



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35107 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/41; A61K 31/505;
A61K 31/44; A61P 9/12**
- (43) Date de publication : **02.05.2014**
-
- (21) N° Dépôt : **36404**
- (22) Date de Dépôt : **08.11.2013**
- (30) Données de Priorité : **12.04.2011 KR 10-2011-0033856**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2011/005754 08.08.2011**
- (71) Demandeur(s) : **BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., 66-21, Wonnam-dong, Jongno-gu Seoul 110-750 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Seung Ho ; KIM, Ji Han ; YU, Kyung Sang ; JANG, In Jin ; SHIN, Sang Goo ; YOON, Seo Hyun ; CHO, Joo Youn ; KIM, Tae Eun ; YI, So Jeong ; PAIK, Soo Heui ; CHI, Yong Ha ; LEE, Joo Han ; NAM, Kyung Wan ; KIM, Je Hak**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTIHYPERTENSIVE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique antihypertensive contenant du Fimasartan, l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvates ou hydrates en tant que bloqueur du récepteur de l'angiotensine II; et de l'Amlodipine, l'un de ses isomères, sels pharmaceutiquement acceptables, solvates ou hydrates en tant que bloqueur des canaux calciques.

الملخص

يزود الاختراع الحالي مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم يحتوي فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كمُثَبِّط مُسْتَقْبَل الأنجيوتنسين 2؛ وأملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصرات قنوات الكالسيوم.

02 MAI 2014.

مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم

المجال الفني

يتعلق الاختراع الحالي بمركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم.

تقنية سابقة

يعد ارتفاع ضغط الدم من أكثر أمراض القلب شيوعاً. ويتم نموذجياً تشخيص الشخص بأنه مصاب بارتفاع ضغط الدم عندما يصل ضغط دمه ما بين 90/140 ملليمتر زئبق. ولقد ارتفعت مؤخراً بصورة متسارعة الحالات المتصلة بنمط الحياة مثل ارتفاع ضغط الدم. حيث من الممكن أن ينتج ارتفاع ضغط الدم عن حدوث أمراض قلب حادة أو احتشاء عضلي قلبي (ذبحة قلبية)، فلا تزال الحاجة مستمرة لتطوير مادة أكثر فعالية ضد ارتفاع ضغط الدم.

حسب تجارب إكلينيكية متعددة لمواد ضد ارتفاع ضغط الدم، تبين أن تخفيض ضغط الدم لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم يؤدي إلى انخفاض وفيات وأمراض أمراض القلب أو الاحتشاء العضلي القلبي (الذبحة القلبية) (Godwin J, Eberlein KA, Fiebach NH, Hebert P, MacMahon S, Peto R, Collins R) ، Lancet 1990، Hennekens CH، Taylor JO، Qizilbash N، 827-38، 335(8693):). وعلى الرغم من استخدام وإعطاء مجموعة مختلفة من العقاقير لمعالجة هذه الحالات الإكلينيكية، إلا أن السيطرة الملائمة على ضغط الدم لم تكن ناجحة دائماً (Brunner HR، Waeber B) Am. J. Hypertens 1997. 10(7 Pt، 131S-137S (2):).

من بين النماذج العديدة المطبقة لإعطاء العقاقير المضادة لارتفاع ضغط الدم، فإن مستحضر مركب أو معالجة مركبة لعقاقير هي إحدى الطرق لتحقيق نتائج علاجية منشودة. من جانب آخر، لم يساعد دائماً الاختيار العشوائي لأصناف مختلفة من مواد مضادة لارتفاع ضغط الدم لاستعمال عقاقير لوصفات علاج مركب في تحقيق المستوى المرغوب من ضغط الدم في تديبات مصابة بارتفاع ضغط الدم بما فيها البشر (MacGregor GA، Br Med J (Clin Res، Jones JC، Bayliss J، Roulston JE، Banks RA، Markandu ND، 693-6، 284 (6317): Ed).

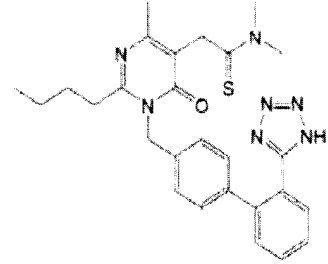
لهذه الغاية، هناك حاجة واضحة لتطوير طرق علاجية أخرى ومستحضرات مركبة ومركبات دوائية ضد ارتفاع ضغط الدم.

فيما سارتان الذي رمزه الكيماوي

2-n-butyl-5-dimethylaminothiocarbonylmethyl-6-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrimidin-4(3H)-one

وله الصيغة الهيكلية التالية عبارة عن مادة مضادة لارتفاع ضغط الدم لمُثبّطات مُستقبل الأنجيوتنسين2 وتم اعتماده مؤخراً كمنتج دوائي تحت الاسم التجاري KANARB.

[فيماسارتان]



حسب الفحص الإكلينيكي العشوائي مزدوج التعشية الذي أجري لمقارنة الآثار المضادة لارتفاع ضغط الدم لدى مرضى مصابين بارتفاع ضغط دم من متوسط إلى أساسي متوسط بجرعة 60 ملغ إلى 120 ملغ من عقاقير بين بوتاسيوم فيماسارتان ولوسارتان الذي هو مركب تمثيلي لفئة مُثبّطات مُستقبل الأنجيوتنسين2، تبين أن الآثار المضادة لارتفاع ضغط الدم من حيث التغييرات في ضغط الدم الانبساطي في وضع الجلوس في الأسبوع 12 من أخذ الدواء كانت على التوالي -11.26 ± 7.53 ملليمتر زئبق لمجموعة عولجت بفيماسارتان و -8.56 ± 7.72 ملليمتر زئبق لمجموعة عولجت بلوسارتان بالنسبة للخط الأساسي الذي يظهر أن الآثار المضادة لارتفاع ضغط الدم بعد 12 أو 24 أسبوع من الإعطاء كانت أعلى في فيماسارتان منها في لوسارتان (دراسة إكلينيكية لمعايرة جرعة مقارنة عشوائية مزدوجة التعشية من لوسارتان - مسيطر عليها لتقييم فعالية وسلامة فيماسارتان ضد ارتفاع ضغط الدم (BR-A-657·K) 60 ملغ ~ 120 ملغ في مرضى مصابين بارتفاع ضغط دم من متوسط إلى أساسي متوسط (المرحلة 3)).

أملوديبين هو من حاصرات قنوات الكالسيوم، ويسد تدفق أيونات الكالسيوم إلى أغشية الخلية للعضلات الملساء القلبية الوعائية والمحيطية مما يرخي مباشرة العضلات الملساء الوعائية لإظهار آثار مقاومة لارتفاع ضغط الدم. على الرغم من عدم الفهم الكامل للآلية التي يخفض بها أملوديبين من الذبحة الصدرية، إلا أنه تبين أن الآليتين التاليتين تعملان على تخفيف أعراض إقفارية.

أولاً، يوسع أملوديبين الأوعية المحيطية لزيادة إجمالي المقاومة المحيطية (بعد الحملولة) مما يؤدي إلى تقليل الجهد الواقع على القلب وتثبيت معدل ضربات القلب لتخفيض استهلاك طاقة القلب وطلب الأكسجين.

ثانياً، يعتقد أن أملوديبين يوسع الشرايين التاجية الرئيسية وشرايين تاجية أخرى مصابة بآفات إقفارية وذات مناطق عادية. يلعب هذا التوسيع الوعائي دوراً لزيادة تسليم الأكسجين إلى الآفات الإقفارية القلبية لمرضى مصابين بتشنج الشريان التاجي.

على الرغم من تركيز بحث فعال لمعالجة ارتفاع ضغط الدم على مستحضر مركب لأملوديبين، الذي يعتبر من

حاصرات قنوات الكالسيوم، مع مركب ينتمي إلى فئة مثبطات مستقبل أنجيوتنسين 2، فقد يشكل هذا المستحضر المركب مشاكل إضافية في بعض الحالات مثل التسبب في تفاعل دواء مع دواء وآثار جانبية عكسية متزايدة لأدوية معينة.

لهذا السبب، أدرك مخترعو الاختراع الحالي مشاكل المستحضرات المركبة البسيطة لأملوديبين ولمثبطات مستقبل الأنجيوتنسين 2 وأجروا عدة دراسات مكثفة لمعالجة المشاكل السابقة. وكانت النتيجة اكتمال الاختراع الحالي.

[تقنيات متصلة]

- 01 KR 1989-0011854 A 1989.08.22.
- 02 WO 00/16773 1999.09.08.
- 03 KR 2001-0013626 A 2001.02.26.
- 04 KR 2001-0079517 A 2001.08.22.
- 05 KR 2001-0090193 A 2001.10.18.
- 06 KR 2004-0032639 2004.04.17.
- 07 KR 2010-0048137 2010.05.11.
- 08 Yoo SD وآخرون، تعيين متزامن لفيماسارتان، مادة جديدة مضادة لارتفاع ضغط الدم، وأيضها الفعال في بلازما فأر بالاستشراب السائل الرفيع الإنجاز، *Biomed Chromatogr.* 2011 Jan 26. doi:10.1002/bmc. 1592. Epub قبل الطباعة.
- 09 Yu KS وآخرون، أثر الجرعات المتعددة من فيماسارتان، مولد ضد في مستقبلات انغيوتنسين 2، على حرائك دوائية مستقرة الحالة لديجوكسين في متطوعين أصحاء. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;49(5):321-7
- 10 KS وآخرون، أثر فيماسارتان مولد ضد مستقبل انغيوتنسين 2 مطور حديثاً فيما يتصل بمتعدد بيتيد نقل أنيون عضوي في متطوعين ذكور. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Jul 14. Epub قبل الطباعة.

الإفصاح عن الاختراع

المشكلة الفنية

لذا، يهدف الاختراع الحالي إلى تزويد مركب دوائي مقاوم لارتفاع ضغط الدم ليس فعالاً لمنع وتخفيف ومعالجة ارتفاع ضغط الدم فحسب، بل لمنع وتخفيف ومعالجة مضاعفات ارتفاع ضغط الدم و/أو فرط شحميات الدم.

الحل الفني

يزود الاختراع الحالي مركب دوائي مقاوم لارتفاع ضغط الدم يحتوي فيماسارتان وملح منه مقبول دوائياً ومذيب منه أو هيدرات منه كمثبط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 وأملوديبين وامتزامل منه وملح منه مقبول دوائياً ومذيب منه وهيدرات منه كحاصر قنوات الكالسيوم.

في الاختراع الحالي، فيماسارتان، وملح منه مقبول دوائياً، ومذيب منه أو هيدرات منه يمكن أن تكون متبلورة أو غير

متبلورة، وتقع الأشكال المتبلورة وغير المتبلورة منه ضمن نطاق الاختراع الحالي.

في الاختراع الحالي، أمولديبين، ومترامر منه، وملح منه مقبول دوائياً، ومذيب منه أو هيدرات منه يمكن أن تكون متبلورة أو غير متبلورة، وتقع الأشكال المتبلورة وغير المتبلورة منه ضمن نطاق الاختراع الحالي.

كما هو مستخدم في الاختراع الحالي، يشير المصطلح "ملح مقبول دوائياً" إل ملح ذو حمض غير عضوي، حمض عضوي، أو فلز، استخدمه مصنعون تقليدياً في تحضير منتجات دوائية. من الأمثلة على الحمض غير العضوي حمض هيدروكلوريك وحمض هيدروبروميك وحمض الكبريتيك وحمض الفسفوريك. أما من الأمثلة على الحمض العضوي فتشمل حمض الستريك وحمض الخليك وحمض اللاكتيك وحمض الطرطريك وحمض الفورماريك وحمض الفورميك وحمض البريونيك وحمض أوكساليك وحمض ثلاثي فلورو الأسيتيك وحمض ميثان السلفونيك وحمض بنزين سلفونيك (البيسيلييت) وحمض المالبك وحمض البنزويك وحمض الغلوكونيك وحمض السكسينيك وحمض 4-مورفولين إيثان سلفونيك، وحمض كامفور سلفونيك (كامسيلييت) وحمض 4-نيترو بنزين سلفونيك وحمض هايدروكسي - أو - سلفونيك وحمض 4-طولون سلفونيك وحمض الجلاكتورونيك وحمض الإمبونيك وحمض الأسبارتيك وحمض الأديبيك (أديبييت). أما أمثلة الفلز فتشمل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم.

في الاختراع الحالي، يفضل أن يكون مُثَبِّط مُسْتَقْبَل الأنجيوتنسين 2 هو ملح بوتاسيوم فيماسارتان أو هيدروكلوريد أو ملح كالسيوم أو كبريت أو أديبييت أو كامسيلييت أو بيسيلييت، ويفضل أكثر ملح بوتاسيوم فيماسارتان أو ثلاثي هيدرات بوتاسيوم فيماسارتان. هذه المواد متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها باستعمال طريقة معروفة (على سبيل المثال، أنظر براءات الاختراع الكورية ذات الأرقام 0354654 و 0521980).

في الاختراع الحالي، يفضل أن تكون حاصرات قنوات الكالسيوم بيسيلييت أملوديبين أو كبريت أو كامسيلييت أو هيدروكلوريد أو ملح بوتاسيوم أو ملح كالسيوم أو أديبييت، ويفضل أكثر بيسيلييت أملوديبين. هذه المواد متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها باستعمال طريقة معروفة (على سبيل المثال، أنظر براءة الاختراع الأمريكية رقم 4572909).

في هذا الاختراع، يشير المحلول في "المذيب" إلى محلول عضوي شائع استخدم في تحضير مركبات عضوية. من الأمثلة على المحلول على سبيل المثال لا الحصر الميثانول والإيثانول و 1- بروبانول و 2- بروبانول و 1- بوتانول و 2- بوتانول و 1 - أسيتيت وأسيتون وحمض أسيتيك وأنيزول ورباعي هيدروفوران وميثيل أسيتيت وإيثيل أسيتيت وبروبيل أسيتيت وإيسوبروبيل أسيتيت وإيسوبوتيل أسيتيت و ن - بوتيل أسيتيت وثاني ميثيل سلفوكسيد وبنتان وهبتان.

في الاختراع الحالي، يمكن أن يكون محتوى "هيدريد" و "مذيب" في نطاق 0.25 إلى 10 مول بالنسبة إلا 1 مول من فيماسارتان أو أملوديبين، على سبيل المثال، 0.5 مول أو 1 مول أو 1.5 مول أو 2 مول أو 2.5 مول أو 3 مول أو 5 مول لكن الاختراع الحالي ليس مقصوداً عليها.

يمكن أن يحتوي مركب الاختراع الحالي مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 بكمية تبلغ 0.5 إلى 240 ملغ، ويفضل 50 إلى 180 ملغ، ويفضل أكثر 60 إلى 120 ملغ.

علاوةً على ذلك، يمكن أن يحتوي مركب الاختراع الحالي حاصرات قنوات الكالسيوم بكمية تبلغ 0.1 إلى 20 ملغ، ويفضل 5 إلى 15 ملغ، ويفضل أكثر 5 إلى 10 ملغ.

من جانبٍ آخر، من المعروف أن الجرعة العالية التقليدية (أي جرعة عالية / إعطاء عالي مقبول دوائياً) من هذه العقاقير في مركب دوائي هو 240 ملغ كحد أقصى أو أقل من فيماسارتان و 20 ملغ كحد أقصى أو أقل من أملوديبين لشاب عادي يزن 60 كغم.

في كامل المواصفة، ما لم يحدد خلافه، لا يغطي المصطلح "مركب دوائي" عموماً جرعة واحدة فقط تؤخذ أو تعطي في مرة واحدة، كحبة أو كبسولة و حقنة وإنما عدة جرعات تعطي على مرتين أو أكثر. على سبيل المثال، يفسر المصطلح "مركب دوائي يحتوي فيماسارتان أو ملح منه مقبول دوائياً أو مذيب منه أو هيدرات منه كمُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2، وأملوديبين أو مترامر منه أو ملح منه مقبول دوائياً أو مذيب منه أو هيدرات منه كحاصر قنوات الكالسيوم" على أنه لا يعين جرعة واحدة فقط تحتوي هذين المكونين الفعالين مجتمعين يحتوي كلٌّ منهما على مكون فعال واحد. بمعنى، عند إعطاء هاتين الجرعتين في نفس الوقت أو عند إعطاءهما على فترات زمنية منتظمة وكانت المقادير الفعالة من المكونين الفعالين في كل جرعة من عاتين الجرعتين موجودة في الجسم الحي لإحداث آثار تأخرية، فإن هاتين الجرعتين تقعان ضمن نطاق "مركب كيميائي يحتوي فيماسارتان، أو ملح منه مقبول دوائياً، أو مذيب منه أو هيدرات منه كمُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2، وأملوديبين أو مترامر منه أو ملح منه مقبول دوائياً أو مذيب منه أو هيدرات منه كحاصر قنوات الكالسيوم".

قد يضم مركب الاختراع الحالي أيضاً ناقل واحد أو أكثر مقبول دوائياً بجانب المكونات أنفة الذكر يركب في عدة أشكال من الجرعة لاستعمالات مرغوبة. تضم الأمثلة على الناقل المقبول دوائياً محلول ملحي وماء معقم ومحلول رينجر ومحلول ملحي فيزيولوجي منظم ومحلول دكستروز ومحلول مالتودكسترين وجليسيرول وإيثانول. يمكن استخدام هذه المواد منفردة لوحدها أو في أي تركيبة منها. ويمكن، إذا دعت الحاجة، إضافة مضافات تقليدية مثل مواد مضادة للتأكسد ومحاليل منظمة ومواد معيقة لنمو البكتيريا الهادئة.

بالإضافة، يمكن إضافة مواد مخففة (مخففات) وعوامل مبعثرة (مبعثرات) ومخفضات للتوتر السطحي ورايبات ومزلاقات لتحضير مركبات قابلة للحقن مثل محاليل مائية ومعلقات ومستحلبات أو مركبات فمية مثل الحبوب والكبسولات والحبيبات والأقراص. علاوةً على ذلك، يفضل أن تكون المادة مصنوعة على شكل جرعة مرغوبة بناءً على المرض المراد المعالجة منه والمكونات باستعمال أي طريقة ملائمة معروفة بالتقنية أو الطريقة المفصح عنها في

يمكن إعطاء مركب الاختراع الحالي عن طريق الفم أو عن طريق غير معوي (على سبيل المثال، عن طريق الوريد، تحت الجلد، حقن داخل الصفاق أو موضعياً) بناءً على الاستعمال المرغوب. وقد تختلف جرعة المركب بناءً على وزن وعمر وجنس والوضع الصحي وحمية المرضى وأوقات وطرق الإعطاء ومعدلات الإفراز وشدة المرض. يمكن إعطاء مركب الاختراع الحالي مرة واحدة أو عدة مرات باليوم.

يمكن أن يكون مركب الاختراع الحالي تركيبة قابلة للحقن مثل محاليل مائية أو معلقات أو مستحلبات أو مركبات فمية مثل الحبوب أو الكبسولات أو الحبيبات أو الأقراص أو على شكل طقم. الجرعة الفمية مفضلة وقرص واحد مفضل أكثر.

علاوةً على ذلك، يمكن استعمال مركب الاختراع الحالي، لما له من أثر معزز ضد ارتفاع ضغط الدم، لمنع أو تخفيف أو معالجة ارتفاع ضغط الدم أو فشل القلب أو داء شريان القلب التاجي أو أمراض القلب الإقفارية أو أمراض أوعية قلبية محيطية إقفارية أو ارتفاع ضغط الدم أو قصور الكلى (الفشل الكلوي) أو السكتة الدماغية أو تصلب الشرايين.

وعليه، يزود الاختراع الحالي مركب دوائي لمنع أو تخفيف أو معالجة ارتفاع ضغط الدم، فشل القلب، داء شريان القلب التاجي، أمراض القلب الإقفارية، أمراض أوعية قلبية محيطية إقفارية، ارتفاع ضغط الدم، قصور الكلى (الفشل الكلوي)، السكتة الدماغية أو تصلب الشرايين، يحتوي فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كـمُثَبِّط مُسْتَقْبَل الأنجيوتنسين 2، وأملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصر قنوات الكالسيوم.

إضافةً لذلك، يزود الاختراع الحالي طريقة لمنع أو تخفيف أو معالجة ارتفاع ضغط الدم، فشل القلب، داء شريان القلب التاجي، أمراض القلب الإقفارية، أمراض أوعية قلبية محيطية إقفارية، ارتفاع ضغط الدم قصور الكلى (الفشل الكلوي)، السكتة الدماغية أو تصلب الشرايين، تضم إعطاء مركب يحتوي مقدار فعال من فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كـمُثَبِّط مُسْتَقْبَل الأنجيوتنسين 2 ومقدار فعال من أملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصرات قنوات الكالسيوم لتدبيبات، تضم إنسان، بحاجة لها.

يزود الاختراع الحالي طريقة لمنع أو علاج ارتفاع ضغط الدم، تضم إعطاء مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم للاختراع الحالي لتدبيبات بما فيها إنسان.

في طريقة منع أو علاج ارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي، يتكون المركب الدوائي المضاد لارتفاع ضغط الدم من فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كـمُثَبِّط مُسْتَقْبَل الأنجيوتنسين 2؛ وأملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصر قنوات الكالسيوم.

في طريقة لمنع أو معالجة ارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي، فإن نوع أو محتوى كل مثبت مستقبل أنجيوتنسين 2 وحاصرات قنوات الكالسيوم هي نفسها كما هو موصوف أعلاه فيما يتعلق بالمركب الدوائي لارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي.

في طريقة لمنع أو علاج ارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي، يفضل أن يكون مثبت مستقبل الأنجيوتنسين 2 ملح بوتاسيوم فيماسارتان، هيدروكلوريد، ملح الكالسيوم، كبريت، أديبيت، كامسيلات أو بيسايليت، ويفضل أكثر أن يكون ملح بوتاسيوم فيماسارتان.

في طريقة لمنع أو معالجة ارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي، يفضل أن يكون حاصر قناة الكالسيوم بيسيليت أملوديبين.

في طريقة لمنع أو معالجة ارتفاع ضغط دم الاختراع الحالي، يفضل أن يكون محتوى مثبت مستقبل الأنجيوتنسين 2 في نطاق 0.5 إلى 240 ملغ، وأن يكون محتوى حاصر قناة الكالسيوم في نطاق 0.1 إلى 20 ملغ.

علاوةً على ذلك، يزود الاختراع الحالي استخدام مركب يحتوي مقدار فعال من فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كمثبط مستقبل الأنجيوتنسين 2 ومقدار فعال من أملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصرات قنوات الكالسيوم لتصنيع مستحضر دوائي لمنع أو تخفيف أو معالجة ارتفاع ضغط الدم، فشل القلب، داء شريان القلب التاجي، أمراض القلب الإقفارية، أمراض أوعية قلبية محيطية إقفارية، ارتفاع ضغط الدم قصور الكلى (الفشل الكلوي)، السكتة الدماغية أو تصلب الشرايين.

آثار مفيدة

يظهر مركب الاختراع الحالي أثراً معززاً ضد ارتفاع ضغط الدم أكبر من المقدار البسيط لقيم ارتفاع ضغط الدم لنفس الجرعات من مكونات فعالة خاصة. وبناءً عليه، يساعد مركب الاختراع الحالي على استعمال مكونات خاصة فعالة بمحتوى أو جرعة أقل من المحتوى أو الجرعة عند استعمال منفصل له، ولذلك يمكنه تزويد معالجة أو وقاية أكثر فعالية لارتفاع ضغط الدم وما شابه مع التقليل من الآثار الجانبية بسبب جرعة زائدة من مكونات فعالة خاصة.

خاصية نمط الاختراع

سيوصف الاختراع الحالي الآن بتفصيل أكثر بالإشارة إلى الأمثلة التالية. وقد أعطيت هذه الأمثلة لتوضيح الاختراع الحالي فقط ويجب عدم تفسيرها على إنها تحد من نطاق وروح الاختراع الحالي.

أمثلة تجارب: آثار ارتفاع ضغط الدم في مركب ابتكاري

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة إجراء مقاوم لارتفاع ضغط الدم لعقاقير معينة. ولهذا الغرض، عقاقير فحص مثل ثلاثي

هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان، ملح بوتاسيوم لوسارتان، فالسارتان، بيسيليت أملوديبين، وتوليفة من ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان مع بيسيليت أملوديبين، وتوليفة من فالسارتان مع بيسيليت أملوديبين أعطيت تكراراً وعن طريق الفم لمدة أربع أسابيع لفئران مصابة بارتفاع ضغط دم أساسي. قيست التغييرات التي طرأت على ضغط دم وسرعة قلب ووزن جسم الحيوانات لدراسة الإجراء المقاوم لارتفاع ضغط الدم بإعطاء طويل الأجل لعقاقير معينة وتأكيد درجة الاحتفاظ بفعالية وثبات ضغط الدم وفحص الفرق بين الإعطاء المفرد والإعطاء المركب للعقاقير. بهذه الطريقة، تمت مقارنة وتقييم الإجراء المقاوم لارتفاع ضغط الدم بين العقاقير المعنية.

(1) مادة وطريقة الفحص

① حيوانات التجربة

فئران ذكور عمرها 8 أسابيع ووزنها 230 إلى 250 غم موروثاً بارتفاع ضغط الدم التلقائي (SHR) تم شراؤها من تشارلز ريفر اليابان. استخدمت الحيوانات في الفحص بعد تعريضها لفترة تأقلم إلى أن بلغ عمر الحيوانات 18 - 19 أسبوع (340 إلى 380 غم) لتبلغ متوسط ضغط دم 160 إلى 170 ملمتر زئبق. اختيرت الحيوانات التي بصحة جيدة بمراقبة دقيقة خلال فترة التأقلم قبل إجراء الفحص وقسمت إلى مجموعات فحص فردية تتكون كل مجموعة من 8 حيوانات (n=8). الحيوانات المختارة فقط، التي تأكد ارتفاع ضغط الدم لديها باستعمال جهاز مراقبة ضغط دم غير اقتحامي (CODA-6)، تم تعيينها لمجموعة الفحص. ومن خلال قياس ضغط دم الفئران الموروثة بارتفاع ضغط الدم التلقائي قبل إجراء الفحص الرئيسي، كان ضغط دم هذه الفئران الموروثة بارتفاع ضغط الدم التلقائي خارج نطاق ضغط الدم (أظهرت الفئران متوسط ضغط دم أقل من 140 ملمتر زئبق أو أكثر من 220 ملمتر زئبق عند قياسها) واستبعدت الفئران العادية من الفحص.

② إنشاء مجموعة معالجة بالعقاقير وطريقة الإعطاء

جرعة ملائمة قادرة على إظهار أثر مقاوم لارتفاع ضغط الدم بشكل كبير من خلال فحص أساسي وفحص أولي تم أخذها كجرعة نهائية من العقاقير التي أعطيت لفئران التجارب في هذا الفحص. جرعات منخفضة ومتوسطة وعالية من العقاقير حسب العقاقير الفردية تم استعمالها في الفحص الأولي. بعد ذلك، وبناءً على نتائج الفحص، جرعة قادرة على تحقيق انخفاض كبير في ضغط الدم من ضغط دم فئران ذات ضغط دم مرتفع قبل إعطاء العقاقير إلى نطاق 20 إلى 50 ملمتر زئبق (جرعة تساوي 20 إلى 25% من الجرعة الإكلينيكية العادية) أخذت كجرعة مثلى من مجموعة إعطاء مفردة. من جانب آخر، بناءً على نتائج مراجعة من الأدبيات، جرعة قادرة على إظهار إجراء ثابت ضد ارتفاع ضغط الدم دون التسبب بتسمم بإعطاء مدته 4 أسابيع، تم إعدادها لمستحضر المركب - المجموعة المعطاة. جميع الجرعات أشارت إلى الجرعات المستخدمة في الفحص الذي تم إجراؤه. كانت الجرعات والمجموعات التي أعطيت العقار والمستخدم في الفحص النهائي الرئيسي على النحو التالي.

كمركب مُثبّطات مُستقبل الأنجيوتنسين 2، ملح بوتاسيوم لوسارتان، فالسارتان وثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان تم شراؤها على التوالي واستخدامها من شركة Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd تم أخذ 10 ملغ / كغم ملح بوتاسيوم لوسارتان كمجموعة (L) وتم أخذ 10 ملغ / كغم فالسارتان كمجموعة (V). فيما يتعلق

بثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان، تم أخذ 3 ملغ / كغم كمجموعة (F1) وتم أخذ 10 ملغ / كغم كمجموعة (F2).

كحاصر قنوات كالسيوم، استخدم بيسيليت أملوديبين (صناعة منزلية بالطريقة الموصوفة في براءة الاختراع الأمريكية رقم 4572909). تم أخذ 0.5 ملغ / كغم من بيسيليت أملوديبين كمجموعة (A1)، وأخذت جرعة 1.6 ملغ / كغم كمجموعة (A2). تم تعليق مواد الفحص وعقاقير المقارنة في 0.5% ملح صوديوم كربوكسي ميثيل سيليلولوز (CMC-Na، سيغما) قبل استعمالها. كمجموعة سيطرة، أعطي فقط 0.5% من ملح صوديوم كربوكسي ميثيل سيليلولوز.

③ طريقة الفحص

- الإعطاء: عند القيام بالإعطاء، تم تسخين مستحضر العقار إلى درجة حرارة مناسبة بمقدار 35 درجة مئوية وأتبع ذلك بإعطاء 5 مل/كغم بالفم عن طريق المعدة.
- قياس ضغط الدم: قيس ضغط دم الفئران على النحو التالي. قيدت الفئران ووضعت في جهاز تسخين تم تسخينه إلى درجة حرارة 40 درجة مئوية تقريباً (بناءً على درجة حرارة 37 درجة مئوية في قفص التقييد) لمدة 13 دقيقة إلى أن احتقن أوعية الذيل الدموية بالدم وقيس ضغط دم الفئران باستعمال جهاز مراقبة ضغط الدم غير الاقتحامي الذي يراقب ضغط الدم عن طريق برنامج للجسم الرئيسي من خلال قيديين مثبتين بالذيل. طريقة قياس ضغط الدم غير الاقتحامي بواسطة جهاز مراقبة ضغط الدم غير الاقتحامي (شركة كنت العلمية) (Kent Scientific Corporation) تساعد في فحص قياس طويل الأجل لضغط الدم الذي يجب أن يشمل إعطاء متكرر لمواد الفحص، وهذا غير عملي مع طريقة قياس مباشر لضغط الدم من خلال قنية الشرايين، مثل مختبر physiograph أو مختبر power. ولتأكيد اختفاء النموذج تجاوباً مع جرعات من عقاقير بإعطاء متكرر لمدة 4 أسابيع ودرجة استرداد ضغط الدم الأولي، قيس ضغط الدم مرة واحدة باليوم لمدة أسبوع بعد انتهاء الإعطاء النهائي.

تأكدت تغييرات في ضغط الدم بالتركيز على تغييرات في متوسط ضغط الشرايين (MAP) واستخدمت التغييرات في ضغط الدم الانبساطي والانقباضي وسرعة القلب ووزن الجسم كإشارات مرجعية لتغييرات أخرى في نتائج التجارب.

(2) معالجة النتائج وتحليل إحصائي

أجري تحليل إحصائي لقيم القياس المتحصل عليه في هذه التجربة باستعمال الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS). بالنسبة للمواد التي لوحظ فيها قيمة F كبيرة في تحليل التباين الأحادي، أجريت المقارنة على مستويات عالية بلغت $p < 0.001$ ، و 0.01 و 0.05 بين مجموعة السيطرة ومجموعات التجارب ذات جرعة عقاقير مختلفة.

في فحص فعالية الإعطاء المتكرر لمدة 4 أسابيع، أظهرت كافة المجموعات بما فيها مجموعة السيطرة زيادة طفيفة في وزن الجسم. وقد انخفض وزن الجسم في مرحلة مبكرة من الفحص، لكن تأكدت المحافظة على وزن الجسم بعد المرحلة الوسطى من الفحص. ويعتقد أن هذا عارض ناتج عن التعرض للإجهاد أثناء إجراءات غير مباشرة لضغط

الدم، مثل التسخين والقيء، وليس آثار مباشرة بسبب العقاقير.

بناءً على النتائج المقاسة، موضح في الجدول 1 أدناه أنواع وجرعات العقاقير التي أعطيت للمجموعات التي أعطيت العقار بشكل منفرد، بالاشتراك مع قيم مقاومة لارتفاع ضغط الدم تم الحصول عليها في مجموعات تعطي عقار بشكل منفرد، بمعنى، درجة مقاومة ارتفاع ضغط الدم أكثر من 4 أسابيع تجاوباً مع إعطاء العقار، كما حسبت بناءً على ضغط الدم قبل إعطاء العقاقير.

[الجدول 1]

درجة مقاومة لارتفاع ضغط الدم (مليمتر زئبق) مع إعطاء العقاقير لمدة 4 أسابيع متواصلة، مقارنةً مع ضغط الدم قبل الإعطاء		
الخطأ المعياري	المتوسط	مجموعات معطاة العقار (أنواع وجرعات العقاقير)
2.255	55-	المثال 1 (F1 + A1)
2.536	75-	المثال 2 (F2+A2)
1.375	35-	مثال مقارن 1 (F1)
2.135	50-	مثال مقارن 2 (F2)
1.256	20-	مثال مقارن 3 (L)
2.862	32-	مثال مقارن 4 (V)
1.105	13-	مثال مقارن 5 (A1)
1.325	20-	مثال مقارن 6 (A2)
2.268	32-	مثال مقارن 7 (L+A2)
2.675	46-	مثال مقارن 8 (V+A2)

كما يظهر في الجدول 1 أعلاه، يمكن ملاحظة أن المثال المقارن 1 قد أظهر أثراً كبيراً ضد ارتفاع ضغط الدم حتى مع إعطاء جرعة أقل من الجرعة الإكلينيكية العادية (تبلغ الجرعة الإكلينيكية العادية من ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان 60 ملغ، وتبلغ الجرعة الإكلينيكية العادية من ملح بوتاسيوم لوسارتان 50 ملغ، أما الجرعة الإكلينيكية العادية من فالسارتان فتبلغ 80 ملغ) مقارنةً مع المثال المقارن 3 والمثال المقارن 4.

إضافةً لذلك، أظهر المثالان 1 و 2 اللذان يستعملان تحضير مركب من فيماسارتان وأملوديبيين هو مركب الاختراع الحالي أثراً ضد ارتفاع ضغط الدم أكثر من مقدار بسيط من الآثار المقاومة لارتفاع ضغط الدم المتحصل عليها عند

إعطاء كل مكون على حدة. على سبيل المثال، مقارنةً بقيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم مقدارها 0.5 ملغ / كغم من بيسيليت أملوديبيين (مثال مقارن 5) بقيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم مقدارها -35 ملليمتر زئبق لإعطاء مرة واحدة 3 ملغ / كغم من ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان (مثال مقارن 1)، المثال 1 يقابل مستحضر مركب كلا العقارين (بيسيليت أملوديبيين وثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان) أظهرت قيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم بمقدار -55 ملليمتر زئبق تعادل أثر معزز مقاوم لارتفاع ضغط الدم أكثر من مقدار بسيط من القيم المقاومة لارتفاع ضغط الدم للعقارين. هذا الأثر هو قيمة رقمية مهمة حتى عند الأخذ بالاعتبار خطأ معياري. إضافةً لذلك، مقارنةً بقيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم مقدارها -20 ملليمتر زئبق لإعطاء مرة واحدة 1.6 ملغ / كغم من بيسيليت أملوديبيين (مثال مقارن 6) بقيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم بمقدار -50 ملليمتر زئبق للإعطاء مرة واحدة 10 ملغ / كغم من ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان (مثال مقارن 2)، المثال 2 يقابل مستحضر مركب كلا العقارين أظهر قيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم بمقدار -75 ملليمتر زئبق تعادل أثر معزز مقاوم لارتفاع ضغط الدم للعقارين. من المؤكد أن هذا الأثر أثر ملحوظ غير متوقع، عند مقارنته بالنتائج السابقة (المثالين 7 و 8) حيث أظهر مستحضر مركب لمركب آخر من مُثَبِّطات مُستَقْبَل الأنجيوتنسين 2 قيمة مقاومة لارتفاع ضغط الدم أقل من مقدار بسيط من قيم مقاومة لارتفاع ضغط الدم لمكونات معينة لمستحضر المركب.

كما موصوف أعلاه، حيث يظهر مركب الاختراع الحالي أثر مقاوم لارتفاع ضغط الدم أكثر من مقدار الآثار المقاومة لارتفاع ضغط الدم المتحصل عليها عند إعطاء كل مكون فعال على حدة (أثر تآزري)، فإنه يمكن تخفيض مخاطر الآثار الجانبية العكسية للجرعة الزائدة من مكونات فعالة فردية بصورة كبيرة وذلك بتخفيض محتوى كل مكون فعال، مع إمكانية حل حالات عدم الراحة المصاحبة لمعالجة المرضى عند القيام بعلاج مركب لمكونات فعالة فردية.

نموذج تحضير: تحضير مركب (قرص) الاختراع الحالي

تم تركيب مركب الاختراع الحالي إلى أقراص تحتوي مكونات ومحتويات منها كما هو موضح في الجدول 2 أدناه، وتم التعبير عن كل واحد منها بأمتثلة التحضير 1 إلى 4.

[الجدول 2]

المكونات	مثال التحضير 1 (ملغ / قرص)	مثال التحضير 2 (ملغ / قرص)	مثال التحضير 3 (ملغ / قرص)	مثال التحضير 4 (ملغ / قرص)
فيماسارتان بوتاسيوم ثلاثي هايدرات	66.01	132.02	66.01	132.02
بيسيليت أملوديبيين	6.99	6.99	13.98	13.98
نشا الذرة	46	98.99	39.01	92
مايكروكريستالين سيليلولوز	16	32	16	32
كروسبوفيدون	10	20	10	20
هايدروكسي بروبيل سيليلولوز	3.5	7	3.5	7
سترات المغنيسيوم	1.5	3	1.5	3

300	150	300	150	إجمالي الوزن / القرص (ملغ)
-----	-----	-----	-----	-------------------------------

تحضير الأقراص

تم وضع ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان وبيسيليت أملوديبين ونشا الذرة ومايكروكريستالين سيليلولوز وكروسوبوفيدون في خلاط عالي السرعة ثم تم خلطها. بالإضافة، تم خلط هايدروكسي بروبييل سيليلولوز وماء منقى لتحضير محلول رابط أضيف بعدها إلى خلاط عالي السرعة حيث وضع المسحوق المخلوط سابقاً وتبع ذلك عملية تخزين. جففت الحبيبات الناتجة في مجففة. وتم تنخيل الحبيبات الجافة في منخل نمرة 20 وأضيف لها سترات المغنيسيوم ثم تم خلطها للحصول على الخلطة النهائية. ضغطت الخلطة النهائية في أقراص تعادل أمثلة التحضير 1 إلى 4 باستعمال ضغط قرص دوار.

عناصر الحماية هي:

- 01 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم، يضم:
فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كـمُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 و؛
أملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصر قنوات الكالسيوم.
- 02 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية (1) حيث مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 هو ملح بوتاسيوم فيماسارتان أو هيدروكلوريد أو ملح كالسيوم أو كبريت أو أدبييت أو كامسليت أو بيسليت.
- 03 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية (2) حيث مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 هو ملح بوتاسيوم فيماسارتان.
- 04 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية (1) حيث مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 هو ثلاثي هايدرات بوتاسيوم فيماسارتان.
- 05 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية (1) حيث حاصر قنوات الكالسيوم هو بيسليت أملوديبين أو كبريت أو كامسليت أو هايدروكلوريد أو ملح بوتاسيوم أو ملح كالسيوم أو أدبييت.
- 06 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية (5) حيث حاصر قنوات الكالسيوم هو بيسليت أملوديبين
- 07 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية 1 إلى 3 حيث يتراوح محتوى مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 ما بين 0.5 إلى 240 ملغ، ومحتوى حاصرات قنوات الكالسيوم ما بين 0.1 إلى 20 ملغ.
- 08 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 7 حيث يتراوح محتوى مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 ما بين 50 إلى 180 ملغ.
- 09 مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 8 حيث يتراوح محتوى مُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2 ما بين 60 إلى 120 ملغ.

10. مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 7 حيث يتراوح محتوى حاصرات قنوات الكالسيوم ما بين 5 إلى 15 ملغ.
11. مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 10 حيث يتراوح محتوى حاصرات قنوات الكالسيوم ما بين 5 إلى 10 ملغ.
12. مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث المركب الدوائي على شكل جرعة بالفم.
13. مركب دوائي ضد ارتفاع ضغط الدم وفقاً لعنصر الحماية 12 حيث شكل الجرعة هو قرص مفرد.
014. مركب دوائي لمنع أو تخفيف أو معالجة ارتفاع ضغط الدم، فشل القلب، داء شريان القلب التاجي، أمراض القلب الإقفارية، أمراض أوعية قلبية محيطية إقفارية، ارتفاع ضغط الدم قصور الكلى (الفشل الكلوي)، السكتة الدماغية أو تصلب الشرايين، يضم فيماسارتان، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كمُثبِّط مُستقبل الأنجيوتنسين 2؛ وأملوديبين، متزامر منه، ملح منه مقبول دوائياً، مذيب منه أو هايدرات كحاصرات قنوات الكالسيوم.