

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 34328 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/426; A61P 13/12; A61P 19/06; A61P 9/12**
- (43) Date de publication : **01.06.2013**
- 
- (21) N° Dépôt : **35480**
- (22) Date de Dépôt : **19.12.2012**
- (30) Données de Priorité : **25.06.2010 JP 2010-145056**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/JP2011/064569 24.06.2011**
- (71) Demandeur(s) : **TEIJIN PHARMA LIMITED, 2-1, KASUMIGASEKI 3-CHOME, CHIYODA-KU TOKYO 1000013 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **SHIRAKURA Takashi ; TAMURA Mizuho ; TAKAHASHI Yoshimasa ; KUWAHARA Ippei**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **AGENT THÉRAPEUTIQUE À LIBÉRATION PROLONGÉE CONTRE L'HYPERTENSION ET L'INSUFFISANCE RÉNALE**

-1-

عامل علاجي يتميز بالإطلاق المستمر لعلاج ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي

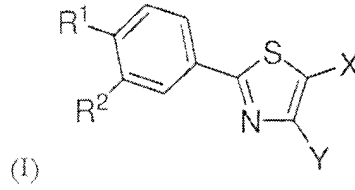
الملخص

يقدم الاختراع الحالي عامل علاجي أو وقائي لارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، وللفشل الكلوي، حيث يكون أكثر فعالية من العقاقير الموجودة.

وبشكل أكثر تحديداً، يقدم الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية للإطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، والفشل الكلوي، تشمل،

5 كمكون فعال، على مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) الآتية:

[الصيغة الكيميائية 1]



أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

عامل علاجي يتميز بالإطلاق المستمر لعلاج ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي

### الوصف الكامل

#### [المجال التقني]

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية للإطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، وبطريقة علاجية أو وقائية باستخدام تلك التركيبة. وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية للإطلاق المستمر لعلاج

5 أو الوقاية من الفشل الكلوي، وبطريقة علاجية أو وقائية باستخدام تلك التركيبة.

#### [الخلفية التقنية]

مببطات إنزيم الزانين أو أكسيداز لها تأثير يتمثل في خفض مستويات حمض اليوريك في الدم عن طريق تثبيط تخليق حمض اليوريك، وبالتالي تحسين فرط حمض اليوريك في الدم والنقرس. وفي نفس الوقت، تمت الإشارة إلى أن فرط حمض اليوريك في الدم يكون مصحوباً بفرط ضغط الدم، و، في الواقع، وردت تقارير تفيد بأن فرط حمض اليوريك في الدم يمثل عامل 10 خطورة لظهور ارتفاع ضغط الدم (الوثيقة التي ليست براءة اختراع رقم I). ولهذا، فإن مببطات إنزيم الزانين أو أكسيداز، التي تحسن من فرط حمض اليوريك في الدم، يمكن أن تمثل أدوية محتملة لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

أضف إلى ذلك، تمت الإشارة أيضاً إلى أن فرط حمض اليوريك في الدم يكون مصحوباً 15 بالفشل الكلوي، ولقد وردت تقارير تفيد، بناءً على التجارب التي أجريت على الحيوانات، بأن فرط حمض اليوريك في الدم يلعب دوراً مُمرضاً في ظهور و تطور الفشل الكلوي، و، بناءً على دراسة إكلينيكية، أن فرط حمض اليوريك في الدم يمثل عامل خطورة لضعف التكهن باختلال وظيفة الكلى (الوثقتان اللتان ليستا براءة اختراع رقمي 2 و3). ولهذا، فإن

-2-

مثبطات إنزيم الزائين أو أكسيداز، التي تحسن من فرط حمض اليوريك في الدم، يمكن أن تمثل أدوية محتملة لعلاج الفشل الكلوي.

من ناحية أخرى، فإن من المعروف أن مثبطات إنزيم الزائين أو أكسيداز لا تعمل فقط على تثبيط تخليق حمض اليوريك لكنها أيضاً تكبت توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (الوثيقة التي ليست براءة اختراع رقم 4). ولقد سبق اقتراح أن أنواع الأكسجين التفاعلية، التي تعتبر سامة للخلايا، يمكن أن تسهم في ظهور ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي (الوثيقة التي ليست براءة اختراع رقم 5). ولهذا، فإن مثبطات إنزيم الزائين أو أكسيداز قد يكون لها تأثير يتمثل في تحسين ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي بدون الاعتماد على تأثير خفض حمض اليوريك، حيث أنها تثبط توليد أنواع الأكسجين التفاعلية.

ومن المعروف أن مركبات 2 - فينيل ثيازول المستخدمة في الاختراع الحالي، مثل حمض 2 - (3 - سيانو - 4 - أيزو بيوتيل أوكسي فينيل) - 4 - ميثيل - 5 - ثيازول الكربوكسيل، لها تأثير يتمثل في خفض مستويات حمض اليوريك عن طريق تثبيط إنزيم الزائين أو أكسيداز، و تعد أدوية محتملة لفرط حمض اليوريك في الدم و النقرس (الوثيقة التي ليست براءة اختراع رقم 6). ومن المعروف أيضاً أن لها تأثير يتمثل في خفض ضغط الدم و تعد أدوية محتملة لعلاج فرط ضغط الدم، و بأن لها تأثير يتمثل في الحفاظ على وظائف الكلى و تعد أدوية محتملة لعلاج الفشل الكلوي (وثيقتا براني الاختراع 1، 2). ومع ذلك، ليس من المعروف أنه يمكن تعزيز هذه التأثيرات بدرجة كبيرة عن طريق إعطاء المركبات السابقة بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر.

[وثائق الفن السابق]

20 [وثيقة براءة الاختراع رقم 1] الطلب الدولي رقم WO/2008/064015

[وثيقة براءة الاختراع رقم 2] الطلب الدولي رقم WO/2007/019153

- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 1] Hypertension, 2006, 48: 1031-1036
- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 2] American Journal of Kidney Diseases, 2004, 44: 642-650
- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 3] Hypertension, 2003, 41: 1183-1190
- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 4] Journal of Physiology, 2004, 555: 589-606 5
- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 5] Journal of Nephrology, 2008, 21(2): 175-179
- [الوثيقة التي ليست براءة الاختراع رقم 6] Arthritis and Rheumatism, 2005, 52: 916-923

### [الكشف عن الاختراع]

#### [المشكلات المراد حلها بواسطة الاختراع]

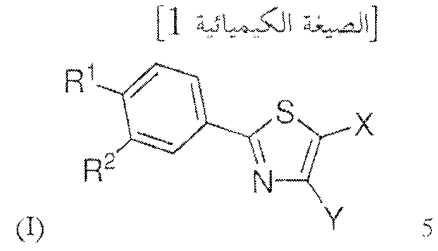
- 10 يتمثل أحد أهداف الاختراع الحالي في توفير عامل علاجي أو وقائي لعلاج ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي حيث يكون أكثر فعالية من العقاقير الموجودة. ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في تقديم طريقة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي حيث تكون أكثر فعالية من الطرق الموجودة.
- 15 ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في تقديم عامل علاجي أو وقائي لعلاج الفشل الكلوي حيث يكون أكثر فعالية من العقاقير الموجودة. ويتمثل هدف آخر أيضاً للاختراع الحالي في تقديم طريقة لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي حيث تكون أكثر فعالية من الطرق الموجودة.

#### [وسائل حل المشكلة]

- نتيجة لإجراء دراسات جادة للوصول إلى الأهداف المذكورة أعلاه، اكتشف المخترعون الحاليون أنه يمكن الحصول على تأثيرات طبية أكبر كثيراً عن طريق إعطاء مركبات
- 20 2 - فينيل ثيازول المستخدمة في الاختراع الحالي بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر مقارنة بإعطائها بطريقة تتميز بالاطلاق الفوري.

-4-

ولهذا، تم توجيه الاختراع الحالي إلى تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، حيث تتضمن، كمكون فعال، مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) الآتية:



حيث

R<sup>1</sup> تعبر عن مجموعة C<sub>1-8</sub> ألكوكسي، مجموعة مورفولينو، مجموعة 4 - ميثيل بيرازين - 1 - يل، أو مجموعة بيريدينو؛

R<sup>2</sup> تعبر عن مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو؛

X تعبر عن مجموعة كربوكسيل أو مجموعة C<sub>2-7</sub> ألكوكسي كربونيل؛ و 10

Y تعبر عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C<sub>1-6</sub> ألكيل؛

أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

كما تم توجيه الاختراع الحالي إلى تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي، حيث تتضمن، كمكون فعال، مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) السابقة أو ملح مقبول صيدلانياً منه. 15

أضف إلى ذلك، تم توجيه الاختراع الحالي إلى طريقة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، حيث تتضمن إعطاء مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) السابقة أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بكمية فعالة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، وبطريقة تتميز بالاطلاق المستمر.

-5-

وعلاوة على ذلك، تم توجيه الاختراع الحالي إلى طريقة لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي، حيث تتضمن إعطاء مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) السابقة أو ملح مقبول صيدلانياً منه، بكمية فعالة لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي، وبطريقة تتميز بالاطلاق المستمر.

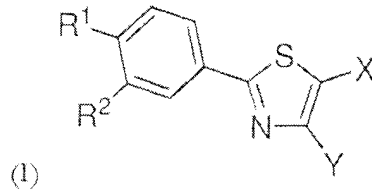
### 5 الوصف التفصيلي للاختراع:

وفقاً للاختراع الحالي، يمكن الحصول على تأثيرات علاجية أو وقائية أكثر فعالية عن طريق إعطاء مركب 2 - فينيل ثيازول أو ملح مقبول صيدلانياً منه بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر مقارنة بإعطائه بطريقة تتميز بالاطلاق الفوري.

[وصف النماذج]

10 يستخدم الاختراع الحالي مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) الآتية :

[الصيغة الكيميائية 2]



حيث

$R^1$  تعبر عن مجموعة  $C_{1-8}$  ألكوكسي، مجموعة مورفولينو، مجموعة 4 - ميثيل بيرازين - 1 -

15 يل، أو مجموعة بيريدينو؛

$R^2$  تعبر عن مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو؛

X تعبر عن مجموعة كربوكسيل أو مجموعة  $C_{2-7}$  ألكوكسي كربونيل؛ و

Y تعبر عن ذرة هيدروجين أو مجموعة  $C_{1-6}$  ألكيل،

- أو ملح مقبول صيدلانياً منه. يتمثل أحد أمثلة المركب في حمض 2 - (3 - سيانو - 4 - أيزو بيوتيل أوكسي فينيل) - 4 - ميثيل - 5 - ثيازول الكربوكسيل، ويمكن إنتاج مثل هذا المركب باتباع الطرق المعروفة، مثل تلك التي تم وصفها في الطلب الدولي WO/92/09279.
- وعند الضرورة، يمكن تحويل المركب الذي يعبر عنه بالصيغة (I) السابقة إلى أملاح مقبولة صيدلانياً. وتشتمل أمثلة هذه الأملاح على: أملاح مع أحماض غير عضوية مثل حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك، حمض هيدروبروديك، حمض كبريتيك، حمض نيتريك، حمض فوسفوريك، و حمض كربونيك؛ أملاح مع أحماض عضوية مثل حمض فورميك، حمض أسيتيك، حمض بروبيونيك، تراي فلورو أسيتيك حمض، حمض فتاليك، حمض أوكزاليك، حمض مالونيك، حمض سكسينيك، حمض فيوماريك، حمض ماليك، حمض لاكتيك، حمض ماليك، حمض طرطريك، حمض سيتريك، حمض بنزويك، حمض ميثان سلفونيك، حمض إيثان سلفونيك، حمض بترين سلفونيك، وحمض p - تولوين سلفونيك؛ أملاح مع حمض أميني مثل حمض ليسين، أرجينين، أورنيثين، جلوتاميك، و حمض أسبارتيك؛ أملاح مع فلزات قلوية مثل صوديوم، بوتاسيوم، و ليثيوم؛ أملاح مع فلزات قلوية أرضية مثل كالسيوم و مغنيسيوم؛ أملاح مع فلزات مثل الألومنيوم، الزنك، والحديد؛ أملاح مع قواعد عضوية مثل ميثيل أمين، إيثيل أمين، - أوكثيل أمين، داي إيثيل أمين، تراي ميثيل أمين، تراي إيثيل أمين، إيثيلين داي أمين، بيريدين، بيرازين، بيريدين، بيكولين، إيثانول أمين، داي إيثانول أمين، تراي إيثانول أمين، سيكلو هكسيل أمين، داي سيكلو هكسيل أمين، N - ميثيل جلوكامين، تريس (هيدروكسي ميثيل) أمينو ميثان، N، N' - داي بتريل إيثيلين داي أمين؛ أملاح الأمونيوم، وما شابه ذلك.
- الجرعة من المكون الفعال الخاص بالاختراع الحالي هي كمية فعالة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط



- الدم العادي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس، ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي المصاحب للفشل الكلوي، الفشل الكلوي، الفشل الكلوي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس، أو الفشل الكلوي المصاحب لارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي. ويمكن أن تتغير الجرعة بناءً على عمر و وزن جسم المريض، نوع العلاج المتزامن، تكرار العلاج، طبيعة التأثير المطلوب، نمط الاعطاء، أو ما شابه ذلك.
- 5 يمكن إعطاء العامل العلاجي أو الوقائي وفقاً للاختراع الحالي يومياً أو بشكل متقطع، ويمكن إعطاء الجرعة اليومية دفعة واحدة أو يمكن تقسيمها على جرعتين أو ثلاثة.
- وفي سياق الاختراع الحالي، التعبير " تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر " يشير إلى تركيبة يمكنها الحفاظ على مستوى فعال في الدم لفترة زمنية طويلة، على سبيل المثال، لمدة 13 ساعة أو أكثر، يفضل لمدة 16 ساعة أو أكثر، ويفضل أكثر لمدة 18 ساعة أو أكثر.
- 10 وفي سياق الاختراع الحالي، التعبير "إعطاء... بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر" يعني أن يتم توفير الاعطاء بطريقة تمكن من الحفاظ على مستوى فعال في الدم لفترة زمنية طويلة، على سبيل المثال، لمدة 13 ساعة أو أكثر، يفضل لمدة 16 ساعة، و يفضل أكثر لمدة 18 ساعة أو أكثر. صور الجرعات من تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر و صور الجرعات لتوفير الاعطاء بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر تشمل صور الجرعات ممتدة المفعول.
- 15 التعبير "مستوى فعال في الدم" الذي سبق ذكره للتو يشير إلى مستوى فعال في الدم نسبةً إلى المرض المراد علاجه أو الوقاية منه. ويمكن تحديد المستوى الفعال في الدم تجريبياً أو إكلينيكياً بواسطة شخص خبير في المجال.
- وبالنسبة لصور الجرعات ممتدة المفعول هذه، يمكن استخدام أي صورة جرعة، مثل مستحضر صلب، مستحضر شبه صلب، و مستحضر سائل، وحتى صيغة لأي مسار إعطاء، مثل صيغة تعطى عن طريق الفم و صيغة تعطى عن غير طريق الفم (صينج الحقن، غير الأدمة،
- 20

نقط للعين، تحاميل، صيغ داخل الأنف، صيغ للاستنشاق، وما شابه ذلك)، ويمكن إنتاج مثل هذه المستحضرات بالطرق المعروفة.

وبصفة عامة، يتم تحضير صور الجرعات ممتدة المفعول هذه عن طريق إضافة عامل إطلاق بطيء إلى المواد الاضافية التي تستخدم عادة لصياغة المستحضرات الصيدلانية. وفي سياق الاختراع الحالي، يشير عامل الإطلاق البطيء إلى المادة الإضافية التي يجب إضافتها 5 للتحكم في ذوبان المكون الفعال من المستحضرات في الجسم الحي. أمثلة عامل الإطلاق البطيء يمكن أن تشمل البوليمرات القابلة للذوبان في الماء مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز، البوليمرات غير القابلة للذوبان في الماء مثل إيثيل سيلولوز، البوليمرات المعوية مثل بوليمر مشترك من حمض (ميث) أكريليك، البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي مثل بولي لاكتات، وما شابه ذلك. المواد الاضافية التي تستخدم عادة لصياغة المستحضرات الصيدلانية 10 يمكن أن تشمل : سواغات مثل لاكتوز، سكروز، جلوكوز، نشا الذرة، نشا البطاطس، سيلولوز متبلر، حمض سيليسك مخفف لا مائي، سيليكات ألومنيوم تخليقية، مغنيسيوم ألومينو ميتا سيليكات، و كالسيوم هيدروجين فوسفات؛ مواد الربط مثل سيلولوز متبلر، كربوكسي ميثيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل سيلولوز، صوديوم كربوكسي ميثيل سيلولوز، و بولي فنييل بيروليدون؛ عوامل التفكيك مثل النشا، صوديوم كربوكسي ميثيل سيلولوز، كالسيوم كربوكسي ميثيل سيلولوز، كروس كربيلوز صوديوم، ونشا صوديوم كربوكسي ميثيل ؛ مزلاقات مثل تلك و ستيرات؛ عوامل التغليف مثل هيدروكسي ميثيل بروبيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز فتالات، و إيثيل سيلولوز؛ العوامل 15 المكسبة للون؛ وفي حالة المستحضرات شبه الصلبة، قواعد مثل بترولاتيوم أبيض ؛ وفي حالة المستحضرات السائلة، مذيبات مثل إيثانول، عوامل الإذابة مثل إيثانول، مواد الحفظ مثل 20 إسترات p - هيدروكسي بتروات، عوامل تساوي التوتر مثل جلوكوز، العوامل المنظمة مثل

حمض ستريك، العوامل المضادة للأكسدة مثل حمض L - أسكوربيك، العوامل الخلابية مثل EDTA، و عوامل التعليق أو الاستحلاب مثل بولي سوربات 80، وما شابه ذلك. يمكن اختيار صورة الجرعة ممتدة المفعول، عامل الإطلاق البطيء، و المواد الاضافية على نحو ملائم بواسطة شخص خبير في المجال، وتشمل، على سبيل المثال، الصيغ من النوع ذات القلب التي تحتوي على مكون فعال وفقاً للاختراع الحالي و عامل إطلاق بطيء مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز، حيث فيها يتم توزيع عامل الإطلاق البطيء في قالب خلال الصيغة بالكامل؛ الحبيبات حيث فيها يتم تغليف جسيم لبي يحتوي على سيليلوز متبلر وما شابه ذلك بطبقة تحتوي على مكون فعال وفقاً للاختراع الحالي و عامل إطلاق بطيء مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ الأقراص من النوع المتحكم فيه بواسطة غشاء حيث فيها يتم تغليف قرص بسيط يحتوي على مكون فعال وفقاً للاختراع الحالي و سواغ مثل لاكتوز بعامل إطلاق بطيء مثل إيثيل سيليلوز.

وفي سياق الاختراع الحالي، يتم تعريف ارتفاع ضغط الدم على أنه ضغط دم انقباضي يبلغ 140 مم زئبق أو أعلى و/أو ضغط دم انبساطي يبلغ 90 مم زئبق أو أعلى. وفي سياق الاختراع الحالي، يتم تعريف ارتفاع ضغط الدم العادي، على أنه ضغط دم انقباضي يبلغ 130 مم زئبق أو أعلى لكنه أقل من 140 مم زئبق و/أو ضغط دم انبساطي يبلغ 85 مم زئبق أو أعلى لكنه أقل من 90 مم زئبق.

أضف إلى ذلك، في سياق الاختراع الحالي، يشتمل فرط ضغط الدم، على ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس، وارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي المصاحب للفشل الكلوي.

وفي سياق الاختراع الحالي، يتم تعريف الفشل الكلوي على أنه، بصرف النظر عن نوع أمراض الكلى المسببة له، الحالات التي يتم فيها إفراز البروتينات أو الألبومين بشكل

مستمر في البول بمستويات فوق الطبيعية؛ ففي الحالات المتوسطة، على سبيل المثال، الحالات التي تكون فيها مستويات إفراز الألبومين في البول هي 30 مجم/يومياً أو أكثر، 20 ميكرو جرام/دقيقة أو أكثر، أو 30 مجم/جم من الكرياتينين (مجم/جم من Cr، نسبة الألبومين/الكرياتينين في البول) أو أكثر، و/أو الحالات التي تكون فيها المعدلات المقدرة لكلية 5 عديمة الارتشاح (eGFR)، التي يتم حسابها من قيم مصلى الكرياتينين وفقاً للمعدلات القياسية لكل بلد، أقل من أو تساوي 60 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>؛ وفي الحالات المتوسطة إلى الحادة، على سبيل المثال، الحالات التي تكون فيها مستويات إفراز البروتين في البول هي 0.5 جم/يومياً أو أكثر، أو مستويات إفراز الألبومين في البول هي 300 مجم/يومياً أو أكثر، 200 ميكرو جرام/دقيقة أو أكثر، أو 300 مجم/جم من الكرياتينين (مجم/جم من Cr، نسبة الألبومين/الكرياتينين في البول) أو أكثر، و/أو الحالات التي تكون فيها المعدلات المقدرة لكلية 10 عديمة الارتشاح (eGFR)، التي يتم حسابها من قيم مصلى الكرياتينين وفقاً للمعدلات القياسية لكل بلد، أقل من أو تساوي 30 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup>.

وبعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي باستخدام الاختراع الحالي، فإنه يمكن علاج أو الوقاية من الأمراض التي تسبب الفشل الكلوي، مثل اعتلال الكلى بسبب الداء السكري، التهاب كبيبات الكلى المزمن، المتلازمة الكلوية، اعتلال الكلى IgA، إلخ. 15

أضف إلى ذلك، في سياق الاختراع الحالي، يشمل الفشل الكلوي على الفشل الكلوي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس، والفشل الكلوي المصاحب لارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي.

أمثلة

20 مثال رقم I

تم التحقق من تأثيرات طرق الاعطاء التي تتميز بالاطلاق الفوري والاطلاق المستمر لفيوكسوستات في نموذج مصاب بارتفاع ضغط الدم الآتي. تم إخضاع ذكور جردان مصابة

- بارتفاع ضغط دم تلقائي (SHR) تبلغ أعمارها 12 أسبوع للحجر الصحي لمدة أسبوع أو أكثر قبل استخدامها كنماذج خاضعة للتجربة. وبدءاً من الأسبوع 13 من العمر، تم القيام بتعويد الجرذان على قياس ضغط الدم باستخدام مقياس ضغط الدم من نوع BP-Tail-Cuff (2000، USA، NC، Napa Place، Visitech systems) لمدة أسبوعين. وعند الأسبوع 15 من العمر وبعد اكتمال فترة التعويد، تم قياس ضغط الدم، و تم تقسيم النماذج الخاضعة إلى 5 ثلاث مجموعات (10 نماذج خاضعة في كل مجموعة)، بحيث تم توزيع قيم ضغط الدم الانقباضي بالتساوي. وبعد ذلك، تم البدء في عمليات الاعطاء. تم إعطاء المجموعة 1، مجموعة مقارنة، ماء صنوبر. وتم إعطاء المجموعة 2 فيوكسوستات في ماء شرب. وتم إعطاء المجموعة 3 فيوكسوستات عن طريق التغذية القسرية عن طريق الفم.
- 10 تم إجراء الاعطاء في ماء شرب عن طريق إعطاء النماذج الخاضعة حرية الوصول إلى محلول مائي من فيوكسوستات حسب الرغبة. وبهذه الطريقة، يمكن تحقيق تعريض العقار لمدة طويلة في الدم، أي، الاعطاء للاطلاق المستمر، مقارنة بالاعطاء دفعة واحدة عن طريق الفم. من ناحية أخرى، تم إجراء الاعطاء عن طريق الفم عن طريق إعطاء معلق من فيوكسوستات في محلول MC تركيزه 0.5% (به تركيز من الفيوكسوستات يبلغ 2 مجم/مل) بمعدل 3 مل/لكل كجم عن طريق التغذية القسرية عن طريق الفم. ولقد ازداد 15 مستوى العقار في الدم بسرعة بعد الاعطاء و تناقص في الحال. ولهذا، يمكن تحقيق الاعطاء للاطلاق الفوري بهذه الطريقة. وبعد 18 يوم من الاعطاء، تم قياس ضغط الدم الانقباضي بواسطة طريقة الـ Tail-Cuff. ويُظهر جدول 1 تكوين المجموعات، الجرعات من الفيوكسوستات، و قياسات ضغط الدم الانقباضي (متوسط  $\pm$  خطأ قياسي: مم زئبق).
- 20 ولقد أثبت هذا التقييم أن ضغط الدم قد انخفض بشدة أكبر عن طريق إعطاء فيوكسوستات بطريقة تتميز بالاطلاق المستمر مقارنة بإعطائه بطريقة تتميز بالاطلاق الفوري.

## [جدول 1]

تكوين المجموعات و التغيرات في ضغط الدم بسبب الاعطاء للاطلاق المستمر أو للاطلاق الفوري للفيوكسوستات

المجموعة	الجرعة و إعطاء مادة الاختبار
المجموعة 1	ماء صنبور
المجموعة 2	1.5 مجم/كجم/يومياً من فيوكسوستات الاعطاء في ماء شرب
المجموعة 3	10 مجم/كجم/يومياً من فيوكسوستات الاعطاء عن طريق الفم

اسم المجموعة	المجموعة 1	المجموعة 2	المجموعة 3
قبل إعطاء الجرعة	3 ± 202	3 ± 203	4 ± 201
بعد 18 يوم من إعطاء الجرعة	3 ± 221	3 ± 199	3 ± 217

5 مثال رقم 2

تم التحقق من تأثيرات طرق الاعطاء التي تتميز بالاطلاق الفوري والاطلاق المستمر لفيوكسوستات نموذج فأري مصاب باعتلال الكلى المستحث بواسطة الأدرياميسين. يعرف النموذج المصاب باعتلال الكلى المستحث بواسطة الأدرياميسين باسم نموذج فشل كلوي حيث تحدث الآفات فيه في الخلايا الظهارية الكبيبية ويمكن ملاحظة وجود بروتين في البول.

10 تم إخضاع فتران ذكور من نوع BALB/cAnNCrlJz تبلغ من العمر 7 أسابيع للحجر الصحي لمدة أسبوع أو أكثر قبل استخدامها كنماذج خاضعة للتجربة.

وعند الأسبوع 8 من العمر، تم إجراء تجميع للبول على مدار 24 ساعة و تم قياس تركيز الألبومين في البول الذي تم تجميعه بواسطة ELISA . وتم تقسيم النماذج الخاضعة إلى ثلاث مجموعات، بحيث تم توزيع كميات إفراز الألبومين بالتساوي. وبعد ذلك، تم البدء في عمليات الاعطاء. تم إعطاء المجموعة 1، مجموعة مقارنة، ماء صنبور. وتم إعطاء المجموعة 2 فيوكسوستات في ماء شرب. وتم إعطاء المجموعة 3 فيوكسوستات عن طريق التغذية القسرية عن طريق الفم.

تم إجراء الاعطاء في ماء شرب عن طريق إعطاء النماذج الخاضعة حرية الوصول إلى محلول مائي من فيوكسوستات حسب الرغبة. وهذه الطريقة، يمكن تحقيق التعرض للعقار لفترة طويلة، أي، الاعطاء للاطلاق المستمر، مقارنة بالاعطاء دفعة واحدة عن طريق الفم. من ناحية أخرى، تم إجراء الاعطاء عن طريق الفم عن طريق إعطاء معلق من فيوكسوستات في محلول MC تركيزه 0.5% عن طريق التغذية القسرية عن طريق الفم عبر أنبوب. ولقد ازداد مستوى العقار في الدم بسرعة بعد الاعطاء وتناقض في الحال. ولهذا، يمكن تحقيق الاعطاء للاطلاق الفوري بهذه الطريقة. عقب البدء في إعطاء الجرعات في اليوم الأول، تم إعطاء أدرياميسين للفئران عن طريق الوريد الذيلي بمعدل 10 مجم/كجم. وبعد ذلك، تم الاستمرار في عمليات الاعطاء لمدة 5 أيام متتالية. تم إجراء تجميع للبول على مدار 24 ساعة بعد 5 أيام من بدء اعطاء العقار و تم قياس كمية الألبومين في البول الذي تم تجميعه حسبما سبق وصفه من قبل. ويُظهر جدول 2 تكوين المجموعات، الجرعات من الفيوكسوستات، و كميات الألبومين في بول المجموعات المناظرة، مصححة بالنسبة لحجم البول (متوسط خطأ قياسي: مجم/يومياً).

ولقد أثبت هذا التقييم أن الفشل الكلوي قد تحسن بكتفاءة أعلى عن طريق إعطاء فيوكسوستات بطريقة مستمرة مقارنة بإعطائه بطريقة تتميز بالاطلاق الفوري.

[جدول 2]

تكوين المجموعات و التغيرات في إفراز الألبومين في البول بسبب الاعطاء للاطلاق المستمر أو للاطلاق الفوري للفيوكسوستات

المجموعة	الجرعة و إعطاء مادة الاختبار
المجموعة 1	ماء صنوبر
المجموعة 2	3 مجم/كجم/يومياً من فيوكسوستات الاعطاء في ماء شرب
المجموعة 3	3 مجم/كجم/يومياً من فيوكسوستات الاعطاء عن طريق الفم

إفراز الألبومين في البول (مجم/يومياً)			
المجموعة	1	2	3
اليوم صفر	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
اليوم 5	12.0±26.9	3.9±9.5	9.7±18.4

5

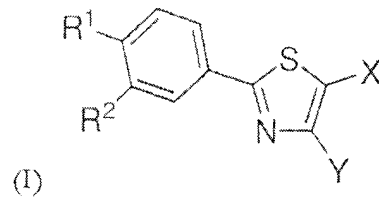
[التطبيق الصناعي]

يمكن استخدام الاختراع الحالي لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي. أضيف إلى ذلك، يمكن استخدام الاختراع الحالي لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي.



عناصر الحماية

- 1 -1 تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، تشتمل، كمكون فعال، على مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) الآتية :
- 3
- 4 [الصيغة الكيميائية 1]



- 5 حيث
- 6 R<sup>1</sup> تعبر عن مجموعة C<sub>1-8</sub> ألكوكسي، مجموعة مورفولينو، مجموعة 4 - ميثيل بيرازين - 1 - يل، أو مجموعة بيريدينو ؛
- 7 R<sup>2</sup> تعبر عن مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو ؛
- 8 X تعبر عن مجموعة كربوكسيل أو مجموعة C<sub>2-7</sub> ألكوكسي كربونيل ؛ و
- 9 Y تعبر عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C<sub>1-6</sub> ألكيل،
- 10 أو ملح مقبول صيدلانياً منه.
- 11

- 1 -2- التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث يكون ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي هو ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس.
- 2
- 3

- 1 - 3- التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث يكون ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي هو ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي المصاحب للفشل الكلوي.
- 2
- 3

- 4 - 1 تركيبة صيدلانية للاطلاق المستمر لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي،  
 2 تشتمل؛ كمكون فعال، على مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) أو  
 3 ملح مقبول صيدلانياً منه.

- 5 - 1 التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، حيث يكون  
 2 الفشل الكلوي هو الفشل الكلوي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو  
 3 النقرس.

- 6 - 1 التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، حيث يكون  
 2 الفشل الكلوي هو الفشل الكلوي المصاحب لارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط  
 3 الدم العادي.

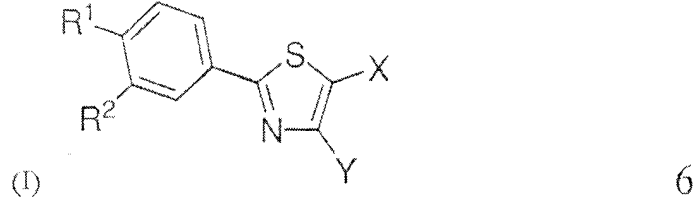
- 7 - 1 التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لأي من عناصر الحماية 4 إلى 6،  
 2 حيث يكون الفشل الكلوي هو اعتلال الكلى بسبب الداء السكري، التهاب  
 3 كبيبات الكلى المزمن، المتلازمة الكلوية، أو اعتلال الكلى IgA.

- 8 - 1 التركيبة الصيدلانية للاطلاق المستمر وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 7،  
 2 حيث يكون المركب 2 - فينيل ثيازول الذي يعبر عنه بالصيغة (I) هو حمض 2 -  
 3 (3 - سيانو - 4 - أيزو بيوتيل أوكسي فينيل) - 4 - ميثيل - 5 - ثيازول  
 4 الكربوكسيل أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

- 9 - 1 طريقة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي،  
 2 حيث تشتمل الطريقة على إعطاء، كمية فعالة لعلاج أو الوقاية من ارتفاع ضغط

37

- 3 الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي، وبطريقة تتميز بالاطلاق المستمر، مركب 2 -  
 4 فينيل تيازول يعبر عنه بالصيغة (I) الآتية :  
 5 [الصيغة الكيميائية 2]



- 7 حيث  
 8 R<sup>1</sup> تعبر عن مجموعة C<sub>18</sub>ألكوكسي، مجموعة مورفولينو، مجموعة 4 -  
 9 ميثيل بربازين - 1 - يل، أو مجموعة بيريدينو ؛  
 10 R<sup>2</sup> تعبر عن مجموعة نيترو أو مجموعة سيانو ؛  
 11 X تعبر عن مجموعة كربوكسيل أو مجموعة C<sub>27</sub>ألكوكسي كربونيل ؛ و  
 12 Y تعبر عن ذرة هيدروجين أو مجموعة C<sub>16</sub>ألكيل،  
 13 أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

- 1 10 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 9، حيث يكون  
 2 ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي هو ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع  
 3 ضغط الدم العادي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو النقرس.

- 1 11 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 9، حيث يكون ارتفاع  
 2 ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم العادي هو ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط  
 3 الدم العادي المصاحب للفشل الكلوي.

- 12 - طريقة لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي، حيث تشتمل الطريقة على
- إعطاء، كمية فعالة لعلاج أو الوقاية من الفشل الكلوي، وبطريقة تتميز بالاطلاق
- المستمر، مركب 2 - فينيل ثيازول يعبر عنه بالصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً
- منه.
- 13 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 12، حيث يكون
- الفشل الكلوي هو الفشل الكلوي المصاحب لفرط حمض اليوريك في الدم أو
- النقرس.
- 14 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 12، حيث يكون
- الفشل الكلوي هو الفشل الكلوي المصاحب لارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط
- الدم العادي.
- 15 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لأي من عناصر الحماية 12 إلى 14،
- حيث يكون الفشل الكلوي هو اعتلال الكلى بسبب الداء السكري، التهاب
- كبيبات الكلى المزمن، المتلازمة الكلوية، أو اعتلال الكلى IgA.
- 16 - الطريقة العلاجية أو الوقائية وفقاً لأي من عناصر الحماية 9 إلى 15، حيث
- يكون المركب 2 - فينيل ثيازول الذي يعبر عنه بالصيغة (I) هو حمض 2 - (3 -
- سيانو - 4 - أيزو بيوتيل أوكسي فينيل) - 4 - ميثيل - 5 - ثيازول
- الكربوكسيل أو ملح مقبول صيدلانياً منه.