

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33991 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/52

(43) Date de publication :
01.02.2013

(21) N° Dépôt :
35126

(22) Date de Dépôt :
03.08.2012

(30) Données de Priorité :
06.01.2010 US 61/292,747

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2011/020231 05.01.2011

(71) Demandeur(s) :
GLAXO WELLCOME MANUFACTURING PTE LTD, 1 Pioneer Sector 1 Jurong 628413 (SG)

(72) Inventeur(s) :
DAMIAN-IORDACHE, Valeriu ; KING, Andrew ; MCLAUGHLIN, Megan M ; SUTTLE, Albert B

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **PROCEDE DE TRAITEMENT DES TROUBLES DE L'ANGIOGENESE OCULAIRE OU DE LA FUITE VASCULAIRE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes de traitement des troubles de l'angiogenèse oculaire ou de la fuite vasculaire chez un patient, grâce à l'administration d'inhibiteurs appropriés, dont le pazopanib ou des hydrates ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بطرق لعلاج اضطرابات تكوّن الأوعية الدموية بالعين أو اضطرابات التسرب الوعائي في مريض ما، وذلك عن طريق إعطاء مشبّطات مناسبة تشتمل على البازوبانيب أو أملاحه أو هيدراته المقبولة من الناحية الدوائية.

01 FEB 2013

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بطرق لعلاج اضطرابات تكوّن الأوعية الدموية بالعين أو اضطرابات التسرب الوعائي في كائن ثديي. وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض مشتقات البيريميدين ومشتقات البترو داي آزيبينيل وتركيبات دوائية تحتوي على تلك المركبات.

5

الخلفية التقنية:

تعرف عملية التكوّن الوعائي بأنها تلك العملية التي تتكون فيها أوعية دموية جديدة. وتحدث تلك العملية أثناء التطور المعتاد وتؤدي دوراً هاماً في عملية التئام الجروح بعد إصابة الأنسجة. ومع ذلك، يعتبر التكوّن الوعائي من العوامل الهامة المسببة لعدد من الحالات المرضية، بما في ذلك السرطان والتهاب المفاصل الروماتويدي والتصلب العصيدي والصدفية وأمراض العين.

10

ويعرف اضطراب العين الذي يؤدي فيه التكوّن الوعائي دوراً هاماً بأنه حالة من الضمور البقعي (AMD) وهذه تعد من الأسباب الرئيسية لفقد الإبصار في كبار السن. وينتج فقد الإبصار في مرضى (AMD) عن عملية التكوّن الوعائي المشيمي (CNV). وينشأ التكوّن الوعائي من أوعية دموية مشيمية وينمو من خلال غشاء Bruch، وعادة ما يكون ذلك في مواضع متعددة، ومن ثم يظهر في صورة حيز فراغي طلائي ملون يقع تحت شبكة العين و/أو داخل الشبكة (راجع على سبيل المثال *Mol. Vis.* 5:34 (1999) *Campochiaro et al.*). وعند

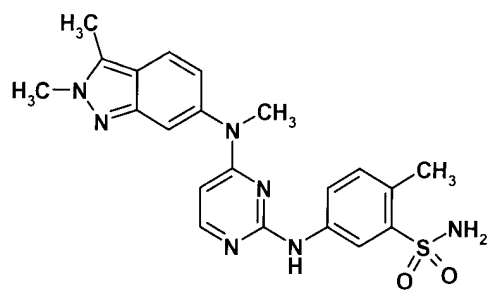
15

حدوث التسرب أو الترف من تلك الأوعية الدموية الجديدة فإن ذلك يؤدي إلى فقد الإبصار.

الكشف عن الاختراع:

في أحد الجوانب، يعرض الاختراع الحالي طريقة لعلاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو اضطراب التسرب الوعائي في مريض يعاني من تلك الحالة المرضية. وتشتمل هذه الطريقة 5 على إعطاء المريض عن طريق الفم جرعة تتراوح من 1 مجم إلى 50 مجم من مثبط مناسب.

وفي جانب آخر، يعرض الاختراع الحالي طريقة لعلاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين، أو اضطراب التسرب الوعائي في مريض يعاني من تلك الحالة، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء المريض عن طريق الفم جرعة تتراوح من 1 مجم إلى 50 مجم من مركب الصيغة (I):



(I)

أو أحد أملاح هذا المركب أو هيدراته المقبولة من الناحية الدوائية.

وفي جانب آخر أيضاً، يعرض الاختراع الحالي استخدام مثبط مناسب في تصنيع دواء يحتوي على 1-50 مجم من هذا المثبط لعلاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو التسرب الوعائي في مريض بحاجة إلى هذا العلاج.

15 وفي جانب آخر أيضاً، يعرض الاختراع الحالي جرعة من مثبط مناسب تتراوح من 1 إلى 50 مجم للاستخدام في علاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو التسرب الوعائي في

مرضى بحاجة إلى هذا العلاج.

وصف مختصر للأشكال والرسومات:

شكل (1أ): يمثل مخططاً للتكوّن الوعائي الفلوري مع تغير حاد بتأثير البازوبانيب في حالة للتسرب (CNV) أحدثت تجريبياً؛

5 شكل (1ب): عبارة عن تحليل لمناطق التسرب الفلوري للعلاج بواسطة مادة ناقلة مع البازومانيب، وقد تم هنا تحديد التغيرات ب استخدام التحليل الرقمي للصور ($p < .005$)؛

شكل (2أ): عبارة عن صورة بالمجهر الضوئي للهيما توكسيلين والمناطق المحتوية على صبغات حمضية وتشتمل على إصابات ناتجة عن التكوّن الوعائي في اليوم الرابع عشر بعد المعالجة بالليزر؛

10

شكل (2ب): عبارة عن متوسط للمناطق المصابة في العين بعد المعالجة بمادة ناقلة أو بواسطة البازوبانيب ($n = 6$; $p < .005$)؛

شكل (2ج): عبارة عن متوسط للمناطق المصابة في العين عند معالجة عين واحدة بواسطة مادة ناقلة أو بازوبانيب؛

15 شكل (3أ): عبارة عن صورة لحركية البلازما بعد المعالجة بجرعة واحدة في جرذان Brown Norway (بيانات مجمعة من 3 جرذان بكل نقطة)؛

شكل (3ب): يوضح محتوى البازوبانيب في كل من البلازما والعين (الطبقة الصلبة، المشيمة،

الشبكية) بعد 3 ساعات من وقت التقطير للمرة الثالثة خلال 24 ساعة. OS = العين اليسرى المعالجة؛ OD = عين واحدة غير معالجة (3 جرذان بكل نقطة).

الوصف التفصيلي للاختراع:

- يعرض الاختراع طرقاً لعلاج اضطرابات ناتجة عن التكوّن الوعائي في العين أو التسرب الوعائي، مثل اضطراب الضمور البقعي المتعلق بالسن. وكما هو مستخدم في هذا النص، فإن 5 اصطلاح "علاج" يعني أي من الأساليب التي يتم بها على نحو مواتٍ تغيير واحد أو أكثر من الأعراض المرضية المصاحبة للاضطراب. وبناءً عليه، يشتمل هذا الاصطلاح على تخفيف الأعراض أو الآثار الجانبية للاضطراب أو المرض بمعدل تقديمي.
- وكما هو مستخدم في هذا النص، فإن اصطلاح "مثبط مناسب" يعني ذلك المثبط الذي يقوم 10 بتثبيط واحد أو أكثر من المستقبلات الآتية: VEGFR1، و/أو VEGFR2، و/أو VEGFR3 و/أو PDGFRalpha، و/أو PDGFRbeta، و/أو c-kit، و/أو FGFR.
- وكما هو مستخدم في هذا النص، فإن اصطلاح "كمية فعالة علاجياً" يعني كمية المادة الفعالة التي تكفي للعلاج و/أو الوقاية و/أو لتخفيف واحد أو أكثر من الأعراض المرضية للاضطراب.
- 15 ووفقاً لتجسيّدات الاختراع الحالي، فإن طريقة علاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو اضطراب التسرب الوعائي في مريض يعاني من تلك الحالة المرضية تشتمل هنا على إعطاء هذا المريض جرعة تتراوح من 1 إلى 50 مجم من مثبط مناسب.
- ويمكن أن يكون المثبط المناسب عبارة عن واحد من المثبطات التي تقوم بتثبيط واحد أو أكثر

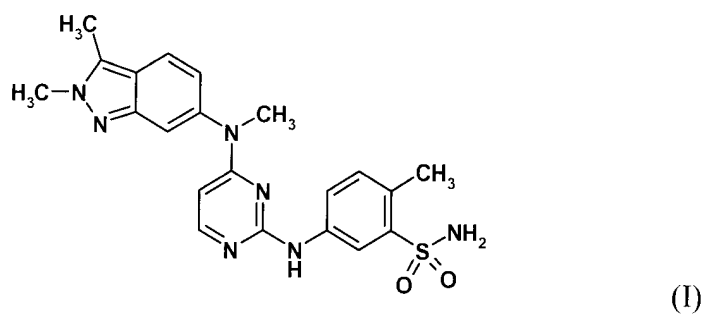
- من المستقبلات الآتية: VEGFR1، و/أو VEGFR2، و/أو VEGFR3 و/أو PDGFRalpha، و/أو PDGFRbeta، و/أو c-kit، و/أو FGFR. وعلى سبيل المثال وليس الحصر، تشمل تلك المثبطات على مركب الصيغة (I) أو أحد أملاحه أو هيدراته المقبولة من الناحية الدوائية، أو مركب الصيغة (I')، أو مركب الصيغة (II) أو أحد أملاحه أو هيدراته المقبولة دوائياً، أو الأباتينيب، أو السونيتينيب، أو السورافينيب، أو البايفانيب، أو الميدوستورين (PKC412) 5 (مثبط FLT3، C-KIT، VEGFR-2، PDGFR، والأشكال المتناظرة المتعددة لإنزيم البروتين كيناز المحتوي على السيرين والثريونين (PKC) والمتاح لدى شركة (Novartis))، أو E-7050 (مثبط C-met و VEGFR تيروسين كيناز، ومتاح لدى شركة Eisai)، أو XL-184 (وهو من مثبطات الكيناز ذات الانتقائية تجاه الأطياف ويقوم بتثبيط Met، Ret، VEGFR2 وتنتجه شركة Exelixis)، أو XL-647 (وهو من مثبطات التيروسين كيناز ويعطى عن طريق الفم 10 ومتاح لدى شركة Exelixis ويقوم بتثبيط كل من EGFR، HER2، VEGFR، EphB4)، أو السيديرانيب، أو لينيفانيب، أو الموتيسانيب، أو RAF-265 (عرف سابقاً باسم CHIR-265، وهو من مثبطات B-Raf و VEGFR كيناز وتنتجه شركة Novartis)، أو تيفوزانيب، أو TAK-593 (وهو من مثبطات PDGFR/VEGFR تيروسين كيناز وتنتجه شركة Takeda)، أو ARQ-197 (وهو مثبط مستقل عن ATP ويقوم بتثبيط Met وتنتجه شركة ArQule)، أو OSI-930 15 (وهو من مثبطات c-kit و VEGFR تيروسين كيناز وتنتجه شركة OSI فارماسوتيكال)، أو DCC-2036 (وهو من مثبطات Bcr-abl ويعمل أيضاً على تثبيط إنزيمات الكيناز الشبيهة بـ Src وهي إنزيمات LYN، HCK، FGR، وTIE2، KDR، وتنتجه شركة Deciphera)، أو MGCD-265 (وهو مثبطات c-Met، VEGFR1، VEGFR2، VEGFR3، وTie-2، وRon- 20 تيروسين كيناز وتنتجه شركة Methyl Gene بالتعاون مع مختبرات بحوث ChemBridge-

كاليفورنيا - الولايات المتحدة الأمريكية)، أو PF-337210 (وهو من مثبطات VEGFR وتنتجه شركة Rfizer)، أو BIBF-1120 (وهو من مثبطات VEGFR2، PDGF، FGF كيناز ويعمل أيضاً على تثبيط إنزيمات src، Lck، lyn تيروسين وتنتجه شركة Boehringer Ingelheim)، أو ENMD-2076 (وهو من المثبطات ذات الانتقائية تجاه إنزيمات الكيناز A، B، كما يعمل أيضاً على تثبيط Flt3، c-kit، وكذلك VEGFR3، PDGFR-alpha، FGFR1، 5، FGFR2، EphA1، Src، وتنتجه شركة EntreMed)، أو TG-100-801 (وهو من مثبطات VEGFR، Yes، Scr، Lck، Lyn - كيناز، PDGFR - بيتا، وتنتجه شركة TargeGen)، أو BMS-690514 (وهو من مثبطات EGFR، HER2، ErbB4، VEGFR1-3، وتنتجه شركة Bristol-Myers Squibb)، أو SSR-106462 (وهو من مثبطات TIE-2، VEGFR-2 تيروسين وتنتجه شركة Sanofi-Arentis)، أو BAY-73-4506 (وهو من مثبطات VEGFR، Kit، Ret، 10، FGFR، PDGFR - كيناز وتنتجه شركة Bayer)، أو البليتيدبسين، أو أكسيتينيب، أو فانديتينيب، أو نوليتينيب. وقد تكون المثبطات المناسبة في ملح مقبول دوائياً أو تكون في بعض الحالات عبارة عن الذوابات التي تم وصفها في تقنيات الفن السابق.

وفي بعض التجسيديات يكون المثبط المناسب عبارة عن بازوبانيب أو أحد أملاحه أو ذواباته المقبولة دوائياً مثل مركب الصيغة (I) أو ذواب له مقبول دوائياً، أو مركب الصيغة (I') أو ذواب له، أو مركب الصيغة (I'') المعقد. وفي تجسيديات أخرى يكون المثبط المناسب عبارة عن سورافينيب أو ملح من أملاحه المقبولة دوائياً مثل ملح التوسيلات. وفي تجسيديات أخرى أيضاً يكون المثبط المناسب عبارة عن سونيتينيب أو ملح منه مقبول دوائياً مثل ملح المالات.

ووفقاً لتجسيديات الاختراع الحالي، يعرض الاختراع طريقة لعلاج اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو اضطراب التسرب الوعائي لدى مريض يعاني من تلك الحالة المرضية. وتشتمل 20

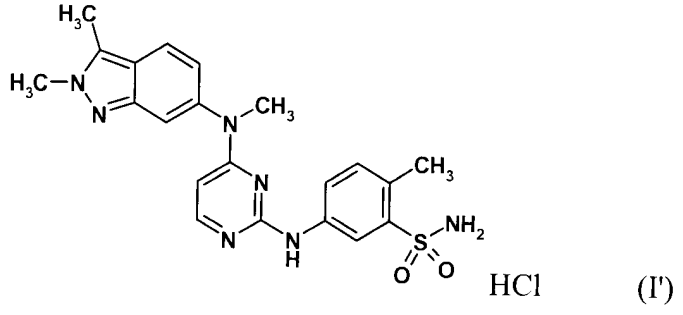
هذه الطريقة على إعطاء المريض عن طريق الفم جرعة تتراوح من 1 إلى 50 مجم من مركب الصيغة (I):



أو أملاح هذا المركب أو هيدراته المقبولة دوائياً.

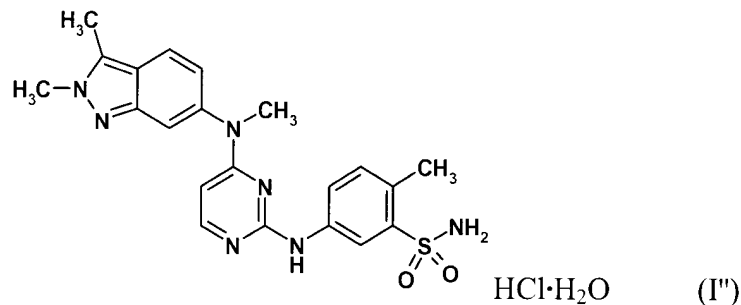
ومن الناحية الكيميائية يسمى مركب الصيغة (I) بمركب 5-[[4]]-2,3-داي ميثيل -H2- إندازول -6- يل) ميثيل أمينو] -2- بيريميدينيل] أمينو] -2- ميثيل بترين سلفوناميد، واسمه العام هو مركب البازوبانيب.

وفي تجسيديات معينة يكون ملح مركب الصيغة (I) هو ملح الهيدروكلوريد. وفي تجسيد معين، يكون ملح مركب الصيغة (I) هو ملح المونو هيدروكلوريد الموضح بالصيغة (I)، واسمه الكيميائي هو ملح 5-[[4]]-2,3-داي ميثيل -H2- إندازول -6- يل) - ميثيل أمينو] -2- بيريميدينيل] أمينو] -2- ميثيل بترين سلفوناميد مونو هيدروكلوريد:



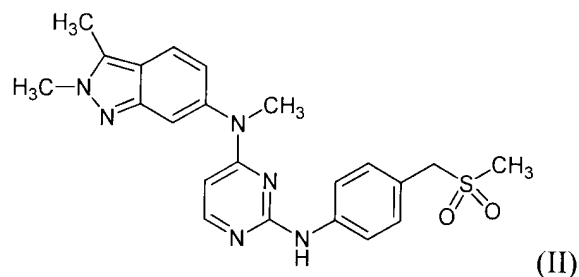
وفي تجسيديات أخرى، يكون ملح مركب الصيغة (I) عبارة عن المادة الذوابة مونو هيدروكلوريد مونو هيدرات لمركب الصيغة (I)، واسمها الكيميائي هو 5-[[4]]-2,3-

3- داي ميثيل -H2- إندازول -6- يل) ميثيل أمينو] -2- بيريميدينيل { أمينو) -2-
ميثيل بترين سلفوناميد مونو هيدروكلوريد مونو هيدرات، كما هو مبين بالصيغة (I''):



ويمكن تحضير القاعدة الحرة وأملاح وهيدرات مركب الصيغة (I) وفق الإجراءات التي جاء
وصفها في الطلب الدولي (01/49367) PCT/US01/49367 المودع في 19 ديسمبر/
5 2001 والذي تم نشره بالطلب الدولي (02/059110) WO 02/059110 بتاريخ 1
أغسطس/ 2002، وأيضاً في الطلب الدولي (03/19211) PCT/US 03/19211 المودع في
17 يونيو/ 2003 والذي تم نشره بالطلب الدولي (03/106416) WO 03/106416
بتاريخ 24 ديسمبر/ 2003.

10 ووفقاً لتجسيديات الاختراع الحالي، يعرض الاختراع طريقة لعلاج اضطراب التكوّن الوعائي
في العين أو اضطراب التسرب الوعائي لدى مريض يعاني من تلك الحالة المرضية. وتشتمل
هذه الطريقة على إعطاء المريض عن طريق الفم جرعة تتراوح من 1 إلى 50 مجم من مركب
الصيغة (II):



أو ملح من أملاحه المقبولة دوائياً. ويمكن تحضير القاعدة الحرة وأملاح وهيدرات مركب الصيغة (II) وفق الإجراءات التي جاء وصفها في الطلب الدولي (01/49367) PCT/US01/49367 المودع في 19 ديسمبر/ 2001 والذي تم نشره بالطلب الدولي (02/059110) WO 02/059110 بتاريخ 1 أغسطس/ 2002، وأيضاً في الطلب الدولي (03/19211) PCT/US 03/19211 المودع في 17 يونيو/ 2003 والذي تم نشره بالطلب الدولي (03/106416) WO 03/106416 بتاريخ 24 ديسمبر/ 2003.

وكما هو مستخدم في هذا النص، فإن اصطلاح "أملاح مقبولة دوائياً" قد يشتمل على أملاح إضافة الحامض والمشتقة من النيتروجين المحمل على مجموعة استبدال في مركب الصيغة (I). وتشتمل الأملاح القياسية على الأملاح الآتية: أسيتات، بترين سلفونات، بتروات، بيكربونات، باي سلفات، باي طرطرات، بورات، بروميد، أديتات، وكمسيالات، وكربونات، وكلوريد، وكلانولانات، وسترات، وداي هيدروكلوريد، وأديتات، وأيديسيالات، وأستولات، وأسيالات، وفيومارات، وجلوسبتات، وجلوكونات، وجلوتامات، وجليكوليل أرسانيالات، وهكسيل ريسورسيتات، وهيدرابامين، وهيدروكلوريد، وهيدروبروميد، وهيدروكسي نقتوات، ويوديد، وأيزو ثيونات، ولاكتات، ولاكتوبيونات، ولورات، ومالات، وماليات، ومانديلات، وميسيالات، وميثيل بروميد، وميثيل نترات، وميثيل سلفات، ومونو بوتاسيوم ماليات، وميوكات، ونابسيالات، ونترات، و-N- ميثيل جلوكامين، وأوكسالات، وباموات، وبالميتات، وبانتوثينات، فوسفات/ داي فوسفات، وبولي جلاكتورونات، والبوتاسيوم، وسلسيالات، والصوديوم، واستيارات، وسوباسيتات، وسكسينات، وتانات، وطرطرات، والتوكولات، وتوسيالات، وتراي ثيوديد، وتراي ميثيل أمونيوم، وفاليرات.

وفي تجسيّدات الطرق وفق الاختراع الحالي، فإن اضطراب التكوّن الوعائي في العين أو اضطراب التسرب الوعائي يمكن أن يكون أوديميا أو تكوّن وعائي بقعي أو التهاب مصاحب للمرض الوعائي الشبكي مثل احمرار القزحية، وجلوكوما الأوعية الجديدة، وظفرة قرنية العين، والارتشاح الفقاعي المصاحب للجلوكوما الوعائية، وتورم الملتحمة؛ والتكوّن الوعائي المشيمي، مثل الضمور العضلي الوعائي المتعلق بالسن (AMD)، وقصر البصر، والتهاب العنبيّة، والالتهاب الرضحي؛ والأوديميا العضلية مثل الأوديميا العضلية التي تلي الجراحة، والأوديميا العضلية التي تأتي كعارض ثانوي لحالات التهاب العنبيّة بما في ذلك حالات الالتهاب الشبكي و/أو المشيمي، والأوديميا العضلية التي تأتي كعارض ثانوي لداء السكر، و الأوديميا العضلية التي تأتي كعارض ثانوي لمرض انسداد الأوعية الشبكية (مثل مرض انسداد الأوردة الشبكية المتفرعة أو المركزية)؛ وتكوّن الأوعية الدموية في شبكة العين بسبب داء السكر مثل مرض انسداد أوردة الشبكية، ومرض التهاب العنبيّة، ومتلازمة ضعف مرور الدورة الدموية بالعين نتيجة للإصابة بأمراض الشريان الوداجي، وانسداد شرايين العين أو شرايين الشبكية، واعتلال خلايا شبكية العين، وغير ذلك من حالات اعتلال الشبكية نتيجة للانسداد أو ضعف مرور الدورة الدموية بها، واعتلال الشبكية في مرحلة ما قبل البلوغ، ومرض Eale؛ والاضطرابات الوراثية مثل متلازمة Von Hippel - Lindau.

وفي أحد التجسيّدات، فإن الضمور البقعي الوعائي المتعلق بالسن يكون من النوع البقعي الرطب، وفي تجسيد آخر يكون من النوع البقعي الجاف، ويكون المريض هنا معرّض للإصابة بالنوع الرطب.

ورغم إمكانية إعطاء المشط المناسب كمادة كيميائية خام، إلا أنه من الممكن أيضاً توفير المكون الفعال في صورة تركيبة دوائية. وبناءً عليه، تعرف تجسيّدات الاختراع أيضاً تركيبات

دوائية تشتمل على كمية فعالة علاجياً من المثبط المناسب مع واحد أو أكثر من المواد الحاملة أو المخففة أو السواغة المقبولة من الناحية الدوائية. وفي أحد التحسسات، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب الصيغة (I) أو أحد أملاحه أو هيدراته المقبولة دوائياً. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب الصيغة (I') أو أحد هيدراته المقبولة دوائياً. وفي تجسيد آخر أيضاً، يكون المثبط المناسب عبارة عن معقد له الصيغة (II) أو أحد أملاحه المقبولة دوائياً. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب السورافينيب أو ملح من أملاحه المقبولة دوائياً مثل ملح التوسيلات. وفي تجسيد آخر أيضاً، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب السونيتينيب أو ملح منه مقبول دوائياً مثل ملح المالات. ويجب أن كون المود الحاملة أو المخففة أو السواغة متوافقة مع المكونات الأخرى للصيغة ولا تسبب أضراراً للمريض الذي يتناولها. ووفقاً لجانب آخر للاختراع الحالي، فإنه يعرض هنا عملية لتحضير صيغة دوائية، وتشتمل هذه العملية على خلط المثبط المناسب مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة أو المخففة أو السواغة المقبولة من الناحية الدوائية.

وقد يتم تقديم الصيغ الدوائية في صورة جرعة واحدة تشتمل على كمية محددة مسبقاً من المكون الفعال بكل وحدة جرعة. وفي تجسسات معينة، تكون الجرعة عبارة عن صيغ تحتوي على الجرعة التي تعطى يومياً، أو جرعة ثانوية، أو جزء من المكون الفعال. وفضلاً عن ذلك، قد يتم تحضير تلك الصيغ الدوائية بأي من الطرق المعروفة جيداً في مجال الصيدلة.

وقد يتم تكييف التركيبات الدوائية بغرض تناول عن طريق الفم. ويمكن تحضير تلك التركيبات بالطرق المعروفة في مجال الصيدلة، أي مثلاً عن طريق دمج المكون الفعال مع مادة حاملة أو مادة سواغة.

ويمكن تقديم التركيبات الدوائية المعدة للتناول عن طريق الفم، وذلك في شكل وحدات منفصلة مثل الكبسولات أو الأقراص أو المساحيق أو الحبيبات أو المحاليل أو المعلقات في سوائل مائية أو غير مائية، أو في شكل رغوات صالحة للأكل، أو مستحلبات سائلة تتكون من الزيت في الماء، أو مستحلبات سائلة تتكون من الماء في الزيت.

- 5 وعلى سبيل المثال، فإنه عند التناول عن طريق الفم في شكل قرص أو كبسولة، يمكن هنا دمج المكون الدوائي الفعال مع مادة حاملة غير سامة وخاملة من الناحية الكيميائية ومقبولة دوائياً مثل الإيثانول والجليسرول والماء وما شابه. ويتم تحضير المساحيق عن طريق تفتيت المركب إلى حجم دقيق مناسب تم خلطه مع مادة حاملة مقبولة دوائياً مثل الكربوهيدرات الصالحة للأكل، ومنها النشا أو المانيتول. وقد يتم أيضاً تقديم مواد منكهة ومواد حافظة و مواد مشتتة ومواد ملونة مع التركيبة.

10

ويتم عمل الكبسولات عن طريق تحضير خليط من المسحوق السابق وصفه أعلاه مع ملء الرقاقت الجيلاتينية المتكونة. وقد يضاف إلى الخليط مواد مزلقة مثل السيليكا الغروانية أو التالك أو ستيرات المغنسيوم أو ستيرات الكالسيوم أو البولي إيثيلين جليكول الصلب، وذلك قبل عملية ملء الرقاقت الجيلاتينية وقد تضاف أيضاً مواد مشتتة أو مذيية مثل الآجار

- 15 - آجار أو كربونات الكالسيوم أو كربونات الصوديوم، وذلك لتحسين درجة الإتاحة الحيوية للدواء عند تناول الكبسول.

وفضلاً عن ذلك، يمكن عند الرغبة أو الضرورة دمج مواد رابطة أو مواد مزلقة أو مواد مفككة أو مواد ملونة في الخليط. وتشتمل المواد الرابطة المناسبة على النشا، والجيلاتين، والسكريات الطبيعية مثل الجلوكوز وبيتا - لاكتوز، ومواد التحلية المحضرة من الذرة،

- والأصماغ الطبيعية والتخليقية مثل الأكاسيا وشمع الكثيراء وأجينات الصوديوم والكربوكسي ميثيل سيليلوز والبولي إيثيلين جليكول، والشموع، وما شابه. وتشتمل المواد المزلقة التي يمكن استخدامها في تلك الجرعات على أوليات الصوديوم، وستيرات الصوديوم، وستيرات المغنسيوم، وبتروات الصوديوم، وأستات الصوديوم، وكلوريد الصوديوم، وما شابه. وتشتمل المواد المفككة على النشا، وميثيل سيليلوز، والآجار، والبتونيت، وشمع الزانثان، وما شابه. ويمكن صياغة الأقراص - مثلاً - عن طريق تحضير خليط مسحوق، ثم يتم تحبيب هذا الخليط وإضافة مادة مزلقة أو مادة مفككة إليه، وبعد ذلك يتم تشكيله في صورة أقراص. ويمكن تحضير خليط المسحوق عن طريق خلط المركب مع مادة مخففة أو مع قاعدة كما تم وصف ذلك أعلاه، واختيارياً مع مادة رابطة مثل الكربوكسي ميثيل سيليلوز.
- ويتم تحبيب الخليط عن طريق الترتيب مع مادة رابطة مثل الأشربة المركزة أو عجينة النشا أو محاليل سيليلوزية أو مواد بوليمرية، ثم يتم الدفع به خلال شبكة. وكبدل عن عملية التحبيب، يمكن تمرير خليط المسحوق خلال ماكينة لعمل الأقراص، مع تكسير المادة الناتجة في صور حبيبات. ويمكن تزليق الحبيبات بعد ذلك لمنع التصاقها بقوالب تشكيل الأقراص، وذلك بغضافة حامض الستريك أو ملح الاستيرات أو التلك أو زيت معدني، وبعد ذلك يتم ضغط الخليط المزلق في صورة أقراص. ويمكن أيضاً تجميع مركبات الاختراع الحالي مع مادة حاملة حرة التدفق وخاملة من الناحية الكيميائية، وذلك لتشكيل الأقراص مباشرة دون المرور بخطوات التحبيب. وقد يتم بعد ذلك توفير مادة غلاف واقية تتكون من الشيلاك أو السكر أو من مادة معدنية، مع غلاف آخر للتلميع محضّر من الشمع. ويمكن أيضاً إضافة صبغات إلى تلك الأغلفة بغرض تمييز ألوان وحدات الجرعة المختلفة.
- ويمكن تحضير الموائع التي تعطى عن طريق الفم مثل المحاليل والأشربة والإكسيرات في صورة

وحدات للجرعة بحيث تحتوي كمية معلومة من تلك الموائع على كمية محددة مسبقاً من المركب. ويتم تحضير الأشربة عن طريق إذابة المركب في محلول مائي معالج بمادة منكهة، بينما يتم تحضير الإكسيرات باستخدام مادة ناقلة كحولية غير سامة. ويمكن تحضير المعلقات عن طريق تشتيت المركب في مادة ناقلة غير سامة. وقد يتم أيضاً إضافة مواد مثبتة ومواد مستحلبة مثل كحولات الأيزوستيريل، وإثيرات البولي أوكسي إيثيلين سوربيتول، والمواد الحافظة، ومضافات النكهة مثل زيت النعناع، أو مواد التحلية الطبيعية، أو السكرين، أو مواد التحلية الأخرى الصناعية، وما شابه.

5

ويمكن أن تكون صيغ وحدة الجرعة التي تعطى عن طريق الفم معبأة في كبسولات دقيقة. وقد يتم أيضاً تحضير الصيغة لتنطلق منها العناصر الفعالة ببطء أو بشكل خاضع للتحكم، وذلك - مثلاً - عن طريق غمر المادة الدقائقية في بوليمرات أو مواد شمعية أو ما شابه.

10

وقد يتم أيضاً إعطاء المثبط المناسب في صورة نظم لتوصيل الأجسام الشحمية، وهذه يتم تشكيلها من أنواع مختلفة من الليبيدات الفوسفورية مثل الكولسترول أو الاستيريل أمين أو من الفوسفاتيديل كولين. ومن الممكن أيضاً توصيل نظم المثبط المناسب، وذلك باستخدام أجسام مضادة أحادية النسيلة تقترن بها جزيئات المركب. وقد يتم كذلك إقران المركب مع

15

بوليمرات قابلة للإذابة مثل المواد الحاملة الدوائية، ومثل تلك البوليمرات قد تشمل على البولي فينيل بيروليدون، أو البوليمرات المشتركة للبيران، أو البولي هيدروكسي بروبييل (ميث) أكريل أميد - فينول، أو البولي هيدروكسي إيثيل أسبارتاميد فينول، أو البولي إيثيلين أوكسي بولي ليسين المستبدل بواسطة وحدات بنائية من البالميتويل. وفضلاً عن ذلك، يمكن إقران المركبات مع فئة من البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي للاستفادة منها في تحرير العناصر

20

الفعالة ببطء أو بشكل خاضع للتحكم. ومن هذه البوليمرات نذكر هنا حامض البولي

لاكتيك، والبولي سيلون كبرولاكتون، وحامض البولي هيدروكسي بيوتيريك، واستيرات البولي أورثو، ومركبات البولي أسيتال، ومركبات البولي داي هيدرو بيران، والبولي سيانو أكريلات، والبوليمرات المشتركة للجيلات المائية المترابطة مقطعيًا.

ويجب أن ندرك أنه إلى جانب المكونات التي ذكرت تحديداً أعلاه، يمكن أن تشتمل الصيغ أيضاً على عوامل أخرى معروفة تقليدياً في هذا المجال، وتحديداً فيما يتعلق بنوعية الصيغ 5 المناسبة للتناول عن طريق الفم والتي قد تشتمل على مواد منكهة.

ووفقاً لطرق الاختراع، يتم إعطاء المثبط المناسب أو وصفه للمريض. وتعتمد الكمية المعطاة من المركب على عدد من العوامل، وهذه تشتمل - مثلاً - على عمر المريض، ووزنه، والحالة المرضية التي بحاجة إلى العلاج، وشدة الحالة المرضية، وطبيعة الصيغة الدوائية، وفي كل الأحوال تتحدد الكمية تبعاً لما يراه الطبيب المعالج. 10

وفي بعض تجسيديات طرق الاختراع الحالي، تتراوح كمية المثبط المناسب التي يتناولها المريض يومياً وبشكل متكرر من حد أدنى قدره 1 أو 2 أو 3 أو 4 أو 5 أو 6 أو 7 أو 8 أو 9 أو 10 أو 11 أو 12 أو 13 أو 14 أو 15 أو 16 أو 17 أو 18 أو 19 أو 20 مجم إلى حد أعلى قدره 10 أو 11 أو 12 أو 13 أو 14 أو 15 أو 16 أو 17 أو 18 أو 19 أو 20 أو 21 أو 22 أو 23 أو 24 أو 25 أو 26 أو 27 أو 28 أو 29 أو 30 أو 31 أو 32 أو 33 أو 34 أو 35 أو 36 أو 37 أو 38 أو 39 أو 40 أو 41 أو 42 أو 43 أو 44 أو 45 أو 46 أو 47 أو 48 أو 49 أو 50. وفي أحد التجسيديات، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب الصيغة (I) أو أحد أملاحه أو هيدراته المقبولة دوائياً. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب الصيغة (I') أو أحد هيدراته. وفي تجسيد 15

آخر، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب معقد له الصيغة (I''). وفي تجسيد آخر أيضاً، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب الصيغة (II) أو ملح منه مقبول من الناحية الدوائية. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب السورافينيب أو ملح منه مقبول دوائياً مثل ملح التوسيلات. وفي تجسيد آخر أيضاً، يكون المثبط المناسب عبارة عن مركب السونيتينيب أو أحد أملاحه المقبولة دوائياً مثل ملح المالات.

5

وقد تستخدم طرق الاختراع الحالي أيضاً بالترافق مع طرق أخرى لعلاج اضطرابات التكوّن الوعائي بالعين. وفي بعض التجسيّدات، تشتمل طرق الاختراع على معالجة ترافقية يعطى فيها المثبط المناسب بالترافق مع واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية لعلاج اضطرابات التكوّن الوعائي، وهذه المواد العلاجية يمكن أن تستخدم في حد ذاتها كعوامل

10

مثبطة مناسبة كما تم وصف ذلك في هذا الطلب. وفي أحد التجسيّدات، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب الصيغة (I) أو أحد أملاحه أو هيدراته المقبولة دوائياً. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب الصيغة (I') أو أحد هيدرات هذا المركب. وفي تجسيد آخر أيضاً، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب معقد له الصيغة (I''). وفي

15

تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب الصيغة (II) أو ملح منه مقبول من الناحية الدوائية. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب السورافينيب أو ملح منه مقبول دوائياً مثل ملح التوسيلات. وفي تجسيد آخر، يكون المثبط المناسب المستخدم في العلاج الترافقي عبارة عن مركب السونيتينيب أو ملح منه مقبول من الناحية الدوائية مثل ملح المالات. وهناك أمثلة

20

غير حصرية على العوامل العلاجية الإضافية التي يمكن استخدامها في العلاج الترافقي، وهذه

تشتمل على مركب بيجاتانيب، وارانبيبيزوماب، وبيغاسيزوماب، وميدوستورين، ونيبافيناك، ومضادات مستقبل الأنتجرين (بما في ذلك مؤزررات مستقبل الفترونكتين)، وأي من المثبطات المناسبة المختلفة التي جاء وصفها في هذا اللطب (أنظر - على سبيل المثال - المراجع

Takahashi *et al.* (2003) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44: 409-15, Campochiaro *et al.*

5 (2004) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:922-31, van Wijngaarden *et al.* (2005) *JAMA*

293:1509-13, U.S. Patent No. 6,825,188 to Callahan *et al.*, and U.S. Patent No.

6,881,736 to Manley *et al* والتي استخدمت محتوياتهما كمراجع فنية لهذا الاختراع وتحديداً

فيما يتعلق بتلك المركبات.

وعند استخدام العلاج الترافقي، قد تعطى العوامل العلاجية هنا إما بشكل مترافق أو بشكل

10 منفصل، وقد تستخدم نفس وسائل الإعطاء لأكثر من عامل علاجي واحد في عملية المعالجة

الترافقية. وكبديل عن ذلك، قد تعطى عوامل علاجية مختلفة باستخدام وسائل إعطاء مختلفة

ضمن عملية العلاج الترافقي وعند إعطاء العوامل العلاجية بشكل منفصل، فإنها قد تعطى

بالتزامن أو بالتتابع مع بعضها البعض وفق أي ترتيب ممكن وعلى فترات متقاربة أو متباعدة.

وتختار كميات المثبط المناسب و/أو العامل الدوائي الآخر الفعال، كما تختار الأوقات النسبية

15 لتناول تلك المواد بحيث يحقق هذا الاختيار التأثير العلاجي الترافقي المطلوب.

وفيما يلي أمثلة لتوضيح الاختراع دون حصر أو تقييد لمجاله بأي حال من الأحوال.

الأمثلة

يمكن تحضير القاعدة الحرة وأملاح وهيدرات مركب البازوبانيب المستخدم في تلك الأمثلة،

وذلك - مثلاً - وفقاً للإجراءات التي تم وصفها في طلب البراءة الدولي رقم

(01/49367) PCT/US01/49367 المودع في 19 ديسمبر/ 2001 والذي تم نشره بالطلب الدولي (02/059110) WO02/059110 في أغسطس/ 2001؛ وأيضاً وفق الإجراءات التي تم وصفها في طلب البراءة الدولي رقم (03/19211) PCT/US03/19211 المودع في 17 يونيو/ 2003 والذي تم نشره بالطلب الدولي (03/106416) WO03/106416 بتاريخ 24 ديسمبر/ 2003.

5

البيانات البيولوجية:

تمت صياغة قطرات موصفية للعين في محلول سيكلو دكسترين منظم (7%) يحتوي على 5 مجم/ مل من مركب البازوبانيب. وقد تم شراء فلوروسين الصوديوم (10% وزن/ حجم) من شركة Alcon بألمانيا، بينما تم الحصول على وسط قاعدي من الخلايا البطانية (EBM) وآخر لإنباء الخلايا البطانية (EGM) من شركة Lonza ببلجيكا، وتم الحصول على المحلول الملحي (Hank) المتوازن (HBSS) ومحلول Ham-Flo من شركة Invitrogen - ألمانيا. وقد كانت جميع الكيماويات الأخرى عبارة عن منتجات كاشفة تم الحصول عليها تجارياً من شركة Sigma بألمانيا.

10

الحيوانات وعمليات التخدير:

استخدمت في هذه الدراسة ذكور جرذان من نوع Brown Norway (تتراوح أعمارها من 10-12 أسبوع، ويتراوح وزن الذكور والإناث من 170 إلى 360 جرام). وقد تمت معالجة الحيوانات وفق معايير ARVO الخاصة باستخدام الحيوانات في بحوث العين والإبصار، وتم اعتماد استخدام جميع تجارب الحيوان بواسطة لجان خاصة برعاية الحيوان في كل من المجالس البلدية ومستشفى الجامعة في Leipzig. وقد تم تخدير الحيوانات بواسطة الكيتامين،

حيث تم حقنه في الغشاء البريتوني (100 مجم/ كجم؛ من شركة Ulm - Ratiopharm ألمانيا)، والزيلازين (10 مجم/ كجم، من شركة Bayer - ألمانيا). وأثناء عمليات التحلط الضوئي بالليزر وعمليات تخطيط التكوّن الوعائي الفلوري، استخدام مركب التروبيكاميد (5 مجم/ مل) ومركب الفينيل إفرين هيدروكلوريد (50 مجم/ مل؛ من شركة Ankerpharm - ألمانيا)، وتم وضع تلك المركبات بشكل موضعي. وبعد 14 يوماً من الإصابة بالليزر، تم قتل الجرذان بطريقة رحيمة تستخدم فيها جرعات زائدة من ثاني أكسيد الكربون.

إحداث CNV في الجرذان، والعلاج بواسطة مركب البازوبانيب:

تمت معالجة الحيوانات باستخدام غشاء Bruch الذي تم تمزيقه عن طريق حث التحلط الضوئي بالليزر (545 نانوميتر من صبغة الليزر من نوع Coherent Argon Dye Laser #920؛ من شركة Coherent Medical Laser - كاليفورنيا) بالترافق مع مصباح مدلى من شركة Carl Zeiss - ألمانيا. وقد استخدمت هنا العدسات اللاصقة للحفاظ على صفاء القرنية طوال مدة التحلط الضوئي. وقد وضعت بقع الليزر بشكل منفصل باستخدام غشاء Bruch بقطر 50 ميكرومتر ولمدة 0.1 ثانية، وبشدة ضوئية قدرها 180 ميلي وات. ولكي يتم تمزيق الغشاء، وضعت هنا 4-7 بقع من الليزر بين الأوعية الشبكية الرئيسية القريبة من القرص العيني، ثم وضع مركب البازوبانيب (حوالي 30 ميكروتر محلول 5 مجم/ مل معقم ومرشح) مرتين يومياً. أما حيوانات مجموعة المستوى الشاهد (مجموعة المقارنة) فقد تلقت مادة ناقلة فقط.

مخطط التكوّن الوعائي الفلوري في CNV التجريبي:

سعيًا إلى توثيق المعالجة الخاصة بـ CNV في مراحلها المبكرة، استخدم هنا جدول المعالجة

على النحو الآتي: تم استخدام التجلط الضوئي بالليزر وفق الطريقة التي جاء وصفها أعلاه، وتم وضع مركب البازوبانيب مرتين يومياً بشكل موضعي من اليوم السادس وحتى اليوم 14 بعد المعالجة بالليزر. وقد تم أولاً توثيق الإصابات المعرضة للتجلط من خلال مخطط التكوّن الوعائي في اليوم السابع بعد المعالجة بالليزر، وأدرجت فقط الجرذان المصابة بـ CNV في العين ضمن عملية التحليل. وقد تم حقن فلوروسين الصوديوم في وريد الذيل بالجرذان المخدرة، وتم الحصول على مخطط التكوّن الوعائي الفلوري باستخدام كاميرا FD-31A من شركة Topcon - اليابان. وفي اليوم 14، خضعت الجرذان لمخطط ثاني لتكوّن الأوعية الدموية، وكان ذلك خلال 100-140 ثانية بعد الحقن والتحويل إلى صور رقمية لبيان مناطق التسرب الفلوري بشدة عالية تعادل تلك الموجودة في الأوعية الدموية (YY-XMY) باستخدام برنامج كمبيوتر بعنوان NIH image، من شركة Research Service Branch بولاية ميريلاند الأمريكية وقد تم بعد ذلك حساب الاختلافات في درجة الفلورية باستخدام المعادلة:

$$\text{الفلورية} = [\text{مساحة التسرب الفلوري في اليوم } 14 - 100\%] \div \text{مساحة التسرب الفلوري في اليوم } 7.$$

15 الدراسات الهستولوجية والكيمياء الهستولوجية المناعية:

بعد تخدير الجرذان في اليوم 14، تم فوراً تشريح العين وتثبيتها بواسطة 4% بارافورمالدهيد (مذابة في PBS). وبعد 5 دقائق، تم تثقيب العين، ثم تركت طوال الليل تحت درجة 4°م في نفس المحلول. وقد تم تقسيم العين إلى قطاعات داخلية وخارجية مع إزالة العدسات بشكل كامل. وبعد ذلك تم تحضير 6 قطاعات ميكرونية وتم صباغتها بواسطة هيماتوكسيلين

- وأبوسين (HE) أو معالجتها بواسطة الكيمياء المستومناعية. وقد تم فحص القطاعات التي صبغت بواسطة HE باستخدام مجهر ضوئي بصور مكبرة (x200) (المجهر من طراز Axioplan-z؛ من شركة Carl Zeiss Meditec - ألمانيا)، وأيضاً باستخدام اميرا ألوان رقمية (من طراز Axio Cam MRc5؛ من شركة Carl Zeiss Meditec). وقد تم حساب المساحة
- 5 القصى لـ CNV بشكل غير مباشر، وذلك عن طريق قياس الفرق بين السمك في الحدود الخارجية للطبقة المشيمية إلى قمة مجموعة CNV وبين سمك الطبقة الكاملة في المشيمات المصبوغة والمجاورة لمنطقة الإصابة. وقد تم هنا قياس 5 قطاعات من كل غشاء من أغشية CNV وتم حفظ الغشاء ذو القيمة الأعلى والتي تمثل قمة مجموعة CNV. كما تم تحليل الصور الرقمية وقياسها بواسطة برنامج لتحليل الصور بعنوان Axiovision من شركة Carl Zeiss،
- 10 وتم وضع دوائر حول كل منطقة من مناطق الإصابة، وحسبت بواسطة هذا البرنامج مساحة كل منطقة بالميكرومتر المربع.
- وإلى جانب ذلك، تمت صباغة بعض القطاعات بواسطة جسم VEGF المضاد في الجرذان والمشتق من الأجسام المضادة عديدة النسيلة من دم الماعز (من شركة R&D Systems).
- وباختصار، تم هنا غسل القطاعات باستخدام PBS-TD (1% / PBS) داي ميثيل سلفوكسيد/
- 15 0.3% من Triton X-100)، وتبع ذلك إخماد نشاط البيروكسيداز ذاتي المنشأ باستخدام 0.3% / PBS من H₂O₂ لمدة 5 دقائق، وتبع ذلك الغسل مرة أخرى بواسطة (PBS). وقد تم بعد ذلك تكتيل القطاعات مع خليط يحتوي على PBS-TD / مصل دم أرانب بتركيز 10% تحت درجة 37م لمدة ساعة واحدة، مع حضانة هذا الخليط في مضاد VEGF (5 ميكروجرام/ مل في PBS / 2% من BSA) طوال الليل. وفي قطاعات مجموعة المستوى
- 20 الشاهد السليبي تم استبدال الجسم المضاد الأولي بواسطة الجسم المناعي (IgG) المشتق من

الماعز. وبعد الغسل 3 مرات بواسطة PBS-TD، تمت حضانة شرائح العينات تحت درجة حرارة الغرفة مع الجسم المضاد IgG بعد تخفيفه بنسبة 1:1000 في PBS / 2% BSA لمدة ساعتين. وقد استخدم محلول منظم يحتوي على مركب 3، 3 - داي أمينو بتريدين (من مختبرات Vector - كاليفورنيا) ليعمل بالترافق مع H_2O_2 كمادة للكشف عن نشاط البيروكسيداز. وتمت الصباغة عكسياً للقطاعات باستخدام الهيماتوكسيلين وتم فحص جميع الشرائح باستخدام المجهر الضوئي Zeiss Axioskop الجهد بكاميرا رقمية.

إجراءات تركيز الدواء في أنسجة العين:

استخدمت إناث جرذان Norway Brown أثناء هذه الدراسات، وتم شراء تلك الجرذان من شركة Charles River - ميريلاند. وفي اثنتين من الدراسات المستقلة، أعطيت الجرذان قطرات من البازوبانيب في العين (30 ميكرو لتر؛ 5 مجم/ مل في محلول منظم 7% سيكلو دكسترين) وذلك إما بالتقطير 3 مرات في اليوم بواقع قطرة واحدة كل 8-12 ساعة؛ أو لمرة واحدة يومياً لمدة 5 أيام؛ أو مرتين يومياً لمدة 14 يوم.

إجراءات جمع الأنسجة:

تم تخدير الجرذان عن طريق استنشاق CO_2 قبل جمع عينات البلازما. وقد جمدت العينات فوراً باستخدام الثلج الجاف، ثم خزنت تحت درجة 80°م. وقد تمت بعد ذلك معالجة أنسجة العين باستخدام عمليات التشريح والتفتيت والاستخلاص الدوائي وتم تقسيم العين المجمدة إلى قطاعات أو شرائح وفق الإجراءات الآتية. تم تحضير كؤوس لأعين الجرذان عن طريق إزالة الجزء الداخلي من العين بواسطة شفرة حلقة، وتبع ذلك إزالة العدسات وتجميدها. وبعد ذلك تم سحق عينات الأنسجة التي تم جمعها، وذلك باستخدام النيتروجين السائل، ثم

وضعت تلك الأنسجة بعناية في جهاز BioPulverizer المعبأ بالنيتروجين السائل (من شركة Biospec Products Inc، أو كلاهما). وبعد عملية السحق تمت إزالة مسحوق الأنسجة من الجهاز، ثم نقل إلى أنبوب من البولي برويلين، وتمت عندئذ إضافة محلول استخلاص منظم (50% ميثانول / 50% HCl بتركيز 0.5 مولار)، وبعد ذلك خضع المسحوق لدورتين من دورات المعالجة بالموجات الصوتية، وبعد إجراء عملية الطرد المركزي تم جمع المادة الطافية 5 وتخزينها تحت درجة 80°م لحين تحليل الدواء. وقد افترض أن فعالية عملية الاستخلاص بهذه الطريقة كانت 100% وذلك لغرض إجراء الحسابات.

تحليل الدواء:

تم تحليل عينات البلازما ومستخلصات الأنسجة لمعرفة محتواها من البازوبانيب باستخدام طرق للتحليل تقوم أساساً على ترسيب البروتين، متبوعة بطرق للتحليل باستخدام 10 HPLC/MS/MS. وباستخدام 50 ميكرو لتر من مستخلصات البلازما وأنسجة العين، كان الحد الأدنى لكمية البازوبانيب 1 نانوجرام/ مل بالنسبة للبلازما، و10 نانوجرام/ مل بالنسبة لمستخلص أنسجة العين، وكان الحد الأعلى 500 نانوجرام/ مل بالنسبة للبلازما، و5000 نانوجرام/ مل بالنسبة لمستخلص أنسجة العين. وقد كانت نظم الكمبيوتر المستخدمة في هذه الدراسات للحصول على بيانات كمية هي نظم Analyst Version 1.4.1 15 ونظم SMS2000 Version 1.6، وفي هذه النظم تم التعبير عن تركيزات عينات البلازما بصيغة نانوجرام من البازوبانيب/ مل. أما تركيزات الأنسجة فقد تم تحديدها من المعادلة: بازوبانيب بالنانوجرام/ جرام أنسجة = ([التركيز في الماء الطافية بالنانوجرام/ مل × حجم المستخلص مل]/ وزن النسيج بالجرام).

التحليل الإحصائي:

يتم التعبير عن النتائج في صيغة المتوسطات \pm الانحراف المعياري (SD)، ما لم يشار إلى غير ذلك. وقد تمت هنا المقارنات الإحصائية باستخدام تحليل التباين (ANOVA)، وتم تقييم الاختلافات المعنوية من خلال الدليل الإحصائي $p < .05$ لرفض النظرية الصفرية.

5

النتائج:

يؤدي البازوبانيب إلى كبح تطور CNV في نموذج CNV الجرذ

لتحديد ما إذا كان مركب البازوبانيب يؤثر على CNV التحريبي في الجسم الحي، تم هنا حث تكوّن الأوعية الدموية في عين الجرذان عن طريق تعريض غشاء Bruch للتمزق بواسطة الليزر. وقد اتبعت هذه الطريقة بشكل شائع في الدراسات التجريبية التي أجريت على أوعية

10 AMD الجديدة ويمكن بها تحديد فعالية الدواء في الإنسان. وعلى وجه التحديد، يمكن هنا إجراء عملية تنظيم تصاعدي للصيغة الوراثية VEGF، كما يمكن معرفة تأثير VEGFR و PDGFR لمستقبلات إنزيم التيروسين كيناز، على اعتبار أن مثل تلك المضادات تعمل على تثبيط CNV (راجع See, Yi X, Ogata N, Komada M, Yamamoto C, Takahashi K, Omori

10

K, Uyama M. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:313-319; Shen WY, Yu MJ, Barry CJ, Constable IJ, Rakoczy PE. Expression of cell adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularisation in the rat. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1063-1071; Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal

15

(neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3158-3164).

وعند متابعة مناطق التسرب الوعائي من خلال المخطط الفلوري لتكوّن الأوعية من اليوم السابع إلى اليوم الرابع عشر بعد المعالجة بالليزر، نجد أن إعطاء البازوبانيب موضعياً أدى إلى انخفاض ملحوظ في تطور CNV. وعلى العكس، استمرت الإصابات الناتجة عن تسرب CNV في الانتشار في العين لدى مجموعة المقارنة التي عولجت بالمادة الناقلة (شكل 1أ، 5 (P<0.001). وفي شكل 1أ، وجد أن هناك تسرب في الفلوروسين لدى اللويحات أ، ج في إصابات التجلط الضوئي بعد 7 أيام من إحداث الإصابة بالليزر. وقد أدى إعطاء البازوبانيب موضعياً إلى خفض درجة تفاقم تسرب CNV في اليوم 14 بعد المعالجة بالليزر (مثلاً باللوحه ب) مقارنةً بالعين التي وضعت فيها مادة ناقلة في مجموعة المقارنة أو المستوى الشاهد (مثلة باللوحه د واللوحه ج). ويشار هنا إلى مناطق الإصابة بالليزر بالأسهم المبينة في الرسم.

وعلى وجه التحديد، فإنه عند معالجة العين بالدواء لم تظهر منطقة تسرب الفلوروسين أي تغير ملحوظ إلى نسبة $111.41 \pm 21.34\%$ (متوسط \pm الانحراف المعياري، عند حجم قاعدي للإصابة معدل إلى القيمة 100%)، في اليوم السابع)، بينما في مجموعة المستوى الشاهد أظهرت العين زيادة إلى قيمة قدرها $208.5 \pm 51.51\%$ (شكل 1ب). وتشير 15 هذه النتائج إلى أن إعطاء البازوبانيب موضعياً مرتين في اليوم يؤدي إلى تثبيط ظهور الإصابات بنسبة تزيد عن 89%. وبشكل ملحوظ، فإن استعمال البازوبانيب موضعياً في العين الواحدة يؤدي أيضاً إلى تثبيط حجم الإصابة وعدم تفاقمها في تلك الدراسات. وعلى ذلك، فإنه في العين المصابة والتي تمت معالجتها بواسطة البازوبانيب كانت هناك زيادة هامشية في CNV إلى نسبة قدرها $115.24 \pm 16.72\%$ من قيمة الخط القاعدي (شكل 20

1(ب).

وإضافة إلى ذلك، تم تحليل قطاعات هستولوجية من شبكية العين في اليوم 14 بعد المعالجة بالليزر باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والإيوسين أو بطرق الكيمياء الهستولوجية المناعية. وتوضح الأشكال (2أ، 2ب) أن إصابات CNV في العين المعالجة بالمادة الناقلة (شكل 2أ، اللوحات ب، ج) كانت أكبر منها في العين المعالجة بواسطة البازوبانيب. ويوضح شكل 2أ 5 قطاعات مشيمية/ شبكية مشتقة من العين دون معالجة بالليزر (أ)، ومن العين المعالجة بالليزر (ب-د)، وهذه إما تمت معالجتها موضعياً بواسطة البازوبانيب (ب) أو بالمادة الناقلة (مجموعة المستوى الشاهد د). ويلاحظ هنا انخفاض في إصابات CNV عند معالجة العين في المجموعة ج، وتبين أيضاً من خلال قياسات سمك غشاء CNV أن هناك اختلاف كبير في حجم الإصابة. ورغم أن منطقة الإصابة في العين المعالجة بالمادة الناقلة كانت $27397.3 \pm$ 10 7386.4 ميكرومتر مربع نسبة إلى مناطق العين التي عولجت بواسطة البازوبانيب والتي بلغت مساحتها 7760.3 ± 2312 ميكرومتر مربع. وعلى ذلك، كان هناك تثبيط ملحوظ بنسبة 71.7% في حجم الإصابة مقارنةً به في مجموعة المقارنة التي تمت معالجتها بالمادة الناقلة ($P < 0.001$) (شكل 2ب). وقد تم قياس مناطق التكوّن الوعائي عن طريق التحليل الكمي للصور الرقمية. وفي دراسة أخرى، كان هناك تثبيط بنسبة 34% في حجم 15 الإصابة (شكل 2ج) في عين الجرذان التي عولجت بواسطة البازوبانيب موضعياً. وتشير البيانات الهستولوجية بالترافق مع البيانات المتحصل عليها من خلال مخطط التكوّن الوعائي الفلوري (راجع الجزء أعلاه) إلى أن هناك تأثير جهازي ناتج عن استعمال الدواء في العين الواحدة، مما يعني ضمناً أن الجرعة المنخفضة التي تعطى عن طريق الفم والتي تبدي بنفس الدرجة تأثيراً جهازياً يجب أن تكون أيضاً فعالة في علاج CNV ومن ثم في علاج اضطرابات 20

تكوّن الأوعية الدموية بالعين واضطرابات التسرب الوعائي التي تم وصفها من قبل.

ويؤدي استخدام البازوبانيب موضعياً إلى وجود كميات من الدواء يمكن الكشف عنها في بلازما جردان Norway Brown. وبعد إعطاء جرعة واحدة قدرها 30 ميكرو لتر في صورة قسطرة بالعين تم قياس مستويات قمية من البازوبانيب بعد 60 دقيقة ضمن المدى 300 نانوجرام/ مل (شكل 3أ). وقد انخفض مستوى الدواء في البلازما إلى مستويات لا يمكن الكشف عنها، وذلك بعد 24 ساعة. وعند إعطاء جرعة واحدة موضعية قدرها 30 ميكرو لتر في صورة قطرات للعين في العين اليسرى فقط مقسمة على 3 مرات لمدة 24 ساعة، أدى ذلك إلى كمية من البازوبانيب تصل في المتوسط إلى 503 نانوجرام/ جرام في أنسجة كؤوس العين التي تمت معالجتها (الطبقة الصلبة، المشيمة، الشبكية). ومما يثير الاهتمام أنه قد تمت أيضاً ملاحظة مستويات يمكن الكشف عنها في العين الواحدة (OD) (متوسط = 159 نانوجرام/ جرام) وذلك على الرغم من انخفاض الكمية من الناحية الإحصائية (شكل 3ب).

فحص توزيع النسيج العيني والتركيزات الجهازية للبازوبانيب:

تم تقييم توزيع النسيج العيني والتركيزات الجهازية للنشاط الإشعاعي، وذلك بعد إعطاء البازوبانيب موضعياً في العين في أرناب Dutch Belt. وقد أعطيت جرعة واحدة قدرها 60 ميكرو لتر عند جرعة مستهدفة قدرها 0.3 مجم بالجرعة في العين اليمنى، وتم جمع عينات الدم والأنسجة العينية من العين اليسرى التي أعطيت الجرعة والتي لم تعطى الجرعة في كل من الأوقات الثمانية التي تم فيها أخذ العينات من كل حيوان على مدار 24 ساعة، وتم تحليل تلك العينات لمعرفة نشاطها الإشعاعي الكلي. وقد تم حساب هذا النشاط كميّاً في جميع عينات الدم والبلازما بدءاً من أول وقت تم فيه أخذ العينات (0.25 ساعة) إلى آخر وقت

تم فيه أخذ العينات (24 ساعة)، ووجد أن أعلى تركيز كان عند الساعة الأولى في الدم (11.3 نانوجرام مكافئ/ جرام)، وعند الساعة الثانية في البلازما (12.8 نانوجرام مكافئ/ جرام).

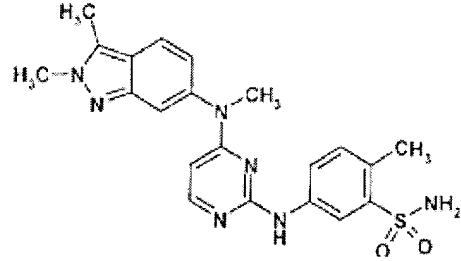
وقد وصلت مستويات المشيمة إلى 40.6 نانوجرام مكافئ/ جرام عند الساعة الثانية، وبلغت ذروتها عند الساعة الثامنة (60.1 نانوجرام مكافئ/ جرام). وبالمثل، وصلت مستويات الشبكية إلى 9.17 نانوجرام مكافئ/ جرام عند الساعة الثانية، وبلغت ذروتها عند الساعة الرابعة (10.2 نانوجرام مكافئ/ جرام). ويتضح من ذلك أن أكثر من نصف المستويات القصوى في أنسجة CNV المستهدفة قد تم التوصل إليها خلال الساعتين الأوليتين بعد وضع قطرات العين. واستناداً إلى معادلة Stokes Einstein والخاصة بانتشار الجزيئات الصغيرة في الماء، يستنتج هنا أن أفضل حالات انتشار البازوبانيب من خلال الدواء المستخدم موضعياً قد وصل إلى مسافة 0.4 سم خلال ساعتين، وهو أقل بكثير من حجم عين الأرنب والتي تتراوح تقريباً من 1 سم إلى 2 سم. وبدون الإسهامات الجهازية، فإن عملية الانتشار لا يمكن أن تفسر سرعة وصول البازوبانيب إلى كل من الشبكة والمشيمة.

وتبرهن نتائج هذه الدراسة على أن مسار التوزيع الجهازى يوفر إسهاماً لمستويات الشبكية والمشيمة، وأن أية فعالية تظهر في العين غير المعالجة تنتج أساساً من الدواء الموزع جهازياً بمستويات منخفضة.

ورغم أنه قد تم هنا توضيح ووصف تجسيديات معينة في الاختراع الحالي بالتفصيل، إلا أن الاختراع لا يقتصر على تلك التجسيديات، حيث أنها قد وردت فقط للتوضيح وليس للحصر أو التقييد. وهناك تعديلات وتغييرات يفهمها بوضوح أولئك المتمرسون في هذا المجال، وهي لا تحيد عن فحوى ومجال الاختراع بل تندرج ضمن نطاق عناصر الحماية المرفقة.

العناصر الجديدة المطلوب حمايتها

1- استعمال علاج لاضطراب الاوعية الدموية العينية او الإرتشاح الوعائي لدى مريض يعاني من تلك الحالة تتضمن تناول المريض عن طريق الفم من 1 و 50 ملجم من مركب الصيغة (I):



5

او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه .

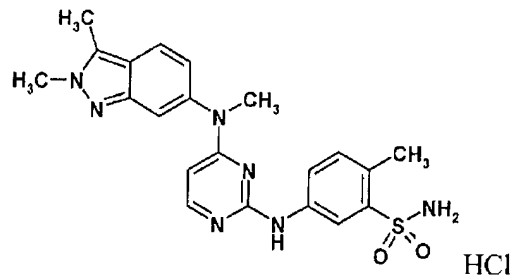
2- الاستعمال وفقا للعنصر 1، يتضمن تناول بين 1 و 20 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

10

3- الاستعمال وفقا للعنصر 1، يتضمن تناول بين 5 و 15 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

4- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 1 - 3، حيث يكون المركب عبارة عن مركب الصيغة (I')

15

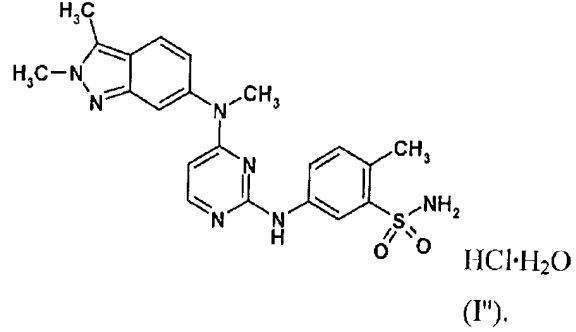


(I')

او هيدرات منه.

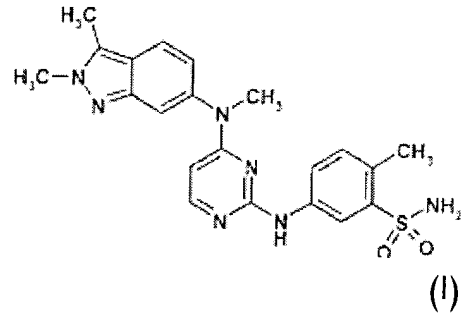
20

5- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 1-3، حيث يكون المركب عبارة عن مركب ذي الصيغة (I''):



5

6- استعمال علاج الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن لدى مريض يعاني من تلك الحالة يتضمن تناول المريض عن طريق الفم بين 1 و 50 ملجم من مركب الصيغة (I):



10

او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه .

7- الاستعمال وفقا للعنصر 6، يتضمن تناول بين 1 و 20 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

15

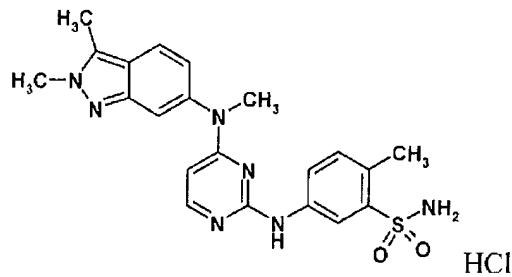
8- الاستعمال وفقا للعنصر 6، يتضمن تناول بين 5 و 15 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

9- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 6-8، حيث الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي رطب متعلق بالسن.

10- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 6 - 8، حيث يكون الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي جاف ويتميز المريض بأنه معرض لخطورة تزايد الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن .

5

11- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 6 - 10، حيث يكون المركب عبارة عن مركب ذي الصيغة (I'):

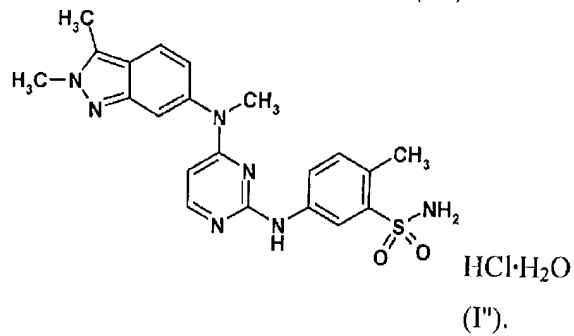


10

(I')

او هيدرات منه.

12- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 1-3، حيث يكون المركب عبارة عن مركب ذي الصيغة (I''):



15

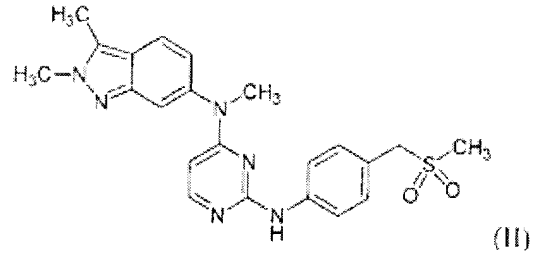
(I'').

13- استعمال علاج اضطراب التهاب الاوعية الدموية العينية او الإرتشاح الوعائي

لدى مريض يعاني من تلك الحالة المرضية يتضمن تناول المريض عن طريق الفم بين 1

20

و 50 ملجم من مركب الصيغة (II):



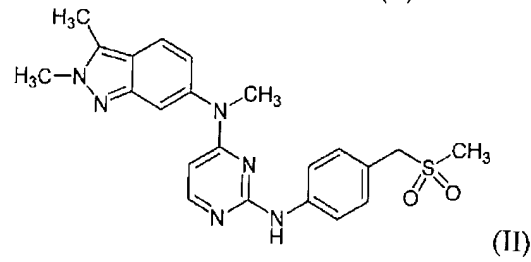
او ملح مقبول صيدليا منه.

- 14- الاستعمال وفقا للعنصر 13، يتضمن تناول بين 1 و 20 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

- 15- الاستعمال وفقا للعنصر 13، يتضمن تناول بين 5 و 15 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

10

- 16- استعمال لعلاج الإنحلال البقي للالوعية المتجددة المتعلق بالسن لدى مريض يعاني من تلك الحالة تتضمن تناول المريض عن طريق الفم بين 1 و 50 ملجم من مركب الصيغة (II):



15

او ملح مقبول صيدليا منه.

- 17- الاستعمال وفقا للعنصر 16، يتضمن تناول بين 1 و 20 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.

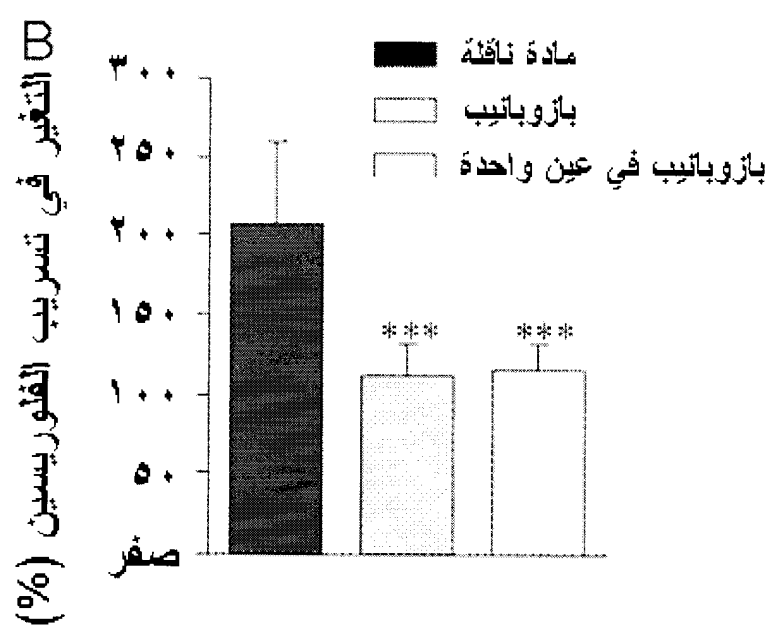
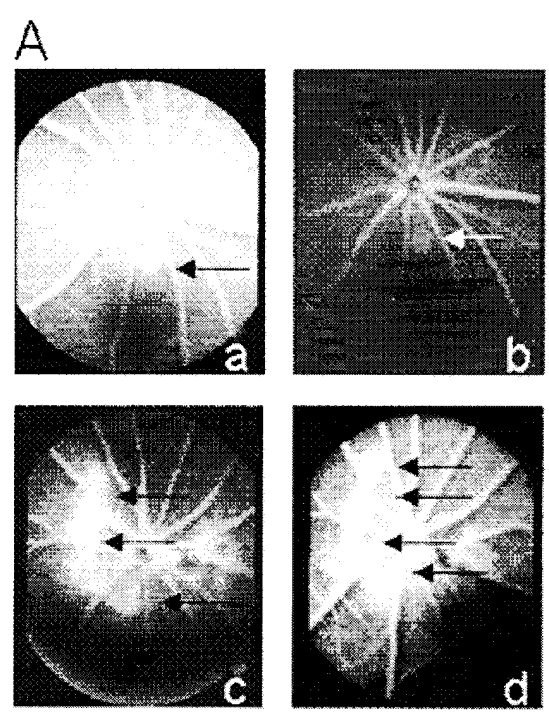
20

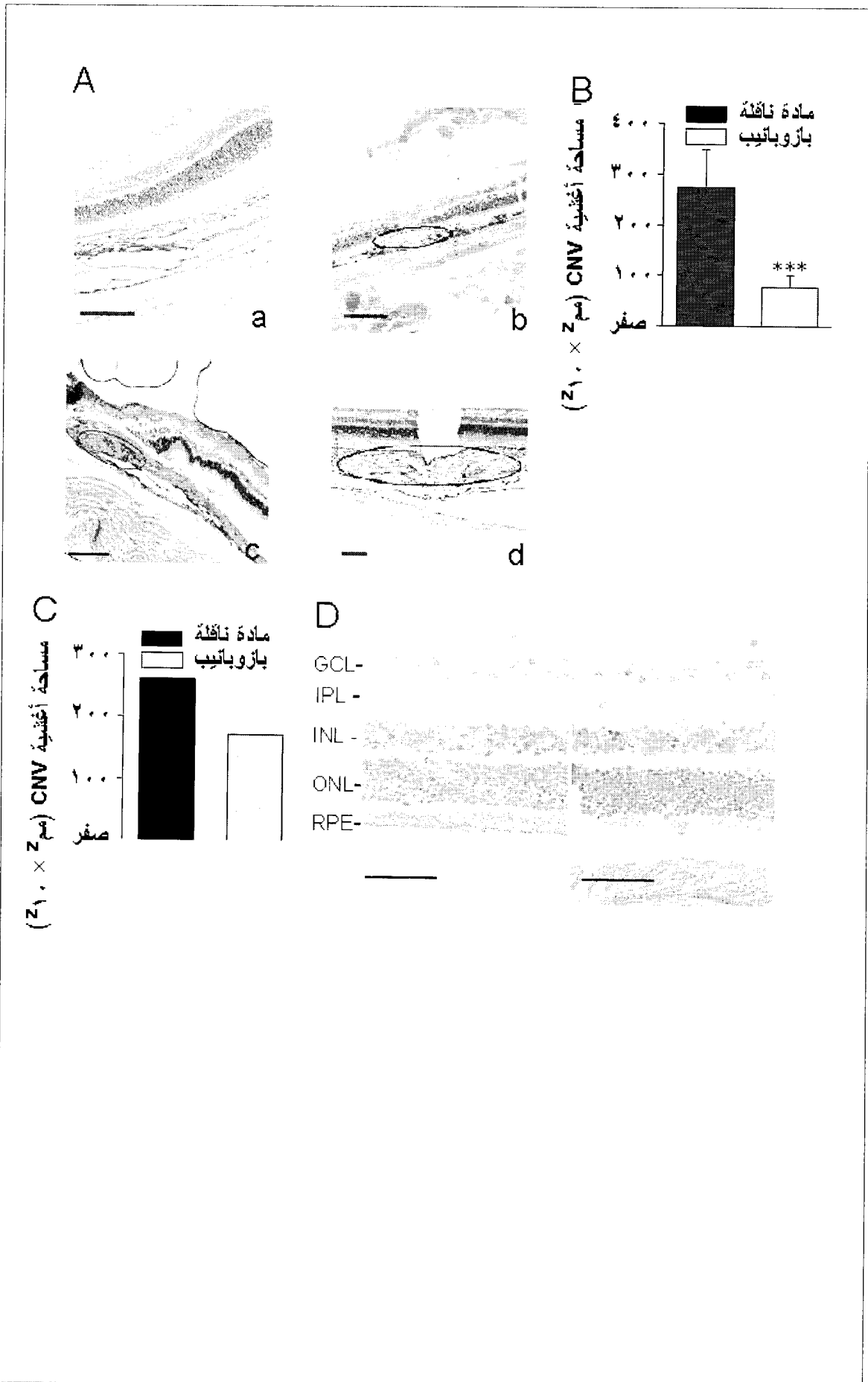
- 18- الاستعمال وفقا للعنصر 16، يتضمن تناول بين 5 و 15 ملجم من مركب الصيغة (I) او ملح مقبول صيدليا او هيدرات منه.
- 19- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 16 - 18، حيث يكون الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي رطب متعلق بالسن 5
- 20- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 16 - 18، حيث يكون الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي جاف متعلق بالسن ويتميز المريض بانه معرض لخطر تزايد الإنحلال البقي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن .
- 21- استعمال لعلاج اضطراب التهاب الاوعية الدموية العينية او ارتشاح الاوعية لدى مريض يعاني من تلك الحالي، حيث تتضمن الطريقة المذكور تناول المريض عن طريق الفم بين 1 و 50 ملجم من مثبط مناسب، او ملح منه مقبول صيدليا. 10
- 22- الاستعمال وفقا للعنصر 21، حيث يكون المثبط المناسب عبارة عن توسيلات سورافنيب. 15
- 23- الاستعمال وفقا للعنصر 21، حيث يكون المثبط المناسب عبارة عن ماليات سونيتينيب.
- 24- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 21- 23 تتضمن تناول بين 1 و 20 ملجم من مثبط مناسب او ملح مقبول صيدليا منه. 20
- 25- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 21- 23 تتضمن تناول بين 5 و 15 ملجم من مثبط مناسب او ملح مقبول صيدليا منه.
- 26- الاستعمال وفقا لاي من العناصر 21- 25، حيث يكون اضطراب التهاب الأوعية الدموية العينية او الإرتشاح الوعائي عبارة عن إنحلال بقعي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن. 25

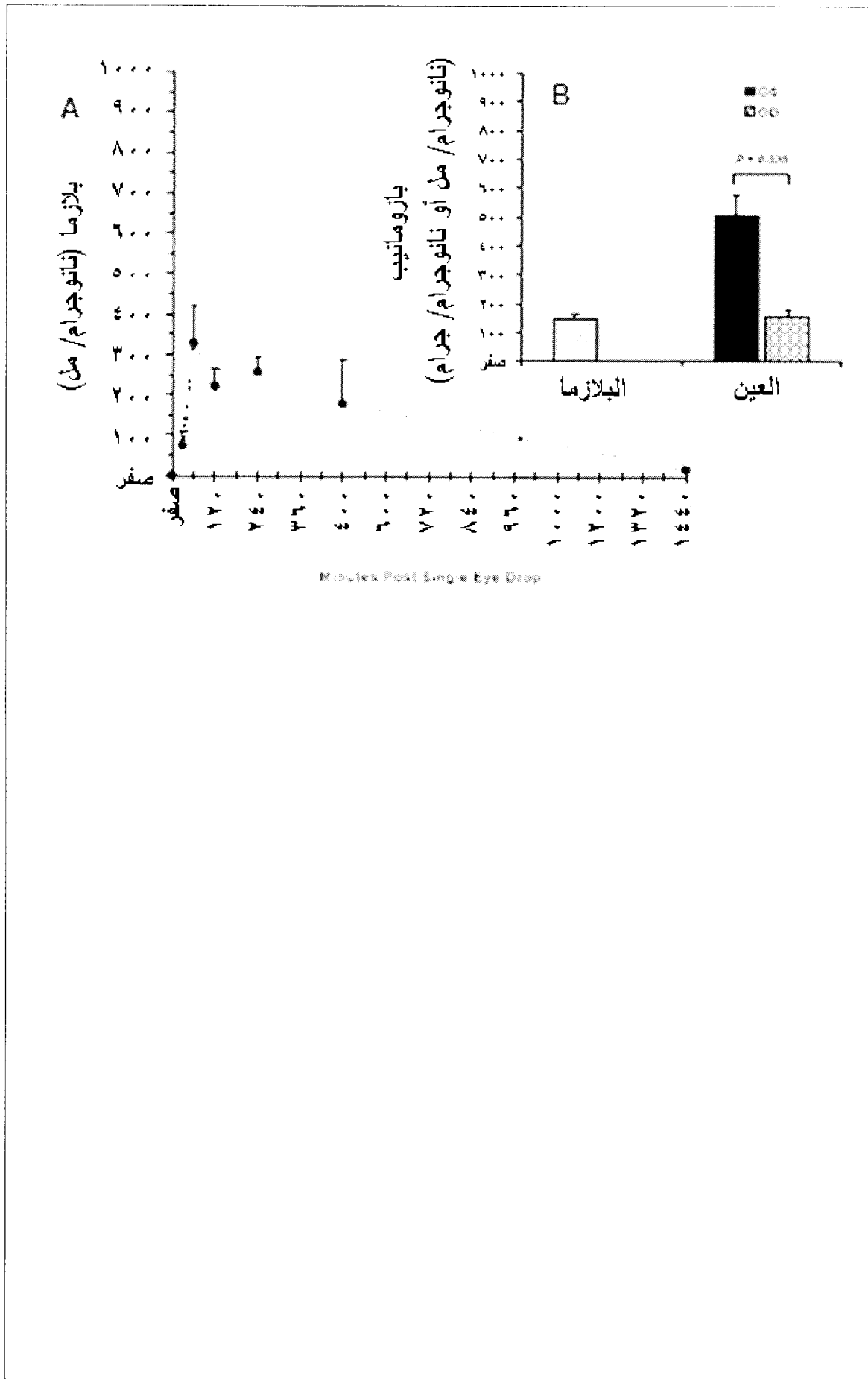
-27 الاستعمال وفقا للعنصر 26، حيث يكون الإنحلال البقعي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي رطب متعلق بالسن.

-28 الاستعمال وفقا للعنصر 26، حيث يكون الإنحلال البقعي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن عبارة عن انحلال بقعي جاف و يتميز المريض بانه معرض لخطر تزايد الإنحلال البقعي للاوعية المتجددة المتعلق بالسن .

5







Mibulex Post Single Eye Drop