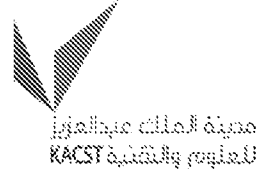


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**المملكة العربية السعودية
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية**

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩ هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

لي لابوراتويرز سيرفير
LES LABORATOIRES SERVIER

براءة اختراع رقم ٤٦٤٩

بتاريخ ١٤٣٧/٠٤/٢٤ هـ الموافق ٢٠١٦/٠٢/٠٣ م

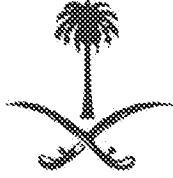
عن الاختراع المسمى/ استخدام توليفة من مثبط لتيار عقدة جيبية If ومثبط لإنزيم تحويل الأنجيوتنسين في علاج فشل القلب

Use of the association of a sinus node if current inhibitor and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of heart failure

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. سامي بن علي السديس



[11] رقم البراءة: ٤٦٤٩
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٧/٠٤/٢٤ هـ
الموافق: ٢٠١٦/٠٢/٠٣ م

براءة اختراع [12]

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

[62] طلب مجزا من الطلب رقم ١١١٣٢٠٥٢٧	[72] اسم المخترع: كريستين ثوليز، بولوس مولدر، جان
[30] بيانات الأسبقية:	باول فيلاني، ماري دومينيك فراتاكى، جوي ليريورس
FR ١٠/٠٢٥٢٥ ٢٠١٠/٠٦/١٥ م	بيجيونيري، لوك فيلدمان، جيرومي روسيل
[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸):	[73] مالك البراءة: لي لابوراتوريز سيرفير
A61P 009/004, A61K 031/00	عنوانه: ١٢ بليس دي لا ديفينيس المدينة كوريفوا
[56] المراجع:	سيدكس، فرنسا
WO ٠١٧٨٦٩٩ ٢٠٠١/١٠/١٥ م	جنسيته: فرنسية
EP ١٣٥٤٨٧٣ ٢٠٠٣/١٠/٢٢ م	[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار
EP ١٣٦٢٥٩٠ ٢٠٠٣/١١/١٩ م	[21] رقم الطلب: ١١٤٣٦٠٠٨٩
EP ٢٠٣٦٨٩٢ ٢٠٠٩/٠٣/١٨ م	[22] تاريخ الإيداع: ١٤٣٢/٠٧/١١ هـ
EP ٢٠٣٩٦٨٢ ٢٠٠٩/٠٣/٢٥ م	الموافق: ٢٠١١/٠٦/١٣ م
RU ٢٣٦٤٤٠١ ٢٠٠٩/٠٨/٢٠ م	
اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي	

[54] اسم الاختراع: استخدام توليفة من مثبط لتيار عقدة

جيبية If ومثبط لإنزيم تحويل الأنجيوتنسين

في علاج فشل القلب

Use of the association of a sinus node if current inhibitor and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of heart failure

[57] الملخص : يتعلق الاختراع الحالي باستخدام توليفة من

مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If، وبشكل أكثر تحديداً ivabradine أو :

N- {[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine

وعامل يقوم بتثبيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme للحصول على أدوية بغرض علاج فشل القلب treatment of heart failure ، وبشكل أكثر تحديداً فشل القلب المصحوب بوظيفة انقباضية دائمة . preserved systolic function .

وأدوية.

عدد عناصر الحماية (٣)، عدد الأشكال (٤)

استخدام توليفة من مثبط لتيار عقدة جيبية If ومثبط لإنزيم تحويل الأنجيوتنسين
في علاج فشل القلب

Use of the association of a sinus node if current inhibitor and an
angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of heart failure

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

ان هذا الطلب عبارة عن طلب جزئي من الطلب رقم ١١١٣٢٠٥٢٧ والذي تم إيداعه في المملكة
العربية السعودية بتاريخ ١١ / ٧ / ١٤٣٢ هـ الموافق ١٣ / ٦ / ٢٠١١ م .

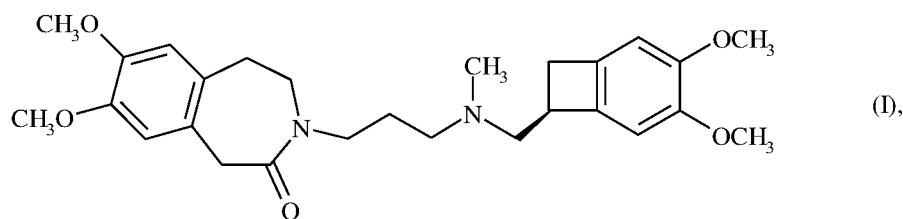
يتعلق الاختراع الحالي باستخدام توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If وعامل يقوم
بتثبيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme (مثبط ACE)
للحصول على أدوية بغرض علاج فشل القلب treatment of heart failure ، وبشكل
أكثر تحديداً فشل القلب الذي يتميز بوظيفة انقباضية دائمة preserved systolic function .

ويتعلق الاختراع الحالي بشكل أكثر تحديداً باستخدام توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة
جيبية If عامل يقوم بتثبيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting
enzyme حيث يُختار المثبط الإنتقائي والنوعي لتيار العقدة الجيبية If من:

– ivabradine ، أو

3-{3-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-
methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
benzazepin-2-one

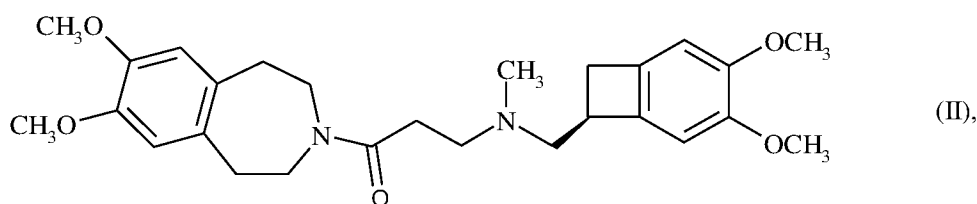
١٥ له الصيغة (I):



وأملح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها،

N-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine

له الصيغة (II)



وأملح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها. ١٠

ومن بين الأحماض المقبولة صيدلانياً يمكن ذكر، على سبيل المثال لا الحصر :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, camphoric acid, pamoic acid and 1,5-naphthalenedisulphonic acid. ١٥

المتبطات الانتقائية والنوعية لتيار العقدة الجيبية If، وبشكل أكثر تحديداً:

ivabradine ، وأملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride منه، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها،

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine ٥

، وأملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride وأملاح fumarate منه، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها،

تتمتع بخواص دوائية وعلاجية قيمة جداً، وخصوصاً فإن الخواص المؤثرة على الميقاتية السلبية (الخافضة لمعدل نبضات القلب)، تجعل تلك المركبات مفيدة في علاج أو منع، أو تحسين توقعات سير المرض، الأمراض القلبية الوعائية المختلفة المرتبطة بنقص الدم الموضعي في عضلة القلب مثل الذبحة الصدرية، احتشاء عضلة القلب myocardial infarct واضطرابات إيقاع القلب ذات الصلة، وكذلك في الأمراض المختلفة التي تتضمن اضطرابات إيقاع القلب، وخصوصاً اضطرابات إيقاع القلب فوق البطين، وفي فشل القلب المزمن.

سبق وصف التحضير والاستخدام العلاجي ivabradine وأملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride منه، في مواصفة براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٥٤٣٨٩٥ . ١٥

وسبق وصف التحضير والاستخدام العلاجي لـ :

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine ٢٠

وأملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride وأملاح fumarate منه، في مواصفة براءة الاختراع الأوروبية رقم ٢٠٣٦٨٩٥ .

تعد مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors أحد الأصناف العلاجية الرئيسية المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم hypertensive patients الشرياني treatment of arterial hypertension . وهي تعمل من حيث المبدأ عن طريق تثبيط تخليق الأنجيوتنسين II inhibiting the synthesis of angiotensin وعن طريق ومنع فشل bradykinin (موسع وعائي ومقلص للعضلات).

وبالإضافة إلى خفض الضغط الشرياني، فلقد ثبت أنها تحسن المرض (احتشاء عضلة القلب myocardial infarct ، الحوادث الوعائية المخية cerebral vascular accidents) والمرض الوعائي القلبي cardiovascular للمرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم hypertensive patients ، مرضى السكر diabetic patients والمرضى بمرض تاجي coronary disease موجود من قبل.

الوصف العام للاختراع

ولقد اكتشف مقدم الطلب أن توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If، وبشكل أكثر تحديداً:

– ivabradine ، أو

3-{3-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

أو

N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine ،

وعامل يقوم بتثبيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme تكون ذات خواص قيمة تتيح استخدامها في علاج فشل القلب treatment of heart failure ،

وبشكل أكثر تحديداً فشل القلب الذي يتميز بوظيفة انقباضية دائمة preserved systolic function .

فشل القلب بسبب اختلال الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ليس هو الصورة الوحيدة لفشل القلب. وعلى نحو متزايد، المرضى بفشل القلب يعانون من كسر قذفي أكبر من ٤٠ ٪. تزداد نسبة فشل القلب التي تُعرف باسم " فشل القلب الانبساطي " أو بالأحرى " فشل القلب الذي يتميز

بوظيفة انقباضية دائمة preserved systolic function heart failure with preserved systolic function " مع التقدم في العمر. وهي تمثل حالياً ما يتراوح من ٣٠ إلى ٤٠ ٪ من

المرضى الذين تقبلهم المستشفيات لعلاج فشل القلب treatment of heart failure و، بعد سن الـ ٨٠، يزيد معدل تكراره عن ذلك الذي لأنواع فشل القلب بسبب اختلال الوظيفة الانقباضية

heart failures due to systolic dysfunction. أنواع فشل القلب الانبساطي تتميز بصفة

عامة بكل من الارتخاء البطيني طويل الأمد وانخفاض قابلية التمدد حجيرة البطين الأيسر. وتتمثل المسببات الرئيسية في الأمراض القلبية المصحوبة بنقص الدم الموضعي، ارتفاع ضغط الدم hypertensive patients والتي تصيب كبار السن. وتتمثل العوامل التي تمهد للإصابة بالمرض في تقدم العمر ، الجنس (النساء)، السكري، السمنة obesity وارتفاع ضغط الدم

الشرياني treatment of arterial hypertension . إعادة التخطيط للمراكز للبطين الأيسر

Concentric remodelling of the left ventricle ، في وجود أو عدم وجود تضخم، يزيد بشكل كبير من انهيار الوظيفة الانبساطية. وفي معظم الحالات وجد أن هناك عامل حاث يتسبب في نوبة احتقانية. يزداد تكرار فشل القلب "الانبساطي" مع التقدم في العمر. وتظل الباثولوجيا الوظيفية له معقدة ويمكن للأطباء فهم الاستحقاقات المترتبة عليه.

حتى الآن لم يُظهر أي علاج فعالية في هذا المجال من المرض، حيث أن نسبة الوفيات الناتجة عنه (٥٠ ٪ بعد ٤ سنوات) تكافئ تلك الناتجة عن فشل القلب الانقباضي.

ولقد اكتشف مقدم الطلب أن استخدام توليفة من مثبط إنقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If وعامل يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme تجعل من الممكن الحصول على تأثيرات دوائية تفوق تلك التي تلاحظ عند استخدام إما مثبط إنقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If بمفرده أو عامل يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits

angiotensin-converting enzyme بمفرده. وعلاوة على هذا فإن استخدام توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If وعامل يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme تجعل من الممكن عودة المتغيرات الفسيولوجية التي تتم ملاحظتها إلى قيم قريبة جداً من العادية. وهذه الملاحظات تجعل من الممكن تصور استخدام توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If وعامل يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين ٥ inhibits angiotensin-converting enzyme في علاج فشل القلب treatment of heart failure ، وبشكل أكثر تحديداً فشل القلب المصحوب بوظيفة انقباضية دائمة preserved systolic function .

سوف يُختار المثبط الإنتقائي والنوعي لتيار العقدة الجيبية If المستخدم على نحو مفضل من :

١٠ - ivabradine ، في صورة hydrochloride أو أحد هيدراته أو إحدى الصور المتبلرة crystalline forms منه، و

N-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl]-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine

١٥ في صورة hydrochloride أو fumarate أو أحد hydrates أو إحدى الصور المتبلرة crystalline forms منهما.

ويفضل اختيار العامل الذي يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين - inhibits angiotensin-converting enzyme من المركبات الآتية : perindopril ، واختيارياً في صورة الناتج الأيضي الفعال منه ramiprilat ، perindoprilat ، ramipril ، واختيارياً في صورة الناتج الأيضي الفعال منه enalaprilat ، ramiprilat ، enalapril ، واختيارياً في صورة الناتج الأيضي الفعال منه captopril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, spirapril, imidapril, trandolaprilat, benazepril ، واختيارياً في صورة الناتج الأيضي الفعال منه ، و أملاح الاضافة منها مع أحماض أو قواعد مقبولة صيدلانياً، hydrates ، والصور المتبلرة crystalline forms منها.

وعلى نحو مفضل العوامل المستخدمة التي تثبط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين - angiotensin-converting enzyme : perindopril, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, benazepril, quinapril and delapril ، و أملاح الاضافة منها مع أحماض أو قواعد مقبولة صيدلانياً، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها.

٥

العامل الذي يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme الذي يستخدم على نحو أفضل هو perindopril أو أحد أملاح الاضافة منه مع حمض أو قاعدة مقبولة صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح tert-butylamine أو arginine منه، و hydrates والصور المتبلرة crystalline forms منها.

١٠ ويتعلق الاختراع الحالي أيضاً بتركيبات صيدلانية تشتمل، كمكونات فعالة، على:

ivabradine ، أو إحدى هيدراته أو الصور المتبلرة crystalline forms منه، و أملاح الاضافة مع حمض مقبول صيدلانياً وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride منه، أو :

N-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine ١٥

أو أحد أملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح hydrochloride منه أو أملاح fumarate منه، hydrates أو إحدى الصور المتبلرة crystalline forms منها، و

perindopril ، أو أحد أملاح الاضافة منه مع قاعدة مقبولة صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح tert-butylamine أو arginine منه، hydrates أو إحدى الصور المتبلرة crystalline forms منها،

٢٠

للاستخدام في علاج فشل القلب treatment of heart failure ، وبشكل أكثر تحديداً فشل القلب الذي يتميز بوظيفة انقباضية دائمة preserved systolic function .

التركيبات الصيدلانية التي يمكن استخدامها هي تلك المناسبة للإعطاء عن طريق الفم، عن طريق الحقن أو عن طريق الأنف nasal administration ، مثل الأقراص tablets ، ملبسات، أقراص تحت اللسان sublingual tablets ، كبسولات capsules ، أقراص محلّة lozenges ، تحاميل suppositories ، كريمات ، مراهم ، جل جلدي إلخ وأيضاً التركيبات الصيدلانية التي تتميز بإطلاق مبرمج، متأخر، طويل الأمد أو مُرَجَأ. ٥

وإلى جانب المثبط الانتقائي والنوعي لتيار العقدة الجيبية If والمركب الذي يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme ، فإن التركيبات الصيدلانية المذكورة تشتمل على واحد أو أكثر من السواغات excipients أو المواد الحاملة carriers التي تُختار من المواد المخففة diluents ، المزلقات lubricants ، مواد الربط binders ، عوامل التفكيك disintegration agents ، المواد الماصة absorbents ، العوامل المكسبة للون colourants ، عوامل التحلية sweeteners إلخ. ١٠

وكمثال غير حصري يمكن ذكر:

◆ كمّواد مخففة diluents : lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol , cellulose, glycerol ،

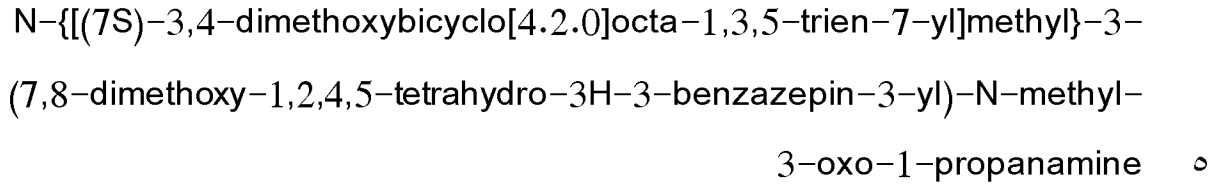
◆ كمزلاقات lubricants : silica, talc, stearic acid and its magnesium and ، calcium salts, polyethylene glycol ١٥

◆ كمّواد ربط binders : magnesium aluminium silicate, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and ، polyvinylpyrrolidone

◆ كمّوامل تفكيك disintegrants : agar, alginic acid وملح sodium منه، الخلائط الفوّارة effervescent mixtures. ٢٠

وتتغير الجرعة المفيدة طبقاً لنوع (ذكر/أنثى)، عمر ووزن المريض، مسار الإعطاء، طبيعة الاضطراب وأية معالجات ذات صلة في المدى من ٢.٥ إلى ٣٠ مجم من ivabradine كل ٢٤

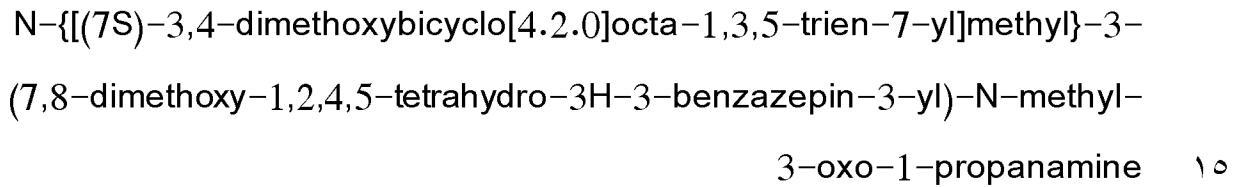
ساعة، والأفضل من ٥ إلى ١٥ مجم يومياً، والأفضل من هذا من ١٠ إلى ١٥ مجم يومياً. و
يمكن أن تتغير الجرعة من :



(يُشار إليه من الآن فصاعداً باسم المركب أ) من ٥ إلى ١٠٠ مجم يومياً. ويمكن أن تكون
الجرعة من العامل الذي يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين -inhibits angiotensin
converting enzyme أقل من تلك التي تستخدم عند إعطائه بمفرده.

وعندما يكون العامل الذي يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين -inhibits angiotensin
converting enzyme هو perindopril ، فإن الجرعة اليومية منه سوف تتراوح على نحو
مفضل بين ١ و ١٠ مجم بما في ذلك الحد الأدنى والحد الأقصى للمدى.

ويتعلق الاختراع الحالي أيضاً بتوليفة من :



أو أحد أملاح الاضافة منه مع حمض مقبول صيدلانياً، hydrates أو إحدى الصور المتبلرة
crystalline forms منها، و perindopril ، أو أحد أملاح الاضافة منه مع قاعدة مقبولة
صيدلانياً، وبشكل أكثر تحديداً أملاح tert-butylamine أو arginine منه، hydrates أو
إحدى الصور المتبلرة crystalline forms منها.

٢٠ الأمثلة الآتية سوف توضح الاختراع.

قائمة الاختصارات المستخدمة

dP/dtmax : أقصى زيادة في الضغط كل ثانية

dP/dtmin : أقصى انخفاض في الضغط كل ثانية

HF : فشل القلب

LVEDP : الضغط الانبساطي النهائي للبطين الأيسر

LVEDPVR : العلاقة بين الحجم والضغط الانبساطي النهائي للبطين الأيسر

LVESP : الضغط الانقباضي النهائي للبطين الأيسر ٥

LVESPVR : العلاقة بين الحجم و الضغط الانقباضي النهائي للبطين الأيسر

LV : البطين الأيسر

الاختبارات الدوائية :

١٠ تم إحداث فشل للقلب في جرذان عن طريق ربط الشريان التاجي الأيسر (خضعت حيوانات المقارنة لعملية ولكن لم يتم الربط فيها)، مما تسبب في فقر دم موضعي في جزء من جدار البطين الأيسر. وتركت الحيوانات لتتعاوى لمدة ٧ أيام ثم، لمدة ١٢ أسبوع، تم إعطاؤها إما ٣ مجم/كجم من المركب أ، أو ٠.٤ مجم/كجم من perindopril ، أو perindopril والمركب أ معاً.

وبعد ١٢ أسبوع من العملية وجد أن الحيوانات التي خضعت لربط الشريان التاجي قد أصيبت بفشل القلب الانقباضي (طرد بصورة غير طبيعية) و الانبساطي (ملء بصورة غير طبيعية) معاً.

١٥ شرح مختصر للرسومات

شكل ١ :

يوضح المركب أ، بمفرده أو في توليفة مع perindopril ، ساعد على إحداث انخفاض كبير في معدل نبض القلب (جدول ١ وشكل ١).

٢٠ جدول ١

HF (غير معالج)	HF + أ	HF + perindopril	HF + أ + perindopril		
٣٧٢.٥	٣٤٩.٣	٣٨٨.٢	٣٥٢.٨	٤ أسابيع	فترة
٣٨٧.٢	٣٤٢.٧	٣٨٧.٧	٣٥٣.١	١٢ أسبوع	معدل نبض استمرار القلب (نبضة المعالجة في الدقيقة)

p † أقل من ٠.٠٥ مقابل HF

شكل ٢ : ساعد العلاج المشترك باستخدام perindopril والمركب أ على إحداث زيادة كبيرة في جزء القصور للبطين الأيسر، وهذا معناه تحسين في قدرته على الانقباض (جدول ٢ وشكل ٢). وبناءً على هذا، فقد تحسن معدل نبض القلب مقارنة بالحيوانات المصابة بفشل القلب التي لم يتم إعطاؤها العلاج. ٥

جدول ٢

HF (غير معالج)	HF + أ	HF + perindopril	HF + أ + perindopril		
١٤.٤	١٨.٠	١٧.١	٢٢.٣	جزء القصور (% من قطر البطين الأيسر)	
١١٤	١٢٧	١٤٢	١٤٠	معدل نبض القلب (مل/دقيقة)	

p † أقل من ٠.٠٥ مقابل HF

شكل ٣ : يتضح في جدول ٣ شكل ٣ حيث تم تعديل المتغيرات الانبساطية والانقباضية المختلفة بسبب فشل القلب. ينقبض البطين الأيسر بدرجة أقل كثيراً (dP/dtmax و LVESPVR أقل

كثيراً في الحيوانات المصابة بـ HF عن الحيوانات السليمة)، وهذا يدل على القصور الانقباضي. ويوجد تدهور كبير في الوظيفة الانبساطية: ارتفع الضغط داخل البطين عند نهاية الانبساط (LVEDP)، وطال زمن الاسترخاء (tau) وانخفضت الاستجابة (قدرة البطين على أن ينتفخ) (LVEDPVR ازداد).

٥ جدول ٣

عينة مقارنة	HF غير معالج	HF	HF + perindopril	HF + A + perindopril
LVE SP (مم زئبق)	١٢٠	١١٨	٩٩	١٠٥
dP/dtmax (١٠ مم زئبق/ثانية)	*٦.٨٩	٦.٧٨	٥.٩٧	٧.٦٩
LVE SPVR (مم زئبق/RVU)	*١١.١	†١٦.١	†١٦.٤	†١٥.٦
LVE DP (مم زئبق)	*٩.٤٣	†٤.٨٩	†٥.١٧	†٣.٣٢
dP/dtmin (١٠ - ٣ مم زئبق/ثانية)	*٥.٦٦	٥.٨٧	٥.١١	٦.١٩
tau (ملي ثانية)	*١٢.٦٤	†٨.٣٧	†٧.٣١	†٦.٠٥
LVE DPVR (مم زئبق/RVU)	*٦.٩٣	†٢.٧٠	†٢.٣٦	††١.٣٧

p * أقل من ٠.٠٥ مقابل عينة مقارنة ؛ p † أقل من ٠.٠٥ مقابل HF؛ p ‡ أقل من ٠.٠٥ مقابل HF + A ومقابل HF + perindopril.

الوصف التفصيلي:

وجد أن معالجة الحيوانات المصابة بفشل القلب، إما باستخدام perindopril بمفرده أو باستخدام المركب أ بمفرده، قد حسنت الوظيفة الانقباضية، وهذا يمكن أن يتضح من LVE SPVR، المتغير الوحيد الذي لا يعتمد على الحمل.

ولقد تحسن الضغط الانبساطي النهائي وزمن الاسترخاء بوضوح باستخدام perindopril بمفرده أو باستخدام المركب أ بمفرده، وتلاحظ وجود ميل لحدوث انخفاض إضافي لهذين المتغيرين عندما تم إعطاء المادتين معاً. ولقد تحسنت استجابة البطين الأيسر (تم قياسها بواسطة LVEDPVR)، المتغير الوحيد الذي لا يعتمد على الحمل، بشكل واضح جداً باستخدام perindopril وباستخدام المركب أ. وعلى نحو مثير للاهتمام، فإن هذا التأثير ازداد بشكل كبير عندما تم إعطاء الحيوانات هذين العلاجين معاً.

٥

وفي الواقع، فإن توليفة من المركب أ و perindopril تجعل من الممكن إحداث تحسين ملحوظ في الاستجابة، حيث تعود إلى مستوى قريب من ذلك الذي لحيوانات المقارنة.

وطبقاً لذلك فإن توليفة من perindopril

$$N-\{[(7S)-3,4\text{-dimethoxybicyclo}[4.2.0]\text{octa}-1,3,5\text{-trien}-7\text{-yl]methyl}\}-3-(7,8\text{-dimethoxy}-1,2,4,5\text{-tetrahydro}-3H\text{-}3\text{-benzazepin}-3\text{-yl})-N\text{-methyl}-3\text{-oxo}-1\text{-propanamine}$$

١٠

من الممكن تحسين التدهور في الوظيفة الانبساطية.

ومن ثم تمت دراسة هذا التأثير على الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانبساطية باستخدام توليفة من perindopril ومثبط مختلف للتيار ivabradine . ولقد وجد أن العلاج باستخدام perindopril بمفرده أو في توليفة مع ivabradine قد ساعد على تحسين الوظيفة الانقباضية (جدول ٤ أ وشكل ٤ أ). وفيما يتعلق بقصور الوظيفة الانبساطية، فإن العلاج باستخدام perindopril و ivabradine كان أكثر فعالية بشكل واضح مقارنة بـ perindopril بمفرده (يمكن مقارنة تأثير ivabradine بمفرده بتأثير perindopril بمفرده، أنظر جدول ٤ ب وشكل ٤ ب). ولقد عادت استجابة البطين الأيسر إلى مستوى مماثل لذلك الذي للحيوانات السليمة.

٢٠

جدول ٤ أ

ivabradine + HF	perindopril + HF	HF (غير معالج)	عينة مقارنة	
†١٠٠	†١٠٢	*١٣٤	١٦٣	LVE SP (مم زئبق)
†٦.١٠	†٦.٠٨	*٧.٦٨	١٠.١١	dP/dtmax (٣ ١٠ مم زئبق/ثانية)
†±١٢.٦	†١٤.٥	*٦.٦	٢٠.٢	LVE SPVR (مم زئبق/RVU)
†٥.٠١	†٦.٨٨	*١٣.٩٣	٣.٢٩	LVE DP (مم زئبق)
٤.٩٧	٤.٩٩	*٥.٥٤	١٠.٦٣	dP/dtmin (٣ ١٠ - مم زئبق/ثانية)
†٨.٥٢	†١٠.٩٢	*١٤.٢٩	٣.٢١	tau (ملي ثانية)
†±١.١٥	†٢.٢٥	*٤.٠٦	٠.٧٩	LVE DPVR (مم زئبق/RVU)

p * أقل من ٠.٠٥ مقابل عينة مقارنة؛ † p أقل من ٠.٠٥ مقابل HF؛ ‡ p أقل من ٠.٠٥ مقابل HF + أ ومقابل perindopril + HF

جدول ٤ ب

HF +	HF (غير معالج)	عينة مقارنة	
†٢٠.٦٣ *	*٩.٦٦	٣٥.٥٣	LVE SPVR (مم زئبق/RVU)
†١.٨٧ *	*٥.٣٣	٠.٨٥	LVE DPVR (مم زئبق/RVU)

٥ p * أقل من ٠.٠٥ مقابل عينة مقارنة؛ † p أقل من ٠.٠٥ مقابل HF

تُظهر هذه التجارب أن، في نموذج مصاب بفشل القلب، توليفة من مثبط إنتقائي ونوعي لتيار عقدة جيبية If وعامل يقوم بتنشيط إنزيم تحويل الأنجيوتنسين inhibits angiotensin-converting enzyme تساعد على إحداث تحسين في الوظيفة الانبساطية أكبر من ذلك الذي يمكن الحصول عليه باستخدام أحد هذين العلاجين بمفرده، ويسمح هذا التحسين بالعودة إلى الوظيفة الانبساطية الطبيعية. ٥

التركيبات الصيدلانية:

صيغة لتحضير ١٠٠٠ الأقراص كل منها يحتوي، كمكونات فعالة، على ٧.٥ مجم من ivabradine و ٢ مجم من tert-butylamine perindopril :

٨.٠٨٥ جم	ivabradine hydrochloride	
٢ جم	tert-butylamine perindopril	١٠
٦٢ جم	Lactose monohydrate	
١.٣ جم	magnesium stearate	
٩ جم	povidone	
٠.٣ جم	سيلিকা غروانية لا مائية anhydrous colloidal silica	
٣٠ جم	cellulose sodium glycolate	١٥
٢.٦ جم	stearic acid	

صيغة لتحضير ١٠٠٠ الأقراص كل منها يحتوي، كمكونات فعالة، على ١٠ مجم من المركب أ و ٢ مجم من tert-butylamine perindopril :

١٢.٤٨ جم	fumarate المركب أ	
٢ جم	tert-butylamine perindopril	٢٠
٦٢ جم	Lactose monohydrate	

١.٣ جم magnesium stearate

٩ جم povidone

٠.٣ جم anhydrous colloidal silica سيليكاً غروانية لا مائية

٣٠ جم cellulose sodium glycolate

٥ stearic acid ٢.٦ جم .

تم تقديم أمثلة أخرى لتركيبات صيدلانية طبقاً للاختراع أدناه، على سبيل المثال لا الحصر:

الأمثلة	ivabradine (مجم)	أ المركب (مجم)	tert- butylamine من (مجم) من (مجم) perindopril	ملح arginine من (مجم) perindopril
١	١٠	-	٢	-
٢	١٥	-	٤	-
٣	١٠	-	-	٢.٥
٤	١٥	-	-	٥
٥	-	٦٠	٢	-
٦	-	٨٠	٤	-
٧	-	٦٠	-	٢.٥
٨	-	٨٠	-	٥

عناصر الحماية

١ - التوليفة :

N-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl]-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine

٥ أو أحد أملاح الإضافة الخاصة به مع حمض مقبول صيدلانيًا، أو صور hydrates و crystalline، مع perindopril ، أو أحد أملاح الإضافة الخاصة به مع قاعدة مقبولة صيدلانيًا، وصور hydrates أو البلورات crystalline الخاصة به.

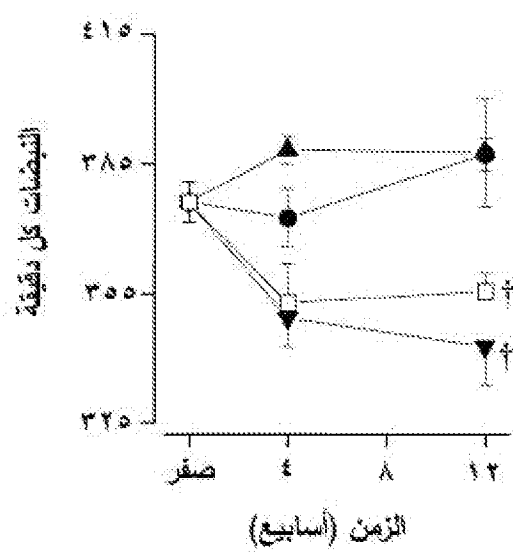
٢ - التوليفة وفقًا لعنصر الحماية ١، تتميز بأن :

١٠ N-[[[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl]-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine

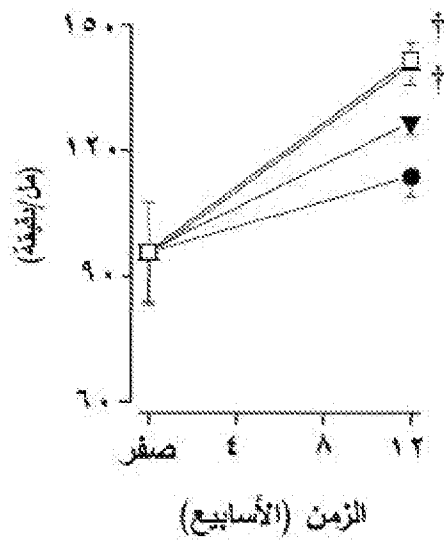
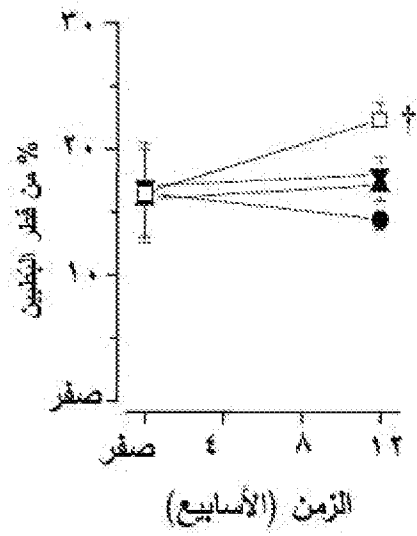
تكون في صورة hydrochloride أو fumarate ، أو أي من صور hydrates أو البلورات crystalline.

١٥

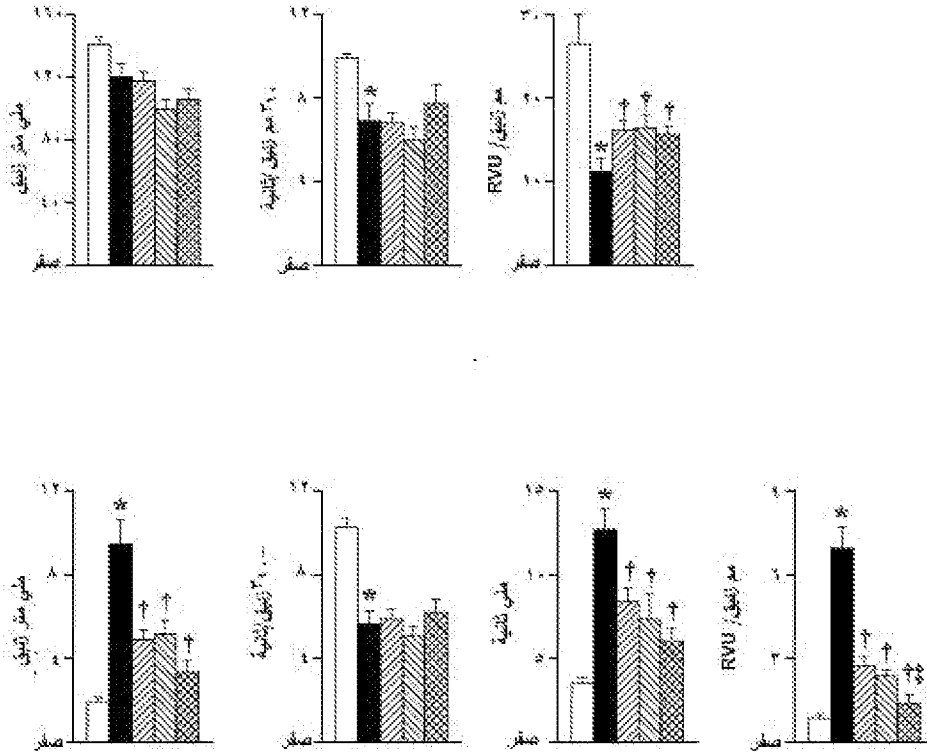
٣ - توليفة وفقًا لعنصر الحماية ١ أو ٢، تتميز بأن perindopril يكون في صورة tert-butylamine أو ملح arginine أو أحد صور hydrates أو البلورات crystalline منها.



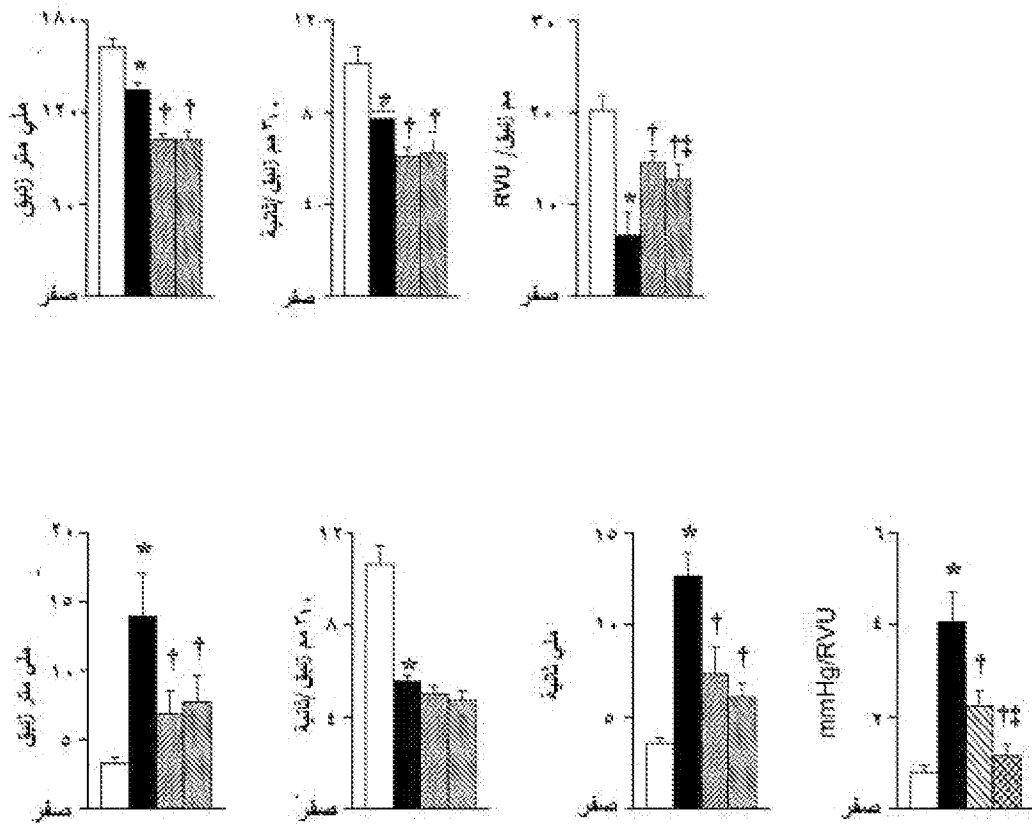
شكل ١



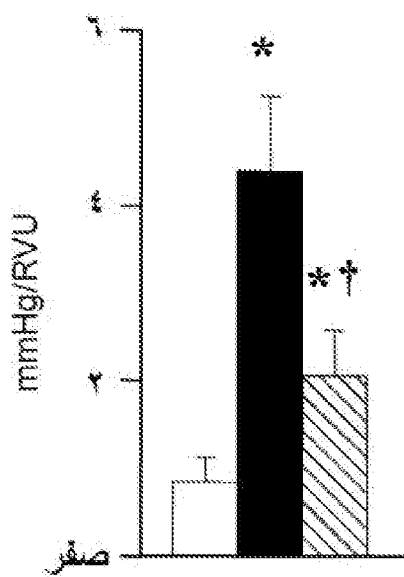
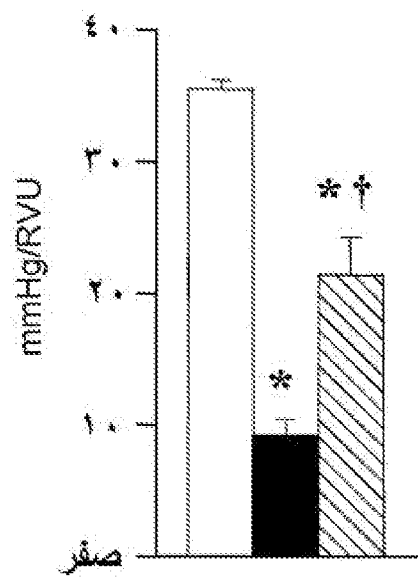
شكل ٢



شكل ٣



شكل ٤ أ



شکل ۴: ب

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها
لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية
والنماذج الصناعية أو لانتهاجه التنفيذية

صادرة عن

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي

ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية

بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa