



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32542 B1**
- (43) Date de publication : **01.08.2011**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; A61K 31/4709;
A61K 31/496; A61K 31/573;
A61K 38/08; A61P 19/02**
-
- (21) N° Dépôt : **33588**
- (22) Date de Dépôt : **08.02.2011**
- (30) Données de Priorité : **11.07.2008 IT MI2008A001264**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2009/004847 03.07.2009**
- (71) Demandeur(s) : **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A., VIA WALTER TOBAGI 8 I-20068 PESCHIERA BORROMEO (MI) (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **GIULIANI, Sandro ; MAGGI, Carlo, Alberto**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE D'ANTAGONISTES DU RECEPTEUR B2 DE LA KININE ET DE CORTICOSTEROIDES ET LEUR UTILISATION**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES RENFERMANT, EN TANT QUE PRINCIPES ACTIFS, UN MÉLANGE D'UN CORTICOSTÉROÏDE ET D'UN ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR B2 DE LA KININE. LESDITES COMPOSITIONS SE SONT RÉVÉLÉES PARTICULIÈREMENT EFFICACES, SPÉCIALEMENT DANS LE TRAITEMENT DE TROUBLES INFLAMMATOIRES TELS QUE L'ASTHME, DE TROUBLES OPHTALMIQUES OU DERMATOLOGIQUES ET, PAR-DESSUS TOUT, PAR RAPPORT AUX ARTICULATIONS, DE L'ARTHRITE.

- 1 -

تركيبات صيدلانية تحتوي على مضادات مستقبل كينين B2 وسيترويدات قشرية

واستخداماتها

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تشتمل، في صورة المكونات الفعالة، على خليط من سيترويد قشري ومضاد مستقبل المستقبل كينين B2. وقد أثبتت التركيبات المذكورة فعاليتها، خاصة في علاج الاضطرابات الالتهابية مثل الربو، واضطرابات العين أو الجلدية، والأهم من ذلك، ما يتعلق بالمفاصل والتهاب المفاصل.

01 AOUT 2011

تركيبات صيدلانية تحتوي على مضادات مستقبل كينين B2 وسيترويدات قشرية

واستخداماتها

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تشتمل في صورة المكونات الفعالة، على خليط من سيترويد قشري ومضاد مستقبل المستقبل كينين B2. وقد أثبتت التركيبات المذكورة فعاليتها، خاصة في علاج الاضطرابات الالتهابية مثل الربو، واضطرابات العين أو الجلدية، والأهم من ذلك، ما يتعلق بالمفاصل والتهاب المفاصل.

5

الخلفية التقنية:

يتسم مرض التهاب المفاصل العظمي (OA)، المعروف أيضا باسم مرض المفصل التنكسي، بأنه اضطراب تنكسي تقدمي مؤلم بالمفاصل. وتتمثل 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.

10

ولا تتوافر حالياً عقاقير لإيقاف تقدم هذا الاضطراب. ويتم تصميم العلاجات الحالية بصورة رئيسية لتقليل أعراض الألم واستعادة وظيفة المفصل. ويصف الأطباء على نطاق واسع للمرضى

15

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 القُرَح) وأيضاً تجمّع الصفائح الدموية.

5 ويعد المستقبل براديكينين (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 وفيرسية.

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

15 ولقد تم إثبات أن المستقبل براديكينين (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 الليفية، والخلايا الظهارية للأوعية الدموية.

وتشير كثير من 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، والهيستامين، 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.

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.

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 ميكرو جم / 1 مل) في المفصل لمرة 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 مسكنة قوية تدوم لفترة تصل إلى 3 أشهر بعد العلاج، ويتم الحصول على هذا التأثير المسكن الكبير بدون وجود آثار جانبية أو بآثار جانبية لا تُذكر.

لقد تم وصف العديد من مضادات مستقبل براديكينين B2 في المراجع: Steward, J. M. et al (المركبين B10056 و B9430). *Immunopharmacology*, 1999, 43, 155-61.

تصف براءة الاختراع الأوروبية رقم EP370453 بعض المركبات التي لها بنية بيتيديدية تعمل كمضادات للمستقبل كينين B2، وتشتمل مثل تلك المركبات على المركب الذي تم تحديده في صورة إيكاتيبيانات. ويشكل الإيكاتيبيانات أيضا موضوع براءة الاختراع الأوروبية رقم 5 EP1594520 حيث تم فيها الكشف عن استخدامه في الوقاية من مرض التهاب المفاصل العظمي وعلاجه.

ويكشف طلب البراءة الدولي رقم WO03103671 عن مجموعة من مضادات المستقبل كينين B2 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 10 فعاليتها الكبيرة أيضا في الوقاية من مرض التهاب المفاصل العظمي وعلاجه، وبخاصة علاج الركبة بإعطاء المركب في الركبة.

إن أنواع الكورتيزون الطبيعية (القشريات السكري أو الستيرويدات القشرية)، والكورتيزون والكوريسستول، يتم إنتاجها في قشرة الكظر، وذات بنية جزيئية ستيرويدية.

15 ويتم إحداث التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للحساسية بشكل أساسي عن طريق تخليق الكورتين الدهني، الذي يثبط إنزيم الفوسفوليباز A2. يقوم هذا الإنزيم بتحويل الدهون الفسفورية للغشاء إلى حمض أراكيدونيك حيث يتحول، بدوره، عن طريق إنزيم سيكلو أوكسيجيناز وليبوكسيجيناز، إلى وسائط التهاب مثل أنواع بروستاغلاندين وليوكورتين.

علاوة على ذلك، تتداخل أنواع الكورتيزون مع تخليق البروتينات والإنزيمات وتثبت أغشية الخلية.

تقوم الستيرويدات القشرية بتثبيط الاستجابة الالتهابية، سواء كان العامل المحفز الذي ينتجها كيميائياً، أو معدياً، أو مولداً للمناعة. وعلى الرغم من أن إعطاء الكورتيزون له خواص علاج 5 الأعراض، لأن الكورتيزون لا يؤثر في أسباب الاضطراب، إلا أن كبت الالتهاب ونتائجه يجعل هذه العوامل مفيدة جداً في الممارسة الإكلينيكية. إن الكورتيزون لا يبطئ الأعراض المبكرة للعملية الالتهابية فحسب (الأودما، وتغيير الدورة الدموية والليمفية الصغرى) وإنما الأعراض المترتبة على ذلك مثل الاحمرار والألم.

تختلف الستيرويدات القشرية التخليقية، المشتقة من حمض الكوليك، اختلافاً طفيفاً عن 10 الستيرويدات القشرية الطبيعية؛ ويتم تصميم التعديلات التي يتم إدخالها لزيادة عمر النصف للمواد، مع عدم تغيير أنشطة المركبات الطبيعية.

وبصفة عامة يتم استخدام أنواع الكورتيزون عن طريق الفم في الاضطرابات العظمية المفصلية التنكسية أو الالتهابية، بسبب قلة كفاءتها واحتمالية حدوث آثار جانبية جهازية خطيرة تنشأ بصفة خاصة في العلاجات طويلة الأمد، والتي غالباً ما تكون ضرورية في الاضطرابات الالتهابية 15 المزمنة.

لقد ازدادت أهمية الإعطاء عن طريق التسريب الموضعي في السنوات الأخيرة وذلك في علاج الاضطرابات العظمية المفصلية والعظمية العضلية. ومن دواعي هذا الإجراء العلاجي العمليات الالتهابية الحادة المصحوبة بالألم والخلل الوظيفي، وفي أمراض المفاصل التنكسية مثل التهاب

العظام والمفاصل، والتهاب المفاصل غير المعدي، والتهاب الأوتار، التهاب الجراب، والتهاب اللقاقة، والألم العضلي الليفي ومتلازمات الجدري.

5 إن هدف تسريب الكورتيزون هو خفض أو إزالة التهاب المفاصل أو الالتهاب حول المفاصل والوقاية من الانتشار الجهازى. ويتم استخدام معلقات دقيقة التبلى طويلة زمن الذوبان، تطيل مدة المفعول، لتحقيق هذا الغرض. وقد يتسبب وجود البلورات الدقيقة الداخلة في المفصل ألم بعد التسريب؛ حي يتم إعطاءها إعطاءً مشتركاً مع المسكنات الموضعية لتقليل الألم. ويُنصح المرضى بإراحة المفصل لمدة 24 ساعة على الأقل لمنع الامتصاص الجهازى للعقار. ولا بد تحاشي إعطاء جرعات زائدة من الكورتيزون، حتى موضعياً، لمنع الامتصاص الجهازى، حيث يظهر خطأً العلاج في سلسلة من الاضطرابات الشائعة مثل القرع، والداء السكرى، وفشل القلب، وهشاشة العظام، وارتفاع ضغط الدم. 10

وبالنسبة للإعطاء داخل المفصل أو داخل الجراب والحقن في غمد الوتر والتكوينات الكيسية للأوتار، فإن جرعة الكورتيزون يتم تقييمها في ذلك الوقت، حسب شدة الأعراض وحجم المفصل أو المنطقة الموضعية الأخرى المراد علاجها (تتراوح الجرعات بصفة عامة بين 1 و 100 مجم). وفي الصور الناشئة ذات الأعراض المفاصل المتعددة يتم إعطاء جرعات عالية، أحياناً عن طريق الحقن مرة واحدة في مواضع مختلفة في نفس الوقت. 15

وعلى أية حال، فإن الآثار العكسية العديدة للكورتيزون، سواء على المستوى الجهازى أو الموضعي، قد أدت إلى البحث عن حلول بديلة لتقليل استخدام أنواع الكورتيزون.

إن التأثير المضاد للالتهاب والمسكن الذي تتميز به كل من فئتي المركب (مضادات مستقبل B_2 والكروتيزون) من الأمور المشهورة في المراجع العلمية. وطبقاً لحالة الفن، فمن المنطقي تماماً

اعتبار أن كلاً من الكورتيزون ومضادات مستقبل براديكينين B₂ يحدثان تأثيرات مضادة لمستقبلات الأذية ومضادة للالتهاب بآليات متشابهة. وبصفة خاصة، فإن كليهما يثبط تخليق البروستاجلاندين كما أن له تأثيرات مثبطة على تخليق المركبات الأخرى المعززة للالتهاب (السيتوكينات). وبناءً على تلك العوامل، ليس من المتوقع أن فئتي المركب سوف يكون لهما تأثير إضافي عند إعطائهما معاً. ومع ذلك، فإن ملاحظتنا التجريبية قد أظهرت ليس فقط تأثير إضافي ولكن أيضاً تآزر غير متوقع بين مضادات مستقبل براديكينين B₂ والكورتيزون، مع تأثير معزز ملحوظ في تثبيط الاستجابة الالتهابية والمؤلة في النماذج التي تمت دراستها، وهذه النتيجة تمثل النقطة الحيوية في الاختراع الحالي.

من المعروف كذلك أن أنواع الستيرويدات القشرية خاصة بعد الإعطاء المتكرر طويل الأجل، تسبب آثار جانبية خطيرة وتظهر خطأ العلاج في العديد من الاضطرابات، كما سبق ذكره، لأنها قد تتسبب في تفاقمها. علاوة على ذلك، وكما اتضح، على سبيل المثال، في الدراسات قبل إكلينيكية مع نماذج تجريبية مصابة بالتهاب عظام ومفاصل الركبة، فإن تأثير الكورتيزون جزئي ولا يحل أكثر من 50% من العوامل التي تغيرها العملية الالتهابية مثل الألم، وزيادة في الخلايا المعززة للالتهاب والأوديما.

ومن ثم سيكون من المطلوب من الناحية العلاجية إيجاد صيغة تحتوي على الكورتيزون تقوم بتثبيط كامل للالتهاب بجرعات أقل.

والآن تم إيجاد نشاط مدهش وغير متوقع مستمد من الجمع بين مضادات مستقبل كينين B₂ والستيرويدات القشرية في تقليل العمليات الالتهابية. وقد يكون هذا النشاط مفيداً جداً في مختلف الاضطرابات مثل التهاب العظم والمفاصل، والتهاب المفاصل الروماتويدي، و COPD ، أو أمراض العين والجلد، مع تأثير إضافي ومآزر كبير لفئتي المركب.

فعلى سبيل المثال، في التهاب العظمي المفصلي للركبة، فإن دمج مضادات B₂ والكورتيزون يحدث (1) تأثير علاجي كامل مضاد للالتهاب، (2) تأثيرات أطول، و(3) خفض إلى حوالي 10 أضعاف في جرعة الستيرويد القشري.

5 إن هذه الخاصية الإضافية غير المتوقعة، وفوق كل ذلك التعزيز المتبادل لفئتي المركب، تنطبق على كل الصور الأخرى للالتهاب التي يلعب فيها الكينين دوراً مهماً، مثل الربو، حيث أن كفاءة الستيرويدات القشرية معروفة. إن إمكانية الحصول على تأثيرات واضحة بكمية أقل من الستيرويدا القشري من النتائج الهامة والجديدة في علاج العمليات الالتهابية بصفة عامة.

الكشف عن الاختراع

10 لقد تم الآن على نحو مثير اكتشاف أن استخدم أنواع الكورتيزون الطبيعية أو التخليقية بالاشتراك مع مضادات مستقبل كينين B₂ فعال بشكل مدهش في علاج الاضطرابات الالتهابية، على سبيل المثال لا الحصر، التهاب العظمي المفصلي ومرض المفاصل التنكسي، والتهاب المفاصل، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والربو، و COPD، واضطرابات العين والجلد.

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية تحتوي، كمكونات فعالة، على:

15 أ) ستيرويد قشراين طبيعي أو تخليقي.

ب) مضاد مستقبل كينين B₂

مع مواد ناقل وسواغات مقبولة صيدلانياً، واستخدام المكونات الفعالة المذكورة في تحضير التركيبات المذكورة.

الوصف التفصيلي للاختراع

يمكن إعطاء المكونات الفعالة المذكورة ليس فقط في تركيبات يتواجد فيها المكونين الفعالين في وقت واحد، وإنما في صور منفصلة عن طريق الإعطاء المتزامن أو المتعاقب حيث يمكن للعلاج بالتركيبة المحتوية على مضاد مستقبل كينين B2 أن يسبق أو يلي العلاج تركيبة تحتوي على الستيرويد القشري، مع وجود فاصل زمني بين العلاجين يتراوح بين دقيقة و8 ساعات، ويفضل بشكل خاص:

الكورتيزون، هيدرو كورتيزون، وبيكلوميثاسون، بيتاميثاسون، وبوديسونيد، وديكساميثاسون، وفلوميثاسون، وفلونيسوليد، فلو كورتون، وفلوتيكاسون، وميثيل پردنيسولون، وميثيل پردنيسون، وبابرا ميثاسون، وبريدنيسولون، وتراياميسينولون.

حيث تكون عبارة عن أو في صورة إستر مع حمض أسيتيك، أو بترليك، أو كاربوريك، أو
10 سكسينيك، أو فوسفوريك، أو برويونيك، أو فاليريك، أو في صورة أسيتونيدات.

ويمكن اختيار مضادات مستقبل كينين B2، من المجموعة المكونة من :

ϵ(B10056) ϵ-H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH

ϵ(B9430) ϵH-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH ، (إپکاتیانت) ،

15 -4-2]](3-3) برومو -2- میثیل - امیدازو [1, 2-a] بیریدین-8-یل

أو كسي ميثيل) -2، 4- داي كلورو - فينيل] - ميثيل - كربامويل] - ميثيل) -

کربامویل]-[فنیل]-N، N- دای میثیل - بتر امید، (FR167344)

3-6- (آسیتیل آمینو - بیریدین-3 - یل)-N-([2, 4- دای کلورو -3-2-

میٹیل - کینولین-8 - یل اوکسی میٹیل (- فینیل - میٹیل - کرbaumیل - میٹیل -)

20 أكريل أميد، (FR173657 أو FK3657)

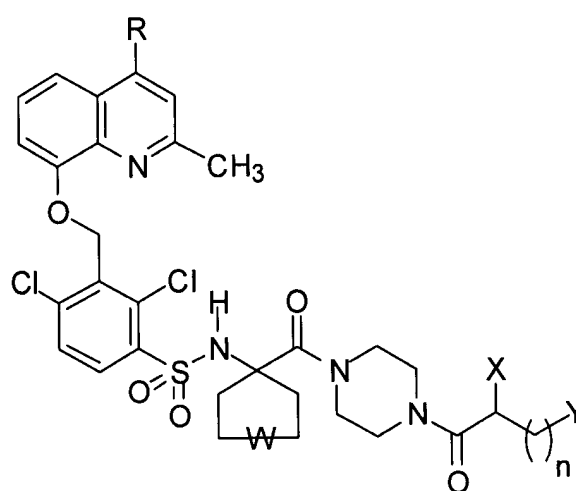
حمض 1- [2، 4- داي كلورو- 3- (2، 4- داي ميثيل- كينولين-8- يل أوكسي ميثيل) بترين سلفونيكل]]- بريوليدين- 2- الكربوكسيل، (LF160687، أناتيبانت)

براديزيد

4-4- [1- [2، 4- داي كلورو- 3- (2، 4- داي ميثيل- كينولين-8- يل أوكسي ميثيل)- بترين سلفونيل]- بريوليدين- 2- كربونيل]- بيرازين-1- كربونيل 5
(- بتراميدين، (160335LF)

2- [5- (4- سيانو- بترول)- 1- ميثيل- H1- بيرول- 2- يل]-N- [2، 4- داي كلورو- 3- (2- ميثيل- كينولين-8- يل أوكسي ميثيل)- فينيل]-N- ميثيل- أسيتاميد،

10 أو أحد المركبات التي تم وصفها في طلب البراءة الدولي رقم WO2006/04004، الذي له الصيغة (I)



(I)

حيث

- R تكون عبارة عن هيدروجين أو ميثيل
- W تعبر عن رابطة بسيطة أو ذرة أكسجين
- $n = 3, 4$
- 5 - X تكون عبارة عن هيدروجين أو مجموعة -NR₁R₂ أمينو فيها R₁ و R₂ يمكن على حدة أن تكون ذرة هيدروجين أخرى أو مجموعة يتم اختيارها من ميثيل، إيثيل -n- بروبييل، أيزو بروبييل،
- Y تكون عبارة عن أمونيوم رباعي -NR₃R₄R₅ فيها R₃، R₄، R₅ يمكن على حدة أن تكون واحدة من ميثيل، إيثيل -n- بروبييل، أيزو بروبييل، بيوتيل، أيزو بيوتيل، -n- بنتيل و 10

- A⁻ تكون عبارة عن أنيون مشتق من حمض مقبول صيدلانياً؛

الأملاح المقبولة صيدلانياً، المتشاكلات، الخلائط التشاكلية منها.

- لأغراض هذا الاختراع، حمض مقبول صيدلانياً يكون عبارة عن حمض يتم اختياره من حمض هيدروكلوريك، هيدروبروميك، فوسفوريك، كربونيك، أسيتيك، الكبريتيك، تريفلورو أسيتيك، ميثان كبريتيك، سكسينيك، ماليك، ماليك، مالونيك، ستريك، إديتيك؛ 15
- حيث يحمل الأنيون شحنتين موجبتين أو أكثر، و A⁻ يجب أن يكون ذي قيمة جزيئية.

ويتعلق الاختراع الحالي تحديداً بتركيبات صيدلانية حيث يتم اختيار مضاد مستقبل كينين

B2 من:

- (إيكاتيبانت)

ومن بين المركبات التي لها الصيغة العامة (I)، يتم تفضيل المركب التالي بشكل محدد: (4-
 (S)- أمينو -5-4- {4-2، 4- داي كلورو -3-2، 4- داي ميثيل - كينولين -
 8 - يل أو كسي ميثيل) - بترين سلفونيل أمينو] - تترا هيدرو - بيران-4- كربون
 يل{- بزازين -1- يل -5- أو كسو - بنتيل] - تراي ميثيل - أمونيوم، في صورة
 5 مملحة ذات أيونات مشتقة حمض يتم اختياره من حمض هيدروكلوريك، أسيتيك،
 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).

حيث تتراوح كمية مضاد مستقبل كينين B2 لكل وحدة جرعة فردية من 10×6^{-5} إلى
 10 2×10^{-2} ، بين 1×10^{-4} و 1×10^{-2} والأفضل بين 3×10^{-4} و 6×10^{-3} ملي
 مول حيث تناظر كمية من MEN16132، تتراوح من 0.05 إلى 17، ومن 0.09 إلى 0،
 ومن 0.26 إلى 5 مجم لكل وحدة جرعة، على الترتيب.

تحتوي التركيبات وفقا للاختراع على كمية من مضاد البراديكيلين لكل جرعة بين $6 \times$
 10^{-5} و 2×10^{-2} ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر كمية تقريبية من 0.05
 15 إلى 17 مجم)، يفضل بين 1×10^{-4} و 1×10^{-2} ملي مول (التي في حالة MEN16132،
 تناظر كمية تقريبية من 0.09 إلى 9 مجم)، بل ويفضل بين 3×10^{-4} و 6×10^{-3}
 ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر كمية تقريبية من 0.26 إلى 5 مجم).

علاوة على ذلك، تحتوي التركيبات المذكورة على ستيرويد قشري بكمية تتراوح من
 0.05 إلى 100 مجم، ويفضل من 0.1 إلى 10 مجم، لكل جرعة.

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

5 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 تخفيفها بالتجميد، ليُعاد صياغتها بواسطة محلول مائي أو مادة ناقلة مناسبة أخرى قبل الاستخدام.

10 يمكن إنتاج الصيغ المذكورة بالطرق المعروفة في الحالة الراهنة للفن باستخدام سواغات معروفة مثل المواد الرابطة، والمفتتات، ومواد الملء، والمثبتات، والمواد المخففة، والملونات. 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 الخلالية ومضادات الميكروبات، ومنظمات لتساوي التوتر، وأنظمة المحلول المنظم لتحضير الصور السائلة المناسبة للاستخدام في الحقن. 15

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 الخلالية ويفضل إديتات الصوديوم وميتا بيكرينات الصوديوم، فضلا عن مضادات الميكروبات ويفضل الكحول البتريلي.

يفضل بشكل محدد استخدام كلوريد الصوديوم والمانيتول كمنظمات 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.

5 في تحضير الصور السائل المناسبة للرش، يفضل المواد الناقلة/ السواغات المقبولة صيدلانياً كمذيبات، مع مواد حافظة مثل مضادات الأكسدة و/ أو العوامل الخلالية ومضادات الجراثيم، ومنظمات تساوي التوتر، وأنظمة المحاليل المنظمة.

في الصور المناسبة للإعطاء كأيروسول لاستخدامها في المسارات الهوائية، يفضل المواد الناقلة/ السواغات المقبولة صيدلانياً والمواد الدافعة، ويفضل الهيدروفلورو كربونات.

10 للإعطاء عن طريق الأنفي، يفضل استخدام صور المسحوق الجاف الذي يتم إعطاءه بجهاز مناسب أو صور رذاذية.

الأمثلة النمطية للصيغ وفقاً لهذا الاختراع هي:

1. الستيرويد القشري، 0.1 - 10 مجم، MEN-16132 من 0.26 إلى 5 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، HCl بتركيز 0.1 ع بكمية كافية للحصول على رقم هيدروجيني يتراوح من 4.5 إلى 6، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.

15 2. الستيرويد القشري، 0.1 - 10 مجم، MEN-16132 من 0.26 - 5 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، نظام محلول منظم للحصول على رقم هيدروجيني يتراوح من 4.5 إلى 6، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.

3. مستحضر إكستمبرور يتم الحصول عليه عن طريق إذابة من 0.26 إلى 5 مجم، MEN-16132 مجففة بالتجميد، مع محلول من الستيرويد القشري،

10-1 حجم، مع نظام محلول منظم (0.9% من NaCl)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل.

4. الستيرويد القشري، ملح صوديوم (وزن جزيئي 1304.5) 0.39-7.8 حجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، نظام محلول منظم عند الرقم الهيدروجيني 6-8، ماء 5 إلى 1 مل.

تركيبات صيدلانية وفقاً للاختراع تكون مفيدة في الوقاية من وعلاج أمراض اضطرابات المفاصل الالتهابية والمناعية الذاتية والتوكسية، مثل: التهاب المفاصل العظمي، والتهاب المفاصل العظمي بعد إصابة رضية، والتهاب المفاصل العظمي التوكسي (التهاب مفصل الركبة، التهاب المفاصل الفقارية، التهاب الفقرات، التهاب الغشاء الزلالي، التهاب زلال الأوتار، التهاب الجراب، الرضوض، الشد، الخلع والخلع الجزئي، ونوبات النقرس. 10

علاوة على ذلك، فإن التركيبات المذكورة قد تكون مفيدة في الاضطرابات الالتهابية للمسارات الهوائية، خاصة الربو، والتهاب الأنف، ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، وتليف الرئة، والاضطرابات التي تلعب فيها الأودما الشعبية أو التشنج الشعبي دوراً بارزاً؛ وفي الاضطرابات الجلدية الالتهابية التحسسية وغير التحسسية واضطرابات العين الناتجة عن مواد كيميائية أو فيزيائية أو الرضوض. وفي الاضطرابات الجلدية يكون داعي الاستعمال الرئيسي هو التهاب الجلد الناتج عن الحروق (بالحرارة أو أشعة الشمس)، أو التهاب الجلد أو الإكزيما الناتج عن ملامسة مواد مهيجة أو مثيرة للحساسية، والتهاب الجلد التحسسي والتهاب الجلد المتعلق بالمناعة الذاتية (الصدفية)، بينما في حالة اضطرابات العين فإن الاستخدام الأساسي هو التهاب الجفن، والتهاب الملتحمة، والتهاب الجفن والملتحمة. 20

قد تتغير الجرعة حسب سن المريض وحالته الصحية العامة، وطبيعة وخطورة المرض أو الاضطراب، ومسار ونوع الإعطاء. في حالة الاستخدام في المفصل لدى مريض بشري بالغ، فإن استخدام التركيبات الصيدلانية وفقا للاختراع يمكن أن يشتمل على جرعة أسبوعية (إعطاء لمرة واحدة) من مضاد براديكينين مقدارها يتراوح من 3×10^{-4} إلى 6×10^{-3} ملي مول (التي في حالة MEN16132، تناظر من حوالي 0.26 إلى 5 مجم) ومن 0.1 إلى 10 مجم من الستيرويد القشري.

الأمثلة التالية للتركيبات المحتوية على المكونين الفعالين توضح الاختراع بمزيد من التفصيل:

المثال رقم 1

بيتا ميثاسون، 1مجم، MEN16132 0.5 مجم، 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 سابقة الملء.

المثال رقم 2

بيتا ميثاسون، 0.25 مجم، MEN16132 0.5 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم (0.16 مجم من Na_2HPO_4 ، 0.04 مجم من NaH_2PO_4)، ماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. يتم وضع المحلول في محاقن 2.25 مل سابقة الملء.

المثال رقم 3

بيتا ميثاسون، 1 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم (0.16 مجم من Na_2HPO_4 ، 0.04 مجم من NaH_2PO_4)، وماء بكمية كافية

للحصول على 1 مل. تتم إذابة MEN16132، في صورة مجففة بالتجميد، مع المحلول الموصوف أعلاه.

المثال رقم 4

5 بيتا ميثاسون، 1 مجم، إيكاتيبانت 0.5 مجم، في محلول ملحي (0.9% من NaCl)، يحتوي على محلول فوسفات منظم (0.16 مجم من Na_2HPO_4 ، 0.04 مجم من NaH_2PO_4)، وماء بكمية كافية للحصول على 1 مل. ويتم وضع المحلول في محاقن سابقة الملء بحجم 0.025 مل.

المثال رقم 5

يشتمل مثال نمطي للإعطاء المتعاقب للمكونين الفعالين على استخدام تركيبتين من النوع التالي: 10

أ) MEN16132 مجم مذاب في محلول متساوي التوتر من NaCl (0.9% NaCl)، وHCl 1 عياري وصولاً إلى الرقم الهيدروجيني 5، وEDTA 100 ميكرو مول/مل، ومحلول متساوي التوتر بكمية كافية للحصول على 2 مل، حيث تم وضعها في محاقن بسعة 2.25 مل؛ ويتم تعديل الجرعة عن طريق تعديل الحجم الذي يتم إعطائه بين المفاصل (0.5 مل ينظر 0.125 مجم، 1 مل لـ 0.250 مجم، و1.5 لـ 0.375 مجم، و2 مل لـ 0.500 مجم). وفي حالة زيادة هذه الجرعات عن 0.5 مجم، يمكن حقن محتويات محقنتين. 15

ب) بيتا ميثاسون فوسفات ثنائي الصوديوم 1.97 مجم مذابة في محلول متساوي التوتر من NaCl كمية كافية للحصول على 2 مل تحتوي على الفينول، وإديتات الصوديوم، وميتا سلفيت الصوديوم كمثبتات، ووضعها في محاقن بسعة 2.25 مل؛ ويتم تعديل الجرعة عن

طريق تعديل الحجم الذي يتم إعطاؤه بين المفاصل.

النشاط الحيوي

تم قياس نشاط MEN16132، إيكاتيبانت والكورتيزون في نموذج تجريبي لمرض التهاب المفاصل الذي تم إحداثه بواسطة الحقن في المفصل بكاراجينين الذي يحدث تأثيراً التهابياً قوياً. 5

تم حقن كاراجينين (25 ميكرو مل من محلول 2%) في حيز في مفصل ركبة الجرذ اليمنى، بينما يتم إعطاء 25 ميكرو لتر من محلول ملحي بالركبة اليسرى كعينة عيارية داخلية.

يتسبب إعطاء كاراجينين في إحداث أودما وألم المفصل، صعوبة في المشي، وعدم القدرة على حمل وزن على المخلب بما يناظر الركبة المعالجة؛ حيث وقع أعلى تأثير بعد 6 ساعات من الإعطاء؛ ولذا يقع وزن الجسم بصورة رئيسية على المخلب الأيسر، إلى درجة 10 تتناسب مباشرةً مع الألم المتوقع. إن عدم التوازن في الوزن على المخلبين الحاملين للوزن، مقدراً بطريقة غير تغلغلية باستخدام اختبار عدم القدرة، يقيس الألم الناتج عن التهاب المفصل. كما يتم قياس قطر مفصل الركبة لقياس الأودما.

إن الغرض من هذا الاختبار هو تقييم التأثير الوقائي لمضادات مستقبل كينين B2 تجاه أودما وألم المفاصل الناتج عن الكاراجينين التجريبي ولتحديد تأثير الإعطاء المشترك 15 للسيترويد القشري، خاصة جيكسا ميثاسون أو الهيدروكورتيزون.

لقد قلل MEN16132 أو إيكاتيبانت، (100 ميكرو جرام / 25 ميكرو لتر ضمن أشياء أخرى) (بين المفاصل) قبل الكارجينان بـ 30 دقيقة من الأودما الناتجة عن مادة مهيجة بنسبة 45 ± 3 و $48 \pm 5\%$ (ع = 6) على الترتيب، مع حدوث أقصى تأثير مثبت بعد

إعطاء المركبات بست ساعات.

إن إعطاء ديكسا ميثاسون (100 ميكروجم/ 25 مل، ضمن أشياء أخرى قبل الكاراجينين بـ 30 دقيقة) خفض الأودوما بنسبة $75 \pm 3\%$ ، بينما أثبت عدم فاعليته عند 10 ميكرو جم.

5 إن الإعطاء المشترك لـ MEN16132 مع ديكسا ميثاسون (100 ميكروجم/ 25 مل، ضمن أشياء أخرى) قد عزز بشكل ملحوظ من التأثير المضاد للأودوما، وأزال تماماً ورم الركبة الناتج عن الكاراجينين. وقد لوحظت نتائج مشابهة حتى عند خفض جرعة ديكسا ميثاسون عشر مرات، إلى 10 ميكرو لتر/ 25 ضمن أشياء أخرى.

وقد كانت نتائج تأثير MEN16132 وديكسا ميثاسون لألم المفاصل مشابهة كما ونوعاً مع 10 النتائج التي تم الحصول عليها بالنسبة للأودوما. فقد قلل MEN16132 وديكسا ميثاسون 100 ميكرو جم ضمن أشياء أخرى قبل الكاراجينين بـ 30 دقيقة من ألم المفاصل بنسبة $38 \pm 4\%$ و $44 \pm 3\%$ على الترتيب، بعد المادة المهيجة بست ساعات. وقد خفض ديكساميثاسون عند 10 ميكرو جم بين أشياء أخرى الألم بنسبة $4 \pm 4\%$. وقد خفض الإعطاء المشترك لـ MEN16132 (100 ميكرو جم ضمن أشياء أخرى) وديكساميثاسون، عند 100 و 10 ميكرو جم ضمن أشياء أخرى ألم المفاصل بنسبة 92 15 $2 \pm 91\%$ و $2 \pm 91\%$ ، على الترتيب، مع تأثير معزز واضح حتى عند جرعة ديكساميثاسون أقل بعشر مرات.

بالمثل ظهرت نتائج مدهشة على ورم الركبة الحادث بفعل الكاراجينين في الجرذ عند دمج MEN16132 وهيدروكورتيزون. و MEN16132 عند 100 ميكرو جم ضمن أشياء

أخرى، الذي تم إعطاؤه قبل الكاراجينين بـ 30 دقيقة، قد أدى إلى خفض ورم الركبة بنسبة $42 \pm 3\%$ (ع = 6)، بينما ثبت عملياً عدم فاعلية الهيدروكورتيزون عند 100 ميكرو جم ضمن أشياء أخرى ($-4 \pm 3\%$). وقد خفض الإعطاء المتزامن للمركبين المذكورين من الورم بنسبة $85 \pm 6\%$ ، مما يؤكد التأثير المعزز القوي للدمج بين مضاد مستقبل براديكينين B₂ والكورتيزون، بعيداً عن بنيته الكيميائية. 5

في نماذج تجريبية للاضطرابات الالتهابية للمسارات الهوائية (الربو، فرط نشاط التنفسي نتيجة مولدات الحساسية أو عديدات السكريد الدهني)، واضطرابات العين (التهاب الملتحمة الناجم عن مولدات الحساسية، والمحاليل القلوية، والكاراجينين) والاضطرابات الجلدية (التهاب الجلد التحساسي)، أدى الإعطاء المشترك لمضادات مستقبل الكينين B₂ وأنواع الكورتيزون إلى نتائج مشابهة لتلك التي سبق ورودها في التهاب مفصل الركبة، مما يدل على تأثير تآزري وإضافي واضح بين فئتي المركب. 10

في نموذج التهاب المسارات الهوائية الناجم عن عديد سكاريد دهني (LPS) في خنزير غينيا، أدى عدد من كرات الدم البيضاء التي تم جمعها بالغسل الشعبي السنخي إلى زيادة حوالي عشر أضعاف مقارنة بعينة مقارنة. وقد أدى العلاج بـ MEN16132 أو إكاتيبانت (أيروسول من محلول 1 مجم/ مل لمدة 15 دقيقة) إلى انخفاض بنسبة 6% و 5% على الترتيب في عدد الخلايا الالتهابية الموجودة في المسارات الهوائية بعد المعالجة القبلية بـ LPS، بينما خفض ديكساميثاسون (أيروسول من محلول 0.03 مجم/ مل لمدة 15 دقيقة) ارتشاح الخلايا بنسبة 8%. 15

إن الإعطاء المشترك لمضاد مستقبل كينين B₂ (MEN16132 أو إكاتيبانت) مع ديكساميثاسون، بالجرعات الموضحة بعاليه، قد أدى إلى تثبيط بنسبة حوالي 50% في 20

ارتشاح الخلايا في المسارات الهوائية لختزير غينيا بسبب LPS بتأثير تآزري واضح وغير متوقع بين فئتي المركب.

تم الوصول إلى نتائج مشاهمة مع النماذج المعملية، في مزارع خلايا عضلية مسارات هوائية بشرية لمدة 24 ساعة بـ 1 ميكرو جم/ مل LPS ، حيث لوحظ زيادة قدرها حوالي

5 16 مرة في إنتاج PGE2 مقارنة بعينة المقارنة.

في هذا الاختراع، وبخاصة في وصف المركبات ذات بنية ببتيدية، تم استخدام الاختصارات

التالية لبعض أحماض الأمينو غير الطبيعية: Nal = نافثيل - آلانين ؛ N = NMePhe - ميثيل

- فينيل آلانين، = Oic حمض أوكتا هيدرو إندول -2- الكربوكسيلي، = Hyp

هيدروكسي برولين، = Igl = حمض أمينو إندين الكربوكسيلي، = Cpg حمض 1- أمينو

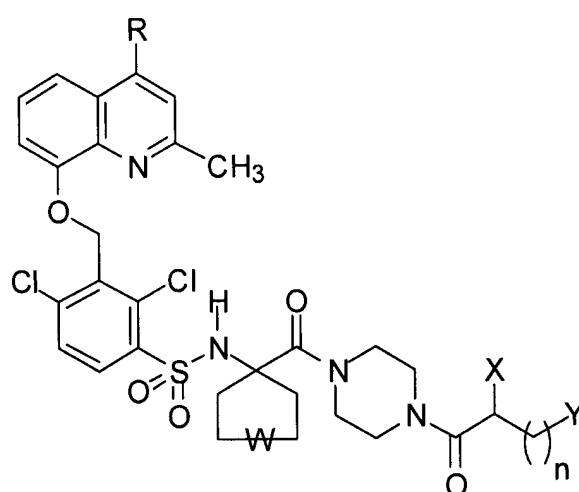
10 سيكلو بنتان الكربوكسيلي، = Tic حمض 1، 2، 3، 4- تترا هيدرو أيزو كينولين-3-

الكربوكسيلي، = F5F بنتيا فلورو فينيل آلانين.

عناصر الحماية

- 1- تركيبات صيدلانية تشتمل، كمكونات الفعالة، على خليط من : 1
- أ) ستيرويد قشراين طبيعي أو تخليقي، يتم اختياره من الكورتيزون، 2
- هيدروكورتيزون، وبيكلوميثاسون، بيتاميثاسون، وبوديسونيد، وديكساميثاسون، 3
- وفلوميثاسون، وفلونيسوليد، فلوكورتون، وفلوتيكاسون، وميثيل بردنيسولون، 4
- وميثيل برينيسون، وبابرا ميثاسون، وبرينيسولون، وتراياميسينولونون، واختيارياً 5
- في صورة صورة إستر مع حمض أسيتيك، أو بترويك، أو كاربوريك، أو 6
- سكسينيك، أو فوسفوريك، أو بروبيونيك، أو فاليريك، أو في صورة أسيتونيد. 7
- ب) مضاد مستقبل كينين B2 حيث يتم اختياره من: 8
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B10056)، 9
- H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B9430)، 10
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (إيكاتيبانت)، 11
- 4-2-3-3-3- برومو -2- ميثيل - إمدازو [1، 2-a] بيريدين- 12
- 8 - يل أو كسي ميثيل -2، 4- داي كلورو - فينيل - ميثيل - 13
- كربامويل - ميثيل - كربامويل - فنيل - N، N- داي ميثيل - بتر أميد؛ 14
- 3-6- أسيتيل أمينو - بيريدين-3- يل - N-2، 4- داي كلورو 15
- 3-2- ميثيل - كينولين-8- يل أو كسي ميثيل - فينيل - ميثيل - 16
- كربامويل - ميثيل - أكريل أميد؛ 17
- حمض 1-2، 4- داي كلورو -3-2، 4- داي ميثيل - كينولين-8- 18
- يل أو كسي ميثيل) بترين سلفونيكل]] - بريوليدين-2- الكربوكسيل، 19
- 20

- 21 (أناتيبانت)؛
- 22 - براديزيد؛
- 23 - 4-4-1-2-4- داي كلورو -3-2-4- داي ميثيل - كينولين-
- 24 8 - يل أو كسي ميثيل -) بترين سلفونيل - بيروليدين-2- كربون يل -
- 25 بـرازين-1- كربونيل -) بتراميدين، (160335LF)
- 26 - 2-5-4- سيانو -) بترويل -) 1- ميثيل -H1- بيرول-2- يل -N-
- 27 2-4- داي كلورو -3-2- ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل
- 28 -) فينيل -N- ميثيل - أسيتاميد؛
- 29 - مركب له الصيغة العامة (I)



(I)

حيث

- 37
- 38 R - تكون عبارة عن هيدروجين أو ميثيل
- 39 W - تعبر عن رابطة بسيطة أو ذرة أكسجين
- 40 4, 3 = n -

41

42 - X تكون عبارة عن هيدروجين أو مجموعة -NR₁R₂ أمينو فيها R₁ و R₂

43 يمكن على حدة أن تكون ذرة هيدروجين أخرى أو مجموعة يتم اختيارها من

44 ميثيل، إيثيل -n بروبييل، أيزو بروبييل،

45 - Y تكون عبارة عن أمونيوم رباعي $(-NR_3R_4R_5)^+A^-$ فيها R₃، R₄، R₅

46 يمكن على حدة أن تكون واحدة من ميثيل، إيثيل -n بروبييل، أيزو بروبييل،

بيوتيل، أيزو بيوتيل، -n بنتيل؛

الأملاح المقبولة صيدلانيا، المتشاكلات، الخلائط التشاركية منها.

1 2- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 1، حيث يكون مضاد المستقبل

2 كينين B2 عبارة عن إيكاتيبانت، أو مركب له الصيغة العامة (I).

1 3- تركيبات صيدلانية وفقا لعنصر الحماية رقم 2، حيث يكون مضاد

2 المستقبل كينين B2 المذكور عبارة عن مركب له الصيغة العامة (I)، المركب

3 (4)-(S)- أمينو -5-(4)-{4-2، 4- داي كلورو -3-(2، 4- داي

4 ميثيل - كينولين-8 - يل أو كسي ميثيل) - بترين سلفونيل أمينو] - تترا

5 هيدرو - بيران-4- كربون يل -{ - بربازين -1 - يل -5- أو كسو - بنتيل] -

6 تراي ميثيل - أمونيوم كملح مع حمض هيدروكلوريك، أسيتيك، كبريتيك،

7 تراي فلورو أسيتيك، ميثان سلفونيك، سكسينيك، أو إديتيك، ويفضل في

8 صورة كلوريد بيس- هيدرو كلوريد (MEN16132).

1 4- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-3، حيث تتراوح كمية

2 السيترويدات القشرية لكل جرعة من 0.05 إلى 100 مجم، ويفضل من

- 3 0.1 - 10 مجم.
- 1 5- تركيبات صيدلانية وفقا لعناصر الحماية 1-4، حيث تتراوح كمية مضاد
- 2 مستقبل المستقبل كينين B2 لكل وحدة جرعة واحدة من 10×6^{-5} إلى $2 \times$
- 3 10^{-2} ملي مول لكل جرعة، ويفضل من 1×10^{-4} إلى 1×10^{-2} ،
- 4 والأفضل من 3×10^{-4} إلى 6×10^{-3} مللي مول، وهي تناظر كمية من
- 5 MEN16132، قدرها من 0.05 إلى 17، ومن 0.09 إلى 0 ومن 0.26 إلى
- 6 5 مجم لكل وحدة جرعة، على الترتيب.
- 1 6- تركيبة صيدلانية وفقاً لعناصر الحماية 1-5، حيث تكون في صورة محلول
- 2 قابل للحقن داخل المفصل أو داخل الجراب أو في صورة عبر الأدمة يتم اختبارها
- 3 من كريم، أو الجل، أو ضمادة عبر الجلد، أو نقط للعين، أو محاليل رذاذية أو
- 4 أيروسول، ورذاذ أنفي.
- 1 7- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم 6، حيث يكون مضاد كينين في
- 2 صورة متبلرة أو غير متبلرة أو مجففة بالتجميد، تتم إذابتها قبل الاستخدام في
- 3 محلول يحتوي على الستيرويد القشري لصياغة المحلول القابل للحقن في المفصل
- 4 أو في الجراب.
- 1 8- تركيبات صيدلانية وفقاً لعناصر الحماية 1-7، حيث تحتوي أيضاً من
- 2 واحدة إلى أخرى، ملح فوسفات أو سترات كمحلول منظم، وكلوريد
- 3 الصوديوم كعامل ضبط التوتر، وإديتات صوديوم كمادة حافظة وعامل خلاي.

- 9- استخدام توليفة من سيترويد قشري ومضاد مستقبل كينين B2 وفقا لعنصر 1
- الحماية رقم 1، في تحضير تركيبات صيدلانية من أجل الوقاية من وعلاج 2
- أمراض المفصل الالتهابي والمناعي الذاتي والرضي والتكسي مثل التهاب المفاصل 3
- العظمي، والتهاب المفاصل العظمي بعد إصابة رضية، والتهاب المفاصل العظمي 4
- التكسي (التهاب مفصل الركبة، التهاب المفاصل الفقارية)، التهاب الفقرات، 5
- التهاب الغشاء الزلالي، التهاب زلال الأوتار، التهاب الجراب، الرضوض، الشد، 6
- الخلع والخلع الجزئي، وفي أمراض المفصل التي تنشأ بسبب تغييرات متعلقة 7
- بالتطور مثل التهاب العظام والغضاريف وخلل التنسج. 8

- 10- استخدام توليفة من سيترويد قشري ومضاد مستقبل كينين B2 وفقا 1
- لعنصر الحماية رقم 1، في تحضير تركيبات صيدلانية من أجل الوقاية من وعلاج 2
- التهاب القناة التنفسية للإصابة بالعدوى الجلدي أو العين التحسسية وغير 3
- التحسسية سواء كانت حادة أو مزمنة وخاصة الربو، والتهاب الأنف، ومرض 4
- الانسداد الرئوي المزمن، التهاب الجلد الناتج عن الحروق (بالحرارة أو أشعة 5
- الشمس)، أو التهاب الجلد أو الإكزيما الناتج عن التعرض لمواد مهيجة أو مثيرة 6
- للحساسية، والتهاب الجلد التحسسي والتهاب الجلد المتعلق بالمناعة الذاتية 7
- (الصدفية)، التهاب الجفن، والتهاب الملتحمة، والتهاب الجفن والملتحمة. 8

- 11- استخدام توليفة من سيترويد قشري ومضاد مستقبل كينين B2 وفقا 1
- لعنصر الحماية 9 أو 10، حيث أن مضاد المستقبل كينين B2 هو Men-16132. 2