

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 34297 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/426; A61P 9/12;  
A61K 31/41; A61K 31/4178;  
A61K 31/4184**
- (43) Date de publication : **01.06.2013**
- 
- (21) N° Dépôt : **35430**
- (22) Date de Dépôt : **05.12.2012**
- (30) Données de Priorité : **10.05.2010 IT RM 2010 A 000232**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/057438 09.05.2011**
- (71) Demandeur(s) : **MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg (LU)**
- (72) Inventeur(s) : **GIULIANI, Sandro ; MELANI, Francesco ; MAGGI, Carlo Alberto**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **ASSOCIATION D'INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE ET D'ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II ET SON UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention a pour objet une association de principes actifs, c'est-à-dire d'un inhibiteur de la xanthine oxydase avec un ou plusieurs antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits principes actifs, destinée à être utilisée dans un traitement thérapeutique chez des humains ou des animaux, et des procédés pour sa préparation.

ارتباط مثبطات زانثين أوكسيداز ومضادات مستقبل أنجيوتنسين II واستخدامهما

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة، أي مثبط إنزيم زانثين أوكسيداز مع واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II، وتركيبات صيدلانية تشتمل على المواد الفعالة المذكورة، للاستخدام في علاج البشر والكائنات الحية، وطرق لتحضير تلك المواد.

ارتباط مثبطات زانثين أوكسيداز ومضادات مستقبل أنجيوتنسين II واستخدامهما

### الوصف الكامل

#### المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة، أي مثبط زانثين أوكسيداز مع واحد أو أكثر مضادات مستقبل أنجيوتنسين II، وتركيبات صيدلانية تشتمل على المواد الفعالة النشطة، للاستخدام في علاج البشر والكائنات الحية، وطرق لتحضير تلك المواد.

5 أثبتت التوليفات والتركيبات المذكورة فعاليتها على وجه التحديد في علاج ارتفاع ضغط 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 والكلى. عادةً يكون النقرس المتسم بفرط حمض اليوريك في الدم مصحوباً بالعوامل الخطرة المتعلقة بالأوعية القلبية مثل ارتفاع ضغط الدم، والعناصر الأخرى التي تمثل جزءاً من متلازمة الأيض مثل السمنة و فرط السكر في الدم أثناء الصيام، ومستويات HDL المنخفضة والمستويات المرتفعة من الجليسريدات الثلاثية. ومن ثم توجد حاجة دائماً لوجود وسائل جديدة للمعالجة للتحكم في

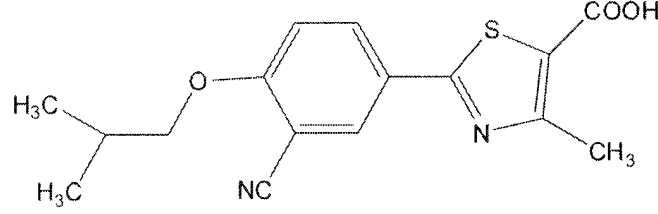
15 العلاج المزمّن للنقرس ومسببات المرض التي ترتبط دائماً بها.

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

ويكون فيوكسوستات 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

20 مقارنة بألوبيورينول.

ويكون فيوكسوستات عبارة عن مشتق ثيازول له الصيغة (I)، التي تنتمي لفئة مثبطات أوكسيداز زانثين، ويتم وصفها بصورة أساسية في البراءة الأوروبية رقم 513379



(I)

5 في البراءة الأوروبية رقم 1020454 يتم أيضاً وصف الصور متعددة الشكل لفيوكسوستات وعملية للحصول عليه. بالإضافة إلى استخدامه كعامل مضاد لفرط حمض اليوريك في الدم وفي علاج النقرس، توجد إشارات أيضاً إلى الاستخدام الفعال لفيوكسوستات في مسببات المرض الأخرى.

10 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 فيوكسوستات لتقليل الفترة الزمنية ل QT في المرضى الذين يعانون الإصابة ب QT لفترة زمنية مطولة، وفي مسببات المرض المرتبطة بها. في الطلب الدولي رقم 2008064015، يتم وصف استخدام أوكسيداز زانثين، والذي يتضمن فيوكسوستات للحفاظ على وظيفة الكلوي.

15 في الطلب الدولي رقم 2007019153 تم ذكر استخدام بعض مثبطات زانثين أوكسيداز، والتي تتضمن فيوكسوستات، بشكل مفضل في علاج الارتفاع المسبق في ضغط الدم والذي يتسم بالإصابة بالضغط الانقباضي الثانوي الذي يتراوح بين 120 و 139 مم زئبق؛ وضغط انبساطي يتراوح بين 80 و 89 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.

20

في الطلب الدولي رقم 2007019153، بالإضافة إلى الاستخدام المذكور سابقاً، يتم ذكر احتمالية إعطاء مريض يعاني من ارتفاع الضغط كمية من مركب مضاد لارتفاع ضغط الدم واحد على الأقل مع مثبط زانثين أكسيداز واحد على الأقل، ولم يتم ذكر أي مثال عن التوليفات مع مثبطات زانثين أكسيداز، ولم يتم الإشارة إلى طريقة الاختيار. من بين العديد من الأنواع المضادة لارتفاع الضغط أو الفئات الكبيرة من المركبات التي تظهر نشاط مضاد لارتفاع ضغط الدم، تم اكتشاف أن تلك الفئة أو تلك المركبات تكون نافعة في التركيبات الصيدلانية المناسبة لعلاج ارتفاع ضغط الدم بالاشتراك مع العوامل المضادة لارتفاع ضغط الدم ومثبط زانثين أكسيداز.

وفي المرجع (Feig DL et al on JAMA 2008; 300: 924) يتم وصف أن ألوبورينول في العلاج الأحادي يظهر تأثير مضاد لارتفاع ضغط الدم في 30 مريض مضاب بارتفاع ضغط الدم، وخاصة في المراهقين.

يتم علاج ارتفاع ضغط الدم بالشرابين بصورة فعالة باستخدام العديد من العقاقير التي تنتمي إلى فئات علاجية. ومن بين ذلك تعد فئة مضادات مستقبل أنجيوتنسين II ذات صلة ذات صلة وثيقة، عادةً يتم استخدام المركبات المعروفة باسم "سارتان"، والمستخدمة عادةً في الحالات الإكلينيكية ويتم تقديمها في المركبات التي يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من كانديسارتان، وإبروسارتان، وإرييسارتان، ولوسارتان، وأوليسارتان، وتيلميسارتان، وفالسارتان. وتتعمل مركبات سارتان على إعاقه مضادات مستقبل أنجيوتنسين II، وبتيد التحكم في نشاط الأوعية وإعادة امتصاص الصوديوم، أي بواسطة إعاقه تأثير ارتفاع ضغط الدم لأنجيوتنسين II.

في البراءة الأوروبية رقم 503785 يعد منتج أوليسارتان ميدوكسيل نافعاً في علاج ارتفاع ضغط الدم. وفي البراءة الأوروبية رقم 1336407، والبراءة الأوروبية رقم 1604664، يتم وصف الارتباط بين أوليسارتان ميدوكسيل وهيدروكلوروتيازيد أو أملوديين.

الكشف عن الاختراع:

يعتمد الاختراع الحالي على اكتشاف المخترعون المتعلق بارتباط مثبت زانثين أوكسيداز من غير البيورين، على وجه التحديد فيوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صورة متعددة الشكل منها، بالاشتراك مع واحد أو أكثر من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها التي تظهر تأثيرات علاجية تأزرية في علاج ارتفاع ضغط الدم. في واقع الأمر، 5 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:

10 (أ) مثبت زانثين أوكسيداز، فيوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانية منها

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

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

(ب) واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها

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

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

(أ) مشط زانثين أوكسيداز، فيوكسوسينات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II أو يتم تشكيل الأملاح مقبولة صيدلانياً منها في صورة وحدة جرعة مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة و/ أو المواد المخففة، و/ أو السواغات المقبولة صيدلانياً.

5

فيما يتعلق بالمجال السابق يتعلق الاختراع بسمات الفاعلية المتزايدة في علاج ارتفاع ضغط الدم مقارنةً باستخدام مضادات مستقبل أنجيوتنسين II بمفرده أو مشط زانثين أوكسيداز بمفرده. علاوة على ذلك، تتمثل ميزة أخرى في احتمالية الحصول على تأثيرات هامة في علاج ارتفاع ضغط الدم باستخدام كميات منخفضة من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II بالنسبة لاستخدام علاج أحادي.

10

### الوصف التفصيلي للاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بارتباط المواد الفعالة:

(أ) مشط زانثين أوكسيداز، فيوكسوسينات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

15

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 لكل من المواد الفعالة، والتي يكون الهدف منها الإعطاء المتزامن. في الحالتين، يضمن الارتباط تآزر التأثيرات العلاجية التي تم الحصول عليها من المواد الفعالة الفردية بالنسبة للتأثير الذي يتم الحصول عليه في العلاج المفرد.

20

- وفقاً للاختراع الحالي، يُفضل أن يكون مشبط زانثين أوكسيداز من غير البيورين 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 مشبطات زانثين أوكسيداز، على وجه التحديد فيبوكسوستات، على غير سبيل الحصر كاتيونات الفلزات القلوية وفلزات ترابية قلوية مثل أملاح الليثيوم، والصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم، 5 والمغنسيوم، والألمونيوم، أو المشتقات غير السامة مع الأمونيوم الرباعي وكاتيونات الأمين مثل الأمونيوم، وتترا ميشيل أمونيوم، وتترا إيثيل أمونيوم، وميثيل أمونيوم، وداي ميشيل أمونيوم، وتراي ميشيل أموتيوم أو مثل من إضافة الأمينات العضوية مقل إيثيلين داي أمين، وإيثانول أمين، وداي إيثانول أمين، وبرازين، وتروميث أمين، وليسين، وأرجينين وما شابه ذلك.
- 10 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.
- 15 وفقاً لوصف نموذج الاختراع الحالي يتم اختيار واحد أو أكثر من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II (أو مركبات سارتان) من المجموعة التي تتكون من أوليسارتان، وميدوكسيميل، وكانديسارتان، وإبروسارتان، وإريسارتان، ولوسارتان، وتيلميسارتان، وفالسارتان أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه.
- 20 للوصول إلى أهداف الاختراع الحالي، يمكن أن تكون مضاد مستقبل أنجيوتنسين II في صورة جزيئات كيرالية أو غير كيرالية أو صورة متعددة الشكل محددة. 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.



تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً لمضادات مستقبل أنجيوتنسين II (مركبات سارتان) التي يكون لها وظيفة الحمض في الجزئي، كاتيونات لفلزات قلوية وفلزات ترايبية 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، وبيرازين، وتروميث أمين، وليسين، وأرجينين، وما شابه ذلك.

في نموذج مفضل يكون مضاد مستقبل أنجيوتنسين II المذكور عبارة عن أوليسارتان وميدوكسيميل، أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

في توليفة الاختراع يكون مثبط زانثين أوكسيداز، فيوكسوستات، أو الملح المقبول صيدلانياً منه أو الصور متعددة الشكل منه مرتبط مع واحد أو أكثر من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها بنسبة وزن فيوكسوستات/ مضاد مستقبل أنجيوتنسين II تتراوح بين 0.1 و 200، أو بين 0.6 و 10.

يتم التعبير عن الكميات التالية بالجرامات لكل جرعة مفردة، ويمكن أن ترتبط بفيوكسوستات بكمية تتراوح بين 10-200 مجم أو بشكل مفضل بين 25-120 مجم، في توليفة مع كمية من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II تتراوح بين 1-100 مجم، أي بين 10-40 مجم.

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.

يتعلق نموذج آخر للاختراع الحالي بتركيبات الصيدلانية تشتمل على المادة الفعالة، وخليط من:

(أ) مثبط زانثين أوكسيداز فيوكسوستات أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة

الشكل منها، و

(ب) واحد أو أكثر من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها، وواحد أو أكثر من السواغات و/ أو المواد الحاملة، و/ أو المواد المخففة المقبولة صيدلانياً، للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية.

5 يمكن اختيار مضاد مستقبل أنجيوتنسين II أو مضاد مستقبل أنجيوتنسين II المراد استخدامها وفقاً للتركيبية المذكورة سابقاً من المجموعة التي تتكون كانديسارتان، وإبروسارتان، وإريسارتان، ولوسارتان، وأولميسارتان، وتيلميسارتان، وفالسارتان أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها.

10 يمكن تشكيل التركيبات الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي في صورة متعددة على أساس طريقة الإعطاء التي تم اختيارها. تكون التركيبية الصيدلانية مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة صور صلبة ويمكن أن تتضمن صيغ مثل كبسولات، وأقراص، ومستحلبات، ومساحيق، وحببيات. في الصور الصلبة المذكورة، يمكن مزج اثنين من المواد الفعالة، ومثبط زائنين ريدكتاز وعامل مضاد لارتفاع ضغط الدم مع واحد أو أكثر من السواغات الحاملة المقبولة صيدلانياً.

15 ويمكن اختيار تلك السواغات من تلك المعروفة جيداً في المجال وتتضمن، على غير سبيل الحصر: (أ) مواد حاملة، مثل سيترات الصوديوم، وفوسفات الكالسيوم، و(ب) مواد مائنة، 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 إعاقاة، 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 أنوعا طمي البنتونيت وكاولين، و(ي) مزلفات، مثل

التلك، وستيارات الكالسيوم، وستيارات الماغنسيوم، وبولي إيثيلين جليكول، وكبريتات لوريل الصوديوم، وصوديوم ستياريل فيومرات، و(ك) ومزلاقات، مثل التلك، وسيليكات غروانية. في الحالة التي تشكل فيه التركيبات مادة مألوفة في الكبسولات الجيلاتينية، تتضمن السواغات، على غير سبيل الحصر مركبات من نوع اللاكتوز، وبولي إيثيلين جليكول مرتفع الوزن الجزيئي، وما شابه ذلك. 5

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.

10 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، 15 والمواد العطرية التي يتم اختيارها من المواد المعروفة جيداً في المجال.

يمكن أن تشتمل 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 20 وغير المائية والمذيبات، والسواغات التي يتم اختيارها من: ماء، وإيثانول، وزيت متعدد (بروبيلين، وبولي إيثيلين جليكول، وجليسول، وما شابه ذلك)، وكحولات متعددة، وأيزو

بروبيل كحول، وإيثيل أسيتات، وكحول بنزيل، وبنزوات بنزيل، وبروبيلين جليكول، و 1. 3- بيوتيلين جليكول، وداي ميثيل فورماميد، وزيتون نباتية (على وجه التحديد زيت الزيتون، والقطن، والبقول السوداني، والذرة، والقمح، والزيتون، والخروع، والسوسم)، والإسترات العضوية مثل أوليات الإيثيل وما شابه ذلك.

5 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.

10 يمكن أن تتضمن المعلقات، بالإضافة إلى المواد الفعالة (مبثبات زانثين أوكسيداز وعوامل مضادة لارتفاع ضغط الدم) عوامل تعليق مثل، كحولات الستياريك المتساوية المعالجة بمجموعة إيثوكسيلات، بولي إيثيلين سوربيتول، وإسترات سوربيتان. ويمكن أن تتضمن تلك الصيغ مواد تحلية ومواد عطرية يتم اختيارها من تلك المعروفة جيداً في المجال وسيلولوز دقيق البلورات، وهيدروكسيد الألومنيوم، وبتونيت، وألجينات، ومشتقات سيلولوز بوجه عام وما شابه ذلك.

15 يمكن الحفاظ على المائعية الصحيحة باستخدام مادة التغليف مثل ليسيثين، مع الحفاظ على أحجام الجسيم الصحيحة في مشتتات أو مع استخدام المواد الخافضة للتوتر السطحي. كما يمكن تحضير الصيغ بطيئة الإطلاق، باستخدام التقنيات والطرق المعروفة جيداً في المجال. وتكون التوليفات والتركيبات وفقاً للاختراع نافعة للغاية في علاج، أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم، في البشر والكائنات الحية.

20 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

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

للوصول إلى أهداف الاختراع الحالي، يشير تعبير "ارتفاع ضغط الدم" إلى قيم الانبساط التي تزيد عن 80 مم / زئبق أو قيم الانقباض التي تزيد عن 120 مم / زئبق.

5 بالتالي يمكن أن يكون ارتفاع ضغط الدم مصحوباً أو غير مصحوباً بمسببات المرض الأخرى.

على وجه التحديد، تكون الخلائط والتركيبات المذكورة في هذه الوثيقة نافعة في علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم.

طكا تكون أعراض ارتفاع ضغط الدم وفرط حمض اليوريك في الدم مرتبطة بمسببات مرض محددة مثل متلازمة الأيض.

10 يعني تعبير "متلازمة الأيض" الظروف الإكلينيكية المصحوبة بأعراض مثل السمنة.

بالتالي، يمكن استخدام النوليفات والتركيبات المذكورة في هذه الوثيقة في علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/ أو الاضطرابات الأخرى في 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

15 علاجها (أي فرط السكر في الدم 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، 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.

20 بصورة نمطية، يمكن أن تتضمن تركيبات الخاصة بالإعطاء عن طريق الفم على كمية من مشبط

زانثين أوكسيداز، على وجه التحديد فيبوكسوستات، بما يتراوح بين 100 و200 مجم لكل

جرعة مفردة، وبشكل مفضل، بين 25 و100 مجم، وكمية من ستاتين، وبشكل مفضل أتورفاستاتين، وبشكل مفضل غالباً ملح الكالسيوم لأتورفاستاتين، بما يتراوح بين 1 و100 مجم لكل جرعة مفردة، وبشكل مفضل 10 و40 مجم.

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

5 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 أو أكسيداز، وفيوكوسونات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها أو صور متعددة الشكل منها، مع واحد أو أكثر من مثبتات ريدكتاز HMG CoA التي تنتمي لفئة ستاتين أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها بنسبة وزن تتراوح بين 0.5 و400، أو بين 2.5 و120.

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.

الفاعلية البيولوجية

يتم تقييم نقص الكوليسترول في الدم لأوليسارتان ميدوكسوميل، بمفرده أو في توليفة في نموذج تجريبي لفرط حمض اليوريك في الدم في فأر مصاب بارتفاع ضغط الدم بصورة عفوية (SHR, )

20 (Harlan Laboratories, Udine, Italy).

يتم قياس الضغط الانقباضي (SBP) في كائنات لم يتم تخديرها بواسطة مقياس ضغط الدم في كف الذيل (Blood Pressure Analysis System BP-2000, Visitech Systems, USA) ويكون مزود بنظام آلي للحصول على البيانات ومعالجتها.

5 يتم تهيئة جميع الكائنات الحية مسبقاً يومياً لمدة أسبوعين لتعتاد على القياس الضغط قبل بدء الاختبار. يتم حث فرط حمض اليوريك في الدم بواسطة إعطاء بوتاسيوم أوكسونات (250 مجم/ كجم في الغشاء البريتوني بعد الجرعة الأخيرة من العقاقير وقبل ساعتين من الاختبار)، ويكون مثبط يوريكاز قادراً على حث فرط حمض اليوريك في الدم في التجربة. يتم قياس حمض اليوريك باستخدام الطريقة الإنزيمية الحرارية. ويتم إعطاء فيوكسوسينات و/ أو أوليسارتان عبر الفم مرة في اليوم لمدة 7 أيام، بالتزقيمن بجرعات 1-3-10 مجم/ كجم.

10 تكون المتغيرات التي تم قياسها في الفئران الواعية عبارة عن الضغط الانقباضي (SBP) ومستويات حمض اليوريك في البلازما / يورات (فرط اليوريك في الدم)، بالإضافة إلى القيم القاعدية، بعد أسبوع من المعالجة وبعد ساعتين من إعطاء أوكسونات البوتاسيوم. ويتم تجميع الدم من وريد الذيل.

حمض اليوريك في البلازما

15 يتم مقارنة القيم القاعدية لحمض اليوريك في البلازما في جميع المجموعات وتوجد بين  $0.37 \pm$  و  $0.06$  و  $0.53 \pm$  و  $0.08$  مجم/ ديسي لتر. وبعد أسبوع من المعالجة اليومية باستخدام فيوكسوسينات و/ أو أوليسارتان يؤدي إعطاء بوتاسيوم أوكسونات إلى زيادة حمض اليوريك في البلازما، مما يزيد عن 100% بالنسبة للقيمة القاعدية. يؤدي إعطاء فيوكسوسينات، لمدة أسبوع قبل المعالجة باستخدام أوكسونات البوتاسيوم، والذي يكون منخفضاً من حيث قيم فرط حمض اليوريك في الدم بطريقة تعتمد على الجرعة (جدول 1) حيث يكون أوليسارتان 20 ميدوكسوميل، غير نشط في حد ذاته، بالاشتراك مع فيوكسوسينات إلى زيادة تأثير

فيوكسوستات في تقليل فرط حمض اليوريك في الدم إلى جرعة 3 مجم/ كجم لكل أونس من كل مركب.

ضغط انقباضي

تكون القيم القاعدية للضغط الانقباضي، والتي يتم قياسها من خلال مقياس ضغط الدم في الذيل في فتران مفرطة النشاط بصورة عفوية، متجانسة في العديد من المجموعات وتتراوح بين 5 219 ± 4 و 228 ± 3 مم زئبق. يؤدي إعطاء أوكسونات بوتاسيوم إلى وجود زيادة طفيفة في الضغط الانقباضي، وبطريقة غير كبيرة (جدول 1).

يظهر فيوكسوستات (1-3-10 مجم/ كجم لكل أونس، يومياً في أسبوع) تأثير تثبيطي طفيف على الضغط الانقباضي. يعمل أوليسارتان ميدوكسوميل (1-3-10 مجم/ كجم لكل أونس، يومياً لمدة أسبوع) على تقليل الضغط الانقباضي بطريقة تعتمد على الجرعة (جدول 10 1). يظهر الإعطاء المشترك لفيوكسوستات مع أوليسارتان ميدوكسوميل، بجرعة 3 مجم/ كجم لكل أونسن والذي يقلل الضغط الانقباضي في الفتران الذين يعانون من فرط النشاط إلى القيم التي يتم الحصول عليها باستخدام جرعة أوليسارتان ميدوكسوميل (10 مجم/ كجم لكل أونس) تعزيز متوافق لتأثير انخفاض الضغط لمستقبل أنجيوتنسين II AT1.

جدول 1: تأثير الإعطاء اليومي لجرعة فيوكسوستات لمدة أسبوع، و أوليسارتان ميدوكسوميل أو توليفة منهما على قيم الضغط الانقباضي في فتران تعامي من ارتفاع الضغط بصورة عفوية (SHR).

معالجة	حمض اليوريك في الدم	Δ حمض اليوريك في الدم	SBP	SBP Δ
مجم/ كجم في اليوم لكل أونس	مجم/ ديسي لتر	مجم/ ديسي لتر	مجم زئبق	مجم زئبق
عينة مقارنة سواغ	-	0.08±0.44	-	7±228
عينة مقارنة + أوكسونات K	-	0.10±1.17	-	5±239



19±234	0.15 -	0.07±1.02	1	1	فيوكسوستات	
						5-
24±229	0.39 -	0.06±0.78	3	3		10-
						5
21±228	0.68 -	0.05±0.49	10	10		11-
14±217	0.01 -	0.11±1.16	1	1	أوليسارتان	
						22-
10±202	0.07 -	0.12±1.10	3	3		10
						37-
11±180	0.09 -	0.07±1.08	10	10		
						59-
						15
14±175	0.58 -	0.05±0.59	3+3	3+3	فيوكسوستات + أوليسارتان	
						64-

يتم تسجيل قيم فرط حمض اليوريك في الدم والضغط الانقباضي لمدة 4 ساعات بعد الجرعة الأخيرة من العقار أو السواغ.

20 يتم إعطاء أوكسونات البوتاسيوم (250 مجم/ كجم عبر الغشاء البريتوني) قبل الاختبار بساعتين. وتكون كل قيمة عبارة عن متوسط الاختبارات 7-13.

يتم الحصول على نتائج يمكن مقارنتها بعد الإعطاء المشترك بواسطة تقييم ضغط الدم الانبساطي.

25 يتم تسجيل أمثلة الصيغ الصيدلانية للاختراع الحالي فيما بعد في هذه الوثيقة. وتكون أمثلة تلك الصيغ توضيحية فقط للاختراع ولا تكون مقيدة بأي حال.

مثال 1

أقراص للإعطاء عن طريق الفم، تتضمن

120 محم	فيوكسوستات
40 محم	أوليسارتان ميدوكسيميل
70 محم	نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة مفتتة)
32.656 محم	سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا (مادة مالئة)
10 محم	صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة)
0.8 محم	ستيارات ماغنسيوم (مزلق)

## مثال 2

أقراص لإعطاء عن طريق الفم، تتضمن

80 محم	فيوكسوستات
20 محم	أوليسارتان ميدوكسيميل
35 محم	نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة مفتتة)
72.256 محم	سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا (مادة مالئة)
5 محم	صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة)
0.4 محم	ستيارات ماغنسيوم (مزلق)

## مثال 3

أقراص لإعطاء عن طريق الفم، تتضمن

40 محم	فيوكسوستات
10 محم	أوليسارتان ميدوكسيميل
35 محم	نشا معالجة بالجيلاتين مسبقاً (مادة رابطة مفتتة)
85.312 محم	سيلولوز دقيق البلورات معالج بالسيليكا (مادة مالئة)
5 محم	صوديوم كروسكارمالوز (مادة مفتتة)
0.4 محم	ستيارات ماغنسيوم (مزلق)

عناصر الحماية

- 1 -1 توليفة من المواد الفعالة: 1
- (أ) 2 مثبط زانثين أوكسيداز، فيوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً 2
- 3 منها أو صور متعددة الشكل منها، و 3
- (ب) 4 واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II أو أملاح مقبولة 4
- 5 صيدلانياً منها للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية. 5
- 1 -2 التوليفة وفقاً لعنصر الحماية (1)، حيث تكون المواد الفعالة المذكورة (أ) 1
- 2 مرتبطة مع المواد الفعالة (ب) بنسبة وزن تتراوح بين 0.1 و200. 2
- 1 -3 التوليفة وفقاً لعنصر الحماية (2)، حيث تتراوح نسبة الوزن بين 0.2 و10. 1
- 1 -4 توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من (1) إلى (4)، للاستخدام في علاج 1
- 2 ارتفاع ضغط الدم. 2
- 1 -5 توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من (1) إلى (4)، للاستخدام في علاج 1
- 2 ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم. 2
- 1 -6 توليفة وفقاً لأي من عناصر الحماية من (1) إلى (4)، للاستخدام في علاج 1
- 2 ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/أو الاضطرابات 2
- 3 الأخرى المرتبطة بمتلازمة الأيض. 3
- 1 -7 تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج الأمراض البشرية والبيطرية وتشتمل 1
- 2 على مادة فعالة وخليط من: 2

- (أ) 3  
 مثبت زانثين أو أكسيداز فيوكسوستات أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها  
 أو صور متعددة الشكل منها، و 4
- (ب) 5  
 واحد أو أكثر من مضادات مستقبل أنجيوتنسين II ممتلة في مركبات  
 أوليسارتان ميدوكسوميل أو أملاح مقبولة صيدلانياً منها؛ 6  
 وواحد أو أكثر من السواغات و/أو مواد الإضافة المقبولة صيدلانياً منها. 7
- 8- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية (7)، للاستخدام في علاج ارتفاع ضغط  
 الدم. 2
- 9- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من (7) إلى (8)، للاستخدام  
 في علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم. 2
- 10- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من (7) إلى (8)، للاستخدام  
 في علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بفرط حمض اليوريك في الدم و/أو  
 الاضطرابات الأخرى المرتبطة بمتلازمة الأيض. 3
- 11- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من (7) إلى (10)، حيث  
 يوجد مثبت زانثين أو أكسيداز فيوكسوستات بكمية تتراوح بين 10-200  
 مجم لكل وحدة جرعة. 3
- 12- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من (7) إلى (11)، حيث  
 يوجد مثبت زانثين أو أكسيداز المذكور، فيوكسوستات، بكمية تتراوح بين  
 100-25 مجم لكل وحدة جرعة. 3
- 13- 1  
 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية (7) إلى (11)، حيث يوجد

- 2 مشبط زانثين أوكسيداز المذكور ممثلاً في مركب أولميسارتان ميدوكسوميل،
- 3 بكمية تتراوح بين 1-100 مجم لكل وحدة جرعة.
- 14- 1 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية (7) إلى (11)، حيث يوجد
- 2 مضاد مستقبل أنجيوتنسين II، بكمية تتراوح بين 10-40 مجم لكل وحدة
- 3 جرعة.
- 15- 1 تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية (7) إلى (14)، حيث يشتمل
- 2 الخليط الفعال على:
- 3 (أ) مشبط زانثين أوكسيداز، فيوكسوستات، أو أملاح مقبولة صيدلانياً
- 4 منها أو صور متعددة التبلر منها، و
- 5 (ب) واحد أو أكثر من مضاد مستقبل أنجيوتنسين II ممثلاً في مركب
- 6 أولميسارتان ميدوكسوميل أو ملح منه مقبول دوائياً،
- 7 حيث يتم تشكيل أملاح مقبولة صيدلانياً منها في صورة وحدات جرعة
- 8 مناسبة مع واحد أو أكثر من السواغات أو المواد الإضافية المقبولة صيدلانياً.