



## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 38570 A1**

(51) Cl. internationale :  
**A61P 9/06; A61K 31/5377**

(43) Date de publication :  
**28.04.2017**

---

(21) N° Dépôt :  
**38570**

(22) Date de Dépôt :  
**25.04.2014**

(30) Données de Priorité :  
**26.04.2013 EP 13165582.1**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2014/058456 25.04.2014**

(71) Demandeur(s) :  
**AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG, Wilhelminenstraße 91/II f A-1160 Vienna (AT)**

(72) Inventeur(s) :  
**KRUMPL, Günther**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

---

(54) Titre : **UTILISATION DE CHLORHYDRATE DE LANDIOLOL DANS LE TRAITEMENT À LONG TERME DE LA TACHYARHYTHMIE**

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle utilisation de chlorhydrate de landiolol pour la réduction constante du rythme cardiaque pendant la période d'administration du chlorhydrate de landiolol dans le traitement d'un être humain souffrant de tachycardie, de tachyarhythmie ou de pression sanguine élevée, dans lequel le chlorhydrate de landiolol est administré à une dose constante de plus de 5 µg/kg/min, de façon spécifique d'au moins 10 µg/kg/min pendant une période d'au moins 2 heures et dans lequel le rythme cardiaque et/ou la pression sanguine dudit patient sont réduits de façon constante pendant la période d'administration par comparaison au rythme cardiaque et/ou la pression sanguine avant le traitement et aucun effet de dépassement n'a lieu après la terminaison de ladite administration.

استخدام هيدروكلوريد لانديولول في المعالجة طويلة المدى لاضطراب النظم التسرعىالملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير استخدام جديد لهيدروكلوريد لانديولول لخفض معدل ضربات القلب بشكل دائم أثناء فترة إعطاء هيدروكلوريد لانديولول لمعالجة إنسان يعاني من عدم انتظام ضربات القلب، اضطراب النظم التسرعى أو ضغط الدم المرتفع، حيث يتم 5 إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تزيد عن 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، وتحديداً 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين وحيث يتم خفض معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم للمريض المذكور بصورة دائمة أثناء فترة الإعطاء مقارنة بمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم قبل المعالجة ولا يحدث أي تأثير متجاوز فيه 10 بعد إنهاء الإعطاء المذكور.

استخدام هيدروكلوريد لانديولول في المعالجة طويلة المدى لاضطراب النظم التسرعى

يوفر الاختراع استخدام جديد لهيدروكلوريد لانديولول لخفض معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم بشكل دائم أثناء فترة الإعطاء مقارنةً بمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم قبل الإعطاء في معالجة إنسان يعاني من عدم انتظام ضربات القلب و/ أو اضطراب النظم التسرعى و/ أو ضغط الدم المرتفع، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تزيد عن 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، وتحديدًا 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين وحيث يتم خفض معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم للمريض المذكور بصورة دائمة أثناء فترة الإعطاء مقارنةً بمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم قبل المعالجة. 10

الخلفية التقنية للاختراع

يشير عادةً اضطراب النظم التسرعى إلى معدل ضربات القلب الذي يكون أسرع من 90 ضربة في الدقيقة. في حالة تضيق الشريان التاجي الحاد أو الأمراض القلبية الحادة الأخرى فتكون معدلات ضربات القلب التي تزيد عن 80 ضربة في الدقيقة مرتفعة للغاية (عدم انتظام ضربات القلب النسبي). 15

يمكن أن تكون حالات اضطراب النظم التسرعى مسنولة عن فشل عضلة القلب المستفحل، السكتة، احتشاء عضلة القلب أو الموت المفاجئ. ويمكن أن تحدث بصورة أولية أو ثانوية في أمراض القلب ذات الصلة، أمراض الرئة أو مرض الغدة الصماء. 20

يمكن أن تكون حالات اضطراب النظم التسرعى فسيولوجية مثل عدم انتظام ضربات القلب الجيبي الذي يحدث أثناء التمارين أو المرضي مثل أثناء عدم انتظام ضربات القلب في الأذنين أو البطين والذي يمكن أن يحدث عند بدء الخلايا المثيجة في عضلة القلب أو في عضلة القلب في الانطلاق بشكل أسرع من النظم الطبيعي للقلب. يمكن أن تبدأ حالات اضطراب النظم التسرعى في أي من حجرات القلب العلوية (أذينات) أو حجرات القلب السفلية (بطينات). يبدأ اضطراب خفقان القلب في الأذنين (= فوق البطين) في الأذينات ويتم تصنيفه بوجه عام بأنه عدم انتظام ضربات القلب في الأذنين (AT)، ارتعاش الأذنين، أو 25

- 2 -

تليف الأذنيات في خفاق القلب (AF). يبدأ اضطراب النظم التسرعي في البطين ويتم تصنيفه بوجه عام بأنه عدم انتظام ضربات القلب في البطين (VT) أو رجفان البطين (VF).

يكون اضطراب النظم التسرعي فوق البطين عبارة عن أحد المضاعفات الرئيسية التالية للعملية، وتتطور بتكرار مرتفع يبلغ 11-40% بعد جراحة تغيير الشرايين التاجية؛ بالتالي، تلعب هذه الحالة دوراً هاماً في المضاعفات التالية للعملية المتزايدة وفترة الاستشفاء 5  
Murakami M., et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 2005, 20(5), 337-344.

يمكن أن يكون عدم انتظام ضربات القلب مهدد للحياة حيث يمكن أن يؤدي إلى رجفان البطين، حيث يخفق القلب بسرعة بطريقة فوضوية، بدون هدف بحيث لا يكون القلب قادر على ضخ الدم بصورة فعالة في الجسم. في حالة عدم المعالجة، يمكن أن يكون الرجفان مسبباً للموت. 10

يكون عدم انتظام ضربات القلب المستمر مميز جيداً بقدرته على حث اعتلال العضلة القلبية الموسع. بينما يظل الحدوث الفعلي لاعتلال عضلة القلب المساهم فيه بواسطة عدم انتظام ضربات القلب غير واضحاً، ويتم تمييز الربط بين عدم انتظام ضربات القلب واعتلال عضلة القلب. تتضمن كل صورة فعلية لاضطراب النظم التسرعي فوق البطين، 15  
عدم انتظام ضربات القلب في الأذنيات المنتبذ، عدم انتظام ضربات القلب الموصل غير الانتبائي، ويرتبط رجفان الأذنين (AF)، باختلال وظيفة البطين الأيسر القابل للإرجاع أو "اعتلال عضلة القلب". يتم أيضاً توثيق تطور اعتلال عضلة القلب بحالات اضطراب النظم التسرعي البطيني والضربات السابقة لأوانها المتكررة في البطين.

يتم غالباً علاج حالات اضطراب النظم التسرعي باستخدام معيقات  $\beta$  والتي تكون عبارة عن عوامل تنظيم فعالة لمعدل ضربات القلب والنظم الجيبي. تعد معيقات بيتا نافعة تحديداً لمعالجة تلك الأمراض طويلة أو قصيرة المدى. تعمل مضادات مستقبل أدرينالي المفعول  $\beta$  على الإعاقة التنافسية لمستقبلات بيتا، مما يؤدي إلى تثبيط تكوّن cAMP ومنع الحالات الروتينية التي تليها. تؤدي إعاقة مستقبل  $\beta_1$  إلى خفض التقلص القلبي، التأثير على الميقاتية، التلقائية في تكوين ضربات القلب، مما ينتج عنه خفض النتاج القلبي. 25

- يوجد ثلاث مجموعات فرعية من مستقبلات بيتا. رغم أن هذه المستقبلات يمكن أن توجد في أكثر من موضع في الجسم البشري، توجد مستقبلات  $\beta_1$  بصورة أولية على الخلايا العضلية القلبية، توجد مستقبلات  $\beta_2$  بصورة رئيسية في العضلة الملساء الوعائية أو الشعبية، يتم تركيز مستقبلات  $\beta_3$  في الخلايا الشحمية، رغم وجودها في الخلايا العضلية القلبية، أيضاً. أثناء الحالات المجهدة، يؤدي إطلاق كاتيكولامين داخلي المنشأ إلى تحفيز مستقبلات  $\beta_1$  لتعزيز الزيادة في معدل ضربات القلب وقابلية التقلص، بينما يؤدي تحفيز مستقبل  $\beta_2$  أو التحفيز إلى حث التوسع الشرياني والشعبي. تعمل أيضاً العوامل المساعدة على تعزيز تحلل الجليكوجين بإطلاق الإنسولين، وتولد الجلوكوز ( Anderson A.C., 2008, ) (Clin.Ped.Emergency Med., 4-16).
- تؤدي إعاقة مستقبلات  $\beta_1$  أيضاً إلى كبت إفراز الرينين في الكلى، بالتالي تقليل إنتاج أنجيوتنسين II (قابض للأوعية كامن) وألدوستيرون (والذي يعزز احتجاز الصوديوم). تعزز توليفة من التأثيرات الكلوية والنتاج القلبي المنخفض الانخفاض في ضغط الدم. يوفر إعاقة مستقبلات العضلة الملساء الوعائية  $\beta_2$  ارتفاع في التوتر الوعائي والذي يكون غير هام من الناحية الإكلينيكية في أغلب الحالات.
- يسمى ارتفاع ضغط الدم (HTN) أو ضغط الدم المرتفع، أحياناً ارتفاع ضغط الدم في الشرايين، ويكون عبارة عن حالة طبية يرتفع فيها ضغط الدم في الشرايين. يتم تلخيص ضغط الدم بواسطة اثنين من القياسات، الانقباضي والانبساطي، والذي يعتمد على ما إذا كانت عضلة القلب متقلصة (انقباض) أو منبسطة بين الضربات (الانبساط). يساوي ذلك أقصى وأدنى ضغط، على التوالي. يكون ضغط الدم الطبيعي عند الراحة في نطاق من 100-140 مم زئبق انقباضي (أعلى قراءة) و 60-90 مم زئبق انبساطي (أقل قراءة). يعد ضغط الدم مرتفعاً عندما يبلغ أو يزيد عن 90/140 مم زئبق.
- يتم تصنيف ارتفاع ضغط الدم بصورة أولية (أساسية) بأنه ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم الثانوي؛ يتم تصنيف حوالي 90-95% من الحالات "بصورة أولية ارتفاع ضغط الدم" والتي تعني ضغط الدم المرتفع بدون أي سبب طبي ضمني. ينتج 5-10% من الحالات المتبقية (ارتفاع ضغط الدم الثانوي) بواسطة حالات أخرى والتي تصيب الكلى، الشرايين، القلب أو الجهاز الصماوي.

- يسلط ارتفاع ضغط الدم إجهاد على القلب، مما يؤدي إلى الشريان التاجي في حالة عدم معالجته. يكون ارتفاع ضغط الدم عبارة عن عامل خطورة رئيسي للسكتة، حالات الأنورسوما للشرايين (مثل الأنورسوما في الشريان الأورطي)، أمراض الشرايين الطرفية وتعد السبب في مرض الكلى المزمن. يرتبط ضغط الدم الشرياني المرتفع بدرجة معتدلة بدرجة توقع الحياة القصيرة رغم عدم ارتباط الارتفاع المتوسط بذلك. يمكن أن تؤدي 5 التغيرات الغذائية وتغيرات نمط الحياة إلى تحسين التحكم في ضغط الدم وتقليل خطورة المضاعفات الصحية، رغم أن معالجة العقار تظل ضرورية غالباً في الأفراد الذين يكون التغير في نمط حياتهم غير كافياً أو غير فعال.
- يتم على نطاق واسع استخدام هيدروكلوريد إيسمولول، عامل إعاقة المستقبل الأدريني ل- $\beta_1$  أدرينالي الفعل على مدى قصير فائق أول، للمساعدة في التحكم في عدم 10 انتظام ضربات القلب وارتفاع ضغط الدم. يكون إيسمولول عبارة عن مضاد بيتا انتقائي للقلب عبر الوريد قصير المفعول فائق. ويكون له فترة نصف عمر للإزالة قصيرة للغاية (متوسط: 9 دقائق؛ نطاق: 4 إلى 16 دقيقة) وإجمالي خلوص للجسم [285 ملليتر/دقيقة/كجم (17.1 لتر/ساعة/كجم)] تقترب من 3 مقادير من النتاج القلبي و14 مقدار من 15 تدفق الدم بالكبد. يقترب العمر النصفي لتوزيع ألفا من دقيقتين. عند إعطاء إيسمولول في صورة جرعة متبوعة بالتسريب المستمر، يتم بدء النشاط في خلال دقيقتين، مع حدوث 90% إعاقة بيتا في الحالة الثابتة في خلال 5 دقائق. تتم ملاحظة الاستخلاص التام من إعاقة نشاط بيتا 18 إلى 30 دقيقة بعد إنهاء التسريب. تكون تركيزات إيسمولول في الدم غير قابلة للكشف عنها في 20 إلى 30 دقيقة بعد التسريب. تعد إزالة إيسمولول معتمدة على وظيفة الكلى والكبد كما يتم تأيضه بواسطة إنزيمات إستراز للعصارة الخلوية لخلايا الدم الحمراء 20 لنتاج الأيض الحمضي وميثانول. يكون لنتاج الأيض الحمضي، والذي تتم إزالته من الكلى، 1500- مرة نشاط أقل مقارنةً بإيسمولول. من الناحية الإكلينيكية، تم استخدام إيسمولول في الماضي لما يلي: (1) حالات حيث تكون الفترة الموجزة للإعاقة الأدرينالية مطلوبة، مثل التنبيب الرغامي والمحفزات الجراحية المسببة للإجهاد؛ و (2) المرضى المصابة بالمرض 25 وغير المستقرة بصورة حرجة حيث يتم معايرة إيسمولول الخاص به بسهولة للاستجابة ويتم سريعاً التحكم في التأثيرات العكسية بواسطة إنهاء التسريب. في البالغين، تكون الجرعا

- 5 -

الكبيرة التي تبلغ 100 إلى 200 مجم فعالة في توهين الاستجابات أدرينالية المفعول المرتبطة بالتنبيب الرغامى والمحفزات الجراحية. بالنسبة للتحكم في حالات عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، ارتفاع ضغط الدم التالي للعملية الحاد في مرض القلب الإقفاري الحاد، يتم استخدام جرعة > 300 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، والتي تم إعطاؤها بواسطة التسريب عبر الوريد المستمر. يكون التأثير العكسي الأساسي لإيسمولول عبارة عن 5 انخفاض ضغط الدم (حدوث صفر إلى 50). يبدو أن حدوث انخفاض ضغط الدم يزداد مع الجرعات التي تتجاوز 150 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة وفي المرضى التي تعانل من انخفاض قيمة أولية منخفضة لضغط الدم. يتطلب انخفاض ضغط الدم المتكرر أي تدخل آخر غير تقليل الجرعة أو انقطاع التسريب. تتلاشي الأعراض بوجه عام في خلال 30 دقيقة بعد انقطاع العقار. في إعدادات الرعاية الجراحية والحرية حيث تكون الظروف الإكلينيكية 10 سريعة التغير، تسمح سمة الحركات الدوائية لإيسمولول للعقار بتوفير تحكم دوائي سريع وتقليل التأثيرات العكسية المحتملة والخطيرة .

يصف (2010, Circulation Journal, 74, 856-863) Miwa Y. et al. تأثير لانديولول في علاج عاصفة اضطراب النظم المقاوم للعلاج.

يصف (2000, Can.J.Anesth., 47, 265-272) Takahashi S. et al. 15 دراسات حول تأثير لانديولول على الاستجابة الدموية الديناميكية للتسمم بثيوفيلين الحاد الذي يعمل على حث اضطراب النظم التسرعى في الحيوانات.

يصف (2012, Gen.Thorac.Cardiovasc.Surg., ) Morisaki A. et al. 20 الجرعة المنخفضة للغاية المستمرة التي تبلغ 2 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة – 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة للاندولول لمدة حوالي 10 أيام في علاج عدم انتظام ضربات القلب السرياني التالي للعملية في مرضى تعانى من ضعف وظيفة البطين الأيسر.

يصف (2009, Interactive Cardiovasc. Thoracic ) Wariishi S. et al. 2009 إعطاء جرعة منخفضة من هيدروكلوريد لانديولول في مرضى تعانى من اضطراب نظم القلب فوق البطين التالي للعملية.

- يتم الكشف عن الدراسات التي تدور حول الجرعة المختلفة من هيدروكلوريد لانديولول المتسربة لمدة 11 دقيقة أثناء التخدير في مرضى مختلفي الأعمار والجنس بواسطة Mizuno J. et al. (2007, Eur.J.Clin.Pharmacol., 63, 243-252).
- يصف Kubo K. et al. (2005, J.Anesth., 19, 174-176) استخدام لانديولول بجرعة تبلغ 40 ميكروجرام/كجم/دقيقة أثناء العملية القيصرية في مريض يعاني من متلازمة Romano-Ward. يتوقف الإغطاء قبل 10 دقائق من انتهاء الجراحة.
- يكشف Nagai R. et al. (2013, Circulation J., 77, 908-916) عن استخدام للاندولول للتحكم في عدم انتظام ضربات القلب في مرضى تعاني من اختلال وظائف البطين الأيسر. يتم ضبط الجرعة إلى نطاق يتراوح من 1-10 ميكرو جرام/كجم/دقيقة.
- يتضح أن الإغطاء طويل المدى من معيقات بيتا يمكن أن يرتبط مع الزيادة في كثافة مستقبل أدرينالي  $\beta$  لعضلة القلب (Hellbrunn S. et al., Circulation, 1989, ) (Nanoff C. et al., 1990, Basic Res. Cardiol., 85, 88-95, 483-490).
- يمكن ألا تؤدي الزيادة في مستقبل أدرينالي  $\beta$  إلى استعادة الحساسية الأدرينالية  $\beta$  في حالات معالجة فشل عضلة القلب ولكن، في حالات عدم انتظام ضربات القلب، يمكن أن تؤدي أيضاً إلى تحمل معيق بيتا والذي يتطلب بالتالي زيادة الجرعات وفترات إعطاء قصيرة.
- يتضح أن الانقطاع المفاجئ لإعطاء نفس المركبات (هيدروكلوريد بروبرانولول) عن المرضى التي تعاني من الذبحة أو أمراض القلب التاجية الأخرى تزيد من سوء حالة أو تؤدي إلى احتشاء عضلة القلب (Harrison DC, 1976, و Alderman EL, Chest, 69(1), 1-2; Hausen T., 1981, MMW Münch Med Wochenschr., 1583-4, (123(42)). في كشف البيانات الخاص بـ (Ono Act landiolol ) (hydrochloride, Ono Pharmaceuticals. Revised edition Nov. 2012) و هيدروكلوريد إيسمولول (Brevibloc, Aug. 10, 2009) تتضح الحاجة للملاحظة بعناية عند انقطاع إعطاء لانديولول أو عدم القدرة على التحكم في تجاوز المدى بعد إنهاء إعطاء إيسمولول.



بصورة إضافية، يمكن أن تؤدي حساسية الاستجابة المساهم فيها بواسطة مستقبل إلى متلازمات انسحاب بعد إنهاء إعطاء معيق بيتا ( Peters J.R. et al., 1985, 107, ) (43-52).

5 علاوة على ذلك، يمكن أن تؤدي المعالجة طويلة المدى مع معيقات بيتا التي يتم إعطاؤها عبر الوريد إلى تأثيرات جانبية سلبية مثل تقييد موضع التسريب بما في ذلك الالتهاب والجسوة، مثل الاستسقاء، الطفح الوردي، اختلال لون الجلد، الحروق عند موضع التسريب، التهاب الوريد الخثاري، والنخر الجلدي الموضعي من الالتهاب الوريدي الناتج عن التسرب، والذي يتم تقليل التأثيرات الجانبية له بصورة عامة بواسطة إعطاء الصيغة المخففة.

10 لا تزال هناك حاجة لم يتم استيفائها لتوفير معالجة طويلة المدى لاضطراب النظم التسرعي أو عدم انتظام ضربات القلب التي تتجنب الآثار الجانبية السلبية ولكن التي تكون فعالة في العلاج دون الحاجة إلى زيادة الجرعة الناتجة عن تأثيرات التحمل بالتالي تعزيز التهيج الوعائي وتفاعلات تجاوز المدى.

#### الوصف المختصر للرسومات

15

يتم تحقيق هدف الاختراع بواسطة الاختراع الحالي.

يوفر الاختراع صيغة من هيدروكلوريد لانديولول بكمية كافية علاجياً للاستخدام في معالجة خاضع يعاني من عدم انتظام ضربات القلب، اضطراب النظم التسرعي و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تبلغ حوالي 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل خاص أكثر من (<) 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل مفضل 10 20 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين، بشكل مفضل لمدة 4 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 6 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 12 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة 20 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة 24 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة يومين على الأقل، بشكل مفضل لمدة أكثر من يومين وحيث يتم 25 تقليل معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم لمريض مذكور بصورة دائمة أثناء فترة

الإعطاء مقارنةً بمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم قبل المعالجة، بشكل خاص على العكس من معيق بيتا قصير المفعول الآخر مثل إيسمولول.

وفقاً لتجسيد آخر للاختراع، تبلغ الجرعة الثابتة من هيدروكلوريد لانديولول 15 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 20 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل تحديداً 25 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 30 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 35 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل.

وفقاً لتجسيد آخر للاختراع يتم تقليل معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم ينسبة 5% على الأقل، بشكل مفضل بين 10% و 50% مقارنةً بمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم قبل المعالجة باستخدام لانديولول.

لا يحدث تجاوز للمدى بعد إنهاء الإعطاء ويتم الحصول معدل ضربات القلب العادية و/ أو ضغط الدم في خلال بعض الدقائق، بشكل خاص في خلال 5 إلى 20 دقيقة وبشكل أكثر تحديداً، يتم الحفاظ على معدل ضربات القلب العادية المذكورة و/ أو ضغط الدم لمدة 30 دقيقة على الأقل، بشكل مفضل لمدة 60 دقيقة على الأقل، بشكل أكثر تفضيلاً 120 دقيقة على الأقل بعد إنهاء الإعطاء للانديولول- هيدروكلوريد على النقيض من إيسمولول حيث يحدث تجاوز للمدى في خلال دقيقة ويمكن الحفاظ عليها لمدة ساعات مما يؤدي إلى زيادة معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم.

وفقاً للاختراع، توضح الصيغة بالتالي تأثير منخفض أو عدم وجود تجاوز بالنسبة لمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم بعد إنهاء الإعطاء.

وفقاً لتجسيد للاختراع، يكون لانديولول- هيدروكلوريد بتركيز يبلغ حوالي 1 إلى 30 مجم/ مليلتر، بشكل مفضل حوالي 5 إلى 15 مجم/ مليلتر.

وفقاً لتجسيد للاختراع، يمكن إعطاء تركيبة صيدلية تشتمل على لانديولول- هيدروكلوريد للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي، بعدة طرق، بما في ذلك عبر الفم، تحت الجلد، في الوريد، في الشرايين، داخل الشريان التاجي، عبر الأنف، داخل الأذن، عبر الجلد، عبر المخاط، موضعياً، مثل، هلامات، دهانات، غسولات، كريمات، الخ، داخل الغشاء

البريتوني، في العضل، داخل الرئة، مثل استخدام تقنية قابلة للاستنشاق أو نظم توصيل بالرئة، عبر المهبل، حقناً، عبر المستقيم، أو داخل العين.

يوفر تجسيد محدد صيغة حيث يكون هيدروكلوريد لانديولول عبارة عن مسحوق مجفف بالتجميد تم إعادة تشكيله للحصول على محلول عبر الوريد جاهز للاستخدام، بشكل اختياري يكون للمحلول رقم هيدروجيني يبلغ ما يصل إلى 6.5 وكخيار آخر، يتم إعطاء المحلول عبر الوريد المذكور في صورة تسريب مستمر.

وفقاً لتجسيد، يتم إعطاء المحلول عبر الوريد المذكور كتسريب مستديم بجرعة تتراوح بين 5 إلى 100 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل مفضل 10 إلى 100 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل مفضل بين 10 إلى 50 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة.

10 في أحد التجسيديات، يمكن تحمل المحلول عبر الوريد في النسيج الموضعي عند موضع التسريب، مما يمنع التهيج في الوريد الموضعي أو نخر الجلد عند موضع التسريب. في تجسيد محدد، يعاني الخاضع للعلاج من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين. في تجسيد محدد آخر، يعاني الخاضع من ارتفاع ضغط الدم، بشكل خاص ارتفاع ضغط الدم الأولي أو الثانوي أو مشكلة فرط ضغط الدم.

15 يتمثل استخدام الاختراع بشكل خاص في علاج خاضع، حيث يكون الخاضع المذكور

(أ) يعاني من عدم انتظام ضربات القلب تم اختياره من، عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، عدم انتظام ضربات القلب في البطين، ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب الجببي غير التعويضي، الرجفان الناتج عن عدم انتظام ضربات القلب في الأذنين، ارتعاش الأذنين الحالات السابقة أو التالية للعملية أو الحالات الأخرى حيث يكون التحكم الدائم في معدل البطين مطلوباً، أو

ب- بحاجة لتقليل ضغط الدم قبل العملية أو في الحالات الحادة الأخرى أو أثناء استئصال الأورطي أو لانخفاض ضغط الدم المقنن لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن، الأنف، أو الحلق أو لأغراض تشخيصية.

- بشكل خاص، يعاني الخاضع للعلاج المذكور من لا معاوضة قلبية و/ أو التميؤ المفرط و/ أو فضل المعاوضة الكلوية و/ أو فرط الصوديوم في الدم و/ أو حُمّاض بفرط كلوريد الدم و/ أو التميؤ المفرط.
- وفقاً لتجسيد آخر، يتم استخدام الصيغة أو المستحضر لخاضع يستقبل عقار مؤثر إيجابياً في التقلص العضلي، يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من بربارين، كالسيوم، المواد الحساسة للكالسيوم مثل ليفوسيميندان، منشطات الميوسين القلبية مثل Omecamt iv، كاتيوكولامين يتم اختياره من المجموعة المكونة من دوبامين، دوبوتامين، دوبيكسامين، إيبينفرين (أدرينالين)، أيزو برينالين (أيزو بروتينول)، نور إيبينفرين (نورادرينالين)، إيفيرين، ديجوكسين، ديجيتاليس؛ إيكوسانويد مثل بروستجلاندينات؛ مثبتات فوسفو داي إستيراز تم اختياره من مجموعة من إينوكسيمون، ميليرينون، أمرينون، ثيوفيلين؛ جلوكاجون أو إنسولين أو عقار محاكي الودي، يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من العوامل المساعدة β.
- وفقاً لتجسيد محدد، يعاني الخاضع الذي تتم معالجته باستخدام صيغة الاختراع من التسمم الناتج عن العقار المؤثر إيجابياً في تقلص العضلي أو عقار محاكي الودي.
- بصورة إضافية، يتم أيضاً توفير طريقة إنتاج محلول جاهز للاستخدام من هيدروكلوريد لانديولول للاستخدام في الاختراع بواسطة إعادة تشكيل مسحوق مجفف بالتجميد يتكون من هيدروكلوريد لانديولول نقي مع مذيب، حيث يكون المذيب المذكور بشكل اختياري خالي من الكحول، بكمية ضرورية للحصول على محلول جاهز للاستخدام بتركيز يبلغ حوالي 5 إلى 15 مجم/ مليلتر.
- كتجسيد آخر، يتم توفير صيغة حيث يوجد لانديولول في مستحضر مخفف بالفعل جاهز للاستخدام.

### الوصف التفصيلي للاختراع

- على نحو غير متوقع يتضح أن لانديولول- هيدروكلوريد، والذي يكون عبارة عن معيق بيتا قصير الفعالية بشكل فائق، يمكن استخدام للإعطاء طويل المدى دون توضيح أي

تأثيرات تحمل مما يؤدي إلى خفض معدل ضربات القلب بشكل مستمر وتجنب أي تأثير تجاوز المدى عند إنهاء الإعطاء.

لا يمكن توضيح التأثير المذكور بواسطة معيق بيتا الفعال القصير بشكل فائق الآخر، إيسمولول. يؤدي الإعطاء طويل المدى لإيسمولول إلى زيادة نسبية في معدل ضربات القلب وضغط الدم بالفعل بعد 60 دقيقة من الإعطاء مما يشير إلى غياب أي من تأثير إعاقة بيتا الواضحة وبصورة إضافية، بعد إنهاء الإعطاء، يرتفع معدل ضربات القلب وضغط الدم مباشرة مقارنةً بقيمة التحكم.

يمكن أيضاً أن يحقق الإعطاء طويل المدى للاندبولول- هيدروكلوريد قيم معدل ضربات قلب و/ أو قيم معدل ضغط الدم والتي تكون منخفضة بشكل كبير مقارنةً بمعدل ضربات القلب و/ أو قيم معدل ضغط الدم التي تم تحقيقها وفقاً لمعالجة إيسمولول طويلة المدى. بالتالي، يوفر الاختراع استخدام جديد لهيدروكلوريد لاندبولول في صورة صيغة حقن في معالجة خاضع يعاني من عدم انتظام ضربات القلب، اضطراب النظم التسرع و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء لاندبولول- هيدروكلوريد لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين، بشكل خاص لفترة زمنية تبلغ على الأقل 2.5 ساعة، بشكل خاص لفترة زمنية تبلغ على الأقل 3 ساعات، بشكل خاص 4 ساعات على الأقل، بشكل خاص لفترة زمنية تبلغ على الأقل 5 ساعات، بشكل خاص 6 ساعات على الأقل، بشكل خاص 8 ساعات على الأقل، بشكل خاص 10 ساعات على الأقل، بشكل خاص 12 ساعة على الأقل، بشكل خاص 14 ساعة على الأقل، بشكل خاص 16 ساعة على الأقل، بشكل خاص 18 ساعة على الأقل، بشكل خاص 20 ساعة على الأقل، بشكل خاص 24 ساعة على الأقل، بشكل خاص يومين على الأقل، بشكل خاص لمدة أكثر من يومين وحيث يتم تقليل معدل ضربات القلب لمريض مذكور بصورة دائمة أثناء فترة الإعطاء مقارنةً بمعدل ضربات القلب قبل المعالجة باستخدام هيدروكلوريد لاندبولول.

يكون لاندبولول (CAS 133242-30-5)، الذي تم إعطاؤه في صورة هيدروكلوريد لاندبولول (CAS 144481-98-1)، الاسم الكيميائي (-)-[2-(S)-2]-داي ميثيل-1، 3- دايوكسولان-4-يل] ميثيل 3-4-[2-(S)-2-هيدروكسي-3-2-مورفولينو كربونيل أمينو] إيثيل أمينو [بروبوكسي] فينيل بروبيونات مونو هيدروكلوريد، صيغة

تجريبية  $C_{25}H_{39}N_3O_8HCl$  (وزن جزيئي 546.05) عبارة عن معيق انتقائي  $\beta 1$  قصير المفعول بشكل فائق.

يعني التعبير " معدل ضربات القلب " ضربات القلب في الدقيقة.

يعني التعبير " ضغط الدم " ضغط الدم الانقباضي والانبساطي الذي يتم التعبير عنه

5 بقيمة مم زئبق أو كيلو باسكال.

يعني التعبير " ثابت " بالنسبة لإعطاء للاندولول- هيدروكلوريد أن الجرعة لا تتغير

أثناء الفترة الزمنية المناظرة، بالتالي لا توجد زيادة ثابتة أو انخفاض في الجرعة أثناء

الفاصل الزمني المذكور.

بالتالي يمكن إعطاء المريض جرعة مرتفعة من لاندولول- هيدروكلوريد للمعالجة

10 طويلة المدى بدون تأثيرات جانبية للتحمل أو تفاعل تجاوز المدى. يعني التعبير " طبيعي "

أن معدل ضربات القلب يرتبط بمعدل ضربات القلب بينما يكون الخاضع في حالة استرخاء

ولكن يقظ، في وسط معتدل متعادل، ودون تحميل نفسه أو نفسها أو تعريضه للإجهاد. يبلغ

معدل ضربات القلب الطبيعي النمطي (الراحة) لدى البالغين 60-80 ضربة في الدقيقة

(bpm)، يعد أيضاً معدل ضربات القلب بين 50 و60 طبيعي في حالات الراحة أو أثناء

15 التهدئة.

يتم فهم التعبيرات " عدم انتظام ضربات القلب " و " اضطراب النظم التسرعي " كما

هو مستخدم هنا على نطاق واسع، بما في ذلك جميع الحالات المرضية المتبطة بمعدل

ضربات القلب السريع أو غير المنتظم، على وجه التحديد في حالة حيث تتقلص عضلة القلب

بمعدل أكبر من 90-100/دقيقة في البالغين. في بعض الحالات، بشكل خاص في حالة

20 تضيق الشريان التاجي الحاد أو الأمراض القلبية الحادة الأخرى، يعد معدل ضربات القلب

فوق 80 ضربة في الدقيقة مرتفع للغاية (عدم انتظام ضربات القلب النسبي).

هنا يشير عدم انتظام ضربات القلب بشكل خاص إلى مرضى عدم انتظام ضربات

القلب المصاحب لنقص الأكسجين، مثل ذلك الناتج عن فقر الدم؛ فشل عضلة القلب

الاحتقاني؛ النزف؛ أو السكتة. يعمل عدم انتظام ضربات القلب على زيادة كمية الأكسجين

25 التي يتم توصيلها إلى خلايا الجسم بواسطة زيادة معدل دوران الدم من خلال الأوعية.

هنا، يحدد التعبير "عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين" (SVT) حالة يتم تقديمها كنظم قلبي سريع ينشأ عند أو فوق عقدة الأذين والبطين. رغم أن SVT يمكن أن ينتج عن أي سبب فوق البطين، غالباً يتم استخدام التعبير للإشارة إلى مثال محدد، عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين الانتياي (PSVT)، ويكون نوعين معروفين عبارة عن عدم انتظام ضربات القلب المتبادل في الأذين والبطين وعدم انتظام ضربات القلب ثابت عقدي AV.

بوجه عام، ينتج SVT عن واحدة من آليتين: تكون الأولى إعادة الدخول؛ وتكون الثانية التلقائية. يتم عادةً تمثيل إعادة الدخول (مثل عدم انتظام ضربات القلب الثابت العقدي AV وعدم انتظام ضربات القلب التبادلي في الأذين والبطين) مع البدء المباشر غالباً مع الزيادة المفاجئة في معدل ضربات القلب. يمكن أن يشعر الفرد الذي يعاني من هذا النوع من PSVT بتسرع معدل ضربات القلب من 60 إلى 200 ضربة في الدقيقة أو أكثر. بصورة نمطية، عند رجوعه إلى النظم الطبيعي، ويكون ذلك مفاجئاً أيضاً.

تتم حماية حجرة الضخ الرئيسية، البطين، (إلى مدى محدد) ضد المعدلات المرتفعة بصورة زائدة التي تظهر عن المناطق فوق البطين بواسطة 'آلية التبويب' عند عقدة الأذين والبطين، والتي تسمح فقط بتمرير نسبة من النبضات السريعة من خلال البطينات. في الحالة التي تُسمى متلازمة Wolff-Parkinson-White، تتجنب 'القناة المجازة' هذه العقدة وحمايتها ويمكن نقل المعدل السريع مباشرةً إلى البطينات. يكون لهذا الموقف اكتشافات مميزة على ECG.

في الأنواع التلقائية من SVT (عدم انتظام ضربات القلب في الأذين، عدم انتظام ضربات القلب بالانتباز الموصلية)، يوجد المزيد من الزيادة والانخفاض التدريجي في معدل ضربات القلب. ويكون ذلك بسبب مساحة في القلب توليد إشارة كهربائية خاصة بها. يمكن مناقضة حالات عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين مع النظم السريع لعدم انتظام ضربات القلب في البطين الخطير المحتمل الذي ينشأ في نسيج البطين.

يكون التعبير "ارتفاع ضغط الدم" أو، كمكافئ "لضغط الدم المرتفع" أو "ارتفاع ضغط الدم الشرياني"، عبارة عن حالة طبية حيث يرتفع ضغط الدم في الشرايين. يتم تلخيص ضغط الدم بواسطة اثنين من القياسات، الانقباضي والانبساطي، والذي يعتمد على

ما إذا كانت عضلة القلب متقلصة (انقباض) أو منبسطة بين الضربات (الانبساط). يساوي ذلك أقصى وأدنى ضغط، على التوالي. ضغط الدم الطبيعي عند الراحة يكون في النطاق الذي يبلغ 100-140 مم زئبق الانقباضي (أعلى قراءة) و60-90 مم زئبق الانبساطي (أقل قراءة). يوجد ارتفاع ضغط الدم إذا كان عند أو فوق 90/140 مم زئبق. في بعض الأحيان يُسمى ضغط الدم المرتفع بشكل حاد، أي المساوي لـ أو الذي يزيد عن الانقباضي 180 أو الانبساطي 110، ارتفاع ضغط الدم الخبيث أو المُعجل، وتتم الإشارة إليه بتعبير "مشكلة فرط ضغط الدم"، حيث يمنح ضغط الدم عند هذا المستوى خطورة مرتفعة للمضاعفات.

هنا تشير التعبيرات "خاضع للعلاج" لكائن بشري بحاجة لذلك العلاج.

وفقاً لتجسيد آخر، يتضح على نحو غير متوقع أن التأثيرات الجانبية النمطية لتهيجات الجلد الوريدية الموضعية أو يمكن تجنب التفاعلات الالتهابية عند موضع الحقن الذي يتم حثه بواسطة إيسمولول بواسطة إعطاء لانديولول-هيدروكلوريد طويل المدى باستخدام الصيغة وفقاً للاختراع، بشكل خاص لا تحقق المعالجة طويلة المدى أي تورد، الطفح الوردي، ألم، الالتهاب، الجسوة، التهاب وريدي وتجلط.

يعني "الإعطاء طويل المدى" إعطاء يستغرق 30 دقيقة على الأقل.

يعني تعبير "جرعة مرتفعة" جرعة من لانديولول تزيد عن 20 ميكرو جرام/كجم/دقيقة، بشكل خاص أكثر من 25 ميكرو جرام/كجم/دقيقة، أكثر من 30 ميكرو جرام/كجم/دقيقة، أكثر من 35 ميكرو جرام/كجم/دقيقة، بشكل مفضل أكثر من 40 ميكرو جرام/كجم/دقيقة.

يعني التقليل الدائم أن معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم تنخفض عن معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم بشكل ثابت مباشرةً قبل بدء إعطاء هيدروكلوريد لانديولول. يمكن أن ينتج التقليل الدائم لمعدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم عن نقص تطوير متلازمة التحمل بواسطة خاضع. بالتالي، لا تكون حساسية الخاضع تجاه إعطاء معيق بيتا زائدة بشكل حساس الأمر الذي يميز أن إنهاء إعطاء معيق بيتا لا يؤدي إلى حساسية مفرطة تجاه العوامل المساعدة الأدرينالية  $\beta$  التي يتم إعطاؤها أو يتم تدويرها في تيار الدم للخاضع.



- وفقاً لتجسيد محدد للاختراع، يمكن دمج هيدروكلوريد لانديولول مع أي معالجة بعامل مساعد أدرينالي  $\beta$ ، على سبيل المثال يمكن دمجه مع المواد المؤثرة إيجابياً في التقلص العضلي مثل دوبيوتامين أو أمريون أو مع أي عوامل تحفيز  $\beta_1$  و  $\beta_2$  أخرى.
- وفقاً لتجسيد محدد، يتم تقليل معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم بنسبة 1% على الأقل، بشكل مفضل 2% على الأقل، بشكل مفضل 3% على الأقل، بشكل مفضل 4% على الأقل، بشكل مفضل 5% على الأقل، بشكل مفضل بين 10% و 50% مقارنةً بمعدل ضربات القلب قبل المعالجة.
- يكون " التأثير الارتدادي " عبارة عن ظهور أو إعادة ظهور أعراض والتي تكون غائبة أو مقننة أثناء أخذ الدواء، ولكن تبدو عند انقطاع نفس العلاج أو تقليل في جرعة في حالة إعادة ظهور، تكون عادةً شدة الأعراض أسوء من مستويات المعالجة الأولية.
- يمكن أن يحدث تأثير تجاوز المدى بعد إنهاء الدواء مع الزيادة الحادة في معدل ضربات القلب على النقيض من تحقيق معدل ضربات القلب العادية. تعني الزيادة الحادة في معدل ضربات القلب وضغط الدم 2.5%، بشكل خاص 5%، بشكل خاص 10%، بشكل خاص أكثر من 10%، بشكل خاص أكثر من 25% أعلى مقارنةً بمعدل ضربات القلب قبل المعالجة. على نحو بديل، يمكن الإشارة إلى زيادة معدل ضربات القلب بواسطة زيادة تبلغ 10 إلى 30 ضربة في الدقيقة و/ أو زيادة ضغط الدم بمعدل 5-30 مم زئبق. يمكن أن يحدث تأثير تجاوز المدى بشكل خاص عند إنهاء إعطاء المركب النشط مباشرةً دون التقليل على خطوات من جرعة الإعطاء.
- يحدث " التحمل " عند توفير المعالجة طويلة المدى، بشكل خاص عند إعطاء معيق بيتا يجب عادةً الأخذ في الاعتبار احتمالية حدوث اعتياد تجاه العقار مما يجعل من الضروري زيادة الجرعة و/ أو الفاصل الزمني لإعطاء الدواء المذكور أو تغيير العامل النشط المستخدم لمعالجة عرض محدد أو مرض محدد. يتطلب التحمل زيادة في الجرعة لتحقيق نفس تأثير العقار.
- بالتالي، وفقاً لتجسيد للاختراع، يتم تجنب معدلات التحمل وتأثير تجاوز المدى أو تقليلها بدرجة كبيرة بعد الإعطاء طويل المدى للاندبولول- هيدروكلوريد ويتم تقليل معدل ضربات القلب العادية و/ أو ضغط الدم في خلال بعض الدقائق، بشكل خاص في خلال 5

إلى 20 دقيقة بعد إنهاء الإعطاء للانديولول- هيدروكلوريد و يستمر التأثير المذكور لمدة 15 دقيقة على الأقل، بشكل خاص 30 دقيقة على الأقل، بشكل خاص 60 دقيقة على الأقل، بشكل أكثر تحديداً 120 دقيقة على الأقل بعد الإعطاء للانديولول- هيدروكلوريد. بشكل خاص، لا يحدث تأثير تجاوز المدى بعد إنهاء الإعطاء للانديولول- هيدروكلوريد. 5

على النقيض، يظهر إيسمولول التحمل وتأثير تجاوز المدى بدرجة كبيرة مما يؤدي إلى زيادة معدل ضربات القلب وضغط الدم بدرجة كبيرة التي تزيد عن المعدل الطبيعي لكل قيمة جرعة.

وفقاً للاختراع يمكن استخدام أي تركيبة تشتمل على هيدروكلوريد لانديولول كعامل نشط والتي تكون متوفرة حالياً وقابلة للاستخدام. 10

يمكن أن تتضمن تركيبات HCl لانديولول المذكورة تركيزات مختلفة من لانديولول، على سبيل المثال، وليس على سبيل الحصر 10 مجم، 12.5 مجم، 20 مجم، 50 مجم، 300 مجم أو 600 مجم.

يمكن أن توجد صيغة الاختراع في أي صورة والتي يمكن استخدامها للإعطاء، على وجه التحديد كمستحضر صيدلي. 15

يمكن إعطاء تركيبة صيدلية تشتمل على لانديولول- هيدروكلوريد للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي بعدة طرق. يمكن إعطاؤها حقناً، عبر الفم، عبر العين، عبر المهبل، عبر المخاط، عبر الأنف، عبر المستقيم، موضعياً، مثل، هلامات، دهانات، غسولات، كريمات، الخ، أو في الشدق.

يشير التعبير "الحقن غير المعوي" كما هو مستخدم هنا إلى الإعطاء تحت الجلد، داخل الجلد، في الوريد، في العضل، في المفاصل، في الشرايين، داخل الزلال، داخل القص، داخل الغمد، داخل الآفة، داخل الغشاء البريتوني، داخل القصبية، داخل الجمجمة، داخل الشريان التاجي، داخل الرئة، مثل استخدام تقنية قابلة للاستنشاق أو نظم توصيل بالرئة. 20

تتضمن الصيغ التوضيحية كما هو مستخدم للإعطاء حقناً تلك المناسبة للحقن تحت الجلد، في العضل أو في الوريد مثل، على سبيل المثال، محلول معقم، مستحلب أو معلق. 25

- على سبيل المثال، يمكن إعطاء صيغة الاختراع الحالي في صورة سائل أو مسحوق. يمكن إعطاؤه موضعياً، في الوريد، تحت الجلد، بواسطة الاستنشاق، مثل لإعطاء إيروسول، أو باستخدام بخاخ، أو داخل الفم المتوفر من الأقراص أو الكبسولات.
- يمكن أن يؤدي التوصيل بالترذيد لهيدروكلوريد لانديولول إلى توزيع أكثر تجانس للعامل في رئة، بحيث يتم التوصيل العميق إلى الرئة. 5
- يمكن إعطاء الصيغة مع أي مواد مقبولة صيدلية أو مواد حاملة أو سواغات كما هو معروف في المجال. ويمكن أن تكون على سبيل المثال عبارة عن ماء، ولكن لا تقتصر عليه، عوامل تعادل مثل NaOH، KOH، مواد تثبيت، DMSO، محلول ملحي، بيتاين، تاورين الخ.
- يمكن أيضاً تضمين أي مواد تثبيت، مواد حافظة، محاليل منظمة، عوامل توتر أو سواغات في صيغ الحقن. بشكل خاص، يمكن أن تكون عوامل التثبيت عبارة عن، ولكن لا تقتصر على بولي إيثيلين جليكول، سيكلو ديسترين، إيثانول. يمكن أن تكون العوامل المنظمة للمحلول عبارة عن، ولكن لا تقتصر على، هيدروكسيد الصوديوم، حمض أسيتيك ثلجي، حمض هيدروكلوريك، صوديوم أسيتات ديهيدرات، كلوريد البوتاسيوم، بوتاسيوم داي هيدروجين فوسفات، داي صوديوم هيدروجين فوسفات أنهيدريد. كمثال، يمكن أن يكون عامل التوتر عبارة عن كلوريد الصوديوم وكمثال على السواغ، يمكن استخدام مانيتول. 10
- يعني التعبير "مقبول صيدلياً" التي تمت الموافقة عليها بواسطة الوكالة التنظيمية لحكومة الولاية والحكومة الفيدرالية أو المدرجة في أمريكا.
- يشير التعبير "مادة حاملة" إلى مادة مخففة، مادة مخففة، سواغ، أو مادة ناقلة التي يتم من خلالها إعطاء التركيبة الصيدلية. يمكن أيضاً استخدام محاليل ملحية و ديستروز مائي ومحاليل جليسرول كمواد حاملة سائلة، على وجه التحديد للمحاليل القابلة للحقن. تتضمن السواغات المناسبة نشاء، جلوكوز، لاكتوز، سكروز، جيلاتين، شعير، أرز، دقيق، طباشير، جل سيليكات، ستيرات الصوديوم، مونوستيرات الجليسرول، تلك، كلوريد الصوديوم، لبن خالي الدسم مجفف، جليسرول، بروبيلين، جليكول، ماء، إيثانول و ما شابه ذلك. يتم وصف أمثلة المواد الحاملة الصيدلية المناسبة في "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin. يجب اختيار الصيغة وفقاً لنمط الإعطاء. 15 20 25

يمكن أيضاً توفير لانديولول- هيدروكلوريد في صورة مسحوق مجفف بالتجميد والذي تم إعادة تشكيله للحصول على محلول عبر الوريد جاهز للاستخدام أو في صورة محلول مائي. على نحو بديل، يمكن تخفيف المحاليل و تحضيرها من محاليل خام بواسطة ضبط التركيز المناظر للانديولول- هيدروكلوريد. كبديل آخر، يمكن بالفعل توفير لانديولول في صورة مخففة جاهزة لاستخدام المستحضر. 5

يمكن أن تكون الصيغ المذكورة، على سبيل المثال، متوفرة بالاسماء التجارية Rapibloc®، Onoact® أو Corebeta®.

وفقاً لتجسيد، يمكن أن تشمل صيغة هيدروكلوريد لانديولول على لانديولول HCl وD-مانيتول.

يمكن أن يتراوح الرقم الهيدروجيني للصيغة بين 6 و7، بشكل خاص حوالي 6.5. 10  
وفقاً لتجسيد للاختراع، يبلغ تركيز لانديولول- هيدروكلوريد حوالي 1 إلى 30 مجم/ مليلتر، بشكل خاص حوالي 10 إلى 20 مجم/ مليلتر، بشكل خاص حوالي 5 إلى 15 مجم/ مليلتر.

يمكن إعطاء الصيغة حقناً، بشكل أكثر تحديداً في الوريد. للمعالجة طويلة المدى، 15  
يكون التسريب المستمر هو صورة الإعطاء المفضلة، يمكن إعطاء المحلول بشكل خاص كتسريب مستديم بجرعة تتراوح بين 0.1 إلى 100 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل خاص بين 5 إلى 50 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل أكثر تحديداً بين 10 إلى 50 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة.

في الوقت ذاته يمكن إعطاء الصيغة بسبب التحمل الموضعي الممتاز لها باستخدام 20  
أوردة محيطية.

يمكن إنهاء إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بعد ساعتين على الأقل من الجرعة 25  
الثابتة مباشرة أو يمكن تقليل الجرعة على خطوات، في خلال فترة زمنية قصيرة لعدة دقائق أو ساعات كبديل، زيادة جرعة هيدروكلوريد لانديولول بعد أدنى فترة تبلغ ساعتين، أي يمكن زيادتها إلى ما يصل إلى 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة أو حتى أكثر من 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، على أساس حاجة المريض و الحالة. يمكن أن تكون زيادة الجرعة المذكورة تدريجياً أو على خطوات.

يوفر الاختراع الحالي بشكل خاص استخدام للاندبولول- هيدروكلوريد للمعالجة طويلة المدى لخاضعين يعانون من عدم انتظام ضربات القلب تم اختياره من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، عدم انتظام ضربات القلب في البطين أو ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير التعويضي، رجفان الأذنين، ارتعاش الأذنين الحالات السابقة أو التالية للعملية أو الحالات الأخرى حيث يكون التحكم الدائم في معدل البطين مطلوباً، أو خاضعين بحاجة لتقليل ضغط الدم، على سبيل المثال قبل العملية أو في الحالات الحادة الأخرى أو أثناء استئصال الأورطي، أو لانخفاض ضغط الدم المقتن لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن، الأنف، أو الحلق أو لأغراض تشخيصية.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لعلاج خاضعين يعاني من عدم انتظام ضربات القلب تم اختياره من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، عدم انتظام ضربات القلب في البطين وعدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير التعويضي، رجفان الأذنين، ارتعاش الأذنين الحالات السابقة أو التالية للعملية أو الحالات الأخرى حيث يكون التحكم الدائم في معدل البطين مطلوباً، أو خاضعين بحاجة لتقليل ضغط الدم، على سبيل المثال قبل العملية أو في الحالات الحادة الأخرى أو أثناء استئصال الأورطي، أو لانخفاض ضغط الدم المقتن لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن، الأنف، أو الحلق أو لأغراض تشخيصية.

يمكن أيضاً استخدام هيدروكلوريد لاندبولول للمعالجة طويلة المدى لخاضعين يعانون من لا معاوضة قلبية، التميؤ المفرط، فضل المعاوضة الكلوية، فرط الصوديوم في الدم، حماض بفرط كلوريد الدم و/ أو التميؤ المفرط.

يمكن أن يؤدي إعطاء العقاقير المؤثرة إيجابياً في تقلص عضلة القلب إلى تأثيرات جانبية حادة مثل تطور عدم انتظام ضربات القلب (راجع على سبيل المثال Alhashemi 20 (J.A. et al., Brit.J.Anaesthes., 2005, 95(5), 648-650).

وفقاً لتجسيد آخر، يتم استخدام الصيغة لخاضع للعلاج يستقبل عقار مؤثر إيجابياً في التقلص العضلي أو يعاني من التسمم الناتج عن إعطاء عقار مؤثر في تقلص عضلة القلب، يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من بربارين، كالسيوم، المواد الحساسة للكالسيوم مثل ليفوسيميدان، منشطات ميوسين قلبية مثل Omecamtiv، كاتيوكولامين يتم اختياره من المجموعة المكونة من دوبامين، دوبوتامين، دوبيكسامين، إيبينفرين (أدرينالين)، أيزو

برينالين (أيزو بروتيرونول)، نور إيبينفرين (نور أدريالين)، إيفيدرين، ديجوكسين، ديجيتاليس؛ إيكوسانويد مثل بروستجلاندينات؛ مثبطات فوسفو داي إستيراز تم اختياره من مجموعة من إينوكسيمون ميليرينون، أمرينون، ثيوفيلين؛ جلوكاجون أو إنسولين أو عقار محاكي الودي، يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من العوامل المساعدة  $\beta_1$  أو  $\beta_2$ .

5 يوفر الاختراع استخدام هيدروكلوريد لانديولول للتقليل الدائم في معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم أثناء فترة إعطاء هيدروكلوريد لانديولول لإنتاج دواء لمعالجة إنسان يعاني من عدم انتظام ضربات القلب، اضطراب النظم التسرعي و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تبلغ على الأقل 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل خاص يبلغ < 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين.

10 يوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لعلاج مريض يعاني من عدم انتظام ضربات القلب أو اضطراب النظم التسرعي، بشكل خاص يعاني من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء المريض المذكور الجرعة الثابتة تزيد عن 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل خاص 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل هيدروكلوريد لانديولول لفترة زمنية تبلغ على الأقل 1.5 ساعات، بشكل خاص ساعتين على الأقل وحيث يتم تقليل معدل ضربات القلب لمريض مذكور بصورة دائمة أثناء فترة الإعطاء مقارنة بمعدل ضربات القلب للمريض قبل المعالجة.

20 وفقاً لتجسيد محدد للاختراع، يتم توفير نظام معالجة حيث يتم إعطاء الخاضع (أ) 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة هيدروكلوريد لانديولول لمدة ساعتين، (ب) يتم إعطاء 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لمدة ساعتين و(ج) يتم إعطاء 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لمدة ساعتين على الأقل.

يشتمل الاختراع أيضاً على البنود التالية:

1- صيغة من هيدروكلوريد لانديولول للانخفاض الدائم في معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم أثناء فترة إعطاء هيدروكلوريد لانديولول في معالجة إنسان يعاني من عدم انتظام ضربات القلب، اضطراب النظم التسرعي و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تبلغ على الأقل 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لفترة زمنية تبلغ على الأقل 1.5 ساعة، بشكل مفضل لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين.

- 21 -

- 2- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1، حيث تبلغ الجرعة الثابتة من هيدروكلوريد لانديولول أكثر من 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل خاص 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 15 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 20 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 25 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 30 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 35 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، بشكل خاص 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل. 5
- 3- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 أو 2، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول لمدة 3 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 4 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 6 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 12 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة 24 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة يومين على الأقل، بشكل مفضل لمدة أكثر من يومين. 10
- 4- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 3، حيث يتم تقليل معدل ضربات القلب بمعدل يبلغ على الأقل 5%، بشكل مفضل بين 10% و50% مقارنةً بمعدل ضربات القلب قبل المعالجة.
- 5- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 4، حيث لا يحدث تأثير تجاوز المدى بعد إنهاء إعطاء هيدروكلوريد لانديولول. 15
- 6- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 5، حيث يتم الوصول إلى معدل ضربات القلب العادية في خلال 5 إلى 20 دقيقة بعد إنهاء الإعطاء.
- 7- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 6، حيث يبلغ تركيز هيدروكلوريد لانديولول حوالي 1 إلى 30 مجم/ مليلتر، بشكل مفضل حوالي 5 إلى 15 مجم/ مليلتر.
- 8- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 7، حيث يكون هيدروكلوريد لانديولول المذكور عبارة عن مسحوق مجفف بالتجميد تم إعادة تشكيله للحصول على محلول جاهز للاستخدام أو صيغة حيث يتم توفير لانديولول في صورة مخففة بالفعل لاستخدام المستحضر. 20
- 9- الصيغة للاستخدام وفقاً للبند 1 إلى 8، حيث يصل المحلول المذكور إلى رقم هيدروجيني يبلغ 6.5. 25

- 10- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 9، حيث يتم إعطاء المحلول المذكور عبر الفم، تحت الجلد، في الوريد، داخل الشرايين، داخل الشريان التاجي، عبر الأنف، عبر الجلد، موضعياً، الإعطاء في الرئة، بشكل خاص يتم إعطاء المحلول المذكور كتسريب ثاني في الوريد، بشكل اختياري باستخدام أوردية محيطية.
- 5 11- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 10، حيث يتم إعطاء المحلول المذكور كتسريب مستديم بجرعة تتراوح بين 15 إلى 100 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة، بشكل مفضل بين 10 إلى 50 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة.
- 10 12- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 11، حيث يمكن تحمل المحلول المذكور في النسيج الموضعي عند موضع التسريب، مما يمنع التهيج في الوريد الموضعي أو نخر الجلد عند موضع التسريب.
- 13- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 12 في معالجة عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين.
- 14- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 12 في معالجة ارتفاع ضغط الدم.
- 15- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من البنود 1 إلى 14، حيث يكون الخاضع للعلاج المذكور
- 15 (أ) يعاني من عدم انتظام ضربات القلب تم اختياره من، عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، عدم انتظام ضربات القلب في البطين، عدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير التعويضي، رجفان الأذنين، ارتعاش الأذنين و/ أو ارتفاع ضغط الدم الحالات السابقة أو التالية للعملية أو الحالات الأخرى حيث يكون التحكم الدائم في معدل البطين مطلوباً، أو
- 20 (ب) بحاجة لتقليل ضغط الدم أو لأغراض تشخيصية.
- 16- الصيغة للاستخدام وفقاً للبنود 1 إلى 15، حيث يكون الخاضع للعلاج المذكور يعاني من لا معاوضة قلبية، التميؤ المفرط، فضل المعاوضة الكلوية، فرط الصوديوم في الدم، حُماض بفرط كلوريد الدم و/ أو التميؤ المفرط.
- 17- الصيغة وفقاً للبنود 1 إلى 16، حيث يستقبل الخاضع للعلاج المذكور عقار مؤثر إيجابياً في التقلص العضلي، بحيث يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من
- 25



- 23 -

دوبيوتامين، أمرينون أو عقار محاكي الودي، يتم اختياره تحديداً من المجموعة المكونة من العوامل المساعدة بيتا 1، بيتا 2. مثبطات فوسفو داي إستيرياز أو المواد الحساسة للكالسيوم. 18- صيغة وفقاً للبندود 1 إلى 17، حيث يكون الخاضع للعلاج المذكور يعاني من التسمم الناتج عن العقار المؤثر إيجابياً على التقلص العضلي و/ أو المؤثر على الميفاتية أو عقار محاكي الودي.

5

تكون الأمثلة الموصوفة هنا توضيحية للاختراع الحالي ولا تهدف إلى التقييد. تم وصف تجسيديات مختلفة للاختراع الحالي وفقاً للاختراع الحالي. يمكن إجراء العديد من التعديلات والتغيرات على التقنيات المذكورة وتوضيحتها هنا دون الابتعاد عن مجال الاختراع. بالتالي، يتضح أن الأمثلة تكون توضيحية فقط ولا تقتصر على مجال الاختراع.

10

### الأمثلة

المثال 1:

تم إجراء دراسة أمان وتحمل مستقبلية أحادية المركز، تم اختيارها بشكل عشوائي، محجوبة لدى الطرفين، متعابرة، حركية دوائية لمقارنة الإعطاء بالتسريب طويل المدى من AOP LDLL600 مقابل إيسمولول في متطوعين أصحاء.

15

يشتمل هيدروكلوريد لانديولول مجفف بالتجميد (LDLL600) على 600 مجم هيدروكلوريد لانديولول، 600 مجم مانيتول، رقم هيدروجيني 6.5. يبلغ التغليف الأولي لـ LDLL600 50 مليلتر في القارورة، يبلغ حجم إعادة التشكيل 50 مليلتر و يبلغ تركيز المنتج النهائي 12 مجم/ مليلتر لانديولول HCl.

الدراسة:

20

تم إعطاء 12 خاضع للعلاج AOP LDLL600 أو إيسمولول (Brevibloc)، 2500 مجم/250 مليلتر) بنسبة 1:1 محجوبة الطرفين، تم اختيارها بشكل عشوائي، ضبط تبادلي. تم تقييم حركيات دوائية، التسريبات الأوعية القلبية الجهازية والتحمل الموضعي والأمان للتسريبات طويلة المدى التي تبلغ 24 ساعة لمستويات الجرعة الثلاث لكلا IMPs أثناء كل فترة معالجة.

25

لانديولول      إيسمولول      فترة

- 24 -

ساعتين	50	10	منخفض، ميكرو جرام/كجم/ دقيقة
ساعتين	100	20	متوسط، ميكرو جرام/كجم/ دقيقة
20 ساعة	200	40	مرتفع، ميكرو جرام/كجم/ دقيقة

تم تسريب لاندبولول لمدة 24 ساعة بجرعة تبلغ 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة (ساعتين)، متبوعة بـ 20 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة (ساعتين)، متبوعة بـ 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لمدة 20 ساعات.

تكون لوغارتمية إعطاء الجرعة عبارة عن وزن الجسم مقسوم على 20، 10 و 5 بقيمة ملليتر/ساعة لتوفير 10، 20 و 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة بتركيز 12 مجم/ مليلتر. لا توجد أي تفاعلات عقار عكسية حادة، تفاعلات موضعية معتدلة، 1 ويتضح التفاعل الموضعي الحاد (جرعة إسمولول مرتفعة).

التحمل الموضعي للاندبولول مقارنةً بإيسمولول بصورة أفضل:

تفاعلات موضعية لاندبولول: 12/2 (16.7%)

إيسمولول: 14/7 (50.0%)

الجدول 1:

>p	إيسمولول	لاندبولول		
	67	67.8		عينة مقارنة
			زمن (دقيقة)	
0.258	65.2	62.7	12	منخفض
0.016	65.4	60.3	16	
0.205	62.6	59.5	30	
0.035	63.6	57.8	60	
0.004	63.8	56.2	120	
0.033	63.7	56.1	240	متوسط
0.001	67.9	57.5	720	مرتفع
0.001	67.9	53.6	1200	
			1440	انتهاء
			الزمن بعد الإغطاء (دقيقة):	

9

0.003	74.7	63.5	12	
0.033	74	67	16	
0.033	76.8	70	30	
0.096	73.1	69.2	60	
0.233	70.2	66.8	120	

## المثال 2:

تم إجراء دراسة مستقبلية أحادية المركز، تم اختيارها بشكل عشوائي، محجوبة لدى الطرفين، متعابرة، حركية دوائية، دراسة الأمان وقابلة التحكم لمقارنة الإعطاء بالتسريب طويل المدى من AOP LDLL600 مقابل إيسمولول في متطوعين أصحاء.

يشتمل هيدروكلوريد لانديولول مجفف بالتجميد (LDLL600) على 600 مجم هيدروكلوريد لانديولول، 600 مجم مانيتول، رقم هيدروجيني 6.5. يبلغ التغليف الأولي لـ LDLL600 50 مليلتر في القارورة، يبلغ حجم إعادة التشكيل 50 مليلتر ويبلغ تركيز المنتج النهائي 12 مجم/مليلتر لانديولول HCl.

## الدراسة: 10

تم إعطاء 12 خاضع للعلاج AOP LDLL600 أو إيسمولول (Brevibloc)، 2500 مجم/250 مليلتر) بنسبة 1:1 محجوبة الطرفين، تم اختيارها بشكل عشوائي، ضبط تبادلتي . يتم تقييم PK، الأوعية القلبية الجهازية والتحمل الموضعي وأمان للتسريبات طويلة المدى التي تبلغ 24 ساعة لمستويات الجرعة الثلاث لكلا IMPs أثناء كل فترة معالجة.

فترة	إيسمولول	لانديولول	15
ساعتين	50	10	منخفض، ميكرو جرام/كجم/دقيقة
ساعتين	100	20	متوسط، ميكرو جرام/كجم/دقيقة
20 ساعة	200	40	مرتفع، ميكرو جرام/كجم/دقيقة

تم تسريب لانديولول لمدة 24 ساعة بجرعة تبلغ 10، 20 و40 ميكرو جرام/كجم/دقيقة، أي تم إعطاء 10 ميكرو جرام/كجم/دقيقة لانديولول لمدة ساعتين، متبوعة بساعتين إعطاء 20 ميكرو جرام/كجم/دقيقة ومتبوعة أيضاً بـ 20 ساعة من الإعطاء بـ 40 ميكرو جرام/كجم/دقيقة.

- 26 -

تم إجراء إجراءات متابعة تالية للتسريب مباشرة بعد 20 ساعة من الإغطاء في الدراسة، أي 2، 4 دقيقة الخ بعد توقف إعطاء لاندبولول.

تكون لوغارتمية إعطاء الجرعة عبارة عن وزن الجسم مقسوم على 20، 10 و 5 بقيمة ملليتر/ساعة لتوفير 10، 20 و 40 ميكرو جرام/كجم/دقيقة بتركيز 12 مجم/ملليتر. لا توجد أي تفاعلات عقار عكسية حادة، تفاعلات موضعية معتدلة، 1 التفاعل الموضعي الحاد (جرعة إيسمولول مرتفعة).

حالة التحمل (إيسمولول، MD، HD): توضح نتائج الجدول 2 أن الجرعة × 100% (< جرعة مرتفعة) لا توفر أي تأثير إضافي.

LDLL600=L

E = إيسمولول 10

LD = جرعة منخفضة، MD = جرعة متوسطة، HD = جرعة مرتفعة؛ FU = متابعة

بعد التسريب

الجدول 2

	قيمة p*	متوسط (SD)	متوسط (SD)	نقطة زمنية	
			(8.18) 67.3	جرعة أولية	لاندبولول
	0.718	(7.77) 1.8-	(5.09) 65.6	دقيقتين	L <sup>LD</sup>
	0.484	(7.48) 2.5-	(6.82) 64.8	3 دقائق	
	0.196	(6.38) 2.8-	(6.97) 64.6	4 دقائق	
	0.461	(7.97) 1.7-	(8.78) 65.7	6 دقائق	
	0.392	(9.07) 3.6-	(6.57) 63.8	8 دقائق	
	0.213	(10.99) 4.7-	(7.71) 62.7	12 دقيقة	
	0.003	(5.32) 7.1-	(6.72) 60.3	16 دقيقة	
	0.031	(10.51) 7.3-	(6.05) 60.0	20 دقيقة	
	0.071	(12.55) 7.8-	(8.55) 59.5	30 دقيقة	
	0.010	(11.89) 9.6-	(8.05) 57.8	60 دقيقة	
	0.006	(11.33) 9.3-	(7.14) 58.1	90 دقيقة	
	0.004	(11.75) 11.2-	(5.89) 56.2	ساعتين	
	0.004	(11.75) 11.2-	(5.89) 56.2	جرعة أولية	L <sup>MD</sup>
	001.>	(10.73) 11.1-	(6.48) 56.3	دقيقتين	
	0.003	(7.90) 9.8-	(5.02) 57.6	3 دقائق	
	001.>	(9.26) 10.9-	(6.87) 56.4	4 دقائق	

9

	0.002	(11.10) 11.2-	(7.86) 56.2	6 دقائق	
	0.001	(10.96) 9.7-	(7.24) 57.7	8 دقائق	
	001.>	(10.17) 12.8-	(6.07) 54.5	12 دقيقة	
	0.002	(11.42) 10.4-	(6.88) 56.9	16 دقيقة	
	0.001	(10.52) 12.8-	(6.86) 54.5	20 دقيقة	
	0.014	(11.92) 9.0-	(8.53) 58.3	30 دقيقة	
	0.001	(9.86) 11.3-	(5.17) 56.0	60 دقيقة	
	001.>	(10.81) 10.2-	(6.79) 57.2	90 دقيقة	
	001.>	(9.41) 11.3-	(7.38) 56.1	ساعتين	
	001.>	(9.41) 11.3-	(7.38) 56.1	جرعة أولية	L <sup>HD</sup>
	0.002	(8.69) 9.6-	(5.43) 57.8	دقيقتين	
	0.004	(9.92) 9.9-	(6.40) 57.4	3 دقائق	
	001.>	(9.52) 12.6-	(5.45) 54.8	4 دقائق	
	0.010	(11.01) 9.7-	(7.38) 57.7	6 دقائق	
	001.>	(10.76) 10.7-	(6.62) 56.7	8 دقائق	
	0.022	(12.21) 9.4-	(8.13) 57.9	12 دقيقة	
	0.002	(10.71) 11.3-	(6.80) 56.0	16 دقيقة	
	001.>	(9.74) 11.4-	(6.35) 55.9	20 دقيقة	
	001.>	(10.30) 10.5-	(7.23) 56.8	30 دقيقة	
	0.226	(13.14) 5.4-	(8.93) 61.9	60 دقيقة	
	0.146	(11.24) 4.8-	(5.95) 62.5	90 دقيقة	
	0.516	(9.59) 3.0-	(5.25) 64.3	ساعتين	
	0.049	(11.24) 6.9-	(5.25) 60.4	4 ساعات	
	0.002	(10.39) 9.8-	(5.96) 57.5	8 ساعات	
	001.>	(10.17) 10.8-	(6.08) 56.5	12 ساعة	
	001.>	(10.01) 13.8-	(4.89) 53.6	16 ساعة	
	0.087	(11.51) 5.7-	(5.87) 61.7	20 ساعة (النهاية)	
	توقف تسريب لاندبولول				
	0.087	(11.51) 5.7-	(5.87) 61.7	جرعة أولية	L <sup>FU</sup>
	0.105	(11.98) 6.8-	(5.50) 60.6	20 ساعة دقيقتين	
	0.054	(9.88) 6.5-	(4.04) 60.8	20 ساعة 4 دقائق	
	0.083	(9.79) 5.9-	(5.43) 61.4	20 ساعة 6 دقائق	
	0.104	(10.63) 5.7-	(5.33) 61.7	20 ساعة 8 دقائق	
	0.334	(10.00) 3.8-	(6.11) 63.5	20 ساعة 12 دقيقة	
	0.556	(14.69) 0.3-	(8.92) 67.0	20 ساعة 16 دقيقة	
	0.834	(11.89) 0.3-	(8.29) 67.0	20 ساعة 20 دقيقة	
	0.301	(9.47) 2.7	(5.70) 70.0	20 ساعة 30 دقيقة	
	0.609	(12.70) 1.8	(9.64) 69.2	21 ساعة	
	0.634	(9.97) 0.5-	(8.43) 66.8	22 ساعة	

	0.169	(10.34) 4.2	(4.96) 71.5	24 ساعة	
	0.085	(9.97) 5.3	(5.26) 72.6	26 ساعة	

					إيسمولول
			(7.87) 67.6	جرعة أولية	E <sup>LD</sup>
	0.540	(6.22) 0.7-	(6.28) 66.9	دقيقتين	
	0.171	(5.34) 1.9-	(4.91) 65.7	3 دقائق	
	0.278	(7.64) 2.1-	(6.44) 65.6	4 دقائق	
	0.380	(5.96) 1.6-	(4.52) 66.0	6 دقائق	
	0.368	(7.05) 2.1-	(4.35) 65.5	8 دقائق	
	0.198	(6.77) 2.4-	(4.74) 65.2	12 دقيقة	
	0.434	(7.58) 2.3-	(5.51) 65.4	16 دقيقة	
	0.402	(9.49) 2.0-	(7.07) 65.6	20 دقيقة	
	0.011	(6.29) 5.1-	(5.05) 62.6	30 دقيقة	
	0.123	(8.00) 4.1-	(4.67) 63.6	60 دقيقة	
	0.075	(6.55) 3.5-	(4.99) 64.1	90 دقيقة	
	0.050	(7.12) 3.9-	(4.89) 63.8	ساعتين	
	0.050	(7.12) 3.9-	(4.89) 63.8	جرعة أولية	E <sup>MD</sup>
	0.063	(10.36) 4.3-	(7.88) 63.4	دقيقتين	
	0.047	(8.40) 5.1-	(5.50) 62.6	3 دقائق	
	0.155	(8.96) 2.7-	(9.04) 64.9	4 دقائق	
	0.114	(7.45) 3.8-	(5.10) 63.9	6 دقائق	
	0.007	(7.54) 5.6-	(4.46) 62.1	8 دقائق	
	0.016		(5.07) 61.8	12 دقيقة	
	0.093	(7.14) 3.5-	(5.02) 64.1	16 دقيقة	
	0.024	(7.34) 5.0-	(4.33) 62.6	20 دقيقة	
	0.017	(8.20) 5.6-	(5.00) 62.1	30 دقيقة	
حالة التحمل	0.722	(10.41) 1.4-	(5.04) 66.2	60 دقيقة	
حالة التحمل	0.669	(8.59) 2.2-	(6.17) 65.4	90 دقيقة	
حالة التحمل	0.091	(7.75) 3.9-	(4.86) 63.7	ساعتين	
حالة التحمل	0.091	(7.75) 3.9-	(4.86) 63.7	جرعة أولية	E <sup>HD</sup>
حالة التحمل	0.330	(8.96) 2.5-	(7.10) 65.1	دقيقتين	
حالة التحمل	0.248	(8.99) 3.2-	(4.38) 64.4	3 دقائق	
حالة التحمل	0.221	(8.16) 3.1-	(4.74) 64.5	4 دقائق	
حالة التحمل	0.434	(8.97) 2.8-	(4.29) 64.9	6 دقائق	
حالة التحمل	0.186	(10.45) 3.7-	(7.14) 63.9	8 دقائق	
حالة التحمل	0.400	(9.19) 2.9-	(4.39) 64.8	12 دقيقة	

حالة التحمل	0.274	(8.32) 3.3-	(7.16) 64.4	16 دقيقة	
حالة التحمل	0.941	(11.69) 0.4-	(7.26) 67.3	20 دقيقة	
حالة التحمل	0.467	(9.26) 2.3-	(5.69) 65.4	30 دقيقة	
حالة التحمل	0.064	(9.60) 4.9	(6.64) 72.6	60 دقيقة	
حالة التحمل	0.025	(8.95) 5.9	(4.57) 73.6	90 دقيقة	
حالة التحمل	0.040	(9.32) 6.2	(4.55) 73.9	ساعتين	
حالة التحمل	0.246	(9.60) 2.8	(5.03) 70.4	4 ساعات	
حالة التحمل	0.577	(10.34) 0.3	(5.95) 67.9	8 ساعات	
حالة التحمل	0.436	(10.94) 0.7	(8.30) 68.4	12 ساعة	
حالة التحمل	0.724	(9.27) 0.3	(7.49) 67.9	16 ساعة	
حالة التحمل	0.421	(9.05) 1.5	(6.40) 69.1	20 ساعة (النهاية)	
توقف تسريب ايسمولول					
	0.421	(9.05) 1.5	(6.40) 69.1	جرعة أولية	EFU
	0.516	(7.57) 1.4	(4.88) 69.0	20 ساعة دقيقتين	
	0.151	(8.77) 3.6	(7.04) 71.3	20 ساعة 4 دقائق	
تجاوز المدى	0.025	(8.11) 5.4	(7.89) 73.1	20 ساعة 6 دقائق	
تجاوز المدى	0.028	(8.10) 5.4	(7.57) 73.1	20 ساعة 8 دقائق	
تجاوز المدى	0.004	(8.43) 7.1	(8.62) 74.7	20 ساعة 12 دقيقة	
تجاوز المدى	0.009	(7.44) 6.4	(7.99) 74.0	20 ساعة 16 دقيقة	
تجاوز المدى	0.005	(7.17) 6.8	(7.04) 74.4	20 ساعة 20 دقيقة	
تجاوز المدى	001.>	(8.04) 9.1	(8.51) 76.8	20 ساعة 30 دقيقة	
تجاوز المدى	0.032	(8.15) 5.5	(7.50) 73.1	21 ساعة	
	0.208	(8.02) 2.6	(7.06) 70.2	22 ساعة	
	0.090	(9.51) 4.5	(7.37) 72.1	24 ساعة	
	0.097	(10.85) 5.1	(9.74) 72.8	26 ساعة	

\* اختبار إشارات الرتب Wilcoxon لبيان الاختلاف من الصفر للتغيرات عن القياس

الأخير قبل بدء إعطاء IMP الأول في فترة المعالجة.

عناصر الحماية

- 1- صيغة من هيدروكلوريد لانديولول للانخفاض الدائم في معدل ضربات القلب و/ أو ضغط الدم أثناء فترة إعطاء هيدروكلوريد لانديولول في معالجة إنسان يعاني من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطين، اضطراب النظم التسرعي و/ أو ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول بجرعة ثابتة تزيد عن 5 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة لفترة زمنية تبلغ على الأقل ساعتين. 1 2 3 4 5
- 2- الصيغة للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تبلغ الجرعة الثابتة من هيدروكلوريد لانديولول 10 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 15 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 20 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 25 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 30 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 35 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل، تحديداً 40 ميكرو جرام/كجم/ دقيقة على الأقل. 1 2 3 4 5
- 3- الصيغة للاستخدام وفقاً لعناصر الحماية 1 أو 2، حيث يتم إعطاء هيدروكلوريد لانديولول لمدة 4 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 6 ساعات على الأقل، بشكل مفضل لمدة 12 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة 24 ساعة على الأقل، بشكل مفضل لمدة يومين على الأقل، بشكل مفضل لمدة أكثر من يومين. 1 2 3 4
- 4- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، حيث يتم خفض معدل ضربات القلب بمعدل يبلغ على الأقل 5%، بشكل مفضل بين 10% و50% مقارنةً بمعدل ضربات القلب قبل المعالجة. 1 2 3
- 5- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، حيث لا يحدث تأثير تجاوز المدى بعد إنهاء الإعطاء لهيدروكلوريد لانديولول. 1 2
- 6- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث يتم الوصول إلى معدل ضربات القلب العادية في خلال 5 إلى 20 دقيقة بعد إنهاء الإعطاء. 1 2
- 7- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، حيث يبلغ تركيز هيدروكلوريد لانديولول حوالي 1 إلى 30 مجم/ مليلتر، بشكل مفضل حوالي 5 إلى 15 مجم/ مليلتر. 1 2 3



- 1 8- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 7، حيث يكون  
2 هيدروكلوريد لاندبولول المذكور عبارة عن مسحوق مجفف بالتجميد تم إعادة تشكيله  
3 للحصول على محلول جاهز للاستخدام أو صيغة حيث يتم توفير لاندبولول في صورة  
4 جاهزة مخففة لاستخدام المستحضر.
- 1 9- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 8، حيث يصل المحلول  
2 المذكور إلى رقم هيدروجيني يبلغ 6.5.
- 1 10- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 9، حيث يتم إعطاء  
2 المحلول المذكور عبر الفم، تحت الجلد، في الوريد، داخل الشرايين، داخل الشريان التاجي،  
3 عبر الأنف، عبر الجلد، موضعياً، الإعطاء في الرئة، بشكل خاص يتم إعطاء المحلول  
4 المذكور كتسريب ثاني في الوريد، بشكل اختياري باستخدام أوردة محيطية.
- 1 11- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 10، حيث يتم إعطاء  
2 المحلول المذكور كتسريب مستديم بجرعة تتراوح بين 15 إلى 100 ميكرو جرام/كجم/  
3 دقيقة، بشكل مفضل بين 10 إلى 50 ميكرو جرام/كجم/دقيقة.
- 1 12- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 11، حيث يمكن تحمل  
2 المحلول المذكور في النسيج الموضعي عند موضع التسريب، مما يمنع التهيج في الوريد  
3 الموضعي أو نخر الجلد عند موضع التسريب.
- 1 13- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 12 في معالجة عدم  
2 انتظام ضربات القلب فوق البطين.
- 1 14- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 13، حيث يكون  
2 الخاضع للعلاج المذكور
- 3 (أ) يعاني من عدم انتظام ضربات القلب تم اختياره من، عدم انتظام ضربات  
4 القلب فوق البطين، رجفان الأذنين، ارتعاش الأذنين و/ أو ارتفاع ضغط الدم الحالات السابقة  
5 أو التالية للعملية أو الحالات الأخرى حيث يكون التحكم الدائم في معدل البطين مطلوباً، أو
- 6 (ب) بحاجة لخفض ضغط الدم قبل العملية، في الحالات الحادة الأخرى، أثناء  
7 استئصال الأورطي أو لانخفاض ضغط الدم المقنن لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن، الأنف،  
8 أو الحلق أو لأغراض تشخيصية.

- 32 -

- 1 15- الصيغة للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، حيث يكون
- 2 الخاضع للعلاج المذكور يعاني من لا معاوضة قلبية، التميؤ المفرط، فضل المعاوضة
- 3 الكلوية، فرط الصوديوم في الدم، حُماض بفرط كلوريد الدم و/ أو التميؤ المفرط.
- 1 16- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 15، حيث يستقبل الخاضع للعلاج
- 2 المذكور عقار مؤثر إيجابياً في التقلص العضلي، بحيث يتم اختياره تحديداً من المجموعة
- 3 المكونة من دوبيوتامين، أمرينون أو عقار محاكي الودي، يتم اختياره تحديداً من المجموعة
- 4 المكونة من العوامل المساعدة بيتا 1، بيتا 2. مثبطات فوسفو داي إستيرياز أو المواد
- 5 الحساسة للكالسيوم.
- 1 17- صيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 16، حيث يكون الخاضع للعلاج
- 2 المذكور يعاني من التسمم الناتج عن عقار مؤثر إيجابياً في التقلص العضلي و/ أو مؤثر على
- 3 الميقاتية أو عقار محاكي الودي.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38570	Date de dépôt : 25/04/2014 Date d'entrée en phase nationale : 04/11/2015
Déposant : AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG	Date de priorité: 26/04/2013
Intitulé de l'invention : UTILISATION DE CHLORHYDRATE DE LANDIOLOL DANS LE TRAITEMENT À LONG TERME DE LA TACHYARHYTHMIE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 20/04/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



<b>Partie 1 : Considérations générales</b>		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 29 Pages</li> <li>• <u>Revendications</u> 17</li> </ul>		
<b>Partie 2 : Rapport de recherche</b>		
<b>Classement de l'objet de la demande :</b>		
CIB : A 61K 31/5377, A 61P 9/06		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	Nakano T et al: " Effect of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting beta 1-selective blocker, on supraventricular tachycardia, atrial fibrillation and flutter after pulmonary resection" Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, Blackwell Scientific Publications; VOL-37; NR-4; PG-431 – 435; 2012-08-07 doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01315.x ISSN 0269-4727 XP055135833	1-17
X	Miwa Y et al: " Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs" CIRCULATION JOURNAL, JAPANESE CIRCULATION SOCIETY, KYOTO, JP; VOL-74, NR-5, PG-856 – 863 ; 2010-05-01 doi:10.1253/circj.CJ-09-0772 XP002712727	1-17
X	Morisaki A et al : "Very-low-dose continuous drip infusion of landiolol hydrochloride for postoperative atrial tachyarrhythmia in patients with poor left ventricular function" General Thoracic and Cardiovascular Surgery; Springer Japan, Japan; VOL-60 ; NR-6; PG-386 – 390; 2012-06-01 doi:10.1007/s11748-012-0011-9 XP035067972 ISSN 1863-6713 XP002712698	1-17

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 15-17 Revendications 1-14	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-17	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

- D1 : Nakano T et al: " Effect of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting beta 1-selective blocker, on supraventricular tachycardia, atrial fibrillation and flutter after pulmonary resection"  
 D2 : Miwa Y et al: " Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs"  
 D3 : Morisaki A et al : "Very-low-dose continuous drip infusion of landiolol hydrochloride for postoperative atrial tachyarrhythmia in patients with poor left ventricular function"

**1. Nouveauté (N) :**

Le document D1 divulgue l'utilisation de landiolol comme beta1 bloquant sélective dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire, la fibrillation artérielle et autre ainsi l'efficacité de celui-ci sous forme d'infusion continue pour le traitement de la tachycardie supraventriculaire postopératoire suite à une restriction pulmonaire.

Le document D2 divulgue un procédé de traitement de la tachycardie supraventriculaire par landiolol en perfusion continu en dose d'au moins 5 µg/ en 2h minimum.

Le document D3 divulgue aussi l'infusion continu d'hydrochloride de landiolol à dose de 10-20 µg /kg/min pour contrôler les tachycardies postopératoires avec fonctions ventriculaires gauches faibles.

Par conséquent, les caractéristiques techniques contenues dans les revendications 1-14 sont déjà divulguées dans les documents D1-D3, d'où l'objet des dites revendications n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue les caractéristiques techniques des revendications 15-16. Par conséquent, l'objet de celles-ci est nouveau au sens de l'article 26 de

la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche à l'objet des revendications 15-17. Il divulgue un procédé pour le traitement de la tachycardie supraventriculaire et des maladies associées.

L'objet des dites revendications diffère de D1 par la combinaison de l'infusion de landiolol à un agoniste beta 1 ou 2 pour le traitement des maladies associées.

Le problème est donc considéré comme la fourniture d'un procédé alternatif de perfusion de landiolol introduisant une agoniste beta.

Sachant qu'aucun effet surprenant associé à cette combinaison, il est évident pour l'homme du métier à partir des éléments techniques fournis par D1 d'obtenir une perfusion de landiolol, utilisé seul ou avec des agonistes beta, pour le traitement des tachycardies supraventriculaires ou tachyarythmies sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, l'objet des revendications 15-17 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.