة إيكاتيبيانت. ويشكل الإيكاتيبيانت أيضا موضوع براءة الاختراع الأوروبية رقم EP1594520 الذي تم فيها الكشف عن استخدامه في الوقاية من مرض التهاب المفاصل العظمي وعلاجه.

10 ويكشف طلب البراءة الدولي رقم WO03103671 عن مجموعة من مضادات البراديكينين غير البيتيدية القوية جدا. ويكشف طلب البراءة الدولي رقم WO2006040004 عن مجموعة من المضادات الفعالة بشكل محدد، وتشتمل على المركب MEN16132؛ وقد أثبتت هذه المضادات فعاليتها الكبيرة أيضا في الوقاية من مرض التهاب المفاصل العظمي وعلاجه، وبخاصة علاج الركبة بإعطاء المركب في الركبة.

15 والهياليورونان (يُعرض أيضا باسم حمض الهيالورونيك أو الهياليورونات) عبارة عن جليكوز أمين جليكان بدون كبريتات يتم توزيعه على نطاق واسع في الأنسجة البطانية، والضامة، والظهارية، والعصبية. وهو أحد أهم مكونات الكتلة خارج الخلية، ويشارك مشاركة ملحوظة في تكاثر وارتحال الخلايا. وفي المتوسط، يمتلك شخص وزنه 70 كيلو جرام على 15 جم من الهياليورونان في الجسم، ويتم تبادل (تفكيك وتخليق) ثلث هذه النسبة يوميا.

20 ويعد الهياليورونان أحد أهم مكونات السائل الزلالي، ويعمل على زيادة لزوجته. ويُعد، سويا مع الليوبريسين، أحد المواد المزلقة الرئيسية لمكونات السائل الزلالي. بالإضافة إلى ذلك،

فإن الهياليورونان مكونٌ هام لغضروف المفصل، حيث وُجد أنه يشكّل بطانة لكل خلية (الخلايا الغضروفية).

ولقد تم استخدام الهياليورونان طويلا لعلاج مرض التهاب المفاصل العظمي للركبة ( Puhl (W; Scharf P (1997). *Ann Rheum Dis* 56 (7): 637-40). ويتكون العلاج المذكور،

5 ويعرف باسم استكمال الزوجة، من سلسلة من الحقن التي تُعطى في مفصل الركبة حيث يتم تصميمها لزيادة لزوجة السوائل الموجودة بها، مما يعمل على تزليق ودعم المفصل وهو ما يؤدي لاحقا إلى إنتاج أثر مسكّن. ولقد تم أيضا افتراض أن الهياليورونان ذو تأثير حيوي كيميائي مفضل على خلايا الغضروف. والمنتج الأول من هذه النوعية الذي سيُطرح في

10 الأسواق هو (Synvisc®) Hylan G-F 20، الذي قد تم تسويقه بواسطة شركة Genzyme منذ 1998. وقد قامت وكالة الأدوية الأوروبية (EMA). بمد اعتماد Hylan GF-20 في صورة علاج لألم OA ليكون علاجا لألم الورك في 2002، والكاحل والكتف في 2007. وتشتمل المنتجات الأخرى في السوق على (Ostenil® (TRB CHEMEDICA، و (Suplasyn® (MERCCKLE RECORDATI، و (GO-ON® (ROTTAPHARM).

15 وقد أكدت دراسة تحليلية بعدية لتجارب إكلينيكية عشوائية عددها 18 الفوائد الإكلينيكية لـ Hylan G-F 20 وهذه الفئة من مكملات اللزوجة. وخلصت الدراسة إلى أن مكملات اللزوجة تتفوق على دواء إرضائي، ويتسم العديد من هذه المكملات بأنها أكثر فعالية من الستيرويدات في علاج الألم المصاحب لمرض التهاب المفاصل العظمي بالركبة ( Positive (Press Release 2005، و Synvisc Data Published by Cochrane Collaboration Source، و May 05، و Genzyme Corp).

إن الهياليورونان بنائيا عبارة عن بوليمر يتكون من وحدات داي سكاريد متكررة من N-  
 أسيتيل جلو كوز أمين وجلو كيو رونات الصوديوم. و يُستخلص المركب المستخدم في علاج  
 OA بصفة عامة من أعراف الديوك، ويمكن عزل أجزاء ذات متوسطات أوزان جزيئية مختلفة  
 تتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون. ويختلف تأثير استكمال الزوجة حسب الوزن  
 الجزيئي والكثافة (Gomis et al، و Arthritis & Rheumatism، و 2004، و 326-314:50).

لقد تم اقتراح طرق عديدة لعلاج التهاب المفاصل العظمي بما في ذلك استخدام مضادات BK  
 أو حمض الهيالورونيك.

ويكشف طلب البراءة الدولي رقم WO03063799 أيضا عن استخدام تركيبات صيدلانية  
 تحتوي على مجموعة من العوامل الحامية للغضروف بما في ذلك مثبطات ماتريكس ميتال  
 بروتيناز (MMP) (يقوم البراديكينين بتثبيط إنتاج MMP)، ولكن لا توجد إشارة لاستخدام  
 حمض الهيالورونيك.

ولكن، هناك حاجة لم يتم الوفاء بها بعد لعلاجات فعالة لأمراض المفصل التنكسي مثل  
 التهاب المفصل العظمي.

### الكشف عن الاختراع

لقد تم الآن على نحو مثير اكتشاف أن تركيبات صيدلانية تحتوي، في صورة المكونات  
 الفعالة، على:

- أ) حمض هيالورونيك

- ب) مضاد مستقبل براديكينين B2



تُبدى كفاءة مذهشة في علاج أمراض المفصل التنكسي، على سبيل المثال وليس الحصر، التهاب المفاصل العظمي.

### الوصف التفصيلي للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات تحتوي على مضاد مستقبل براديكينين B2، ويتم تفضيل

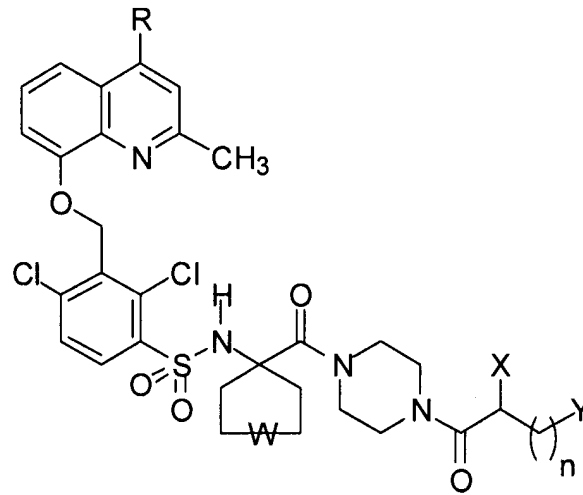
5 التالي:

- (B10056)، H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH
- (B9430)، H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH
- (إيكاتيبانت)، H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH
- 4-2-3-3-3 برومو -2-ميثيل - إيميدازو [1، 2-a] بيريدين-8 - 10  
يل أو كسي ميثيل (-2، 4- داي كلورو - فينيل - ميثيل - كربامويل - ميثيل) -  
كربامويل - [فينيل - N، N- داي ميثيل - بتر أميد، (FR167344)
- 3-3-6 أسيتيل أمينو - بيريدين-3 - يل - N- (2، 4- داي كلورو -3-  
(2- ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل) - فينيل - ميثيل - كربامويل -  
ميثيل) - أكريل أميد، (FR173657 أو FK3657)
- 15 3-4-3-4 كرباميدويل - بترويل أمينو - بروبيل - أميد لحمض 1-2، 4-  
داي كلورو -3-2، 4- داي ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل) - بترين  
سلفونيل - بيروليدين-2- الكربوكسيل، (LF160687، أناتيبانت)
- 4-4-1-2، 4- داي كلورو -3-2، 4- داي ميثيل - كينولين-8 -  
يل أو كسي ميثيل) - بترين سلفونيل - بيروليدين-2- كربون يل - بترازين-1-  
20 كربونيل) - بتراميدين، (160335LF)

- 2-[5-(4-سيانو - بترويل)-1-ميثيل -H1-بيروول-2-يل -N-]2،
- 4-داي كلورو -3-(2-ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل )- فينيل -N-ميثيل - أستاميد،

أو أحد المركبات التي تم وصفها في طلب البراءة الدولي رقم WO2006/04004، الذي له

5 الصيغة (I)



(I)

حيث

- 10 - R تكون عبارة عن هيدروجين أو ميثيل
- W تعبر عن رابطة بسيطة أو ذرة أكسجين
- $n = 3, 4$
- X تكون عبارة عن هيدروجين أو مجموعة -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> أمينو فيها R<sub>1</sub> و R<sub>2</sub> يمكن
- على حدة أن تكون ذرة هيدروجين أخرى أو مجموعة يتم اختيارها من ميثيل، إيثيل -n
- 15 بروبييل، أيزو بروبييل،

- Y تكون عبارة عن أمونيوم رباعي  $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$  فيها R3، R4، R5 يمكن على حدة أن تكون واحدة من ميثيل، إيثيل -n بروبيل، أيزو بروبيل، بيوتيل، أيزو بيوتيل، -n بنتيل و  $A^-$  تكون عبارة عن أنيون من حمض مقبول صيدلانياً؛ الأملاح المقبولة صيدلانياً، المتشاكلات، الخلائط التشاركية منها.

5 لأغراض هذا الاختراع، حمض مقبول صيدلانياً يكون عبارة عن حمض يتم اختياره من حمض هيدروكلوريك، هيدروبروميك، فوسفوريك، كربونيك، أسيتيك، الكبريتيك، تراي فلورو أسيتيك، ميثان كبريتيك، سكسينيك، ماليك، مالونيك، سيتريك، إديتيك؛ حيث يحمل الأنيون شحنتين موجبتين أو أكثر، و  $A^-$  يجب أن يكون ذي قيمة جزيئية.

10 ومن بين المركبات التي لها الصيغة العامة (I)، يتم تفضيل المركب التالي بشكل محدد: (S)-4-أمينو-5-4-2، 4-داي كلورو-3-2، 4-داي ميثيل-كينولين-8-يل أو أكسي ميثيل)-بتزين سلفونيل أمينو]-تترا هيدرو-بيران-4-كربون يل{-برازين-1-يل-5-أو كسو-بنتيل]-تراي ميثيل-أمونيوم، في صورة مملحة ذات أيونات مشتقة حمض يتم اختياره من حمض هيدروكلوريك، أسيتيك، 15 كبريتيك، تراي فلورو أسيتيك، ميثان سلفونيك، سكسينيك، وإديتيك؛ يكون كلوريد داي هيدروكلوريد عبارة عن المركب الذي تم تحديده في صورة MEN16132 (الوزن الجزيئي 871.5).

حمض الهياليورنيك الذي تم استخدامه له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، ويفضل من 4 إلى 9 مليون دالتون؛ وأخيراً يفضل حمض هياالورونيك له 20 متوسط وزن جزيئي من 5 إلى 8 مليون دالتون، كما هو أو في صورة ملح صوديوم أو

بوتاسيوم.

تحتوي التركيبات وفقا للاختراع على كمية من مضاد البراديكينين لكل جرعة بين 5.7  $\times 10^{-5}$  و  $2.3 \times 10^{-2}$  ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر كمية تقريبية من 0.05 إلى 20 مجم)، يفضل بين  $1.1 \times 10^{-4}$  و  $1.1 \times 10^{-2}$  ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر كمية تقريبية من 0.1 إلى 10 مجم)، بل ويفضل بين  $2.9 \times 10^{-4}$  و  $5.7 \times 10^{-3}$  ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر كمية تقريبية من 0.25 إلى 5 مجم).

تحتوي التركيبات المذكورة وفقا للاختراع أيضا على حمض هياالورونيك بكمية تتراوح من 1 إلى 100 مجم، ويفضل من 5 إلى 20 مجم، لكل جرعة.

10 تحتوي الصيغ الصيدلانية وفقا للاختراع أيضا على واحد أو أكثر واحد أو أكثر من المواد الحاملة / السواغات المقبولة صيدلانيا.

ويفضل استخدام الصور الصيدلانية السائلة وشبه الصلبة للإعطاء الموضعي مثل المحاليل والكريمات وأنواع الجل أو اللصقات الجلدية: وبشكل محدد الصور المناسبة للحقن في المفصل أو الجراب مثل المحاليل، والاستخدام الجلدي مثل الصور شبه الصلبة مثل الكريمات أو أنواع الجل واللصقات الجلدية. يمكن للصورة الصيدلانية أن تتكون أيضا من صورة بحيث يكون بعض أو كل المكونات في صورة جافة، من الممكن تجفيفها بالتجميد، ليعاد صياغتها بواسطة محلول مائي أو مادة ناقلة مناسبة أخرى قبل الاستخدام.

20 يمكن إنتاج الصيغ المذكورة بالطرق المعروفة في الحالة الراهنة للفن باستخدام سواغات معروفة مثل المواد الرابطة، والمفتتات، ومواد الملء، والمثبتات، والمواد المخففة،

والمونيات. يمكن أن تشمل أيضا على صور إطلاق متأخر أو إطلاق بطيء يتم إنشاؤها باستخدام بوليمرات مناسبة معروفة في التقنيات الصيدلانية.

يفضل استخدام المواد الحاملة / السواغات المقبولة صيدلانيا مثل المذيبات، المواد الحافظة مثل مضادات الأكسدة و/أو العوامل الخلائية ومضادات الميكروبات، ومنظمات لتساوي التوتر، وأنظمة المحلول المنظم لتحضير الصور السائلة المناسبة للاستخدام في الحقن.

يفضل استخدام الماء كمذيب، ويمكن استخدامه مع مذيبات مشتركة مثل أنواع الجليكول أو الكحولات المتعددة مثل إيثيلين جليكول.

يمكن أيضا استخدام المواد الحافظة أو العوامل الخلائية ويفضل إديتات الصوديوم وميتا بيكبريتات الصوديوم، فضلا عن مضادات الميكروبات ويفضل الكحول البتريلي.

يفضل بشكل محدد استخدام كلوريد الصوديوم والمانيتول في صورة منظمات لتساوي التوتر.

من الممكن لأنظمة المحلول المنظم المفضلة أن تكون عبارة عن معقد من الأملاح لمحلول فوسفات وسيترات منظم، ويفضل في صورة أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم.

في هذا الاختراع، وبخاصة في وصف المركبات ذات بنية بيتيدية، تم استخدام الاختصارات التالية لبعض أحماض الأمينو غير الطبيعية:  $\text{Nal} = \text{Nal}$  - نافثيل - آلانين ؛  $\text{N} = \text{NMePhe}$  - ميثيل - فينيل آلانين،  $\text{Oic} = \text{Oic}$  حمض أوكتا هيدرو إندول -2- الكربوكسيلي،  $\text{Hyp} = \text{Hyp}$  هيدروكسي برولين،  $\text{Igl} = \text{Igl}$  حمض أمينو إندين الكربوكسيلي،  $\text{Cpg} = \text{Cpg}$  حمض 1- أمينو سيكلو بنتان الكربوكسيلي،  $\text{Tic} = \text{Tic}$  حمض 1، 2، 3، 4- ترا

هيدرو أيزو كينولين-3-الكربوكسيل، F5F = بنتيا فلورو فينيل آلانين،

الأمثلة النمطية للصيغ وفقا لهذا الاختراع هي:

1. حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، 5-20 حجم، MEN-16132 من 0.25 إلى 5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، HCl بتركيز 0.1 ع بكمية كافية للحصول على الرقم الهيدروجيني 4.5، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.
2. حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، 5-20 حجم، MEN-16132 من 0.25 إلى 5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، HCl بتركيز 0.1 ع بكمية كافية للحصول على الرقم الهيدروجيني 6، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.
3. حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، 5-20 حجم، MEN-16132 من 0.25 إلى 5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، محلول فوسفات منظم (الرقم الهيدروجيني 6-8)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.
4. حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، 5-20 حجم، MEN-16132 من 0.25 إلى 5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، محلول سيترات منظم (الرقم الهيدروجيني 6-8)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.
5. مستحضر إكستمبرور يتم الحصول عليه عن طريق إذابة MEN-16132، من 0.25 إلى 5 حجم، في صورة مجففة بالتجميد، مع محلول من حمض هيالورونيك، ملح الصوديوم (متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون، 5-20

بجم)، مع محلول فوسفات منظم في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.

6. حمض هيبالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 0.5 إلى 10 مليون دالتون 5-20 مجم، إيكاتيبانت (الوزن الجزيئي 1304.5) 0.37-6.5 مجم،

5 في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، محلول فوسفات منظم (الرقم الهيدروجيني 6-8)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.

تركيبات صيدلانية وفقا للاختراع تكون مفيدة في الوقاية من وعلاج أمراض المفصل الالتهابي والمناعي الذاتي والرضي والتنكسي مثل التهاب المفاصل العظمي، والتهاب المفاصل العظمي بعد إصابة رضية، والتهاب المفاصل العظمي التنكسي (التهاب مفصل

10 الركبة، التهاب المفاصل الفقارية، التهاب الفقرات، التهاب الغشاء الزلالي، التهاب زلال الأوتار، التهاب الجراب، الرضوض، الشد، الخلع والخلع الجزئي، وفي أمراض المفصل التي تنشأ بسبب تغييرات متعلقة بالتطور مثل التهاب العظام والغضاريف وحلل التنسج.

يمكن للجرعة أن تتغير وفقا لسن المريض وحالته الصحية العامة، وطبيعة وخطورة المرض أو الاضطراب، ومسار ونوع الإعطاء. في حالة الاستخدام في المفصل لدى مريض

15 بشري بالغ، فإن استخدام التركيبات الصيدلانية وفقا للاختراع يمكن أن يشتمل على جرعة أسبوعية (إعطاء لمرة واحدة) من مضاد براديكينين مقدارها يتراوح من  $2.9 \times 10^{-4}$  إلى  $5.7 \times 10^{-3}$  ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر من حوالي 0.25 إلى 5 مجم) ومن 5 إلى 20 مجم من حمض هيبالورونيك.

الأمثلة التالية توضح الاختراع بمزيد من التفصيل:

المثال رقم 1

حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي قدره 6 مليون دالتون، 10 حجم، MEN16132 0.5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، HCl بتركيز 0.1 ع بكمية كافية للحصول على الرقم الهيدروجيني 4.5، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. يتم وضع المحلول في محاقن 2.25 مل مسبقة الملء . 5

المثال رقم 2

حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي قدره 6 مليون دالتون، 10 حجم، MEN16132 0.5 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم (0.16 حجم من  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ، 0.04 حجم من  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. يتم وضع المحلول في محاقن 2.25 مل مسبقة الملء . 10

المثال رقم 3

حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي قدره 6 مليون دالتون، 10 حجم، MEN16132 0.2 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، HCl بتركيز 0.1 ع بكمية كافية للحصول على الرقم الهيدروجيني 4.5، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. يتم وضع المحلول في محاقن 2.25 مل مسبقة الملء . 15

المثال رقم 4

حمض هيالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي قدره 6 مليون دالتون، 10 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم (0.16 حجم من  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ، 0.04 حجم من  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.



MEN16132، في صورة مجففة بالتحميد، يُذاب مع المحلول الموصوف أعلاه.

### المثال رقم 5

حمض هيبالورونيك، ملح صوديوم، له متوسط وزن جزيئي قدره 6 مليون دالتون، 10 مجم، إيكاتيبانت 0.5 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم ( $Na_2HPO_4$  0.16 مجم،  $NaH_2PO_4$  0.04 مجم)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. يتم وضع المحلول في محاقن 2.25 مل مسبقة الملء.

### النشاط الحيوي

تم قياس نشاط MEN16132، إيكاتيبانت وحمض هيبالورونيك في نموذج تجريبي لمرض التهاب المفاصل العظمي الذي تم إحداثه بواسطة الحقن في المفصل بمونو يودو أسيتات الصوديوم (MIA) حيث ثبت تحلل السكر في الخلايا الغضروفية، وبالتالي التسبب في تلف وموت هذه الخلايا بواسطة التنكس الناتج لسطح المفصل بطريقة مشابهة جدا لمرض التهاب المفاصل العظمي الذي يصيب البشر.

تم حقن MIA (1 مجم / 25 ميكرو مل) في حيز في مفصل ركبة الجرذ، بينما يتم إعطاء 25 ميكرو لتر من محلول ملحي بالركبة اليسرى كعينة عيارية داخلية.

15 يتسبب إعطاء MIA في إحداث ألم، صعوبة في المشي، وعدم القدرة على حمل وزن على المخلب بما يناظر الركبة المعالجة؛ ولذا يقع وزن الجسم بصورة رئيسية على المخلب الأيسر، إلى درجة تتناسب مباشرة مع الألم المتوقع. ويدوم هذا التأثير لعدة أسابيع. إن عدم التوازن في الوزن على المخلبين الحاملين للوزن، مقدراً بطريقة غير تغلغلية باستخدام اختبار عدم القدرة، يقيس الألم الناتج عن تلف المفصل (التهاب المفاصل العظمي) التي

تحدث بسبب MIA.

إن الغرض من هذا الاختبار هو تقييم التأثير الحامي لمضادات مستقبل براديكينين B2 مقابل التهاب المفاصل العظمي التجريبي ولتحديد تأثير الإعطاء المشترك لحمض الهياالورونيك.

5 وبعد سبعة أيام من العلاج باستخدام MIA، تم الحقن بالمركبات الخاضعة للدراسة، وتم تكرار الاختبار في أوقات مختلفة لقياس التأثير المسكن للألم ومدته.

MEN16132 وإيكاتيبانت، عند جرعة قدرها 3 ميكرو جرام / 25 ميكرو لتر ضمن أشياء أخرى، عملاً على تقليل الألم الناشئ عن التهاب المفاصل العظمي بنسبة 55% و 40% بالترتيب؛ تمت ملاحظة أقصى تأثير تشبثي بعد 3 أيام من إعطاء المركبات. لم تلاحظ زيادة كبيرة أخرى في التأثير التشبثي عند جرعة قدرها 10 ميكرو جرام / 25 ميكرو لتر، ضمن أشياء أخرى. لقد دام التأثير المضاد لاستقبال الألم لمدة تزيد عن أسبوع باستخدام كلا المركبين.

15 إن إعطاء حمض هياالورونيك (وزن جزيئي 6 مليون دالتون، 50 ميكرو جرام / 25 ميكرو لتر ضمن أشياء أخرى) أحدث تأثيراً معتدلاً مضاداً لاستقبال الألم، حيث قلل الاستجابة للألم بنسبة 16%.

20 وعمل الإعطاء المشترك لـ MEN16132 أو إيكاتيبانت مع حمض هياالورونيك على تعزيز الاستجابة المضادة لاستقبال الألم بصورة كبيرة في الجرذان التي تم إحداث مرض التهاب المفاصل العظمي بها باستخدام MIA. وعمل MEN16132 أو إيكاتيبانت مع حمض هياالورونيك (50 ميكرو جرام / 25 ميكرو لتر) على تقليل الألم، حيث قيس في صورة عدم توازن وزن الجسم بين المخلب غير المعالج والمخلب المعالج، بنسبة 72%

و65% بالترتيب. وبناء على الملاحظة المباشرة لنشاط الحركة لدى الجرذان، فإن السلوك الحركي للجرذان المعالّجة باستخدام MEN16132 أو إيكاتيبانت وحمض هيالورونيك لم يختلف عن تلك الخاصة بالعينات العيارية التي لا تعاني من التهاب المفاصل العظمي. إن تأثير مضادّي مستقبل B2 بعد إعطاء مفرد في توليفة مع حمض الهيالورونيك دام لفترة أطول أيضا في بعض الحالات لأكثر من أسبوعين. 5

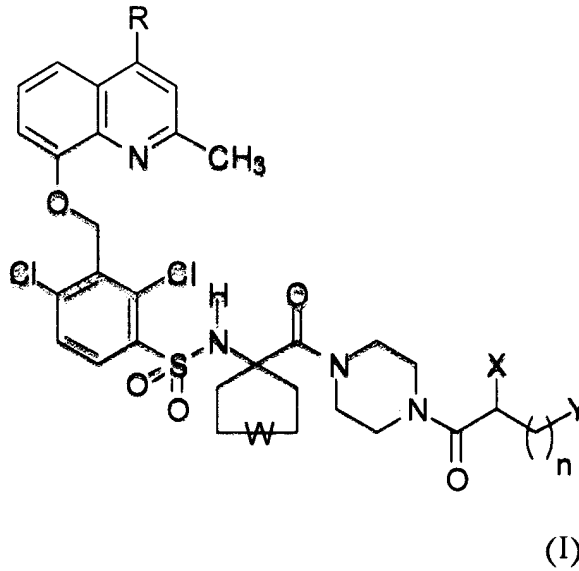
تم إجراء اختبارات تتعلق بالشكل والأنسجة للحصول على مزيد من التأكيد على الكفاءة المدهشة للاشتراك مع حمض الهيالورونيك في تقليل الأعراض والتلف الناجمين عن التهاب المفاصل العظمي. وبعد 14 يوم من العلاج بكل من MEN16132 أو إيكاتيبانت وحمض هيالورونيك، تمت ملاحظة تقليل كبير (يزيد عن 50%) في التلف الموجود على سطح مفصل الركبة، وتميز ذلك بتقليل الفقد في الخلايا الغضروفية، وكتلة الجليكوز أمينو جليكان، وانكشاف العظم دون المفصل، فضلا عن الحصول على نتائج أفضل بكثير من الإعطاء المفرد لمضادات B2 أو حمض الهيالورونيك. 10

علاوة على ذلك، فإن هذه التوليفة مهمة بشكل محدد من ناحية التطبيق لأن مضادات مستقبل الكينين B2 تحقق تأثيرا مضادا لاستقبال الألم ببطء ولكن على مدة طويلة، بينما حمض الهيالورونيك الذي له وزن جزيئي مرتفع (6 مليون دالتون) أو ملح منه يؤدي إلى أقصى تأثير في غضون بضع ساعات من الإعطاء. ولذا فإن التوليفة التي تم الكشف عنها في هذا الاختراع تتسم بسرعة الفعالية وطول المفعول بسبب التأثير المكمل والمعزز لفئتي المركبات. 15

### عناصر الحماية

- 1- تركيبات صيدلانية تشتمل، في صورة المكونات الفعالة، على خليط من : 1
- (أ) حمض الهيالورونيك أو ملح منه يتم اختياره من صوديوم وبوتاسيوم 2
- (ب) مضاد مستقبل براديكنين B2 3
- سويا مع مواد حاملة وسواغات مقبولة صيدلانيا، حيث: 4
- حمض الهيالورونيك يكون عبارة عن بوليمر له متوسط وزن جزيئي يتراوح من 5
- 0.5 إلى 10 مليون دالتون، و 6
- مضاد البراديكنين يتم اختياره من : 7
- مضادات مستقبل B2، يتم اختيارها من المجموعة : 8
- OH-Arg-Oic-Igl-D-Ser-Igl-Gly-Hyp-Pro-Arg-Arg-H 9
- OH-Arg-Oic-Tic-D-Ser-Thi-Gly-Hyp-Pro-Arg-Arg-D-H 10
- (إيكاتيبيانت) 11
- [a-2، 1]-2]]3-(3-بروم-2-ميثيل - إמידازو [1، 2]-a- 12
- بيريدين-8 - يل أو كسي ميثيل-)2-، 4- داي كلورو - فينيل]-ميثيل - 13
- كربامويل]-ميثيل-) - كربامويل]-فئيل]-N، N- داي ميثيل - بتز أميد، 14
- 3- (6- أسيتيل أمينو - بيريدين-3 - بيل -N)-2]]، 4- داي 15
- كلورو -3- (2- ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل)- - فينيل]-ميثيل 16
- كربامويل]-ميثيل-) -أكريل أميد، 17
- 1- [2، 4- داي كلورو -3- (2، 4- داي ميثيل - كينولين-8 - 18
- يل أو كسي ميثيل)- بتزين سلفونيل]- بيروليدين-2- كربوكسيلي حمض 19
- 3- (4- كرباميدويل - بتزويل أمينو)- بروبيل]- أميد (أناتيبيانت) 20

- 21 4-4-1-2, 4- داي كلورو -3-2, 4- داي ميثيل -
- 22 كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل - بتزين سلفونيل]- بيرولهدين-2- كربون
- 23 [يل- بيرازين-1- كربونيل) - بتزاميدين،
- 24 2-5-4- سيانو - بتزويل)-1- ميثيل -H1- بيروول-2- يل -]
- 25 2-N, 4- داي كلورو -3-2- ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي
- 26 ميثيل) - فينيل [N- ميثيل - أستاميد،
- 27 - مضادات مستقبل B2، لها الصيغة العامة (I)



حيث

- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36 R تكون عبارة عن هيدروجين أو ميثيل
- 37 W تعبر عن رابطة بسيطة أو ذرة أكسجين
- 38  $n = 3, 4$
- 39 X تكون عبارة عن هيدروجين أو مجموعة -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> أمينو فيها R<sub>1</sub> و R<sub>2</sub>
- 40 يمكن على حدة أن تكون ذرة هيدروجين أخرى أو مجموعة يتم اختيارها مسن
- 41 ميثيل، إيثيل -n بروبييل، أيزو بروبييل،

- 42 - Y تكون عبارة عن أمونيوم رباعي  $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$  فيها R3، R4، R5
- 43 يمكن على حدة أن تكون واحدة من ميثيل، إيثيل -n بروبيل، أيزو بروبيل،
- 44 بيوتيل، أيزو بيوتيل، -n بنتيل و  $A^-$  تكون عبارة عن أنيون من حمض مقبول
- 45 صيدلانياً؛
- 46 الأملاح المقبولة صيدلانياً، المتشاكلات، الخلائط التشاكلية منها.
- 1 2- تركيبات صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث يكون مضاد البراديكينين
- 2 عبارة عن مضاد مستقبل براديكينين B2 يتم اختياره من :
- 3 - إيكاتيبيانت، أو
- 4 مركب له الصيغة العامة (I)
- 1 3- تركيبات صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث يكون مضاد
- 2 البراديكينين عبارة عن مركب له الصيغة العامة (I): (4)-(S)- أمينو -5- (4)-
- 3 {4- [2، 4- داي كلورو -3- (2)، 4- داي ميثيل - كينولين-8 - يل
- 4 (أو كسي ميثيل) - بترين سلفونيل أمينو] - تترأ هيدرو - بيران-4- كربون
- 5 يل} - برازين - 1 - يل - 5- أو كسو - بنتيل] - تراي ميثيل - أمونيوم في
- 6 صورة مملحة ذات أيونات مشتقة حمض يتم اختياره من حمض هيدروكلوريك،
- 7 أسيتيك، كبريتيك، تراي فلورو أسيتيك، ميثان سلفونيك، سكسينيك،
- 8 وإديتيك.
- 1 4- تركيبات صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، حيث يكون مركب (4)-
- 2 (S)- أمينو -5- (4)- {4- [2، 4- داي كلورو -3- (2)، 4- داي ميثيل -
- 3 كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل) - بترين سلفونيل أمينو] - تترأ هيدرو -
- 4 بيران-4- كربون يل} - برازين - 1 - يل - 5- أو كسو - بنتيل] - تراي

- 5 - ميثيل - أمونيوم في صورة كلوريد داي هيدرو كلوريد (MEN16132).
- 1 5- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-4، حيث تتراوح كمية حمض
- 2 الهيالورونيك لكل جرعة من 1 إلى 100 مجم.
- 1 6- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 5، حيث تتراوح كمية حمض
- 2 الهيالورونيك لكل جرعة من 5 إلى 20 مجم.
- 1 7- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-6، حيث يتراوح متوسط
- 2 الوزن الجزيئي لحمض الهيالورونيك من 4 إلى 9 مليون دالتون.
- 1 8- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 7، حيث يتراوح متوسط
- 2 الوزن الجزيئي لحمض الهيالورونيك من 5 إلى 8 مليون دالتون.
- 1 9- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-4، حيث تتراوح كمية مضاد
- 2 مستقبل البراديكينين من  $5.7 \times 10^{-5}$  إلى  $2.3 \times 10^{-2}$  ملي مول لكل
- 3 جرعة التي، في حالة MEN16132، تناظر كمية قدرها من 0.05 إلى 20 مجم
- 4 لكل جرعة .
- 1 10- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 9، حيث تتراوح كمية مضاد
- 2 مستقبل البراديكينين من  $1.1 \times 10^{-4}$  و  $1.1 \times 10^{-2}$  ملي مول لكل جرعة
- 3 التي، في حالة MEN16132، تناظر كمية قدرها من 0.1 إلى 10 مجم لكل
- 4 جرعة .
- 1 11- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 10، حيث تتراوح كمية
- 2 مضاد مستقبل البراديكينين من  $2.9 \times 10^{-4}$  و  $5.7 \times 10^{-3}$  ملي مول لكل
- 3 جرعة التي، في حالة MEN16132، تناظر كمية قدرها من حوالي 0.25 إلى 5
- 4 مجم لكل جرعة .

- 12- تركيبة صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-11، حيث تكون في صورة  
 1  
 2  
 3  
 13- تركيبة صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 12، حيث يكون مضاد  
 1  
 2  
 3  
 4  
 14- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-13، حيث تحتوي أيضا على  
 1  
 2  
 15- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-14، حيث تحتوي أيضا على  
 1  
 2  
 16- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-15، حيث تحتوي أيضا على  
 1  
 2  
 17- استخدام حمض الهيالورونيك بالاشتراك مع مضاد مستقبل البراديكينين B2  
 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8



- 18- الاستخدام، وفقا لعنصر الحماية رقم 17، لمضاد البراديهكينين B2 1
- المعروف باسم Men-16132 في توليفة مع حمض الهيالورونيك لتحضير تركيبات 2
- صيدلانية من أجل الوقاية من وعلاج أمراض المفصل الالتهابي والمناعي الذاتي 3
- والرضي والتنكسي مثل التهاب المفاصل العظمي، والتهاب المفاصل العظمي بعد 4
- إصابة رضية، والتهاب المفاصل العظمي التنكسي (التهاب مفصل الركبة، 5
- التهاب المفاصل الفقارية، التهاب الفقرات، التهاب الغشاء الزلالي، التهاب 6
- زلال الأوتار، التهاب الحراب، الرضوض، الشد، الخلع والخلع الجزئي، وفي 7
- أمراض المفصل التي تنشأ بسبب تغييرات متعلقة بالتطور مثل التهاب العظام 8
- والغضاريف وخلل التنسج. 9

- 19- الاستخدام، وفقا لعنصر الحماية رقم 18، لمضاد البراديهكينين B2 1
- المعروف باسم Men-16132 في توليفة مع حمض الهيالورونيك لتحضير تركيبات 2
- صيدلانية مناسبة لعلاج التهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل العظمي بعد 3
- إصابة رضية. 4