

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34232 B1**
- (43) Date de publication : **02.05.2013**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/426; A61P 9/12;
A61K 31/40; A61K 31/405;
A61K 31/44; A61K 31/22;
A61K 31/366; A61K 31/47;
A61K 31/505**
-
- (21) N° Dépôt :
35369
- (22) Date de Dépôt :
12.11.2012
- (30) Données de Priorité :
10.05.2010 IT RM 2010 A 000231
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2011/057343 06.05.2011
- (71) Demandeur(s) :
**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1 AVENUE DE LA
GARE L-1611 LUXEMBOURG (LU)**
- (72) Inventeur(s) :
MELANI, Francesco ; GIULIANI, Sandro ; MAGGI, Carlo Alberto
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
-
- (54) Titre : **ASSOCIATION D'INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE ET DE STATINES
ET SON UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'association de principes actifs, c'est-à-dire d'un inhibiteur de la xanthine oxydase avec un ou plusieurs inhibiteurs de la HMG CoA réductase, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits principes actifs, destinée à être utilisée dans un traitement thérapeutique humain ou vétérinaire, et des procédés pour sa préparation.

ارتباط مشبطات زانثين أوكسيداز ومركبات ستاتين واستخدامهما

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة، أي مشبط إنزيم زانثين أوكسيداز مع واحد أو أكثر من مشبطات ريدكتاز، وتركيبات صيدلانية تشتمل على المواد الفعالة المذكورة، للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية، وطرق لتحضير تلك المواد.

ارتباط مثبطات زانثين أوكسيداز ومركبات ستاتين واستخدامهما

الوصف الكاملالمجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة، أي مثبط زانثين أوكسيداز مع واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA ، وتركيبات صيدلانية تشتمل على المواد الفعالة النشطة، للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية، وطرق لتحضير تلك المواد.

5 أثبتت التوليفات والتركيبات المذكورة فعاليتها على وجه التحديد في علاج فرط كوليسترول الدم، بمفرده أو المصحوب بفرط حمض اليوريك بالدم أو بالاضطرابات في السياق الإكلينيكي لمتلازمة أيض.

الخلفية التقنية:

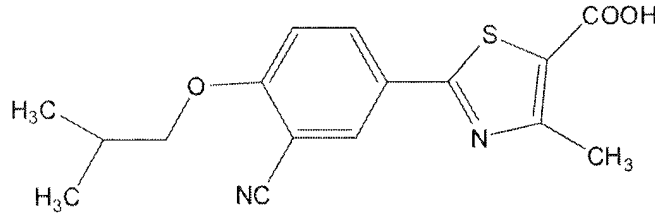
10 يعد النقرس من الأمراض المزمنة المسببة للعجز والتي تتسم بفرط حمض اليوريك بالدم وترسيب بلورات يورات الصوديوم الأحادية في العديد من الأنسجة، بصورة رئيسية على مستوى المفاصل والكلية. عادةً يكون النقرس المتسم بفرط حمض اليوريك في الدم مصحوباً بالعوامل الخطرة المتعلقة بالأوعية القلبية مثل فرط كوليسترول الدم المرتبط بارتفاع الضغط، والعناصر الأخرى التي تمثل جزءاً من متلازمة الأيض مثل السمنة وفرط السكر في الدم أثناء الصيام، ومستويات HDL المنخفضة والمستويات المرتفعة من الجليسيريدات الثلاثية. ومن ثم توجد حاجة دائماً لوجود وسائل جديدة للمعالجة للتحكم في العلاج المزمن للنقرس ومسببات المرض التي ترتبط دائماً 15 بها.

ويكون مثبط أوكسيداز زانثين المعروف جيداً في المجال عبارة عن ألوبورينول. وظهر مؤخراً مثبطات زانثين أوكسيداز أخرى في السوق، ومن بينها فيوكسوستات وثيق الصلة.

ويكون فيوكسوسينات أحد المثبطات الانتقائية من غير البيورين القوية لأوكسيداز زانثين والتي تظهر في الدراسات الإكلينيكية أنها تعمل على تقليل فرط حمض اليوريك في الدم بصورة فعالة مقارنة بألوبيورينول.

ويكون فيوكسوسينات عبارة عن مشتق ثيازول له الصيغة (I)، التي تنتمي لفئة مثبطات

5 أوكسيداز زانثين، ويتم وصفها بصورة أساسية في البراءة الأوروبية رقم 513379



(I)

في البراءة الأوروبية رقم 1020454 يتم أيضاً وصف الصور متعددة الشكل لفيوكسوسينات وعملية للحصول عليه.

10 بالإضافة إلى استخدامه كعامل مضاد لفرط حمض اليوريك في الدم وفي علاج النقرس، توجد إشارات أيضاً إلى الاستخدام الفعال لفيوكسوسينات في مسببات المرض الأخرى،

في الطلب الدولي رقم 2004060489 تم وصف استخدام مثبطات أوكسيداز زانثين لزيادة انقباض عضلة القلب في مرضى CHF (ضمور القلب المزمن).

في الطلب الدولي رقم 2007062028 يتم استخدام فيوكسوسينات لتقليل الفترة الزمنية ل QT في المرضى الذين يعانون الإصابة ب QT لفترة زمنية مطولة، وفي مسببات المرض المرتبطة بها.

15 في الطلب الدولي رقم 2008064015، يتم وصف استخدام أوكسيداز زانثين، والذي يتضمن فيوكسوسينات للحفاظ على وظيفة الكلى.

في الطلب الدولي رقم 2007019153 تم ذكر استخدام بعض مثبطات زانثين أوكسيداز، والتي تتضمن فيوكسوسينات، بشكل مفضل في علاج الارتفاع المسبق في ضغط الدم والذي

20 يتسم بالإصابة بالضغط الانقباضي الثانوي الذي يتراوح بين 120 و 139 مم زئبق؛ ويبدو في

هذه الوثيقة إعطاء مثبطات زانثين أوكسيداز في علاج حالات الزيادة في الضغط الملحوظة، رغم أن النتائج التي تم الحصول عليها لا تتساوى مع نتائج عوامل المضادة لارتفاع الضغط المعروفة بالفعل.

5 يتم علاج ارتفاع الكوليسترول في الدم بصورة فعالة باستخدام العديد من العقاقير التي تنتمي إلى الفئات العلاجية. ومن بين ذلك، تكون فئة مثبطات ريدكتاز HMG CoA ذات صلة وثيقة، عادةً يتم استخدام المركبات المعروفة باسم ستاتين، والمستخدم عادةً في الحالات الإكلينيكية ويتم تقديمها في المركبات التي يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من أتورفاستاتين، وسيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستاتين، وبيفاستاتين، وبرافاستاتين، وروسفاستاتين، وسيمفاستاتين.

10 وتكون مركبات ستاتين عبارة عن عقاقير تثبط تخليق الكوليسترول داخلي المنشأ بواسطة التأثير على إنزيم 3- هيدروكسي-3- ميثيل- جلوتاريل- CoA ريدكتاز، وإنزيم تحويل جزئي 3- هيدروكسي-3- ميثيل- جلوتاريل- كواينزيم A إلى حمض ميغالونيك، ومادة منتجة للكوليسترول.

15 وتكون التأثيرات متعددة النمط الظاهري الموجبة لمركبات ستاتين في متلازمة الأيض معروفة جيداً في المجال.

ويتم وصف أتورفاستاتين في البراءة الأوروبية رقم 247633، ثم في البراءة الأمريكية رقم 409281، والبراءة الأوروبية رقم 1061073 وبعض من الأملاح المحددة لأتورفاستاتين، ومن بينها أملاح الكالسيوم ونصف الكالسيوم.

تصف Lee, S. J. et al in Current Rheumatology Reports (2006), 8(3), 224-230 تأثيرات

20 محفز بيلة حمض اليوريك التي تظهر بواسطة أتورفاستاتين.

الكشف عن الاختراع:

يعتمد الاختراع الحالي على اكتشاف المخترعون المتعلق بارتباط مثبط زانثين أوكسيداز، على وجه التحديد فيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صورة متعددة الشكل منها، بالاشتراك مع واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي لفئة مركبات ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها التي تظهر تأثيرات علاجية تآزرية في علاج فرط الكوليسترول في الدم. في واقع الأمر، تشير بيانات التجربة المذكورة في الاختراع الحالي إلى التأثير العلاجي الناتج عن ارتباط اثنين من المكونات الفعالة الذي يزيد عن مجموعة التأثيرات العلاجية الناتجة عن نفس الجرعات لكل مادة فعالة يتم إعطائه بمفرده.

يتمثل الهدف الأول للاختراع الحالي في ارتباط المواد الفعالة:

(أ) مثبط زانثين أوكسيداز، فيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانية منها

للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

يتمثل هدف ثان للاختراع الحالي في تركيبة صيدلانية تشتمل على مكون فعال، وخليط من:

(أ) مثبط زانثين أوكسيداز فيبوكسوستات أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها

واحد أو أكثر من السواغات و/ أو المواد الحاملة، و/ أو المواد المخففة المقبولة صيدلانياً، للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير طريقة لتحضير تركيبة وفقاً للاختراع الحالي، حيث يشتمل الخليط الفعال على:

(أ) مشبط زانثين أوكسيداز، فيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

5 (ب) واحد أو أكثر من مشبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو يتم تشكيل الأملاح مقبولة صيدلانياً منها في صورة وحدة جرعة مع واحدة أو أكثر من السواغات المقبولة صيدلانياً.

فيما يتعلق بالجمال السابق يتعلق الاختراع بسمات الفاعلية المتزايدة في علاج فرط الكوليسترول في الدم مقارنةً باستخدام ستاتين بمفرده أو مشبط زانثين أوكسيداز بمفرده. علاوة على ذلك، 10 تتمثل ميزة أخرى في احتمالية الحصول على تأثيرات هامة في علاج زيادة الكوليسترول في الدم باستخدام كميات منخفضة من ستاتين بالنسبة لاستخدام علاج أحادي.

الوصف التفصيلي للاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة:

(أ) مشبط زانثين أوكسيداز، فيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و 15

(ب) واحد أو أكثر من مشبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها

للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

يعني تعبير "ارتباط" في الوصف الحالي ارتباط المواد الفعالة، في صورة خليط فيزيائي تم تشكيله بواسطة المواد الفعالة في صورة وحدة جرعة مفردة، وفي صورة وحدات جرعة منفصلة فيزيائياً 20 لكل من المواد الفعالة، والتي يكون الهدف منها الإعطاء المتزامن. في الحالتين، يضمن الارتباط

تأزر التأثيرات العلاجية التي تم الحصول عليها من المواد الفعالة الفردية بالنسبة للتأثير الذي يتم الحصول عليه في العلاج المفرد.

وفقاً للاختراع الحالي، يُفضل أن يكون مثبط زانثين أوكسيداز من غير السيورين للتوليفة المذكورة عبارة عن فيبوكسوستات، ومشتق ثيازول والذي يكون له الصيغة (I)، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها. تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً من مثبطات زانثين أوكسيداز، على وجه التحديد فيبوكسوستات، على غير سبيل الحصر كاتيونات الفلزات القلوية وفلزات ترابية قلووية مثل أملاح الليثيوم، والصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم، والمغنسيوم، والألمونيوم، أو المشتقات غير السامة مع الأمونيوم الرباعي وكاتيونات الأمين مثل الأمونيوم، وتترا ميثيل أمونيوم، وتترا إيثيل أمونيوم، وميثيل أمونيوم، وداي ميثيل أمونيوم، وتراي ميثيل أموتيوم أو مثل من إضافة الأمينات العضوية مقل إيثيلين داي أمين، وإيثانول أمين، وداي إيثانول أمين، وبرازين، وتروميث أمين، وليسين، وأرجينين وما شابه ذلك.

تتضمن الصور متعدد الشكل لفيبوكسوستات، على سبيل الحصر، الصور التي تم ذكرها في البراءة الأوروبية رقم 1020454.

يمكن الحصول على فيبوكسوستات، وأملاحه والصور متعددة الشكل منه، أو تحضيره وفقاً للطرق المذكورة في المجال المعروف مثل البراءة الأوروبية رقم 513379.

تتضمن الصور متعددة الشكل لفيبوكسوستات، على غير سبيل الحصر، الصور المذكورة في البراءة الأوروبية رقم 1020454.

وفقاً للاختراع الحالي تنتمي مثبطات ريدكتاز HMG CoA وفقاً للوصف الحالي إلى فئة ستاتين. وفقاً لوصف نموذج الاختراع الحالي يتم اختيار واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA من المجموعة التي تتكون من أتورفاستاتين، وسيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستين، وبيفاستاتين، ويرفاستاتين، وروسوفاستاتين، وسيمفاستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها.

للوصول إلى أهداف الاختراع الحالي، يمكن أن تكون مثبطات ريدكتاز HMG CoA gli في صورة جزيئات كيرالية أو غير كيرالية. في حالة الجزيئات الكيرالية يمكن استخدام المتشاكل المفرد، أو خليط من المتشاكلات أو مزدوجات التجاسم أو الخلائط الراسمية. وفقاً للاختراع الحالي، تكون المتجاسمات المحددة، بالإضافة إلى الصورة متعددة الشكل، والتي تظهر فاعلية بيولوجية مرتفعة مفضلة.

5

تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً لمركبات ستاتين التي يكون لها وظيفة الحمض في الجزيء كاتيونات لفلزات قلوية وفلزات ترابية قلوية، مثل أملاح الليثيوم والصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم، والمغنسيوم، والألمونيوم، أو مشتقات غير سامة مع الأمونيوم الرباعي، وكاتيونات الأمينات مثل الأمونيوم، وتترا ميثيل أمونيوم، وتترا إيثيل أمونيوم، وميثيل أمونيوم، وداي ميثيل أمونيوم، وتتراي إيثيل أمونيوم، أو مشتق من إضافة الأمينات العضوية، مثل إيثيلين داي أمين، وإيثانول أمين، وداي إيثانول أمين، وبرازين، وتروميث أمين، وليسين، وأرجينين، وما شابه ذلك، في حالة أتورفاستاتين، وتكون أملاح الكالسيوم مفضلة على وجه التحديد.

10

في نموذج مفضل يكون الملح المقبول صيدلانياً عبارة عن أتورفاستاتين كالسيوم. وفقاً للاختراع الحالي يرتبط مثبط زانثين أوكسيداز، وفيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل مع واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها بنسبة وزن فيبوكسوستات/مثبطات ريدكتاز HMG CoA تتراوح بين 0.1 و 200، أو بين 0.6 و 10.

15

يتم التعبير عن الكميات التالية بالجرامات لكل جرعة مفردة، ويمكن أن ترتبط بفيبوكسوستات بكمية تتراوح بين 10-200 مجم أو بشكل مفضل بين 25-100 مجم، في توليفة مع كمية من مثبطات ريدكتاز HMG CoA تتراوح بين 1-100 مجم، أي بين 10-40 مجم.

20

عندما ينتج عن الارتباط الحصول على خليط فيزيائي من اثنين من المركبات، مثل المواد الفعالة، والتي يكون لها أحد وظائف الحمض ويكون للآخر وظيفة قاعدية، يكون من المحتمل أيضاً تكوين ملح داخلي بين الاثنين، بالتناسب مع الكميات المناظرة الموجودة في الخليط.

(ت) يتعلق نموذج آخر للاختراع الحالي بتراكيب الصيدلانية تشتمل على المادة الفعالة، وخليط من:

5

(أ) مثبط زانثين أو أكسيداز فيوكسوستات أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها

واحد أو أكثر من السواغات و/ أو المواد الحاملة، و/ أو المواد المخففة المقبولة صيدلانياً، للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

10

يمكن اختيار مثبط ريدكتاز HMG CoA أو مثبطات ريدكتاز HMG CoA المراد استخدامها وفقاً للتركيب المذكورة سابقاً من المجموعة التي تتكون من أتورفاستاتين، وسيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستين، وبيفاستاتين، وبرافاستاتين، وروسوفاستاتين، وسيمافاستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها.

15

يمكن تشكيل التركيبات الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي في صورة متعددة على أساس طريقة الإعطاء التي تم اختيارها. وفقاً لنموذج محدد للاختراع، تكون التركيبة الصيدلانية مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة صور صلبة ويمكن أن تتضمن صيغ مثل كبسولات، وأقراص، ومستحلبات، ومساحيق، وحبيبات. في الصور الصلبة المذكورة، يمكن مزج اثنين من المواد

الفعالة، ومثبط زانثين ريدكتاز وعامل مضاد لفرط كوليسترول الدم (مثبط ريدكتاز HMG CoA) مع واحد أو أكثر من السواغات الحاملة المقبولة صيدلانياً. ويمكن اختيار تلك السواغات من

20

تلك المعروفة جيداً في المجال وتتضمن، على غير سبيل الحصر: (أ) مواد حاملة، مثل سترات الصوديوم، وفوسفات الكالسيوم، و(ب) مواد مائعة، مثل النشا، واللاكتوز، وسيلولوز بلوري دقيق، وسكروزن وجلوكوز، ومانيتول، وسيليكات غراونية، و(ج) عوامل ترطيب، مثل الجليسرول، و(د) عوامل تفتت، مثل ألجينات، وكربونات كالسيوم، ونشا، ومشتقات النشا، وسيلولوز، وبولي فينيل بيروليدون، وسيليكات، وكربونات صوديوم، و(هـ) وعوامل ربط مثل كربوكسي ميثيل سيلولوز، وألجينات، وبولي فينيل بيروليدون، وسكروز، ومشتقات بوليمرية للسيلولوز، ومشتقات النشا، و(و) وعوامل إعاقه، مثل البرافين، وبوليمرات السيليز، وإسترات الأحماض الدهنية، و(ز) عوامل تعجيل الامتصاص، مثل مركبات الأمونيوم الرباعية، و(ح) عوامل الترطيب والمواد الخافضة للتوتر السطحي، مثل كحول السيتيل ومونو ستيرات جليسرول، و(ط) مواد امتزاز مثل أنواعا طمي البنتونيت وكاولين، و(ي) مزلاقات، مثل التلك، وستيرات الكالسيوم، وستيرات الماغنسيوم، وبولي إيثيلين جليكول، وكبريتات لوريل الصوديوم، وصوديوم ستايريل فيومرات، و(ك) ومزلاقات، مثل التلك، وسيليكات غراونية.

في الحالة التي تشكل فيه التركيبات مادة مائعة في الكبسولات الجيلاتينية، تتضمن السواغات، على غير سبيل الحصر مركبات من نوع اللاكتوز، وبولي إيثيلين جليكول مرتفع الوزن الجزيئي، وما شابه ذلك.

يمكن تغليف صور الجرعة الصلبة بتغليفات معوية، أو معدية، أو تغليفات أخرى معروفة في المجال. ويمكن أن تتضمن عوامل مزوجة ويمكن أن تكون من نوع يسمح بإطلاق المادة الفعالة فقط أو بشكل مفضل في جزء محدد من المعدة، وبشكل اختياري بطريقة متأخرة. تتضمن المواد التي تسمح بالاستخدام المتأخر، على غير سبيل الحصر، بوليمرات وأنواع من الشمع.

تتمثل الصور السائلة المناسبة للإعطاء عن طريق الفم في المستحلبات، والمحاليل، التي تم تحضيرها أو المعلقات سهلة التحضير، والشراب، والأكاسير. تتضمن السواغات المناسبة للمستحلبات

وفقاً للاختراع الحالي في الصور السائلة للاستخدام عن طريق الفم، على غير سبيل الحصر، المخففات المستخدمة في المجال، مثل الماء أو المذيبات الأخرى، وعوامل الإذابة والاستحلاب التي يتم اختيارها من كحول الإيثيل، والكحولات المتعددة، وبروبيلين جليكول، وجليسول، وبولي إيثيلين جليكول، وإسترات سوربيتان. ويمكن أن تتضمن تلك الصيغ أيضاً مواد التحلية، والمواد العطرية التي يتم اختيارها من المواد المعروفة جيداً في المجال.

5

يمكن أن تشمل التركيبات المناسبة لتشكيل حقن مقبولة صيدلانياً على محاليل مائية معقمة، ومشتتات معقمة، ومعلقات، ومسحبات، أو مساحيق لإعادة التشكيل في المحاليل أو المشتتات القابلة للحقن، وتتضمن أمثلة السواغات، على غير سبيل الحصر المواد الحاملة المائية وغير المائية والمذيبات، والسواغات التي يتم اختيارها من: ماء، وإيثانول، وزيتوت متعددة (بروبيلين، وبولي إيثيلين جليكول، وجليسول، وما شابه ذلك)، وكحولات متعددة، وأيزو بروبييل كحول، وإيثيل أسيتات، وكحول بنزيل، وبنزوات بنزيل، وبروبيلين جليكول، و1، 3- بيوتيلين جليكول، وداي ميثيل فورماميد، وزيتوت نباتية (على وجه التحديد زيت الزيتون، والقطن، والبقول السوداني، والذرة، والقمح، والزيتون، والخروع، والسمن)، والإسترات العضوية مثل أوليات الإيثيل وما شابه ذلك.

10

يمكن أن تتضمن تلك التركيبات مواد حافظة من نوع مضاد للبكتيريا ومضاد للفطريات، والتي يتم اختيارها، على غير سبيل الحصر، من بارابين، وكلوربيوتانول، وفينول، وحمض سوربيك وما شابه ذلك. ويمكن أن يتضمن عامل متساوي التوتر، مثل السكر، وكلوريد الصوديوم، أو ما شابه ذلك. علاوة على ذلك، يمكن الحصول على صور صيدلانية متأخرة الامتصاص مع عوامل، مثل الألومنيوم والجيلاتين.

15

يمكن أن تتضمن المعلقات، بالإضافة إلى المواد الفعالة (مشتتات زانثين أوكسيداز ومثبطات ريدكتاز HMG CoA) عوامل تعليق مثل، كحولات الستياريك المتساوية المعالجة بمجموعة

20

إيثوكسيلات، بولي إيثيلين سوريبتول، وإسترات سوربيتان، وسيلولوز دقيق البلورات، وهيدروكسيد المونيوم، وبتونيت، وألجينات، ومشتقات سيلولوز بوجه عام وما شابه ذلك.

يمكن الحفاظ على المائعية الصحيحة باستخدام مادة التغليف مثل ليسيثين، مع الحفاظ على أحجام الجسيم الصحيحة في مشتقات أو مع استخدام المواد الحافظة للتوتر السطحي.

5 كما يمكن تحضير الصيغ بطيئة الإطلاق، باستخدام التقنيات والطرق المعروفة جيداً في المجال.

وتكون التوليفات والتركيبات وفقاً للاختراع نافعة للغاية في علاج، أو الوقاية، بالإضافة إلى علاجن فرط الكوليسترول في الدم، في البشر والكائنات الحية.

يمكن أن يكون فرط الكوليسترول في الدم مرتبط أو غير مرتبط بمسببات المرض الأخرى أو المتلازمات أو الأعراض. على وجه التحديد تكون التوليفة المذكورة في هذه الوثيقة نافعة على

10 وجه التحديد في علاج فرط كوليسترول الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم.

يعني تعبير "متلازمة الأيض" الحالة الإكلينيكية المرتبطة بأعراض مثل السمنة.

بالتالي يمكن استخدام التوليفة المذكورة في هذه الوثيقة في علاج فرط الكوليسترول في الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم أو بالاضطرابات الأخرى في

15 سياق متلازمة الأيض.

يمكن أن تختلف الجرعة على أساس عمر المريض والحالة العامة، وطبيعة وخطورة المرض أو الاضطراب وطريقة ونوع الإعطاء. ويجب تحديد الجرعة مع الأخذ في الاعتبار الحالة المراد

علاجها (أي فرط الكوليسترول بمفرده أو بالاشتراك مع فرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم)، وشدة الحالة المراد علاجها، والعمر، والوزن والحالة الفيزيائية العامة لمريض ما،

20 بالإضافة إلى العقاقير الأخرى التي يتناولها المريض، كما هو معروف جيداً في المجال. علاوة على

ذلك، يتضح أنه يمكن تقليل أو زيادة الكمية الفعالة المذكور، المطلوبة، وفقاً لاستجابات المريض الذي يتم علاجه و/ أو وفقاً لتقييم الطبيب الذي يصف مركبات الاختراع الحالي.

بصورة نمطية، يمكن أن تتضمن تركيبات الخاصة بالإعطاء عن طريق الفم على كمية من مثبت زانثين أوكسيداز، على وجه التحديد فيبوكسوستات، بما يتراوح بين 100 و 200 مجم لكل جرعة مفردة، وبشكل مفضل، بين 25 و 100 مجم، وكمية من ستاتين، وبشكل مفضل أتورفاستاتين، وبشكل مفضل غالباً ملح الكالسيوم لأتورفاستاتين، بما يتراوح بين 1 و 100 مجم لكل جرعة مفردة، وبشكل مفضل 10 و 40 مجم.

5

يعني تعبير "وحدة جرعة" كمية من المادة الفعالة للإعطاء لمرة واحدة.

يمكن تحضير الخلائط والتركيبات الصيدلانية للاختراع وفقاً للتقنيات المعروفة في المجال، باستخدام التوليفات التي تم تحضيرها سابقاً للمواد الفعالة ومزج المركبات الفردية مباشرة أثناء تحضير التركيبة.

على وجه التحديد، يمكن الحصول على توليفة من المواد الفعالة بواسطة خطوة مزج مثبت زانثين أوكسيداز، وفيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، مع واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي لفئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها بنسبة وزن تتراوح بين 0.1 و 200، أو بين 0.6 و 10.

10

فيما يتعلق بتحضير التركيبات الصيدلانية المذكورة في هذه الوثيقة يتم تشكيل خليط من المواد الفعالة في صورة وحدات جرعة مناسبة مع واحد أو أكثر من السواغات ومواد الإضافة المقبولة صيدلانياً.

15

اختبار

يتم توضيح الاختبار الذي يشير إلى فاعلية التوليفة وفقاً للاختراع.

1- قياس الفاعلية البيولوجية

يتم تقييم نقص الكوليسترول في الدم لأتورفاستين، بمفرده أو بالاشتراك مع أتورفاستاتين، بمفرده أو بالاشتراك مع فيبوكسوستات في فئران من نوع Wistar يبلغ وزنها 125-150 جم (Harlan

20

(Laboratories, Udine, Italy) الخاضعة لنظام غني بالكوليسترول (2%) لمدة 6 أسابيع. وبعد أسبوعين، مع زيادة قيم كوليسترول الدم، تبدأ المعالجة عبر الفم باستخدام مركب فيبوكسوستات و/ أو أتورفاستاتين، ويتم إجراء المعالجة في 4 أسابيع الأخرى. يتم قياس مستويات البلازما لإجمالي الكوليسترول باستخدام طريقة إنزيمية لقياس الحرارة.

5 يتم إعطاء فيبوكسوستات و/ أو أتورفاستاتين عبر الفم بالتزقيم، مرة في اليوم لمدة 4 أسابيع، بجرعات 1-2.5-5 مجم/ كجم لفيبوكسوستات و2.5-5-10 مجم/ كجم لأتورفاستاتين، مثل ملح الكالسيوم أتورفاستاتين. يتم تحديد مستويات البلازما لإجمالي الكوليسترول مرة في الأسبوع. يتم تجميع عينات الدم من وريد الذيل. في الفتران التي يتم تغذيتها بالنظام الغني بالكوليسترول، وجد أن نسبة الكوليسترول في الدم تضاعفت بالنسبة لعينات المقارنة، حيث بلغت نسبة الزيادة 120% (n=5).

لا يعمل فيبوكسوستات على تعديل مستويات الكوليسترول بصورة كبيرة في 4 أسابيع من الملاحظة، ولا يكون ذلك بالضرورة عند الجرعات المرتفعة منها (5 مجم/ كجم في اليوم، لكل أونس)، بينما يظهر أتورفاستاتين تقليل في الجرعة إلى حد كبير عند الجرعات التي تبلغ 5 و10 مجم/ كجم، عند أسبوعين، حيث تبلغ نسبة أقصى تقليل 80% عند الجرعة المرتفعة. ويتم 15 تقليل الجرعات المنخفضة لأتورفاستاتين (2.5 مجم/ كجم، مثل ملح الكالسيوم، لكل أونس في اليوم) بنسبة 25% من إجمالي مستوئات الكوليسترول في الدم بدءاً من الأسبوع الثاني من الاختبار.

يؤدي الإعطاء المشترك لفيبوكسوستات وأتورفاستاتين إلى الحصول على أقصى نتائج في تقليل المستويات المرتفعة في كوليسترول الدم عند الجرعات اليومية التي تبلغ 5 مجم/ كجم لكل أونس 20 من فيبوكسوستات و2.5 مجم/ كجم لكل أونس من أتورفاستاتين لأملاح الكالسيوم، مما يشير إلى التأثير التآزري المثير للدهشة واقترح أن المركبين يكون لهما تفاعل مفضل وغير متوقع مما

يؤدي إلى الحصول على تأثير فعال في فرط الكوليسترول بالدم وتقليل الجرعات أتورفاستاتين. ويتم تسجيل تلك النتائج في الجدول التالي. وتشير تلك النتائج إلى السمات المحتملة التي يمكن الحصول عليها بالاشتراك مع فيوكسوستات وأتورفاستاتين عند علاج فرط الكوليسترول في الدم.

المادة الفعالة	انخفاض مستويات الكوليسترول في البلازما في فأر يخضع للعلاج
فيوكسوستات 1 مجم / كجم	لا يوجد انخفاض
فيوكسوستات 2.5 مجم / كجم	لا يوجد انخفاض
فيوكسوستات 5 مجم / كجم	لا يوجد انخفاض
أتورفاستاتين 2.5 مجم / كجم	25%
أتورفاستاتين 5 مجم / كجم	80%
أتورفاستاتين 10 مجم / كجم	80%
أتورفاستاتين 2.5 مجم / كجم + فيوكسوستات 5 مجم / كجم	80%

مثال 1

5

أقراص إعطاء عن طريق الفم، تتضمن

فيوكسوستات 120 مجم

كالسيوم أتورفاستاتين 40 مجم

نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة) 70 مجم

(مفتتة)

سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا 32.656 مجم

(مادة مالئة)

صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة) 10 مجم

ستيارات ماغنسيوم (مزلق) 0.8 مجم

مثال 2

أقراص لإعطاء عن طريق الفم، تتضمن

80 مجم فيبوكسوستات

20 مجم كالسيوم أتورفاستاتين

35 مجم نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة

مفتتة)

سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا 72.256 مجم

(مادة مالئة)

5 مجم صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة)

0.4 مجم ستيرات ماغنسيوم (مرلق)

مثال 3

أقراص لإعطاء عن طريق الفم، تتضمن

40 حجم	فيبوكسوستات
10 حجم	كالسيوم أتورفاستاتين
35 حجم	نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة مفتتة)
85.312 حجم	سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا (مادة مالئة)
5 حجم	صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة)
0.4 حجم	ستيارات ماغنسيوم (مزلق)

يكون الهدف من نتائج التجارب والنماذج المحددة السابقة للاختبار توضيح الاختراع، دون

تقييد نماذجه على ما يلي.

عناصر الحماية

- 1- توليفة المواد الفعالة: 1
- 2 (أ) (أ) مشبط زانثين أوكسيداز، فيبوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و 3
- 4 (ب) (ب) واحد أو أكثر من مشبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو 5 أملاح مقبولة صيدلانية منها
- 6 للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.
- 2- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون المواد الفعالة المذكورة (أ) مرتبطة مع المواد الفعالة (ب) بنسبة وزن تتراوح بين 0.1 و 200. 2
- 3- التوليفة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث تتراوح نسبة الوزن بين 0.6 و 10. 1
- 4- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، حيث يتم اختيار مشبط ريدكتاز HMG CoA المذكور من المجموعة التي تتكون من أتورفاستاتين، وسيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستين، وبيفاستاتين، وبرافاستاتين، وروسوفاستاتين، وسيمافاستاتين أو أملاح صيدلانية مقبولة منها. 4
- 5- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4، حيث يكون مشبط ريدكتاز HMG CoA المذكور عبارة عن كالسيوم أتورفاستاتين. 2
- 6- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، للاستخدام في علاج فرط كوليسترول الدم. 2

- 7- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، للاستخدام في علاج فرط الكوليسترول في الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم. 1 2
- 8- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، للاستخدام في علاج فرط الكوليسترول في الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم في سياق متلازمة الأيض. 1 2 3
- 9- توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، للاستخدام في علاج فرط الكوليسترول في الدم والمرتبطة بمتلازمة الأيض. 1 2
- 10- تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية وتشتمل على مادة فعالة وخليط من: 1 2
- (أ) مثبت زانثين أو أكسيداز فييوكسوستات أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و 3 4
- (ب) واحد أو أكثر من مثبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها 5 6
- وواحد أو أكثر من السواغات و/ أو مواد الإضافة و/ أو المواد المخففة المقبولة صيدلانياً منها 7 8
- 11- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث يتم اختيار مثبت ريدكتاز HMG CoA المذكور من المجموعة التي تتكون من أتورفاستاتين، وسيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستين، وبيفاستاتين، وبرافاستاتين، وروسوفاستاتين، وسيمافاستاتين أو أملاح صيدلانية مقبولة منها. 1 2 3 4

12- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 أو 11 ، حيث يكون مشبط
2 ريدكتناز HMG CoA المذكور عبارة عن كالسيوم أتورفاستاتين.

13- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 12 ، للاستخدام في علاج
2 فرط كوليسترول الدم.

14- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 13 ، للاستخدام في علاج
2 فرط الكوليسترول في الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم.
3

15- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 14 ، للاستخدام في علاج
2 فرط الكوليسترول في الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو فرط السكر في الدم
3 في سياق متلازمة الأيض.

16- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 15 ، للاستخدام في علاج
2 فرط الكوليسترول في الدم والمرتبطة بمتلازمة الأيض.

17- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 16 ، حيث يوجد مشبط زانثين
2 أوكسيداز المذكور، فيبوكسوستات، بكمية تتراوح بين 10-200 مجم لكل وحدة جرعة.
3

18- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 17 ، حيث يوجد مشبط زانثين
2 أوكسيداز المذكور، فيبوكسوستات، بكمية تتراوح بين 25-100 مجم لكل وحدة جرعة.
3

- 19- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 18، حيث يوجد مشبط زانثين
 2 أوكسيداز المذكور، فيوكسوستات، بكمية تتراوح بين 1-100 مجم لكل وحدة جرعة.
 3
- 20- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 10 إلى 18، حيث يوجد مشبط زانثين
 2 أوكسيداز المذكور، فيوكسوستات، بكمية تتراوح بين 10-40 مجم لكل وحدة جرعة.
 3
- 21- طريقة تحضير التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 10 إلى 20، حيث يشمل
 2 الخليط الفعال على:
 3 (أ) مشبط زانثين أوكسيداز، فيوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور
 4 متعددة الشكل منها، و
 5 (ب) واحد أو أكثر من مشبطات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي إلى فئة ستاتين أو يتم
 6 تشكيل أملاح مقبولة صيدلانياً منها في صورة وحدات جرعة مناسبة مع واحد أو أكثر من
 7 السواغات أو مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً.