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

[11] رقم البراءة : ١٨٩٧
[45] تاريخ المنح : ١٤٢٨/١٠/١٧ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٧/١٠/٢٩ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المختـــرع:** جورجن دايمجـــن، برايـــان جـــوث، راندولف سيدلر

[73] **مالك البراءة :** بوهرنجر انجلهايم فارما جي ام بي اتش اند كو. كيه جي
عنوانه: ١٧٣ بنجرشتراسه، ٥٥٢١٦ انجلهايم، المانيا

[74] **الوكيل:** سعود محمد الشواف

[21] **رقم الطلب:** ٠٣٢٤٠٣٥٠

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٤/٠٨/٢٣ هـ
الموافق : ٢٠٠٣/١٠/١٩ م

[51] **التصنيف الدولي[8] :**
Int. Cl.[8]:A61K 31/55

[56] **المراجع:**

طلب أوروبي	٢٢٤٧٩٤	١٩٨٧/٠٦/١٠ م
طلب أوروبي	٣٣٠٠٥٢	١٩٨٩/٠٨/٣٠ م
طلب أوروبي	٤٧١٣٨٨	١٩٩٢/٠٢/١٩ م
طلب دولي	٠١٧٨٦٩٩	٢٠٠١/١٠/٢٥ م

اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور

[54] **اسم الاختراع:** استخدام سيلوبرادين أو أملاح مقبولة صيدلياً منه للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب

[57] **الملخص:** يزود الاختراع الراهن استخداماً لمـــشتق أمين حلقي معيّن أو أملاحه المقبولة صـــيدلياً فـــي تركيب صيدلي، للمعالجة أو الوقاية مـــن قـــصور القلب مهما كان سببه.

١٦ عنصر حماية، ٧ أشكال

استخدام سيلوبرادين أو أملاح مقبولة صيدلياً منه للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بالاستخدام الجديد لمشتق أمين حلقي، وبالتحديد سيلوبرادين، أو الأملاح المقبولة صيدلياً منه، للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب مهما كان سببه.

إن قصور القلب هو مشكلة صحية عامة، خطيرة وعالمية الانتشار وهو الاضطراب القلبي الوحيد الذي يزداد حدوثه. وفي الولايات المتحدة وحدها، يعاني ٥ مليون من قصور القلب بناءً على تشخيص جديد يُجرى على نصف مليون مريض كل عام. ورغم تقدم المعالجة خلال العقد الأخير، زاد عدد الداخلين إلى المستشفيات للمعالجة سنوياً من ٥٥٠٠٠٠ إلى ٩٠٠٠٠٠ كتشخيص أولي، ومن ١,٧ إلى ٢,٦ مليون كتشخيص أولي أو ثانوي (انظر ما جاء في مجلة جمعية الصيدلة الأمريكية، المجلد ٤١ (العدد ٥)، ص ٦٧٢-٦٨١، ٢٠٠١م). وما لم يُعالج، قد يؤدي قصور القلب إلى الوفاة. ولذلك، سُمح بطرق حديثة للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب.

ورغم أن مصطلح قصور القلب يبدو أنه أكثر مصطلح قبولاً لوصف هذا الاضطراب القلبي، إلاّ أنه يمكن إيجاد مصطلحات مكافئة متنوعة أخرى في النشرات العلمية أو الطبية أو براءات الاختراع مثل، على سبيل المثال، القصور القلبي، دفق القلب غير الكافي، عدم كفاية القلب، الهبوط القلبي والغشيان القلبي.

كذلك، رغم أن قصور القلب هو اضطراب قلبي مزمن على الدوام، ويبدأ غالباً بشكل خفي، فقد يوجد قصور القلب بشكل حاد أو يتخلله أعراض تدهور حاد، يسمى بـ قصور القلب "مضطرب المعاوضة". ولوصف هذه الأحوال ذات الصلة بقصور القلب أيضاً، ستوجد مصطلحات أخرى بشكلٍ عام في النشرات العلمية، أو الطبية أو براءات الاختراع،

مثل، على سبيل المثال، قصور القلب المزمن، قصور القلب الحاد، انكسار معاوضة القلب، اضطراب معاوضة القلب واللامعاوضة القلبية.

وأخيراً، كما سيوضح مما يلي، نظراً لأن قصور القلب يمكن أن ينتج عن اختلال وظيفي للقلب تظهره أعراض سريرية مختلفة وأحياناً يتعرض لمضاعفات أخرى، يمكن إيجاد مصطلحات أخرى تتعلق بقصور القلب بشكل عام في النشرات العلمية، أو الطبية أو براءات الاختراع مثل، على سبيل المثال، قصور عضلي قلبي، عدم كفاية عضلية قلبية، قصور عضلة القلب، قصور العضلة القلبية، ضعف عضلة القلب، ضعف العضلة القلبية، قصور القلب الانقباضي أو قصور البطين الأيسر للقلب، قصور القلب الانبساطي، قصور القلب عند الجانب الأيسر أو الأيمن، قصور البطين الأيمن والأيسر وقصور القلب الاحتقاني.

ولذلك، يمكن أن يميَّز بين المنشأ الانقباضي أو الانبساطي للخلل الوظيفي. وعموماً، فإن قصور القلب هو نتيجة لتدهور تدريجي لوظيفة التقلص العضلي القلبي، يسمى خلل وظيفي للبطين الأيسر أو خلل وظيفي انقباضي. غير أن الخلل الوظيفي الانبساطي قد أصبح معروفاً على نحو متزايد كسبب هام لقصور القلب أيضاً. ويحدث هذا عندما لا تتمكن حجرات القلب من التوسع بشكل كافٍ خلال الانبساط (فترة استرخاء القلب حيث تمتلئ الحجرات بالدم) وبالتالي يكون حجم الدم في البطينين غير كافٍ. وسواء كان الخلل الوظيفي الانبساطي و/أو الانقباضي هو الأساس في قصور القلب، يقل دفق القلب. وعندما يكون ثمة حجز عكسي للدم في الجهاز الوريدي بشكل إضافي، قد ينشأ احتقان في الرئتين (وذمة رئوية) و/أو في البطن أو الأجزاء المحيطية (الوذمة المحيطية). وعندما يحدث كلاهما، يستخدم غالباً مصطلح القصور القلبي الاحتقاني.

<u>وصف عام للاختراع</u>

ومن نواح أخرى، يمكن استخدام التمييز بين قصور القلب عند الجانب الأيمن أو الأيسر لإظهار العرض السريري (أي أن الوذمة الرئوية تدل على قصور القلب عند الجانب الأيسر، في حين يكون العَرَض الرئيسي لقصور القلب عند الجانب الأيمن هو احتباس المائع في الأجزاء المحيطية) أو ليدل على السبب الأساسي. وغالباً ما يكون قصور القلب عند الجانب الأيمن نتيجة قصور القلب عند الجانب الأيسر، رغم أن أمراض الرئة (مثل داء الرئة

الساد المزمن)، البطين الأيمن (مثلاً، احتشاء البطين الأيمن) أو الجهاز الوعائي (ارتفاع الضغط الرئوي الأولي أو الثانوي، والأخير ناشئ عن ظروف مثل الانصمام الرئوي على سبيل المثال)، قد تسبب قصور القلب عند الجانب الأيمن على نحو سائد.

ووفقاً للتصنيف الدولي للأداء الوظيفي، العجز والصحة، المنشور مؤخراً من قبل منظمة الصحة العالمية بتاريخ ١٥ نوفمبر ٢٠٠١م (ISBN 91 4 1545429) والذي قبلته ١٩١ دولة خلال اجتماع جمعية الصحة العالمية الرابع والخمسين (قرار جمعية الصحة العالمية WHA رقم ٥٤,٢١)، يحدث قصور القلب عندما تكون وظيفة ضخ الدم للقلب غير كافية أو عندما تنقص المقادير اللازمة والضغط اللازم خلال الجسم.

ولما كان دفق القلب بشكل طبيعي ٥ لتر/دقيقة، رغم أن هذا يمكن أن يتضاعف ٥ مرات مع التمرين الشاق، إلاّ أنه جوهرياً يحدث قصور القلب عندما يكون القلب غير قادر على تحقيق هذه الحاجة.

وبما أن قصور القلب يظهر نفسه بطرق متعددة، كانت المعالجة أو الوقاية من قصور القلب تتضمن توليفة من معالجات تقليدية في وقت إصدار هذا الطلب لبراءة الاختراع. وهذه المعالجات مبنية على مبادئ تعزيز إفراز المائع لتقليل الوذمة وفرط التحميل الحجمي (مثلاً، مختلف أنواع مدرّات البول)، الأدوية الموسِّعة للأوعية لتقليل الحِمل السابق (أي الضغوط الأذينية) و/أو الحِمْل التالي (أي الضغط الذي سينبض القلب بشكل مضاد له)، والأدوية عضلية المفعول لزيادة التقلّصية.

وتشمل الأدوية الموسعة للأوعية المتوفرة حالياً مثبطات أنزيم تحويل أنجيوتنسين (أنجيوتنسين= موتر وعائي) (ACE)، معيقات مستقبلة أنجيوتنسين ٢ (ARBs) وموسعات الأوردة النتراتية. وتُعطى عادة الأدوية عضلية المفعول في الأحوال الحادة فقط. ورغم أن الجليكوزيدات القلبية مثل الديغوكسين توصف أحياناً لخواصها عضلية المفعول، إلاّ أنها تستخدم أكثر مع مرضى قصور القلب عندما يتواجد مع عدم الانتظام الأذيني.

وحديثاً، تبيّن أن معيقات بيتا، والتي اعتُقد سابقاً أنها ممنوعة الاستعمال في حالة قصور القلب بسبب الخاصية عضلية المفعول السلبية لها (نقصان التقلصية)، فعّالة في معالجة قصور القلب. وبيّنت تحاليل متوسطة لتجارب مضبوطة عشوائية، بالإضافة إلى

المعالجة الخلفية الراسخة باستخدام مثبطات ACE ومدرّات البول مع أو بدون ديغوكسين، أنه يتم تخفيض معدل الوفيات لكافة الأسباب ومعدل المرض القلبي الوعائي بواسطة معيقات بيتا مثل كارفِديلول، ميتوبرولول أو بيسوبرولول (انظر ما جاء عن جيه.إم. بروفي ومعاونيه، مجلة الطب الدولية السنوية، ٢٠٠١م، مجلد ١٣٤، ص ٥٥٠-٥٦٠؛ بيه. لِتشات ومعاونيه، سيركيولاشن، ١٩٩٨م، ص ١١٨٤-١١٩١، بيه.ايه. هايدنريش ومعاونيه، مجلة المعهد الأمريكي لعلم القلب، ١٩٩٧م، مجلد ٣٠، ص ٢٧-٣٤).

ومع تطور قصور القلب، لا تكون معالجة قصور القلب في العادة مقصورة على معالجة مفردة أيضاً. ولذلك، يوصف استخدام لمعالجة إضافية بكارفديلول، على سبيل المثال، في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٦/٢٤٣٤٨، لتخفيض معدل وفيات المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني. وتصف نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٦/٤٠٢٥٨ معالجة مؤتلفة تتضمن مضاد أنجيوتنسين ٢ وسبيرونولاكتون، مضاد مستقبلة ألدوستيرون لمعالجة ارتفاع ضغط الدم، مرض القلب الاحتقاني، تليف الكبد والاستسقاء. وتصف نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٦/٠٢٥٤٣ معالجة مؤتلفة تتضمن مضاد أنجيوتنسين ٢ (فالسارتان) وسادّ قناة الكالسيوم (أملوديبين أو فراباميل) لمعالجة عدة أمراض قلبية، من بينها تُذكر أمراض القلب الاحتقانية الحادة والمزمنة.

غير أنه، كما هو الحال في جميع المعالجات، ثمة قيود على استخدامها. فعلى سبيل المثال، قد تكون معيقات بيتا ممنوعة الاستعمال عند مرضى بأمراض مصاحبة مثل الربو، مرض وعائي محيطي وقصور القلب مضطرب المعاوضة. وقد لا تتحمل بعض أصناف الأدوية بسبب التأثيرات الجانبية غير المرغوبة، مثلاً السعال المقترن مع مثبطات ACE، التعب، الدوار أو العنانة المقترن مع معيقات بيتا ونقص صوديوم الدم المقترن مع مدرّات البول. كذلك، قد تلزم فترة معايرة بطيئة ودقيقة مع بدء إعطاء الدواء، مثلما هو مع معيقات بيتا، حيث إن لم يتم ذلك، قد تؤدي التأثيرات الأولية السلبية على عمل ضخ القلب (مفعول عضلي سلبي) إلى عدم تحمّل الدواء وتدهور في حالة قصور القلب.

ولذلك، وتكراراً للتعبير المذكور في بداية هذه الفقرة، رغم التقدم الذي حققته المعالجات الثابتة حالياً، تبقى ثمة حاجة لتخفيض الحِمْل غير المقبول لقصور القلب وينبغي البحث عن طرق حديثة إضافية للمعالجة أو الوقاية من تقدم المرض.

وأثناء البحث عن معالجات جديدة لقصور القلب، ينبغي الأخذ بعين الاعتبار فسيولوجيا الأمراض الأساسية للقلب الضعيف. ومنذ زمن طويل لوحظ في حالة القلب الضعيف أن سرعة القلب والتقلصية تزداد بشكل أولي للمحافظة على الأداء القلبي. وعلى المدى الطويل، تكون هذه الاستجابة مؤذية في النهاية. ومن المسلَّم به، على سبيل المثال، أن سرعة القلب المتزايدة عامل خطر لمعدل الوفيات والمرض مع نتائج غير مواتية على الوظيفة الوعائية، تكوُّن تعصدي، ذوى العضلة القلبية، طاقة العضلة القلبية وأداء البطين الأيسر. وتسرّعات القلب اللانظمية المزمنة هي سبب لاعتلال قلبي عضلي عكوس في البشر ولقد حُدِّد إنظام أذيني سريع كنموذج لاعتلال عضلي قلبي في الحيوان. وفي القصور القلبي المزمن، تعاكس إشارات التنبيه الزائد الادرينالي الفعل الاستجابات الحيوية (بما يشمل سرعة القلب المتزايدة) بواسطة مستقبلات بيتا ١، بيتا ٢ وألفا ٢ في عضلة القلب.

وفي القلب الضعيف، يُرغب بالمحافظة على تقلّص بطيني كافٍ، لكنه يحدث على حساب استهلاك الأكسجين والطاقة بواسطة عضلة القلب. وتؤثر سرعة القلب على هذه الحاجة إلى الطاقة، بحيث تحتاج سرعة القلب العالية صرفاً أكبر للطاقة. وهكذا، من المحتمل أن تنتج فعالية نشطة أكبر إذا خُفِّضت سرعة القلب عند مرضى قصور القلب.

وبناءً على هذا قد تكون الأدوية ذات القدرة على تخفيض سرعة القلب مفيدة في المعالجة أو الوقاية من قصور القلب. ولمعالجة عدم كفاية القلب، وهو مصطلح استخدم أيضاً للدلالة على قصور القلب، تقترح براءة الاختراع الأوروبية رقم ٣٨٨ ٤٧١ ٠ (وبراءة الاختراع الأمريكية المناظرة لها رقم ٥,٥١٦,٧٧٣) استخدام مجموعة محددة من المركبات المشتقة من التركيب الكيميائي لقاعدة بنزآزبين، وأكثر تحديداً المركب المسمى زاتبرادين [١-(٧،٨-ثاني ميثوكسي-٥،٤،٣،١-رابع هيدرو-H٢-٣-بنزآزبين-٢-أون-٣-يل-٣-[N-مثيل-N-(٢-(٤،٣-ثاني ميثوكسي-فنيل) إثيل)-بروبان].

ووصفت مشتقات بنزآزبين هذه لأول مرة في براءة الاختـراع الأوروبيـة رقـم ٠٦٥ ٢٢٩ ٠، وكذلك قدرتها على تخفيض سرعة القلب (تأثير بطء القلب) بالتأثير مباشـرة على العقدة الجيبية الأذينية، وقدرتها على تخفيض متطلبات القلب من الأكسجين.

كذلك يـُـعرف زاتبرادين من نشرة براءة الاختـراع الدوليـة رقـم ٠١/٧٨٦٩٩ لمعالجة وحث تراجع الاعتلال القلبي العضلي المتضخم التلقائي (HCM)، ذوى قلبي عضلي، وأمراض صمامات القلب المتضخمة.

وقد دُرست تأثيرات عامل بطء القلب، زاتبرادين على عدد قليل من مرضى قـصور القلب، لم يخضعوا كذلك لمعالجة أو إنظام إذيني، لحث تسرّع القلب (انظر ما جـاء□ص□ شنكه ومعاونيه، مجلة سيركولاشـن اليابانيـة، ١٩٩٩م، المجلـد ٦٣، ص ٩٥٧-٩٦٤) أو خضعوا، للمقارنة، للمعالجة بمعيق بيتا، بروبانولول (انظر ما جاء عن شنكه ومعاونيه، مجلة سيركولاشن، الخلاصة، ١٩٩٧م، المجلد ٩٦، ص ١-٦٤٤).

وفي الدراسة الأولى، استنتج الباحثون أن التأثير الموفـّـر للأكسجين في حالة بـطء القلب بسبب المعالجة بزاتبرادين يمكن أن يفيد في معالجة قـصور القلـب. وفـي الدراسـة الأخيرة، كان لتخفيض سرعة القلب المتماثل الملاحظ باستخدام زاتبرادين ومعيق بيتا تأثيرات مناسبة مقارنة مع المعالجة السابقة. ومع ذلك، ينبغي ملاحظة أنه عند المعالجة بمعيـق بيتـا حفظت فعالية القلب الكلية، نظراً لأن فوائد حفظ الطاقة في حالة تخفيض سرعة القلب عالجت التأثير السلبي الملاحظ على التقلصية. واقترح الباحثون أن هذا قد يعلل التحمل الجيد لمعيقات بيتا والفعالية المحتملة في حالة قصور القلب. ورغم ذلك، حسـّـنت المعالجـة بزاتبـرادين فعالية القلب نظراً لأن تخفيضاً لسرعة القلب حدث، ولكن دون تأثير مصاحب غير مناسـب على التقلصية.

ويجدر ملاحظة أن هاتين الدراستين صغيرتان ولا تحاولان تقيـيم فوائـد الإعطـاء المتواصل لزاتبرادين على الظواهر الدينامية الدموية أو السريرية لقصور القلب. كذلك، فـإن العلاقات بين تخفيض سرعة القلب، أداء البطين الأيسر والتكهن بقصور القلب معقـدة. ومـع ذلك ثمة أساس منطقي علمي أن تحسين الطاقة القلبية التالية لتخفيض سرعة القلب هو مفهوم هام في المعالجة والوقاية من تطور قصور القلب بسبب الخلـل الـوظيفي الانبـساطي و/أو

الانقباضي (انظر ما جاء عن لابرشه ومعاونيه، مجلة القلب، ١٩٩٩م، المجلد ٨١، ص ٣٣٦-٣٤١).

وبُيِّن أن مجموعة معيّنة أخرى من مركبات مشتقة من تركيب كيميائي لأمين حلقي قاعدي لها خواص دوائية مهمة مبطئة للقلب. وهذه المركبات، عملية تحضيرها والتراكيب الصيدلية المحتوية عليها موصوفة في براءة الاختراع الأوروبية رقم ٧٩٤ ٢٢٤ ٠ وبراءة الاختراع الأمريكية المناظرة لها رقم ٥,١٧٥,١٥٧.

وتُعرف إحدى مشتقات الأمين الحلقي هذه، ٣-[(N-(٢-(٣،٤-ثاني ميثوكسي-فنيل)-إثيل)-بيبريدينيل (٣))-مثيل]-٧،٨-ثاني ميثوكسي-١،٣،٤،٥-رابع هيدرو-H٢-٣-بنزآزبينون (٢)، وأكثر تحديداً، البَدّ ع-(+) منه المسمى سيلوبرادين [(+)-٣-[(N-(٢-(٣،٤-ثاني ميثوكسي-فنيل)-إثيل)-بيبريدين-٣-(ع)-يل)-مثيل]-٧،٨-ثاني ميثوكسي-١،٣،٤،٥-رابع هيدرو-H٢-٣-بنزآزبينون (٢)]، أيضاً من نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٠١/٧٨٦٩٩ لمعالجة وحث تراجع الاعتلال القلبي العضلي المتضخم التلقائي (HCM)، الذوى القلبي العضلي وأمراض صمامات القلب المتضخمة.

ومع ذلك، لم يُقترح استخدام مشتقات الأمين الحلقية هذه، وأكثر تحديداً سيلوبرادين، للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب.

وأظهرت دراسات علمية أجريت باستخدام زاتبرادين وسيلوبرادين لتحديد آلية عمل هاتين المادتين المبطئتيْن للقلب أن كلتيهما تسدان بشكل انتقائي قنوات التيار الكاتيوني المعدَّلة بـ cAMP (أحادي فسفات الأدينوسين الحلقي)، والمنشَّطة بالاستقطاب المفرط (HCN) في نسيج قلبي موصل، وهي قنوات مسؤولة عن التيار عبر الغشاء المعروف بـ I_f. وافترض أنه من خلال إعاقة هذا التيار ينتج زاتبرادين وسيلوبرادين تأثيرهما المحدَّد في تبطيء القلب.

غير أن قنوات HCN موزعة كثيراً في الجهاز العصبي، وهي تتوسط في العين التيار المعروف بـ Ih. وقد درس أيضاً تأثير زاتبرادين وسيلوبرادين على القناة Ih (انظر ما جاء في مجلة العلوم العصبية، المجلد ٥٩ (العدد ٢)، ص ٣٦٣-٣٧٣، ١٩٩٤م لزاتبرادين، والمجلة البريطانية لعلم الأدوية، المجلد ١٢٥، ص ٧٤١-٧٥٠، ١٩٩٨م لسيلوبرادين).

وأوحت النتائج أنه رغم أن Ih يمكن إعاقته بواسطة هذه المركبات، فإن التفاعل مع القنوات مختلف نوعاً ما لكلا النسيجين. ونظراً لأن Ih وصف في مختلف الخلايا العصبية لنظام معالجة الإشارة البصرية، اقتُرح أن التأثير على تيار Ih هو تفسير للتأثيرات الجانبية (اضطرابات الرؤية) التي يلاقيها المرضى المعالجون بسادّات I_f.

وأجريت دراسات أخرى باستخدام استجابات مخطط الشبكية الكهربائي (ERG) المسجلة من عينيْ قط وقياسات نفسانية طبيعية أجريت على متطوعين بشر، في ظروف عادية وبعد إعطاء زاتبرادين (انظر ما جاء في السجلات الايطالية في علم الأحياء، مجلد ١٣٧، ص ٢٩٩-٣٠٩، ١٩٩٩م، وبحث الإبصار، المجلد ٣٩، ص ١٧٦٧-١٧٧٤، ١٩٩٩م). وأظهرت نتائج هذه الدراسات أن زاتبرادين يخفض سعة الاستجابة للمنبِّهات بتردد فوق ١ هرتز، كما تبيّن بواسطة تسجيلات ERG. وعلاوة على ذلك فإن قياس التوهين وخواص الطور للتوافقية الأولى التي تمَّ تكوينها برسم سعة الاستجابة والطور كدالة للتردد الزمني للاستجابة للمنبِّه في حالات ضابطة وبعد الحقن داخل الوريد أو الإعطاء عن طريق الفم لزاتبرادين بيَّن أن التأثير الرئيسي لمعيق Ih وهو زاتبرادين هو تقليل سعة الاستجابة للمنبّه في مدى التردد من ٢ إلى ١٥ هرتز، بإدخال قيمة قطع في التمرير النطاقي عند حوالي ٢ هرتز.

ولتأكيد هذه الافتراضات، أجريت دراسات حديثة باستخدام تسجيلات مخطط شبكية كهربائي للزجاجية وداخل الشبكية (ERG) في شبكية قط سليمة تكيّفت مع الظلام (انظر ما جاء في مجلة علم الأعصاب البصرية، المجلد ١٨ (العدد ٣)، ص ٣٥٣-٣٦٣، ٢٠٠١م). وقارنت هذه الدراسات التغيرات في طور الشفاء التالي لأمواج a- و b- التي استُحثت بواسطة التعرض لومضات برّاقة من الضوء الأبيض المنتشر، بعد إجراء حقن داخل الشبكية بمواد يُعرف أنها تعيق استجابات الخلايا ثنائية القطبية والأفقية، أو مواد يُعرف بأنها تعيق Ih. واستنتج باحثو هذه الدراسة أن سادّات Ih تخفض طور الشفاء التالي لموجة a- المستحثة بالتعرّض للضوء.

الوصف التفصيلي

قد لا يتوقع المرء من نتائج الدراسات العلمية المنشورة مؤخراً حول آليـــة عمل المواد المبطئة للقلب، التي بـــُحثت في الفقرة السابقة، أفضلية لسيلوبرادين على زاتبـــرادين فـــي معالجة اضطرابات قلبية مثل قصور القلب.

غير أنه، كما سيناقش أدناه، وجد على نحو مدهش أن سيلوبرادين يظهـــــر أفـضلية على زاتبرادين ليس فقط من حيث فترة تأثيره الدوائي الأطول وفعالية جرعته الأكبـــر، بـــل والأهم من حيث انتقائيته القلبية، مؤدياً إلى تأثيرات جانبية بصرية مخفضة أو غير موجـــودة عندما يقارن مع جرعات زاتبرادين العلاجية.

ولذلك، فإن الهدف الأول للاختراع الراهن هو أن يكون لسيلوبرادين خواص دوائيـــة مختلفة جوهرياً عن زاتبرادين، تسمح بسدٍّ كامل للقناة الأيونية القلبية بحيث لا تتأثر الشبكية أو تتأثر قليلاً. وتقدم هذه الخاصية القلبية الانتقائية فائدة واضحة لسيلوبرادين تتفوق على، علـــى سبيل المثال، زاتبرادين، لمعالجة الاضطرابات القلبية مثل قصور القلب.

ومن الأهداف الأخرى للاختراع الراهن هو أن يكون سيلوبرادين فعّـــالاً للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب مهما كان سببه وهكذا، يكون قادراً على تقليل معدل المرض ومعدل الوفيات المقترن بقصور القلب مهما كان سببه.

وهكذا، فإن الاختراع الراهن موجـــّه نحو استخدام سيلوبرادين، أو أملاحه المقبولة صيدلياً، للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب مهما كان سببه.

والاختراع الراهن أيضاً هو طريقة للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب مهمـــا كـــان سببه لإعطاء مريض بحاجة إليها تركيباً صيدلياً يـــشمل ســـيلوبرادين، أو أملاحـــه المقبولـــة صيدلياً، بالإضافة إلى حامل مناسب صيدلياً.

وصف التجسيدات المفضلة

وفقاً لأحد التجسيدات، يزود الاختراع الراهن استخداماً جديداً لمشتق أمين حلقي (+)-٣-[(N-(٢-(٣،٤-ثاني ميثوكسي-فنيل)-إثيل)-بيبريدين-٣-(ع)-يل)-مثيـــل]-٧،٨-ثـــاني ميثوكسي-١،٣،٤،٥-رابع هيدرو-H٢-٣-بنزازبـــينون (٢)، يسمى سيلوبرادين، أو أملاحه المقبولة صيدلياً.

ولتحضير سيلوبرادين أو الأملاح المقبولة صيدلياً منه، يُرجع إلى براءة الاختراع الأوروبية رقم ٧٩٤ ٢٢٤ ٠ وبراءة الاختراع الأمريكية المناظرة لها رقم ٥,١٧٥,١٥٧، التي تصف التخليق الكيميائي لهذه المركبات.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن يفضَّل من بين أملاح سيلوبرادين المقبولة صيدلياً والموصوفة في براءة الاختراع الأوروبية رقم ٧٩٤ ٢٢٤ ٠ وبراءة الاختراع الأمريكية المناظرة لها رقم ٥,١٧٥,١٥٧، ملحا الهيدروكلوريد والهيدروبروميد لسيلوبرادين.

وبشكل أكثر تحديداً، يوجِّه الاختراع الراهن نحو استخدام سيلوبرادين، أو أملاحه المقبولة صيدلياً، لتحضير تركيب صيدلي للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب مهما كان سببه.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع، يوجِّه الاختراع الراهن نحو استخدام سيلوبرادين، أو أملاحه المقبولة صيدلياً، لتحضير تركيب صيدلي للوقاية من قصور القلب مهما كان سببه.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، يمكن تحديد نسبة المعالجة أو الوقاية من قصور القلب بمقدرة المركب أو التركيب الصيدلي وفقاً للاختراع الراهن على تخفيض معدل الوفيات ومعدل المرض المقترن بقصور القلب مهما كان سببه.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، تتضمن المعالجة أو الوقاية من قصور القلب المعالجة أو الوقاية من عدم كفاية القلب، القصور القلبي، عجز القلب، قصور عضلة القلب، القصور العضلي القلبي، عجز عضلة القلب، العجز العضلي القلبي، عدم كفاية دفق القلب، ضعف عضلة القلب، الضعف العضلي القلبي، الهبوط القلبي، الغشيان القلبي، قصور القلب المزمن، قصور القلب الحاد، انكسار مع□ضة القلب، اضطراب معاوضة القلب، اضطراب المعاوضة القلبية، قصور القلب الانبساطي، قصور القلب عند الجانب الأيمن، قصور القلب الانقباضي، قصور البطين الأيسر للقلب، قصور القلب عند الجانب الأيسر، قصور بطيني القلب وقصور القلب الاحتقاني.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، يعني قصور القلب مهما كان سببه قصور قلب يُشخَّص كنتيجة أو مضاعفات لأية حالة مرضية أخرى، مرض أو اضطراب آخر مثل، على سبيل المثال، خلل وظيفي انقباضي، خلل وظيفي انبساطي، أمراض ذوى القلب وتشمل الاحتشاء العضلي القلبي، احتشاء البطين الأيمن والذوى المزمن، داء القلب الأكليلي،

ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع الضغط الرئوي الأولي، ارتفاع الضغط الرئوي الثانوي، الانصمام الرئوي، التضيّق الشرياني الرئوي، داء الرئة الساد المزمن، الاعتلالات القلبية العضلية الحصرية، الاعتلالات القلبية العضلية التمددية الناشئة عن أسباب خمجية، سمية، أيضية، عائلية أو غير معروفة، التهاب عضلة القلب، عاهات خلقية، تسرعات قلبية وتضخم بطيني تالي لاضطرابات وراثية أو صمامية مثل قصور الصمام الثلاثي، اضطرابات الصمام التاجي و/أو اضطرابات الصمام الأورطي، احتشاءات القلب، أمراض الغدة الدرقية وفقر الدم.

ووفقاً لتجسيد آخر، للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب، يتضمن كذلك نطاق الاختراع توليفة من سيلوبرادين، أو أملاحه المقبولة صيدلياً، مع مواد أخرى مثل، على سبيل المثال، مدرات البول، الجليكوزيدات القلبية، مثبطات ACE (انزيم تحويل أنجيوتنسين)، ARBs (معيقات مستقبلة أنجيوتنسين)، موسّعات الأوعية، معيقات بيتا والأدوية عضلية المفعول، الموجودة في نفس التركيب الصيدلي، أو التي تُعطى كمعالجات مستقلة (تسمى المعالجة الإضافية).

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، قد يُعطى التركيب الصيدلي المستخدم وفقاً للاختراع الراهن، الذي يشمل سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً، لوحده أو في توليفة مع معالجات أخرى لقصور القلب تشمل مثبطات ACE، ARBs، مدرات البول أو الجليكوزيدات القلبية، لمرضى بأية طريقة مقبولة طبياً.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، قد يعدّ التركيب الصيدلي المستخدم وفقاً للاختراع الراهن، الذي يشمل سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً، على شكل تركيب سائل أو مسحوق مجفّد للإعطاء عن طريق الفم أو عن طريق غير معوي. وقد يُعاد تشكيل المساحيق بإضافة مادة مخفّفة مناسبة أو حامل آخر مقبول صيدلياً قبل الاستخدام. ويكون التركيب السائل عادة محلولاً مائياً. وهذا التركيب مناسب بشكل خاص للإعطاء عن طريق الفم، لكنه قد يستخدم أيضاً للإعطاء غير المعوي أو قد يوجد في مذرّة أو جهاز استنشاق يعطي جرعة مقاسة ترش بالنفخ. وقد يكون من المرغوب فيه إضافة مسوّغات مثل بيروليدون متعدد فينيل أو هيدروكسي سليلوز إلى التركيب.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، قد يُعطى التركيب السائل مباشرة عن طريق الفم أو يُصنع أقراصاً في كبسولات طرية.

وكبديل، قد تُغلّف المقومات، تُجعل أقراصاً أو تعدّ على شكل شراب للإعطاء عن طريق الفم. وقد تضاف مواد حاملة سائلة أو صلبة مقبولة صيدلياً لتعزيز أو تثبيت التركيب، أو لتسهيل تحضير التركيب. وقد تحتوي المادة الحاملة أيضاً على مادة ثابتة الإطلاق.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، تحضّر التراكيب الصيدلية باتباع التقنيات التقليدية في الصيدلة التي تشمل الطحن، الخلط، التحبيب والضغط، عندما يلزم، لأشكال الأقراص، أو الطحن، الخلط والتعبئة لأشكال الكبسولات.

ولتحضير التراكيب الصيدلية التي تشمل سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً، يرجع بشكل خاص إلى براءة الاختراع الأوروبية رقم ٧٩٤ ٢٢٤ ٠ وبراءة الاختراع الأمريكية المناظرة لها رقم ٥,١٧٥,١٥٧ وإلى نشرة براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠١/٧٨٦٩٩ التي تصف أمثلة لتراكيب قابلة للحقن، تراكيب سائلة للفم، أقراص، كبسولات وتحاميل من سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، تكون التركيبة الجالينوسية المفضلة قرصاً أو محلول شرب سائل، رغم أن الكبسولة، التحميلة والتراكيب القابلة للحقن من المادة الفعالة سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً مشمولة أيضاً ضمن نطاق الاختراع الراهن.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، يمكن إعطاء التركيب الصيدلي الذي يشمل المركب الفعّال سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً للحيوانات وأيضاً للبشر.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، يفضل إعطاء التركيب الصيدلي الذي يشمل المركب الفعّال سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً باتباع مخطط استخدام يومي أحادي أو متعدد المراحل.

ووفقاً لتجسيد آخر للاختراع الراهن، عندما يُعطى للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب، يفضل استخدام المادة الفعّالة سيلوبرادين أو أملاحه المقبولة صيدلياً بجرعة من ٠,٠١ إلى ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم ويكون هذا مرة واحدة أو أكثر يومياً. وضمن هذا المدى،

تفضل كذلك الأمداء التالية للجرعة: ٠,٠٥ إلى ٥ مجم/كجم من وزن الجسم، ٠,١ إلى ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم، ٠,١ إلى ١ مجم/كجم من وزن الجسم، و ٠,١ إلى ٠,٧٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

وسيوصف الاختراع الراهن الآن بتفصيل أوفى بالرجوع إلى التجارب التالية:

كما ذكر سابقاً أعلاه، حددت الدراسات السابقة (المنشورة في سجلات ايطالية لعلم الأحياء، المجلد ١٣٧، ص ٢٩٩-٣٠٩، ١٩٩٩م وبحوث الإبصار، المجلد ٣٩، ص ١٧٦٧-١٧٧٤، ١٩٩٩م) نموذج حيوان تجريبي لتقييم التأثيرات الجانبية (اضطرابات الرؤية) التي يلاحظها المرضى الذين عولجوا بعوامل تبطيء القلب، مثل زاتبرادين. ولقد ذكر محتوى هذه المراجع خاصة الأجزاء التجريبية الموصوفة فيها، في هذا البيان للإحالة إليه كمرجع.

وهذه الدراسات مبنية على أساس قياس استجابات مخطط الشبكية الكهربائي (ERG) المسجلة من عينيْ قط، في ظروف عادية وبعد إعطاء زاتبرادين.

وفي التجربة التالية أجريت نفس التجربة باستخدام سيلوبرادين، وقورنت النتائج مع النتائج المحرزة باستخدام زاتبرادين.

ولمقارنة التأثير الجانبي البصري لكلا المركبين في حالات تكون فيها الأدوية هي الأكثر فعالية من ناحية صيدلية في هذه التجارب، مثلاً، على سبيل المثال، عند تخفيض سرعة القلب، تُختار جرعة لسيلوبرادين تبلغ ٠,٧٥ مجم/كجم من وزن الجسم وتُختار جرعة لزاتبرادين تبلغ ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم. وهذا الانتقاء للجرعة مبني على النتيجة المبينة في الشكل ١، حيث رسم تخفيض سرعة القلب مقابل الجرعة المستخدمة من الدواء (الدوائر المفتوحة: زاتبرادين؛ الدوائر المملوءة: سيلوبرادين). وكما يُرى في الشكل ١، عند جرعة ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم، يُحصل على تخفيض يبلغ حوالي ٤٤% لسرعة القلب باستخدام زاتبرادين (التأثير الأقصى)، وعند جرعة ٠,٧٥ مجم/كجم من وزن الجسم يُحصل على تخفيض يبلغ ٧٥% لسرعة القلب باستخدام سيلوبرادين (التأثير الأقصى أيضاً). لذلك، باختيار هذه الجرعات، يمكن مسبقاً افتراض أن التأثير الدوائي لسيلوبرادين على سرعة القلب أفضل من التأثير الدوائي لزاتبرادين.

وفي تجربة مشابهة للتجربة التي أجراها جارجيني ومعاونوه (المنشورة في مجلة بحث الإبصار، المجل ٣٩، ص ١٧٦٧-١٧٧٤، ١٩٩٩م)، قيِّم التوهين وخواص الطور لاستجابة ERG لنصوعات معدَّلة على شكل منحنى الجيب بواسطة رسم سعة الاستجابة للمنبِّه الضوئي كدالة للتردد الزمني للمنبِّه الضوئي. ونتيجة هذه التجربة مبينة في الشكل ٢، حيث الدوائر المفتوحة تمثل استجابات الضابط (لم تحقن مادة فعالة)، والدوائر المملوءة تمثل الاستجابات بعد ١٥ دقيقة من المعالجة بجرعة من زاتبرادين تبلغ ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم (بالحقن داخل الوريد)، والمثلثات تمثل الاستجابات المقاسة بعد ٥ ساعات من حقن زاتبرادين.

وتؤيد النتائج تلك التي نشرها جارجيني ومعاونوه (بحث الإبصار، المجلد ٣٩، ص ١٧٦٧-١٧٧٤، ١٩٩٤م) أي أنه عند هذه الجرعة، يخفِّض زاتبرادين سعة الاستجابة للمنبِّه بتردد فوق ١ هرتز ويزيح تخلفات الطور المطابقة، كما هو مبين في تسجيلات ERG. وتؤكد القياسات التي أجريت بعد خمس ساعات أن الاستجابة البصرية تعود إلى طبيعتها بعد ٥ ساعات، وأن التجربة غير متلفة للنظام.

ويبيِّن الشكل ٣ نتائج تجربة مماثلة أجريت بعد حقن سيلوبرادين بجرعة تبلغ ٠,٧٥ مجم/كجم من وزن الجسم، في نفس الظروف. وكما يتضح من النتيجة، لا يمكن الكشف عن تأثير بصري عند حقن سيلوبرادين بجرعة فعالة تماماً في تخفيض سرعة القلب.

ونستنتج من هذه النتائج أن جرعة سيلوبرادين التي تنتج تأثير إشباع على سرعة القلب لها عواقب لا تُذكر على الاستجابة البصرية. ويثبت هذا بالدليل أفضلية سيلوبرادين على زاتبرادين من حيث إنتاج تأثير دوائي بأقل تأثيرات جانبية، وبالتالي تفوّقه في معالجة قصور القلب.

وأجريت تجربة مشابهة أخرى لمقارنة التأثير الجانبي البصري لسيلوبرادين وزاتبرادين في حالات حيث تكون الأدوية فعالة صيدلياً في تخفيض سرعة القلب. والهدف من هذه التجربة هو مقارنة التأثير الجانبي البصري لكل من الدوائين في نموذج آخر لحيوان تجريبي، أي على جهاز الشبكية للجرذ. كذلك، فإن هدف التجربة أيضاً هو مقارنة التأثير

الجانبي البصري لكل من الدوائين في حالات المعالجة بالدواء قصيرة الأمد والدائمة (خلال أسبوعين).

ومبدأ هذه التجربة هو أيضاً نفس مبدأ التجربة التي أجراها جارجيني ومعاونوه (والتي نشرت في مجلة بحث الإبصار، المجلد ٣٩، ص ١٧٦٧-١٧٧٤، ١٩٩٩م).

ولذلك، بُنيت هذه التجربة على أساس قياس استجابات مخطط الشبكية الكهربائي (ERG) المسجلة من جرذان مخدرة مصبوغة كدالة للتردد الزمني لمنبّه ضوئي متذبذب مستخدم. وترى نتائج التجربة برسم قياس أول سعة لتحويل فورييه لـ ERG كدالة لتردد المنبّه المستخدم (منبّه ضوئي متذبذب بنصوع وتغاير عاليين).

وتبيّن الأشكال ٤ إلى ٧ نتائج التجربة في ظروف معالجة مختلفة.

ويبين الشكل ٤ نتائج تجربة في حالة الضابط (المربعات والدوائر) وفي حالات المعالجة قصيرة الأمد بثلاث جرعات مختلفة من سيلوبرادين (المثلثات: ٠,٣ مجم سيلوبرادين/كجم من وزن الجسم؛ والمثلثات المقلوبة: ١ مجم سيلوبرادين/كجم من وزن الجسم؛ والمعينات: ٣ مجم سيلوبرادين/كجم من وزن الجسم). وأجريت قياسات ERG بعد ٣٠ دقيقة من حقن الدواء. وكان تردد نبضات القلب المقاس كما يلي:

الضابط	٤٠٠ نبضة في الدقيقة
معالجة بسيلوبرادين بمقدار ٠,٣ مجم/كجم	٣٦٤ نبضة في الدقيقة
معالجة بسيلوبرادين بمقدار ١ مجم/كجم	٣١٦ نبضة في الدقيقة
معالجة بسيلوبرادين بمقدار ٣ مجم/كجم	٢٧٠ نبضة في الدقيقة

ويبين الشكل ٥ نتائج التجربة في حالة الضابط (مربعات ودوائر) وفي حالة معالجة قصيرة الأمد بجرعة مفردة من زاتبرادين تبلغ ٣ مجم/كجم من وزن الجسم (الدوائر). وأجري قياس ERG بعد ٣٠ دقيقة من حقن الدواء. وكان تردد نبضات القلب المقاس كما يلي:

الضابط	٤٢٨ نبضة في الدقيقة
معالجة بزاتبرادين بمقدار ٣ مجم/كجم	٣٣٣ نبضة في الدقيقة

ويبيّن الشكل ٦ نتائج التجربة في حالة الضابط (المربعات) وفي حالة معالجة دائمة بجرعة مفردة من سيلوبرادين تبلغ ١ مجم/كجم من وزن الجسم تُعطى يومياً لفترة

أسبوعين (الدوائر). وأجري قياس ERG بعد أسبوعي المعالجة. وكان قياس تردد نبضات القلب المقاس كما يلي:

الضابط	٤٠٠ نبضة في الدقيقة
معالجة بسيلوبرادين بمقدار ١ مجم/كجم	٢٦٠ نبضة في الدقيقة

ويبيّن الشكل ٧ نتائج التجربة في حالة الضابط (الدوائر) وحالات المعالجة الدائمة بجرعة مزدوجة من زاتبرادين تبلغ ٣ مجم/كجم من وزن الجسم تُعطى يومياً لفترة أسبوعين (المربعات). وأجري قياس ERG بعد أسبوعي المعالجة. وكان تردد نبضات القلب المقاس كما يلي:

الضابط	٣٥٠ نبضة في الدقيقة
معالجة بزاتبرادين بمقدار ١ مجم/كجم	٢٨٥ نبضة في الدقيقة

ومن هذه التجربة، يمكن استنتاج أنه في المعالجة قصيرة الأمد (نتائج الشكلين ٤ و٥)، عند جرعات يكون عندها كل من الدوائين فعّالاً في تخفيض سرعة القلب (كما أثبت عن طريق قيم تردد نبضات القلب المقاس)، لم يكشف عن أي تأثير على ERG عند استخدام سيلوبرادين، بينما لوحظ تخفيض لسعة الاستجابة للمنبّه بتردد فوق ١ هرتز وإزاحة تخلفات الطور المطابقة عند استخدام زاتبرادين.

كذلك، يمكن التوصل إلى نفس الاستنتاجات من النتائج التي تمّ الوصول إليها من المعالجة الدائمة خلال أسبوعين، كما يُلاحظ عند مقارنة نتائج الشكلين ٦ و٧.

وتؤكد هذه التجربة التي أجريت على الجرذان النتائج الملاحظة سابقاً في القطط التي تتمثل في أن جرعة سيلوبرادين الفعّالة في تخفيض سرعة القلب لها عواقب لا تُذكر على الاستجابة الإبصارية. وهذا يوضح مرة أخرى أفضلية سيلوبرادين على زاتبرادين من حيث إنتاج تأثير دوائي بأقل تأثيرات جانبية، وبالتالي تفوقه في معالجة قصور القلب.

وتثبت هذه التجربة أيضاً أن سيلوبرادين فعّال في تخفيض سرعة القلب دون تأثيرات جانبية بصرية، وبالتالي فهو ملائم في المعالجة قصيرة الأمد وأيضاً في المعالجة الدائمة لقصور القلب.

وسيوصف الاختراع الآن بتفصيل أوفى بالرجوع إلى الأمثلة التالية لتراكيب صيدلية للجرعات.

ولذلك، حضّرت تراكيب صيدلية للاستخدام الطبي في البشر تحتوي على ٠,١ و٥ مجم من المادة الفعّالة، وبشكل أكثر تحديداً، حضّرت تراكيب أقراص تُعطى عن طريق الفم لاستخدامها كجرعة مفردة أو متعددة في مخطط استخدام يومي، وتحتوي على ٠,٢٥ مجم، ٠,٥ مجم، ١ مجم أو ٢ مجم من المادة الفعّالة كما وصف في أمثلة الإعداد التالية لأقراص مغلفة بغشاء.

	المثال ١	المثال ٢	المثال ٣	المثال ٤
	جرعة ٠,٢٥ مجم /قرص مغلف بغشاء	جرعة ٠,٥ مجم /قرص مغلف بغشاء	جرعة ١ مجم /قرص مغلف بغشاء	جرعة ٢ مجم /قرص مغلف بغشاء
الحشوة:				
سيلوبرادين	٠,٢٧	٠,٥٤	١,٠٨	٢,١٦
أحادي هيدرات لاكتوز (له صفة القرص)	٥٦,٤٢	٥٦,١٥	٨٢,٢٨	١٦٤,٥٦
سليلوز دقيق البلورات من نوع ١٠١	٢٧,٤٥	٢٧,٤٥	٤٠,٣٨	٨٠,٧٦
كربوكسي مثيل سليلوز الصوديوم (Ac-Di-S01)	٠,٤٣	٠,٤٣	٠,٦٣	١,٢٦
ستيارات المغنيسيوم (مصدر نباتي)	٠,٤٣	٠,٤٣	٠,٦٣	١,٢٦
وزن حشوة القرص:	٨٥,٠٠	٨٥,٠٠	١٢٥,٠٠	٢٥٠,٠٠
الطلية:				
هيبروملوز (ميثوسل ني ٥ بريميوم)	١,٥٠	١,٥٠	٢,٠٠	٣,٠٠
ماكروجول ٤٠٠	٠,١٥	٠,١٥	٠,٢٠	٠,٣٠
ثاني أكسيد التيتانيوم	٠,٧٥	٠,٧٥	١,٠٠	١,٥٠

الطلق	٠,٦٠	٠,٦٠	٠,٨٠	١,٢٠
وزن القرص المغلف بالغشاء:	٨٨,٠٠	٨٨,٠٠	١٢٩,٠٠	٢٥٦,٠٠

وقد تستخدم هذه الأقراص للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب كما حـُدِّد الاختـراع الراهن.

عناصـــر الحماية

١- استخدام سيلوبرادين أو ملح مقبول صيدلياً منه لتحضير تركيب صـــيدلي للمعالجـــة أو الوقاية من قصور القلب.

٢- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يستخدم التركيب الصيدلي للوقاية من قـــصور القلب.

٣- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يستخدم التركيب الصيدلي للمعالجة أو الوقايـــة من قصور القلب الانبساطي.

٤- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ٣، حيث يستخدم التركيب الصيدلي للوقاية من قـــصور القلب الانبساطي.

٥- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يستخدم التركيب الصيدلي للمعالجة أو الوقايـــة من قصور القلب الانقباضي.

٦- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث يستخدم التركيب الصيدلي للوقاية من قـــصور القلب الانقباضي.

٧- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٦، حيث تكون التركيبـــة الجالينوســـية للتركيب الصيدلي قرصاً، محلول شرب، كبسولة، تحميلة أو تركيبة قابلة للحقـــن.

٨- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٧، حيث تكون التركيبـــة الجالينوســـية للتركيب الصيدلي قرصاً.

٩- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٧، حيث تكون التركيبة الجالينوسية للتركيب الصيدلي محلول شرب.

١٠- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٩، حيث يُعطى التركيب الصيدلي باتباع مخطط استخدام يومي أحادي أو متعدد المراحل.

١١- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يُعطى سيلوبرادين أو ملحه المقبول صيدلياً بمقدار يتراوح بين ٠,٠١ و ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم.

١٢- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يُعطى سيلوبرادين أو ملحه المقبول صيدلياً بمقدار يتراوح بين ٠,٠٥ و ٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

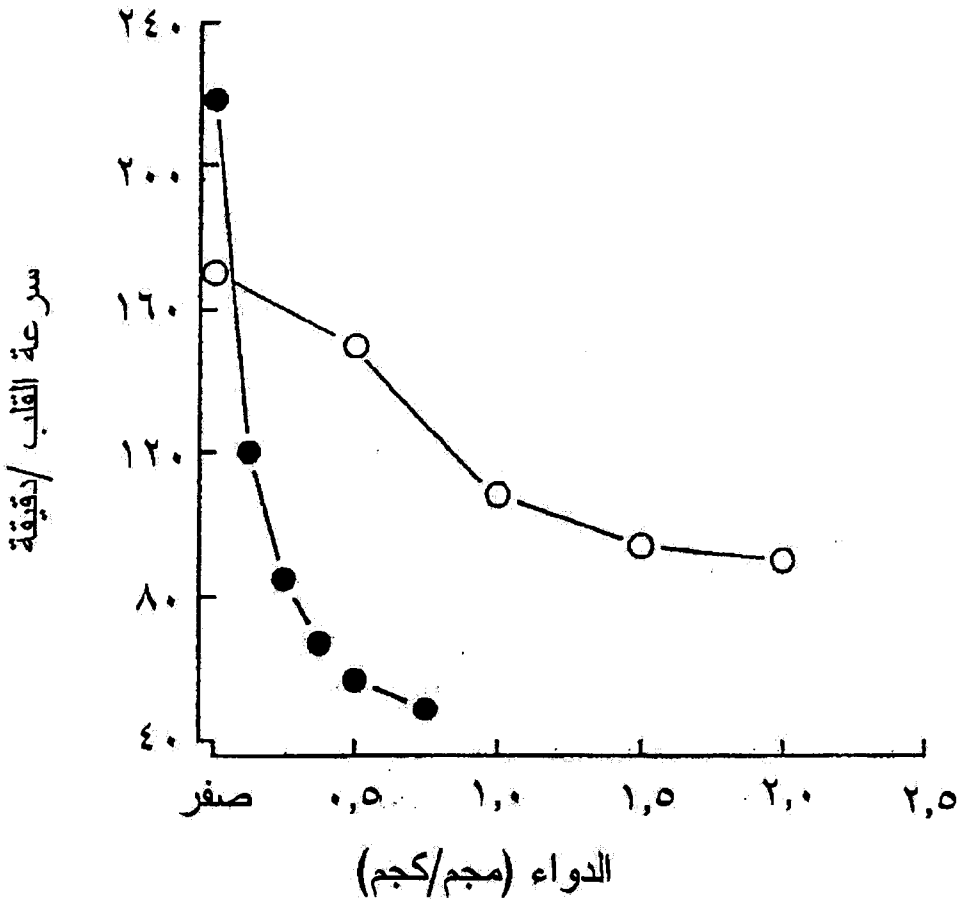
١٣- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يُعطى سيلوبرادين أو ملحه المقبول صيدلياً بمقدار يتراوح بين ٠,١ و ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

١٤- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يُعطى سيلوبرادين أو ملحه المقبول صيدلياً بمقدار يتراوح بين ٠,١ و ١ مجم/كجم من وزن الجسم.

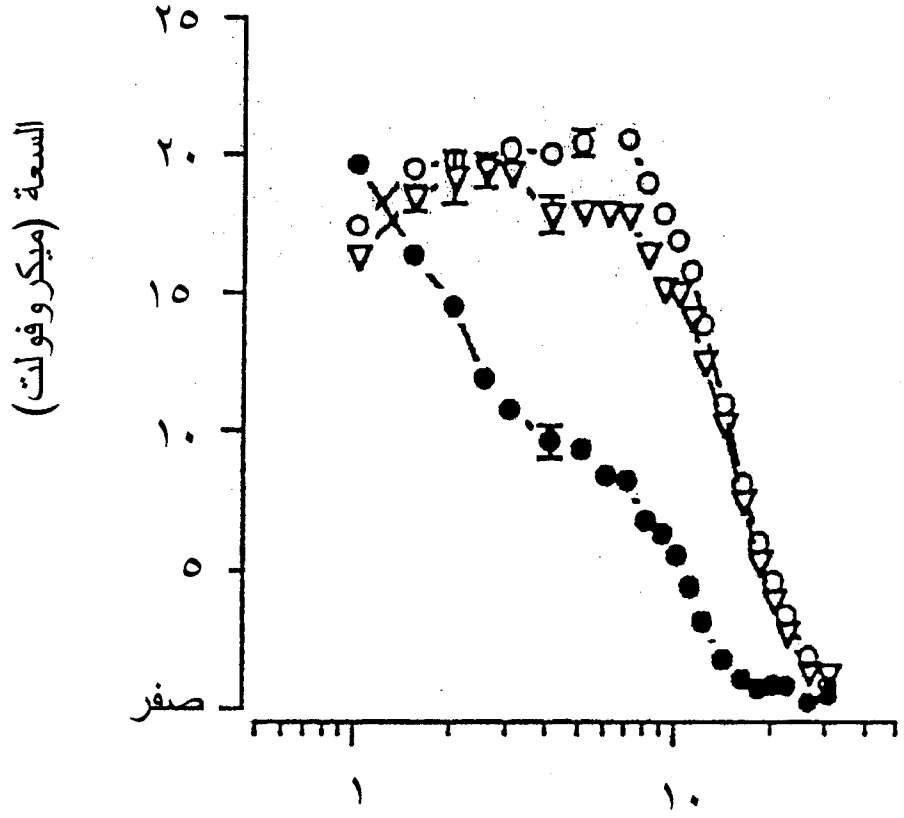
١٥- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يُعطى سيلوبرادين أو ملحه المقبول صيدلياً بمقدار يتراوح بين ٠,١ و ٠,٧٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

١٦- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٥، حيث تُجرى المعالجة أو الوقاية من قصور القلب في توليفة مع عوامل علاجية أخرى للمعالجة أو الوقاية من قصور القلب، مثل مدرّات البول، جليكوزيدات قلبية، مثبطات ACE (انزيم تحويل الانجيوتنسين)، ARBs (معيقات مستقبلة أنجيوتنسين ٢)، موسعات الأوعية، معيقات

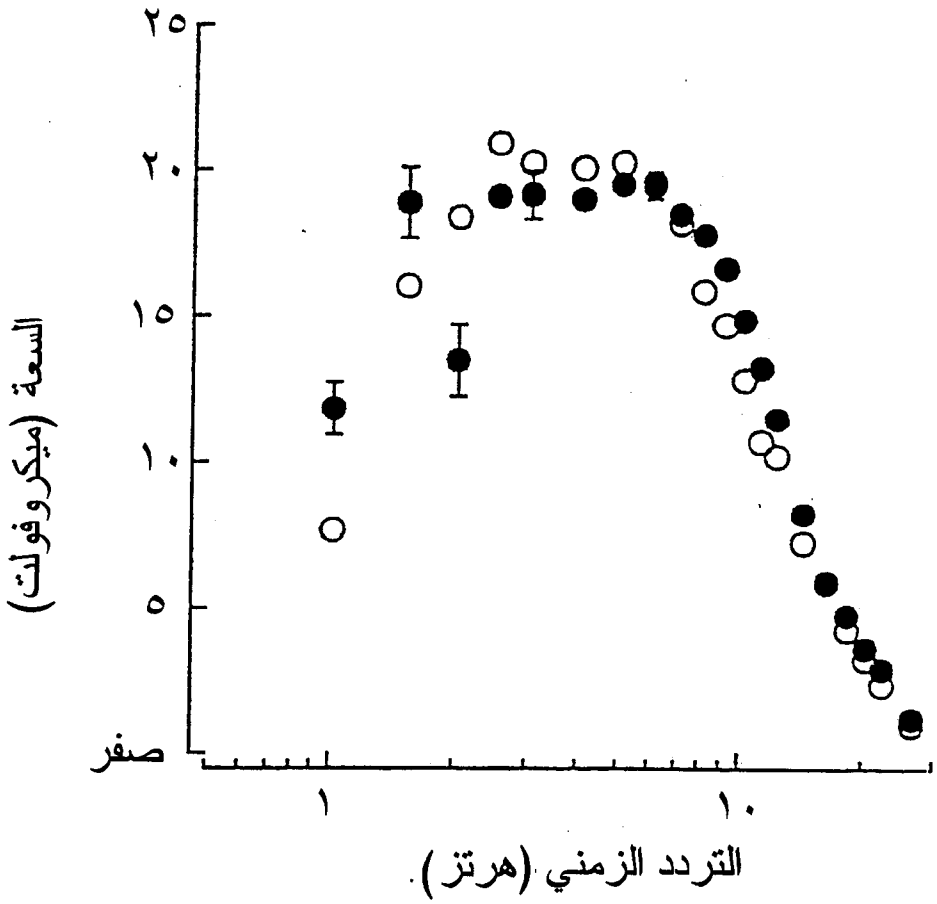
٥ بيتا أو مواد عضلية المفعول.


٢٤٠
٢٠٠
١٦٠
١٢٠
٨٠
٤٠
سرعة القلب /دقيقة
صفر
٠,٥
١,٠
١,٥
٢,٠
٢,٥
الدواء (مجم/كجم)

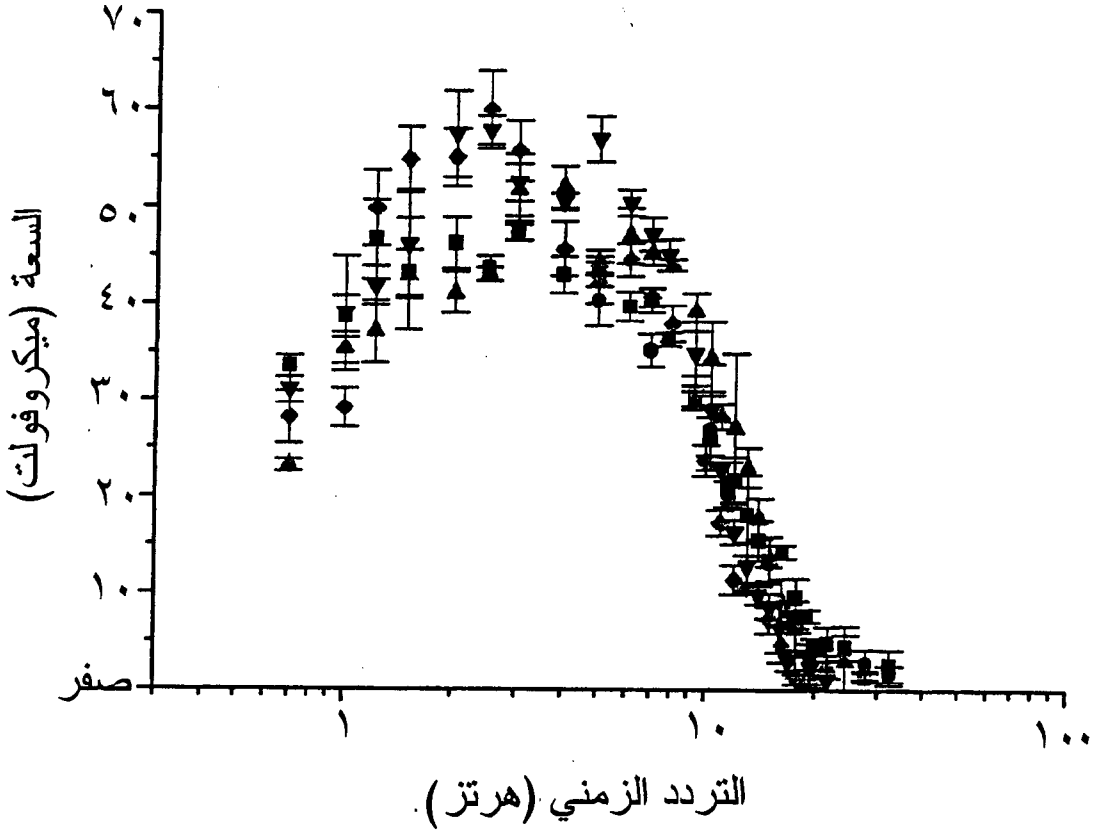
الشكل ١



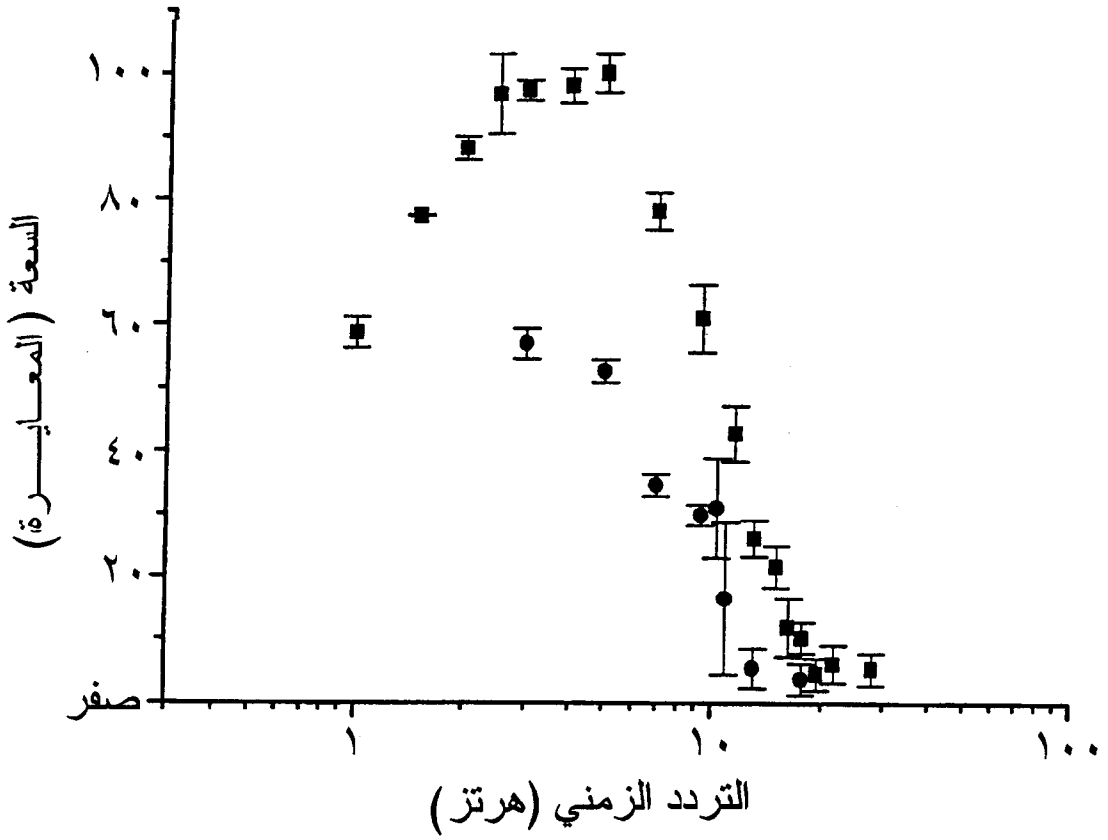
الشكل ٢



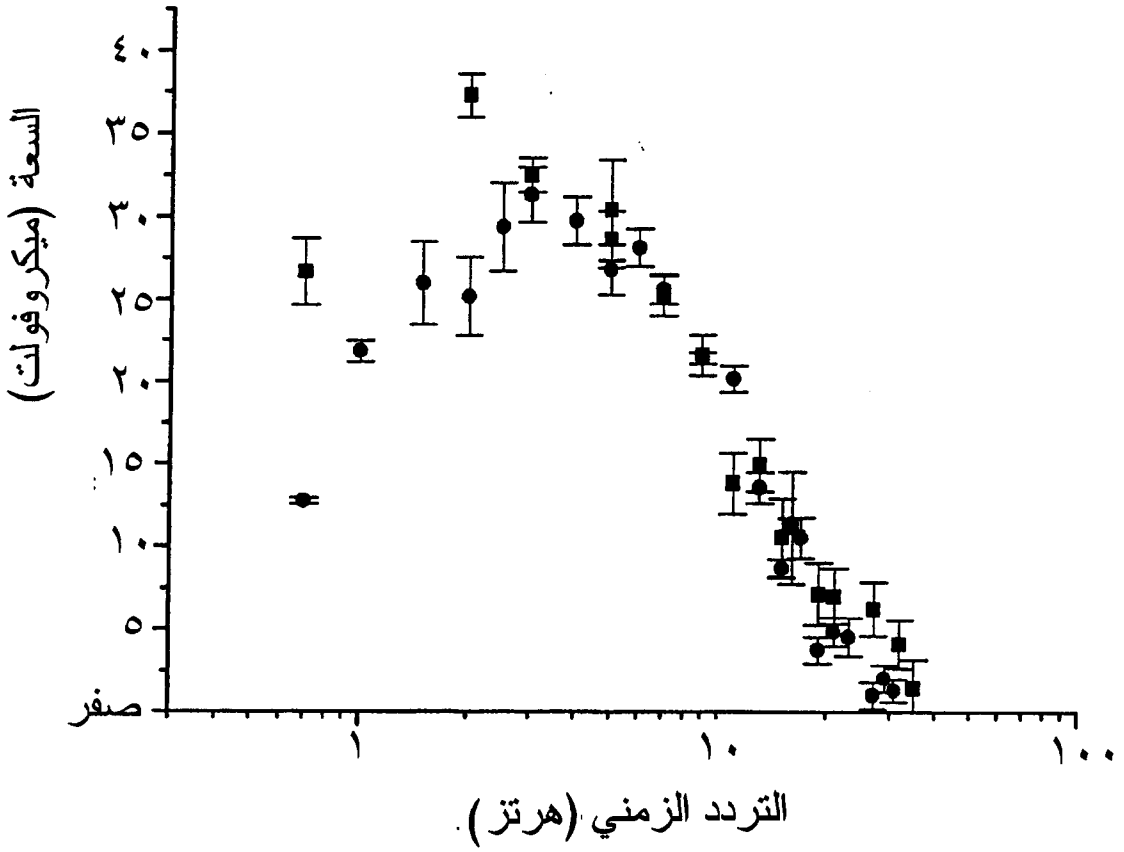
الشكل ٣


السعة (ميكروفولت)
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
صفر
١
١٠
١٠٠
التردد الزمني (هرتز)

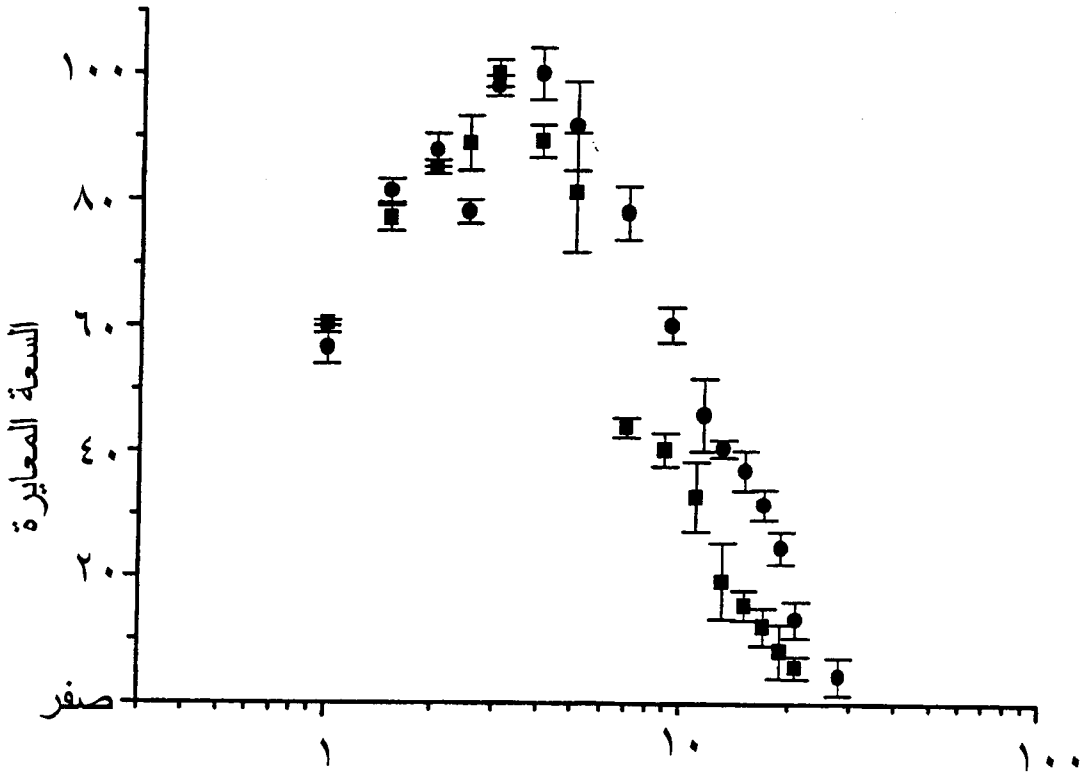
الشكل ٤



الشكل ٥


السعة (ميكروفولت)
٤٠
٣٥
٣٠
٢٥
٢٠
١٥
١٠
٥
صفر
١
١٠
١٠٠
التردد الزمني (هرتز)

الشكل ٦


السعة المعايرة
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
صفر
١
١٠
١٠٠
الترددد الزمني (هرتز)

الشكل ٧