



[11] رقم البراءة: ١٣٤٩
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٩/٠٩ هـ
الموافق: ٢٠٠٦/١٠/٠٢ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

| | |
|--|---|
| [51] التصنيف الدولي ^٧ : Int. Cl.⁷:A61K 31/55 | [72] اسم المخترع: ارمل روسيليت |
| [56] المراجع: براءة استرالية ٨٣٧١٣٧٥ / ١٠/٢/١٩٧٧ م براءة أمريكية ٤٧٢٥٦١٠ / ١٦/٢/١٩٨٨ م | [73] مالك البراءة : نوفارتيس ايه جي عنوانه: شوارزوالداللي ٢١٥، ٤٠٥٨ بازل، سويسرا |
| اسم الفاحص: فهيد بن خلف السبيعي | [74] الوكيل: احمد نجدت بازار باشي رقم الطلب: ٩٠١٠٠١٥١ [21] تاريخ الإيداع : ١٤١٠/٠٩/٠٩ هـ [22] الموافق : ١٩٩٠/٠٤/٠٤ م |

[54] اسم الاختراع: مركب منخفض الجرعة من بنزابيريل / وثيرايد thiazide مدر للبول diuretic

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بمركب منخفض الجرعة ذي نسبة ثابتة مركب من بنزابيريل benazepril وثيرايد thiazide مدر للبول diuretic يستفاد منه لعلاج ارتفاع ضغط الدم . ويحتوي بشكل خاص على ٤ إلى ٦ ملجم تقريباً هايدروكلوراييد بنزابيريل benazepril hydrochloride وحوالي ٥ إلى ٧,٥ ملجم هايدروكلورو ثيازيد hydrochlorothiazide في الجرعة الواحدة ، مشتقات الثيازاييد البديلة المناسبة هي bendroflumethiazide ، وكلور ثالييدون chlorthalidone وكلوروثيراوييد chlorothiazide وهييدروكلورو ثيازاييد hydrochlorothiazide وهييدروفلوميثايزيد hydroflumethiazide وميثيل كلوروثيرايزيد methylchlorothiazide ومتعدد ثيازاييد polythiazide وثلاثي كلوروميثايزيد trichlormethiazide وبنزثيرايزيد benzthiazide وسيكلو ثيازيد .cyclothiazide.

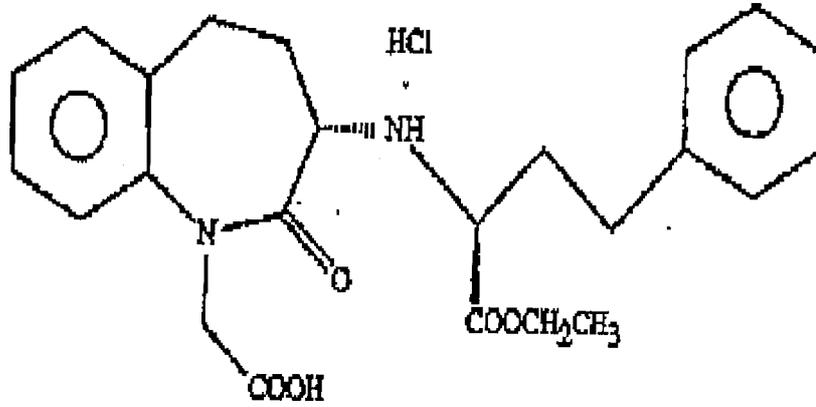
مركب منخفض الجرعة من بنازيبيريل / وثيازيد thiazide مدر للبول diuretic

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمركب صيدلي pharmaceutical لعلاج ضغط الدم المرتفع إرتفاعاً خفيفاً الى متوسط يحتوي على بينازيبيريل benazepril إنزيم enzyme تحويل الانجيوتنسين angiotensin بالاشتراك مع الثيازيد المدر للبول thiazide diuretics ، وطريقة لعلاج إرتفاع ضغط الدم باستخدام هذا المركب.

وهيدروكلوريد البنازيبيريل benazepril hydrochloride عبارة عن مركب لاسلفيدريل نشط عن طريق الفم يحتوي على مثبط لانزيم enzyme تحويل الانجيوتنسين angiotensin ذي الصيغة :



وقد ورد وصف للمركب في البراءة الامريكية رقم ٠٤٤١٠٥٢٠ . وكانت مدرات بول الثيازيد thiazide diuretics هي المكون الثاني في هذا الخليط . وجميع العوامل النشطة موضوع هذا الاختراع مركبات معروفة جيداً في هذا المجال ، كما ان طرق تصنيعها وأساليب تناولها إلى آخره ، معروفة جيداً . وبالإضافة إلى ذلك ، كان هناك بعض الاوصاف المنشورة في السنوات الاخيرة عن خلط او إتحاد مثبطات انزيم enzyme ١٥ تحويل الانجيوتنسين angiotensin مع مدرات بول ثيازيد thiazide diuretics . انظر على سبيل المثال البراءة الامريكية رقم ٤٤٧٢٣٨٠ وبصفة خاصة عمود ٩ و ١٠ ومثال ١٢٧ من هذه البراءة ؛ والبراءة الامريكية وبصفة خاصة الاعمدة ٢-٣ والامثلة ؛

و (1988) 1(1). 38-41 American J.Hypert. ، وطلب البراءة الاوربي رقم ٠٢١٥٣٥٧؛
 و (1983) 1(Supp1. 2), 284-386 J. Hypertension و Amer. J. Hypert. 1(3, part 2), 13A-
 14A,Abstract 1229(1998) . و مع ذلك ، فان كل منها يتعامل مع عقاقير مثبطة لانزيم
 enzyme تحويل الانجيوتنسين angiotensin مختلفة عن بينازيبيريل benazepril و/او مدرات
 بمقادير أكبر كثيراً مما في هذا الاختراع . ومن المحتمل ان أهم مرجع على الاطلاق هو
 طلب البراءة الجنوب افريقي رقم ٨٣٣٩٠٣ باسم Merck و الذي يطالب باسبوعية بموجب
 الطلب الامريكي رقم ٠٣٨٣٤٣٥ . ويكشف هذا المرجع عن مثبطات انزيم enzyme تحويل
 انجيوتنسين angiotensin من نوع بينازيبيريل benazepril بمقادير من ٢,٥ الى ١٠٠ ملجم/يوم
 في خليط مع مدرات بول تتراوح نوعياً ما بين ٠,٥ و ١٠٠ ملجم/يوم . ويذكر
 الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide فقط بمقادير ١٠ ملجم/يوم.

وصف عام للاختراع

والهدف من هذا الاختراع هو تقديم مركب صيدلي لعلاج ضغط الدم المرتفع
 إرتفاعاً خفيفاً الى متوسط بأقل مقدار ممكن من عامل نشط مع تحقيق انخفاض في ضغط
 الدم لم يكن من الممكن تحقيقه بالعوامل الفردية النشطة بنفس الجرعة.
 والاختراع عبارة عن خليط منخفض الجرعة بنسبة ثابتة من ٤ الى ٦ ملجم من
 بينازيبيريل benazepril او ملحه مقبول صيدلياً مع ٨٠ الى ١٢٠٪ من ٨/١ الجرعة اليومية
 الاولية المضادة لارتفاع ضغط الدم والموصى بها طبياً من مدر الثيازيد المدر للبول
 thiazide diuretic الذي يتم تناوله على شكل جرعة مرة واحدة في اليوم . وتركيب الاختراع
 عبارة عن جرعة ثابتة يومياً للتناول بواسطة الإنسان البالغ الذي يعاني من ضغط الدم
 المرتفع إرتفاعاً الى متوسط وتتضمن هذه الجرعة ٤ الى ٦ ملجم ويفضل حوالي ٥ ملجم
 من هيدروكلوريد بينازيبيريل benazepril hydrochloride أو أي ملح آخر مقبول صيدلياً من
 بينازيبيريل benazepril و ٨٠٪ الى ١٢٠٪ و يفضل حوالي ١٠٠٪ من ٨/١ الجرعة الطبية
 الاولية المعتادة المضادة لارتفاع ضغط الدم لدى البالغين من ثيازيد مدر البول
 thiazide diuretic عند استعمال مدر البول هذا بمفرده.

والاملاح المقبولة صيدلياً pharmacologically من بينازيبيريل benazepril عبارة عن
 أملاح إضافة حمض مع أحماض acids غير ضارة مثل حمض غير عضوي
 inorganic acid وعلى سبيل المثال حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid او حمض
 ١٣٤٩

كبريتيك sulfuric acid او حمض فوسفوريك phosphoric acid او مع احماض كربونيك
 organic carbonic او سلفونيك sulfonic او احماض سلفو عضوية sulfo acids ، وعلى سبيل
 المثال حمض خليك acetic acid او بروبيونيك propionic او جليكوليك glycolic او مالييك
 maleic او فيوماريك fumaric او طرطاريك tartaric او ستريك citric او بنزويك benzoic
 او ميثان سلفونيك methanesulfonic او ايثان سلفونيك ethanesulfonic او حمضي
 ٢-هيدروكسي ايثان سلفونيك 2-hydroxyethanesulfonic acid . ومن المفضل هو
 الهيدروكلوريك hydrochloride أي الملح باضافة حمض مع حمض هيدروكلوريك
 .hydrochloric acid

ومن المفضل ان يتم اختيار مدر البول من:

| | | |
|--|------------|------------------|
| بندروفلوميثايزيد bendroflumethiazide | (٥ ملجم) | ٠,٥ - ٠,٧٥ ملجم |
| كلوروثاليدون chlorthalidone | (٢٥ ملجم) | ٢,٥ - ٣,٧٥ ملجم |
| كلوروثيازيد chlorothiazide | (٥٠٠ ملجم) | ٥٠ - ٧٥ ملجم |
| هيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide | (٥٠ ملجم) | ٥ - ٧,٥ ملجم |
| هيدروفلوميثايزيد hydroflumethiazide | (٥٠ ملجم) | ٥ - ٧,٥ ملجم |
| ميثيل كلوروثيازيد methylchlorothiazide | (٢,٥ ملجم) | ٠,٢٥ - ٠,٣٨ ملجم |
| بولي ثيازيد polythiazide | (٢ ملجم) | ٠,٢ - ٠,٣ ملجم |
| ثلاثي كلوروميثايزيد trichlormethiazide | (٢ ملجم) | ٠,٢ - ٠,٣ ملجم |
| بنزوثيازيد benzthiazide | (٥٠ ملجم) | ٥ - ٧,٥ ملجم |
| سيكلوثيازيد cyclothiazide | (٢ ملجم) | ٠,٢ - ٠,٣ ملجم |

والمقادير داخل الاقواس تبين مقدار الحد الادنى للجرعة الأولية الطبية المعتادة
 المضادة لارتفاع الضغط لدى البالغين ، ويلبها معدل الجرعة المفيدة في هذا الاختراع .
 ويمكن أن تختلف الجرعة الطبية الأولية المستخدمة حالياً عن الجرعة المبينة داخل
 الاقواس في القائمة السالفة الذكر في بعض الحالات . فعلى سبيل المثال يتم إعطاء
 الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide في صورة جرعة اولية مقدارها ٢٥ ملجم .

وعلى نحو افضل ، يتم اختيار الثيازيد المدر للبول thiazide diuretic من كلوروثيازيد
 chlorothiazide وهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide وميثيل كلوروثيازيد

methyldchlorothiazide وكلوروثاليدون chlorthalidone . ومن الأفضل ان يتم اختيار الثيازيد المدر للبول من كلوروثيازيد chlorothiazide وهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide ؛ والأفضل تفضيلاً هو الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide بصفة خاصة.

ويتضمن التركيب الأكثر تميزاً هيدروكلوريد بينازيبيريل benazepril hydrochloride وهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide بنسبة وزنية تساوي حوالي ٠,٨ الى ١ ، وعلى سبيل المثال حوالي ٥ ملجم من هيدروكلوريد بينازيبيريل benazepril hydrochloride وحوالي ٦,٢٥ ملجم من هيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide.

في تجربة أكلينيكية clinical عشوائية مزدوجة على ٣٣٤ رجل وامرأة لديهم ضغط دم عند تمدد القلب في وضع الجلوس من ٩٥ الى ١١٤ ملم زئبق ، جرت مقارنة بين فعالية الخليط المفضل للاختراع المتضمن ٥ ملجم من هيدروكلوريد بينازيبيريل benazepril hydrochloride و ٦,٢٥ ملجم من هيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide الذي يتم تناوله مرة واحدة في اليوم وفعالية التركيبات الأخرى وفعالية العقاقير الفردية خلال ستة أسابيع . وفيما يلي تلخيص للنتائج بالجدول التالي:

| | |
|--|--------------------------------|
| ٥ ملجم بينازيبيريل ^(أ) + ٦,٢٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ٩,٩ ملجم زئبق ^(ب) |
| ١٠ ملجم بينازيبيريل + ١٢,٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ٩,٦ ملجم زئبق |
| ٢٠ ملجم بينازيبيريل + ٢,٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ١٣,٩ ملجم زئبق |
| ٥ ملجم بينازيبيريل | - ٩,٨ ملجم زئبق |
| ٢٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ٦,٩ ملجم زئبق |
| ٢٠ ملجم بينازيبيريل + ٦,٢٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ١٠,٣ ملجم زئبق |
| ٥ ملجم بينازيبيريل + ٢,٥ ملجم هيدروكلوروثيازيد | - ١٠,٧ ملجم زئبق |
| بلاسيبو Placebo | - ٣,٩ ملجم زئبق |
| (أ) كهيدروكلوريد | |
| (ب) هبوط ضغط الدم عند تمدد القلب في موضع الجلوس | |

وتوضح النتائج الاكلينيكية clinical ان التركيب المنخفض الجرعة موضوع الاختراع يتضمن فاعلية مبهرة.

ويمكن ان يتم تكوين التركيب بطرق قياسية في هذا المجال باي شكل جرعة مألوف بما في ذلك الاقراص tablet والكبسول capsule والمساحيق الى آخره . ويمكن أيضاً إضافة أي مادة صيدلية مساعدة أو حاملة مناسبة . ويمكن ان يتم تناول بأي طريقة يمكن بها تناول كلاً البنيازيريل benazepril والثيازيد المدر للبول thiazide diuretic معاً في نفس الوقت ، ولكن يفضل ان يتم ذلك عن طريق الفم . والشكل الأكثر ملاءمة للجرعة هو صورة الجرعة الصلبة عن طريق الفم مثل الاقراص او الكبسول . وبالرغم من أنه يمكن إضافة عوامل نشطة مضادة لارتفاع الضغط ، فان الأكثر افضلية هو ان يوجد فقط بينازيريل benazepril فقط ثيازيد واحد مدر للبول في اي تركيب واحد.

الوصف التفصيلي

وسوف يتم فهم هذا الاختراع بمزيد من الوضوح التام بالرجوع الى المثال التالي الذي يوضح الاختراع دون تحديد له.

مثال : يتم تحضير اقراص مغطاة بغلاف غشائي وتحتوي على ٦,٢٥ ملجم من 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide و ٥ ملجم من 1-carboxymethyl-3S-(IS-ethoxy carbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepine-2-one hydrochloride كما يلي:

المكونات (لعدد ٢٠٠٠ قرص)

المواد الداخلية

| | | |
|----------|--------------------|---|
| ١٢,٥٠ جم | (مسحوق فائق الدقة) | 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (micronized) |
| ١٠,٠ جم | | 1-carboxymethyl-3S-(IS-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepine-2-one hydrochloride |
| ٦,٠ جم | | hydroxypropylmethylcellulose |
| ١٢,٠ جم | | زيت خروع مهذرج hydrogenated castor oil |

| | |
|----------|---|
| ٤٣٢,٥ جم | لاكتوز (مسحوق) lactose (ground) |
| ٢٠,٠ جم | متعدد فينيل - متعرج بيروليدين polyvinyl-polypyrrolidone |
| | <u>مواد الغلاف الغشائي</u> |
| ٧,٣٤ جم | هيدروكسي بروبيديل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose |
| ١,٣٤ جم | متعدد ايثيلين جليكول ٨٠٠٠ (رقائق) polyethyleneglycol 8000 (flakes) |
| ٥,٣٢ جم | تلك talcum |
| ٢,٠ جم | ثاني اكسيد تيتانيوم titanium dioxide |
| | ويتم خلط 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide و هيدروكلورييد 1-carboxymethyl-3S-(IS-ethoxy carbonyl-3-phenylpropylamino)- hydrochloride و مواد الهيدروكسي بروبيدل 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepine-2-one و - ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose الداخلية مع جزء من اللاكتوز lactose . ويضاف اللاكتوز lactose المتبقي ويتم تحبيب الخليط بماء ويجفف ويطحن . ويتم خلط العناصر الداخلية المتبقية معاً ويكبس الخليط المتجانس إلى أقراص والتي يتم تغطيتها بمعلق مائي من مواد التغليف السالفة الذكر. |

عناصر الحماية

- ١ -١ مركب صيدلي pharmaceutical منخفض الجرعة لعلاج ضغط الدم المرتفع إرتفاعاً
٢ خفيفاً الى المتوسط يتكون ٤ الى ٦ ملجم من بينازبيريل benazepril او ملح مقبول صيدلياً
٣ pharmaceutically من بينازبيريل benazepril وبينازبيريل benazepril و ثيازيد مدر للبول
٤ thiazide diuretic بمقدار من ٨٠٪ الى ١٢٠٪ من ١/٨ اقل جرعة اولية فردية مضادة لارتفاع
٥ ضغط الدم موسى بها للتناول يومياً من الثيازيد المدر للبول thiazide diuretic المذكور عند
٦ استعماله بمفرده ، حيث يكون المقدار لكل جرعة من المركب المذكور.
- ١ -٢ مركب وفقاً للعنصر ١ ، حيث يتم إختيار الثيازيد المذكور المدر للبول
٢ thiazide diuretic من بندروفلوميثازيد bendroflumethiazide وكلور ثاليدون chlorthalidone
٣ وكلوروثياويد chlorothiazide وهيدروكلورو ثيازيد hydrochlorothiazide وهيدروفلوميثازيد
٤ hydroflumethiazide وميثيل كلوروثيازيد methylchlorothiazide ومتعدد ثيازيد
٥ polythiazide وثلاثي كلوروميثازيد trichlormethiazide وبنزثيازيد benzthiazide وسيكلو
٦ ثيازيد cyclothiazide.
- ١ -٣ مركب وفقاً للعنصر ٢ ، حيث الثيازيد المذكور المدر للبول thiazide diuretic هو
٢ هيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide.
- ١ -٤ مركب وفقاً لاي عناصر الحماية من ١ الى ٣ ، حيث يكون الثيازيد المذكور المدر
٢ للبول thiazide diuretic موجوداً بمقدار يساوي ١/٨ من أقل جرعة أولية مضادة لإرتفاع
٣ ضغط الدم موسى بها عند استعمال الثيازيد المذكور المدر للبول thiazide diuretic بمفرده.
- ١ -٥ مركب وفقاً للعنصر ٣ ، حيث يكون الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide
٢ المذكور موجوداً بمقدار من ٥ ملجم الى ٧,٥ ملجم لكل جرعة.
- ١ -٦ مركب وفقاً لعنصر الحماية ٥ ، حيث يكون الهيدروكلوروثيازيد
٢ hydrochlorothiazide المذكور موجوداً بمقدار حوالي ٦,٢٥ ملجم لكل جرعة.

- ١ ٧- مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ الى ٦ ، حيث بينازيبيريل benazepril
 ٢ المذكور أو ملحه المقبول صيدلياً هو هيدروكلوريد بينازيبيريل benazepril hydrochloride .
- ١ ٨- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٧ ، حيث يكون هيدروكلوريك بينازيبيريل
 ٢ benazepril hydrochloride المذكور موجوداً بمقدار حوالي ٥ ملجم لكل جرعة.
- ١ ٩- مركب وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ ، يحتوي على ٥ ملجم من هيدروكلويد
 ٢ بينازيبيريل benazepril hydrochloride و ٦,٢٥ ملجم من هيدروكلوروثيازيد
 ٣ hydrochlorothiazide لكل جرعة.
- ١ ١٠- مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ الى ٩ ، في صورة قرص tablet أو
 ٢ مسحوق أو كبسولة capsule .
- ١ ١١- مركب وفقاً لعنصر الحماية ١٠ ، في صورة قرص tablet للتناول عن طريق الفم
 ٢ او كبسولة capsule للتناول عن طريق الفم.
- ١ ١٢- مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ ، سبق ذكره في هذا الوصف الى حد كبير مع
 ٢ الإشارة الى المثال.