



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33598 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/50**
- (43) Date de publication : **01.09.2012**

- 
- (21) N° Dépôt : **34709**
- (22) Date de Dépôt : **21.03.2012**
- (30) Données de Priorité : **24.08.2009 DK PA 2009 00950 ; 24.08.2009 US 61/236,223**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/DK2010/050216 23.08.2010**
- (71) Demandeur(s) : **H. LUNDBECK A/S, Ottliavej 9 DK-2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **HØJER, Astrid-Maria ; DREWES, Pernille, Gundorf ; KATEB, Jens**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **NOUVELLES COMPOSITIONS DE 1-[2-(2,4-DIMÉTHYL-PHÉNYLSULFANYL)-PHÉNYL]PIPÉRAZINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques de 1-[2-(2,4-diméthyl-phénylsulfanyl)- phényl]pipérazine ainsi que leurs sels d'addition d'acide, conçues de sorte que la libération ne se produise pas dans l'estomac.

- أ -

(تركيبات جديدة من 1-2-2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل [بيبرازين]

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية من 1-2-2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-  
فينيل [بيبرازين، وأملاح إضافة الحمض المقبولة صيدلانياً لتلك المركبات ، والتي تمت ملائمتها  
بحيث لا تتحرر في المعدة.





, 2009, 28.June-2.July Biological Psychiatry, 9<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France, Poster P-29-005]. وعلى أساس السمة الدوائية، يعتقد أن المركب I يكون فعالاً في علاج اضطرابات المزاج مثل الاكتئاب، القلق، ويكون مفيداً أيضاً في علاج الضعف الإدراكي والألم. ويبدو أن هذا المقترح تم دعمه بالتجربة السريرية الأولى المذكورة للمركب I التي توضح أن المركب I بجرعة 5 و 10 مجم يكون آمناً ومسموحاً به على نحو جيد وفعالاً في علاج الاضطراب الاكتئابي الرئيسي [ American Psychiatric Association, 162<sup>nd</sup> Annual Meeting, 16-21 May, 2009, San Fransisco, USA, Poster NR4-024].

يرتبط علاج المرضى الذي يعانون من الاكتئاب بالمواد المضادة للاكتئاب مثل مثبطات إعادة امتصاص سيروتونين الانتقائية (SSRI) أو مثبطات إعادة امتصاص سيروتونين ونورادرينالين (SNRI) بصفة عامة بالأحداث السلبية مثل الغثيان، اضطرابات في النوم، والاختلال الوظيفي الجنسي، زيادة الوزن، الصداع، جفاف الفم [ Int.J.Psych.Clin.Pract., 10, 31-37, 2006]. ويكون خفض كمية أو خطورة الأحداث السلبية المرتبطة بالعلاج بالمواد المضادة للاكتئاب بمثابة رغبة واضحة حيث أنه يزيد من شعور المريض بالراحة وزيادة الانسجام وأخيراً تحسين محصلة العلاج.

15 تمت مقارنة علاج الاكتئاب بـ باروكسيتين SSRI الذي يتم تناوله في صورة قرص التحرر الفوري (IR) وفي صورة قرص تحرر ملبس معوي [ J.Clin Psych., 63, 577-584, 2002]. وكان العلاج بالأقراص الملبسة المعوية يتسم بغثيان أقل. ويبدو أن أنواع أخرى من الأحداث السلبية المتعلقة بالمعدة والأمعاء (GI) مثل الإسهال تزيد كما هو عدد الدفق الشاذ المذكور والاضطرابات التناسلية للأنثى والدوار.

الكشف عن الاختراع:

5 اكتشف المخترعون الحاليون أن تناول 1-[2-(2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً (المركب I) بطريقة لا يتم بها تحرر المركب I في المعدة يعمل على خفض كمية الأحداث السلبية وتحديدًا كمية الأحداث السلبية المتعلقة بجهاز GI. ووفقاً لذلك في أحد النماذج، يتعلق الاختراع بالتركيب الصيدلانية للتناول عن طريق الفم التي تشتمل على 1-[2-(2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً في صورة مركب نشط حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى لا يحدث تحرر المركب النشط المذكور في المعدة.

10 في أحد النماذج، يتعلق الاختراع بطريقة علاج أحد الأمراض وتشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي للمريض الذي بحاجة إليها.

في أحد النماذج، يتعلق الاختراع الحالي باستخدام المركب 1-[2-(2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً في تصنيع دواء للتناول عن طريق الفم لعلاج المرض حيث تتم ملائمة الدواء المذكور حتى لا يحدث تحرر المركب المذكور في المعدة.

15 في أحد النماذج، يتعلق الاختراع الحالي بالمركب 1-[2-(2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً للاستخدام في علاج المرض حيث يكون المركب المذكور عبارة عن التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والذي تمت ملائمتها حتى لا يحدث تحرر المركب المذكور في المعدة.

وصف مختصر للأشكال:

شكل رقم (1) : عبارة عن سمات زمن تركيز البلازما الناتجة عند تناول المركب I HBr . B :  
 20 مجم من المركب IR I HBr ؛ C : 9 مجم للمركب iv I HBr ؛ D : 20 مجم للمركب I HBr  
 الذي تم تحريره في الأمعاء القريبة؛ E : 20 مجم للمركب I HBr الذي تم تحريره في الأمعاء  
 البعيدة. 5

الوصف التفصيلي للاختراع:

في أحد النماذج، يتعلق الاختراع بالتركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم التي تشتمل على  
 1- [2- (2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بييرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة  
 صيدلانياً في صورة مركب نشط حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى لا يحدث  
 تحرر المركب النشط المذكور في المعدة. وتحديدًا، يتم تحرر المركب I في الأمعاء وتحديدًا في  
 الأمعاء الدقيقة. 10

في السياق الحالي، تهدف "غير محرر في المعدة" إلى الإشارة إلى أن المركب I عند إعطائه لمريض  
 لا يكون موجود إلى حد كبير في المعدة في الشكل المذاب.

قد يتم من حيث المبدأ تحديد وجود المركب I في المعدة في الصورة المذابة في الجسم الحي  
 باستخدام تقنيات مثل التقييم بأشعة إكس أو صور NMR أو التصوير الومضاني بجاما أو أخذ  
 عينات على سبيل الحقيقة بطريقة مباشرة من المعدة. ومع هذا، تكون هذه الاختبارات صعبة  
 التنفيذ في الكائنات البشرية. وتكون الاختبار الأكثر ملائمة لتحديد وجود المركب I في المعدة  
 عبارة عن اختبار الإذابة في الجسم الحي الذي يتم على مرحلتين ويشتمل على الطور الأول  
 الذي يتم فيه تعريض التركيبة الصيدلانية لأس هيدروجيني منخفض يحاكي البيئة في المعدة ويليه

المرحلة الثانية بالتعريض لأس هيدروجيني أعلى يحاكي البيئة في الأمعاء الدقيقة. ويتم توجيه معايير الاختبار بواسطة الأس الهيدروجيني في أجزاء متنوعة من جهاز GI والزمن الذي يستغرقه أي القرص أو الكبسولة للمرور من خلال المعدة وفي الأمعاء كما تمت مناقشته أدناه.

يكون الاختبار المفيد في الجسم الذي يتم على مرحلتين كما يلي: المعدات: جهاز ذو أرياش 5 دوار Standard USP؛ سرعة الأرياش؛ 75 دورة في الدقيقة؛ 37 م. المرحلة الأولى: يتم تعريض جرعة الوحدة لـ 600 مل و 0.1 م من HCI لمدة ساعتين؛ المرحلة الثانية: يتم تحويل جرعة الوحدة إلى 900 مل لمحلول منظم TRIS (0.6 م)،  $pH = 6.8$ . وتشتمل جرعة الوحدة بصورة نمطية على 1-50 مجم من المركب I مثل 10، 20 أو 30 مجم من المركب I. وعلى مدار هذا الطلب، ينبغي فهم أن الإشارة إلى كمية معينة من المركب I (مثل 10-50 مجم) تشير إلى كمية المركب I المناظرة للكمية المعينة المذكورة للقاعدة الحرة. 10

في أحد النماذج، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والتي تشتمل على المركب I حتى لا يتم تحرر المركب I في المعدة إذا تم تحرر أقل من 30% مثل أقل من 20%، مثل أقل من 10% للمركب I في المرحلة 1 كما تم تحديده أعلاه. وفي نموذج آخر، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم حتى لا يتم تحرر المركب I في المعدة إذا تم، بالإضافة إلى المعيار السابق، تحرر 20% على الأقل، مثل 30% على الأقل، مثل 50% على الأقل في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 3 ساعات. وفي نموذج آخر، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والتي تشتمل على المركب I حتى لا يتم تحرر المركب I في المعدة إذا تم، بالإضافة إلى المعايير السابقة، تحرر 60% على الأقل، مثل 70% على الأقل، مثل 80% على الأقل من المركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 5 ساعات. وفي نموذج آخر، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والتي تشتمل على المركب I حتى لا يتم تحرر المركب

I في المعدة إذا تم، بالإضافة إلى المعايير السابقة، تحرر 80 % على الأقل، مثل 90 % على الأقل، مثل 95 % على الأقل للمركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 8 ساعات.

في نموذج آخر، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والتي تشمل على المركب I حتى لا يتم تحرر المركب I في المعدة إذا تم تحرر أقل من 30 % للمركب I في المرحلة 1 كما تم تحديده أعلاه، وتم تحرر 20 % على الأقل في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 3 ساعات وتم تحرر 60 % على الأقل من المركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 5 ساعات وتم تحرر 80 % على الأقل من المركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 8 ساعات.

في نموذج آخر، من المزمع أن تتم ملائمة التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والتي تشمل على المركب I حتى لا يتم تحرر المركب I في المعدة إذا تم تحرر أقل من 10 % للمركب I في المرحلة 1 كما تم تحديده أعلاه وتم تحرر 60 % على الأقل في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد ساعة واحدة ويتم تحرر 80 % على الأقل من المركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد ساعتين ويتم تحرر 95 % على الأقل من المركب I في المرحلة 2 كما تم تحديده أعلاه بعد 3 ساعات. ويتم إدخال زمن الإذابة والكمية المحررة في المرحلة 1 في زمن الإذابة والكمية المحررة في المرحلة 2 في معايير الاختبار أعلاه.

توفر الأمثلة اختبار لتحليل المركب I.

في الكائنات البشرية، يشتمل جهاز GI أي المعدة على الأمعاء الدقيقة والأمعاء الكبيرة. ويتم اتصال المعدة بالخلق عبر المريء وفي المعدة يتم تقليب الغذاء بشدة قبل تحريكه إلى الأمعاء الدقيقة. وقد تحتفظ المعدة في 1 - 1.5 لتر من الطعام. وعلى نحو هام في السياق الحالي، يكون الأس الهيدروجيني في المعدة منخفضاً أي حوالي 1-2. وتشتمل الأمعاء الدقيقة على

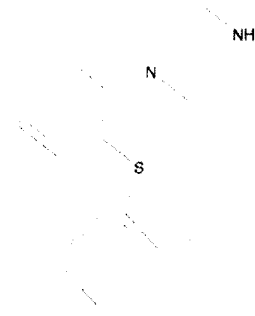


ثلاث حجر، المعي الاثنا عشر، الجزء الأوسط من المعي الدقيق، الجزء الأخير من المعي الدقيق مع القياس الذي يصل إلى 7 أمتار في الطول وبقطر من 2.5-3 سم. ويحدث الجزء الرئيسي من الهضم الكيميائي للغذاء في الأمعاء الدقيقة. وتحلل الإنزيمات المساعدة على الهضم مثل بروتياز، ليباز وأمياز الطعام بالماء إلى الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والجليسيرين والسكاريدات الأحادية (مثل الجلوكوز). وتتم هذه المغذيات بعد ذلك من خلال جدار الأمعاء الدقيقة إلى الدم. ويتم امتصاص الجزء الرئيسي للمواد المغذية من الغذاء من الأمعاء الدقيقة. ويكون الأس الهيدروجيني للأمعاء الدقيقة أعلى بشكل ملحوظ مما في المعدة مثل حوالي 5.5 أو أعلى. وتكون الأمعاء الغليظة بمقدار 1.5 متر طولاً تقريباً ومن هنا يتم امتصاص الماء من الغذاء ويتم دمج البراز وتخزينه في المستقيم قبل إزالته من خلال الشرج. وتنشئ البكتريا الموجودة في الأمعاء الغليظة الفيتامينات مثل فيتامين B و K التي يتم امتصاصها أيضاً. ويزيد الأس الهيدروجيني في الأمعاء الغليظة من حوالي 5.5 إلى 7.

في حالة الصيام، يتم تفرغ المواد الصلبة غير المتحللة لعسر الهضم من المعدة أثناء الطور III لـ Interdigestive Migrating Myoelectric Complex (IMMC) الذي يحدث تقريباً كل ساعتين في الكائنات البشرية. وبناءً على مرحلة IMMC في وقت إعطاء الجرعة في حالة الصيام، قد يخرج القرص أو الكبسولة من المعدة تقريباً مباشرة بعد إعطاء الجرعة أو بمقدار ساعتين بعد إعطاء الجرعة. وفي الحالة المغداه، سوف يخرج القرص أو الكبسولة الصغيرة ببطء من المعدة مع محتويات الوجبة. وسيتم الاحتفاظ بالأقراص أو الكبسولات الأكبر في المعدة لمدة هضم الوجبة وسوف تخرج إلى المعي الاثنا عشري أثناء الطور III من IMMC بعد أن تم هضم الوجبة الكلية وخرجت من المعدة.

20 يتم تصوير هيكل المركب I أدناه.

9



في أحد النماذج، تكون أملاح الإضافة الحمضية المقبولة صيدلانياً عبارة عن أملاح الأحماض التي تكون غير سامة. وتشتمل الأملاح المذكورة على الأملاح المصنوعة من الأملاح العضوية مثل حمض المالك، حمض الفورماريك، حمض البترويك، حمض الأسكوربيك، حمض السكسينيك، حمض الأوكساليك، حمض بيس-ميثيلين ساليسيليك، حمض ميثان سلفونيك، حمض إيثان داي سلفونيك، حمض الأسيتيك، حمض البروبيونيك، حمض الطرطريك، حمض ساليسيليك، حمض الستريك، حمض جلوكونيك، حمض اللاكتيك، حمض المالك، حمض مانيدليك، حمض سيناميك، حمض ستراكونيك، حمض أسبارتيك، حمض ستاريك، حمض بالميتيك، حمض إيتاكونيك، حمض جللايكوليك، p-أمينو بترويك، حمض جلوتاميك، حمض بترين سلفونيك، أحماض ثيوفيلين أسيتيك بالإضافة إلى 8- هالو ثيوفيلين على سبيل المثال 8- برومو ثيو فيلين. وقد يتم صنع الأملاح المذكورة أيضاً من الأملاح غير العضوية مثل هيدروكلوريك، هيدروبروميك، سلفاريك، سلفاميك، فسفوريك، وأحماض النتريك. وتتم الإشارة المحددة إلى الأملاح المصنوعة من حمض ميثان سلفونيك، حمض ماليك، حمض فوماريك، حمض ميسو-طرطريك، (+)-حمض الطرطريك، (-)-حمض الطرطريك، حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك، حمض سلفاريك، حمض الفسفور وحمض النتريك. كما تتم الإشارة المنفصلة إلى ملح هيدروبروميك.

تكون عمليات تصنيع المركب I معروفة في هذا المجال. على سبيل المثال، يكشف الطلب الدولي رقم WO 03/032292 والطلب الدولي رقم WO 2007/144005 عن مسارات اصطناعية

مفيدة. وتكون التركيبات الصيدلانية التي تشتمل على المركب I معروفة في هذا المجال. ويكشف الطلب الدولي رقم WO 2007/144005 (الصفحة 16) عن أن المركب I قد يتم تناوله عن طريق الفم في شكل أقراص أو عن طريق الحقن في شكل محاليل للحقن. ومع هذا، لم يتم الكشف عن أي شيء بشأن العلاقة بين شكل التناول وسمة الأحداث السلبية.

5 في أحد النماذج، تكون التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي عبارة عن تركيبة تحرر مستديم. وفي السياق الحالي، يهدف مصطلح "تحرر مستديم" إلى الإشارة إلى أن المركب I يتم تحريره ببطء من التركيبة المذكورة.

10 في أحد النماذج، تكون التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي عبارة عن تركيبة تحرر متأخر. وفي السياق الحالي، يهدف مصطلح "تحرر متأخر" إلى الإشارة إلى أن المركب I القليل أو غير الموجود يتم تحريره من التركيبة المذكورة لفترة زمنية محددة مسبقاً يتم بعدها تحرر المركب I إما بصورة سريعة (تحرر مباشر IR) أو في بطريقة مستديمة.

تكون التركيبات ذات التحرر المستديم معروفة في هذا المجال ويوفر ما يلي أمثلة لطريقة توفير التركيبة ذات التحرر المستديم التي تشتمل على المركب I. ويتم أيضاً توفير أمثلة محددة في جزء الأمثلة.

15 في أحد النماذج، يتم تحقيق التركيبة ذات التحرر المستديم بواسطة تركيبة المصفوفة التي يتم فيها دمج المركب I أو تشتيته في المصفوفة التي تعوق تحرر المركب I في الوسط المائي مثل مائع جهاز GI. ويتم تحرر المركب I بصورة أساسية من سطح المصفوفة المذكورة بعد الانتشار من خلال المصفوفة. وبدلاً من ذلك، تتآكل المصفوفة ببطء مما يعرض السطح الجديد الذي يتم منه تحرر المركب I. وفي بعض النماذج، تعمل كلا من الآليات بصورة متزامنة. وتعتمد نسبة التحرر من المصفوفة أي على حجم جسيم المصفوفة. وسوف تزيد الجسيمات الصغيرة من

20

- التحرر السريع للمركب I بينما سوف تزيد الجسيمات الكبيرة من التحرر البطيء للمركب I. وتعتمد أيضاً نسبة التحرر على مادة المصفوفة أي معامل الانتشار للمركب I في مادة المصفوفة المذكورة. وبصفة عامة، تشتمل البوليمرات مثل أسيتات السليلوز على معاملات انتشار منخفضة بينما يشتمل هيدروجل على معاملات انتشار عالية. ومن ثم باختيار مادة المصفوفة والتحكم في حجم جسيم المصفوفة، من الممكن التحكم في نسبة تحرر المركب I. وبالإضافة إلى ذلك، قد يتم استخدام الملدنات والمسام والمواد المضافة الحائثة للمسام لمعالجة معدلات التحرير.
- 5
- في أحد النماذج، تكون التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي عبارة عن تركيبة المصفوفة متعددة المواد الدوائية التي تشتمل على مجموعة من الجسيمات التي تشتمل على المركب I في المصفوفة التي تعوق تحرر المركب I. وتشتمل الجسيمات في التركيبة متعددة المواد الدوائية بصورة نمطية على أقطار في المدى 50 ميكرومتر إلى 3 مم. وتشتمل مادة المصفوفة المفيدة لهذا النموذج على سليلوز بلوري دقيق مثل Avicel الذي يشتمل على درجات من السليلوز البلوري الدقيق الذي تمت إضافة مواد رابطة مثل سليلوز هيدروكسي بروبيل ميثيل إليه والشموع مثل البارافين، زيوت نباتية معدلة، شمع كرنوبا، زيت الخروع المهدرج، شمع العسل، بولي فينيل كلوريد، بولي فينيل أسيتات، البوليمرات المشتركة لـ فينيل أسيتات وإيثيلين، والبوليسترين. وتشتمل المواد الرابطة القابلة للذوبان في الماء أو عوامل تعديل التحرر التي يمكن صياغتها اختياريًا في المصفوفة على البوليمرات القابلة للذوبان مثل هيدروكسي بروبيل سليلوز (HPC)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز (HPMC)، ميثيل سليلوز، PVP، بولي (أكسيد الإيثيلين) (PEO)، PVA، صمغ زنتان، كاراجينان. وبالإضافة إلى ذلك، تشتمل المواد التي تعمل في صورة عوامل تعديل التحرر على المواد القابلة للذوبان في الماء مثل السكريات أو الأملاح.
- 10
- 15
- 20

قد يتم تحضير تركيبات المصفوفة متعددة المواد الدوائية بواسطة الشكيل بالثق/ إنتاج الحبيبات الكروية والذي تتم فيه تكتل المركب I بصورة رطبة مع المادة الرابطة التي تم بثقها من خلال لوح مثقوب وتم وضعها نهائياً على قرص دائري يكسر المواد المنبثقة إلى أجسام كروية مستديرة. وبدلاً من ذلك، تكون التركيبة المذكورة عبارة عن حبيبات شمعية. وقد يتم تحضير

5 حبيبات الشمع بواسطة إذابة المركب I في الشمع السائل والذي عند تبريده (أيضاً التجمد) يتم إخراجها من خلال الحاجب لتكوين الحبيبات. وتشتمل الشموع المناسبة على زيت الخروع المهدرج وشمع كرنوبا وكحول ستاريل. وإذا كانت نقطة انصهار الشمع عالية جداً، قد يتم خلط الشمع والمركب I في مذيب عضوي لتكوين معجون يتم إخراجها من خلال الحاجب لتكوين الحبيبات. وبمجرد تشكيلها، قد يتم خلط جسيمات تركيبة المصفوفة متعددة المواد الدوائية مع على سبيل المثال اللاكتوز، سليلوز بلوري دقيق أو داي كالسيوم فسفات 10 وضغطها في الأقراص. وقد يتم استخدام المفتتات أيضاً. وعند تناول هذا القرص، يتفتت عند تعريضه للوسط المائي مثل في جهاز GI وتعريض تركيبة مصفوفة المواد الدوائية التي تشتمل على المركب I ويتم تحررها المركب ببطء بعد ذلك. وبدلاً من ذلك، قد يتم تناول جسيمات تركيبة المصفوفة متعددة المواد الدوائية في كبسولة أو في كيس أو كمسحوق.

15 في أحد النماذج، تشتمل تركيبة المصفوفة المذكورة على المركب I والبوليمر الآلف للماء. ويشتمل هذا النموذج أيضاً على تركيبات المصفوفة متعددة المواد الدوائية. وتشتمل البوليمرات المناسبة على هيدروكسي بروبيلا ميثيل سليلوز (HPMC)، هيدروكسي بروبيلا سليلوز (HPC)، بولي (أكسيد الإيثيلين)، PVA، صمغ الزنتان، كاربومر، كاراجينان وزوجلان. وعند تناول، يتم انتفاخ البوليمر الآلف للماء ويذوب أخيراً في الوسط المائي مثل في جهاز GI. ويتم تحرر المركب I سواء بواسطة الانتشار من المصفوفة وبواسطة تآكل المصفوفة. وقد يتم التحكم في نسبة تحرر المركب I بواسطة الكمية والوزن الجزئي للبوليمر

الآلف للماء المستخدم. وبصورة عامة، يعمل استخدام كمية أكبر من البوليمر الآلف للماء على خفض نسبة الذوبان كما يفعل استخدام بوليمر ذو وزن جزيئي أعلى. ويزيد استخدام بوليمر ذو وزن جزيئي أقل نسبة الذوبان. وقد يتم التحكم في نسبة الذوبان أيضاً بواسطة استخدام المواد المضافة القابلة للذوبان في الماء مثل السكريات، الأملاح أو البوليمرات القابلة للذوبان. وتكون أمثلة هذه المواد المضافة عبارة عن السكريات مثل لاكتوز أو سكروز أو مانيتول وأملاح مثل NaCl، KCl،  $\text{NaHCO}_3$  والبوليمرات القابلة للذوبان في الماء مثل PNVP أو PVP أو HPC ذو وزن جزيئي منخفض أو HMPC أو ميثيل سليولوز.

في أحد النماذج، تشتمل المصفوفة على المركب I المشتت في الهيدروجل. وتكون الهيدروجلات عبارة عن بوليمرات ذات شبكة قابلة للانتفاخ في الماء. وكما تمت مناقشته أعلاه، تتميز الهيدروجلات بمعاملات انتشار عالية نسبياً وتسمح بتحضير أشكال جرعة كبيرة نسبياً مثل أقراص غير المصفوفات متعددة المواد الدوائية. وقد يتم تحضير أقراص الهيدروجل وبيعها في صورة جلات منتفخة أو تحضيرها بدلاً من ذلك وبيعها في شكل جاف وغير منتفخ.

في أحد النماذج وكبديل لتركيبات المصفوفة، يوفر الاختراع التركيبة ذات تحرر مستديم التي تكون عبارة عن تركيبة معتدلة الغشاء التي يتم فيها تغليف خزان المركب I بالغشاء ويؤثر هذا الغشاء على تعويق تحرر المركب I. وقد يكون هذا الشكل للتركيبة كبيراً مثل الأقراص المغلفة

بالغشاء أو الصغيرة مثل الجسيمات المغلفة بالغشاء التي يتم تقديمها مثل في كبسولة أو كمسحوق أو في كيس أو ضغطها في أقراص. وتشتمل طلاءات التحرر المستديمة على طلاءات البوليمر مثل إيثيل سليولوز، سليولوز أسيتات وسليولوز أسيتات بيوتيرات. وقد يتم استخدام البوليمر في صورة محلول في المذيب العضوي أو في صورة مشتت مائي أو لثي. وقد يتم إجراء عملية التغليف في معدات نموذجية مثل عامل تغليف ذو طبقة مائع أو عامل تغليف Wurster أو عامل تغليف ذو طبقة دوارة.

في أحد النماذج، تكون تركيبة الاختراع الحالي عبارة عن الكبسولة التي تشتمل على المركب I وتحتوي الكبسولة المذكورة على قشرة تشتمل على غشاء ويؤثر هذا الغشاء على تعويق تحرر المركب I.

5 في أحد النماذج، يتم تحضير التركيبة متعددة المواد الدوائية للاختراع الحالي بواسطة وضع المركب I على قلب حامل بواسطة تقنيات وضع إنتاج الدواء في طبقات مثل تغليف المسحوق أو بواسطة رش محلول المركب I ومادة رابطة مناسبة على القلب مثل في أداة التغليف ذات طبقة مميعة أو خلاط دوار. وبدلاً من ذلك، قد يتم تحضير القلوب التي تشتمل على المركب I بواسطة عملية التشكيل بالثق/ إنتاج الحبيبات الموصوفة أعلاه أو التحويل إلى حبيبات مثل في طبقة المائع. وتتم إتاحة تفاصيل أخرى عن تحضير الأقراص (أو القلوب) أدناه. ويتم تغليف الجسيمات المحققة إلى حد كبير بغشاء مناسب يعوق تحرر المركب I. 10

قد يتم أيضاً تحقيق التركيبة ذات تحرر مستديم للاختراع الحالي باستخدام أنظمة التوصيل التناضحي. وتشتمل هذه الأمثلة على قلب يحتوي على تركيبة فعالة تناضحياً والمركب I المحاط (كلياً أو جزئياً) بواسطة الغشاء نصف المنفذ. ويمكن أن يمر الماء ولكن غير المواد المذابة في الماء من خلال الغشاء نصف المنفذ. وعند وضعه في بيئة مائية (مثل جهاز GI)، يمتص القلب الماء الذي يولد الضغط المتزايد داخل نظام التوصيل. وسوف يدفع هذا الضغط المتزايد المركب I خارج نظام التوصيل مثل من خلال الفتحة المصنعة مسبقاً. وبدلاً من ذلك، قد ينفجر نظام التوصيل بمجرد أن يصل الضغط إلى مستوى معين. وتشتمل المركبات الفعالة المناسبة بالتناضح على الأملاح، السكر والبوليمرات القابلة للانتفاخ في الماء. وتشتمل المواد المفيدة للأغشية نصف المنفذة على بولي أميدات، بوليستر، ومشتقات السليلوز مثل سليلوز أسيتات، سليلوز أسيتات بيوتيرات، وإيثيل سليلوز. 15 20

كما تم ذكره أعلاه، قد يتم تحقيق التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي أيضاً بواسطة التركيبة ذات تحرمتأخر. وتوفر الأمثلة التالية الطريقة التي يتم بها تحضير التركيبات ذات تحرمتأخر. ويتم توفير الأمثلة في جزء الأمثلة.

5 في أحد النماذج، يتم تحقيق التأخير بواسطة التغليف الحساس للأس الهيدروجيني. وتحديدًا، يظل الغلاف المذكور سليم إلى حد كبير أي لا يذوب أو يتحلل في الأس الهيدروجيني الموجود في المعدة حتى يتم منع تحرر المركب I بصورة كبيرة. وعلاوة على ذلك، يتحلل الغلاف المذكور أو يذوب (أو ما شابه ذلك) عند أس هيدروجيني أعلى موجود في الأمعاء مثل الأمعاء الدقيقة مما يسمح بتحرر المركب I.

10 في أحد النماذج، يتم تغليف تركيبة الاختراع الحالي بغلاف حساس للأس الهيدروجيني مما يسمح بتحرر المركب I إلى حد كبير في الأمعاء الدقيقة. وتتم الإشارة في الغالب إلى هذه التركيبة على أنها التركيبة المعوية وعلى غرار ذلك تتم الإشارة إلى الغلاف على أنه غلاف معوي.

15 تشتمل الأغلفة الحساسة للأس الهيدروجيني على البوليمرات الحساسة للأس الهيدروجيني مثل بولي أكريلاميد، مشتقات فثالات مثل فثالات حمض الكربوهيدرات، أميلوز أسيتات فثالات، سليلوز أسيتات فثالات، غيرها من سليلوز استر الفثالات، سليلوز أثير فثالات، هيدروكسي بروبيل سليلوز فثالات، هيدروكسي بروبيل إيثيل سليلوز فثالات، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز فثالات، ميثيل سليلوز فثالات، بولي فينيل أسيتات فثالات، بولي فينيل أسيتات هيدروجين فثالات، صوديوم سليلوز أسيتات فثالات، فثالات حمض النشا، البوليمر المشترك لفثالات داي بيوتيل حمض ستيرين-ماليك، البوليمر المشترك لفثالات بولي فينيل فثالات حمض ستيرين-ماليك، البوليمرات المشتركة لحمض الستيرين والماليك، ومشتقات حمض بولي

20



أكريليك مثل حمض أكريليك والبوليمرات المشتركة لاستر الأكريليك وحمض بولي ميثاكريليك واستراته والبوليمرات المشتركة لحمض ميثاكريليك بولي أكريليك، شيلاك، والبوليمرات المشتركة لفينيل أسيتات وحمض الكروتونيك.

تكون البوليمرات المشتركة الأكريلية الآيونية لحمض ميثاكريليك وميثيل ميثاكريلات عبارة عن مواد تغليف مفيدة تعتمد على الأس الهيدروجيني. وتكون الأغلفة المعوية من هذا النوع متاحة من Degussa تحت الاسم التجاري Eudragit. ومما يعتبر مفيداً تحديداً المنتجات Eudragit L التي تشتمل على البوليمر المشترك لأكريلات إيثيل حمض ميثاكريليك (1 : 1)، و Eudragit S التي تشتمل على البوليمر المشترك لأكريلات إيثيل حمض ميثاكريليك (1 : 2). وتذوب Eudragit L عند حوالي pH 5.5 وتذوب Eudragit S عند حوالي pH 7. ولذا بواسطة استخدام أي من البوليمرات Eudragit في الشكل الصافي أو في صورة خلطات من ذلك، من الممكن التحكم حيث يحدث التحرر في الأمعاء.

في أحد النماذج، يوفر الاختراع التركيبة متعددة المواد الدوائية حيث يتم تغليف كل جسيم بغلاف حساس لـ pH مثل الغلاف المعوي. وقد يتم تحضير هذه الجسيمات بواسطة وضع المركب I على قلب حامل بواسطة تقنيات وضع إنتاج الدواء في طبقات مثل تغليف المسحوق أو بواسطة رش محلول المركب I ومادة رابطة مناسبة على القلب مثل في أداة التغليف ذات طبقة مميعة أو خلط دوار. وبدلاً من ذلك، قد يتم تحضير الجسيمات بالمركب I المشتتة فيه كما تم وصفه أعلاه. ويتم تغليف الجسيمات المحققة بالتالي بغلاف حساس مناسب لـ pH مثل غلاف معوي. وقد يتم ضغط هذه الجسيمات في قرص كما تم وصفه أعلاه أو تقديمه في كبسولة أو كمسحوق أو في كيس.

في أحد النماذج، يوفر الاختراع قرص مغلف بغلاف حساس لـ pH مثل غلاف معوي. وقد يتم تحضير القرص بعدد من الطرق المتاحة للشخص المتمرس في هذا المجال. وقد يتم تحضير الأقراص بواسطة خلط المركب I مع المساعدات العادية و/أو المواد المخففة ثم ضغط الخليط في مكينة إنتاج الأقراص التقليدية. وتشتمل أمثلة المساعدات أو المواد المخففة على PVP، البوليمرات المشتركة PVP-VA، السليلوز البلوري الدقيق، صوديوم نشا جليكولات، نشا الذرة، مانيتول، نشا البطاطس، الطلق، ستيرات المغنيسيوم، جيلاتين، لاكتوز، صمغ، وما شابه ذلك. وقد يتم استخدام أي مواد مساعدة أو مواد مضافة أخرى عادة ما يتم استخدامها لأغراض مثل الألوان، النكهات، مواد حافظة شريطة أن تتوافق مع المكونات النشطة.

5

بدلاً من ذلك، قد يتم تحضير الأقراص التي تشتمل على المركب I بصورة ملائمة بواسطة التحبب الرطب. وباستخدام هذه الطريقة، يتم مزج المواد الصلبة الجافة (المكونات النشطة، الحشوة، المادة الرابطة) وترطيبها بالماء أو عامل ترطيب آخر (مثل الكحول) ويتم تراكم التكتلات أو الحبيبات للمواد الصلبة المرطبة. ويتم الاستمرار في التكتل الرطب حتى يتم تحقيق حجم جسيم متجانس مرغوب فيه يتم بموجبه تجفيف المنتج المحبب. ويتم بصورة نمطية خلط المركب I مع لاكتوز مونوهيدرات، نشار الذرة وكوبوفيدون في خلط عالي القص مع الماء. وعقب تكوين الحبيبات، قد تتم تصفية هذه الحبيبات في مصفاة ذات حجم مناسب وتجفيفها. ويتم بعد ذلك خلط الحبيبات الناتجة المخففة مع السليلوز البلوري الدقيق، كروسكارميلوز صوديوم، مغنيسيوم ستيرات ثم يتم ضغط الأقراص. وبدلاً من ذلك، يمكن صنع الأقراص بواسطة خلط وتحبيب المركب I في طبقة مائع بجانب المسوغات المناسبة مثل مانيتول، سليلوز بلوري دقيق، صوديوم نشا جليكولات، هيدروكسي بروبيل سليلوز، ومغنيسيوم ستيرات. ويتم بعد ذلك ضغط الحبيبات الناتجة في أقراص.

10

15

20

9

يتم بعد ذلك تغليف الأقراص الناتجة بغلاف مناسب حساس للأس الهيدروجيني أي غلاف معوي مثل بواسطة رش محلول يشتمل على مادة الغلاف على الأقراص.

في أحد النماذج يوفر الاختراع، تركيبة ذات تحرر متأخر تشتمل على المركب I، مانيتول، سليولوز بلوري دقيق، صوديوم نشا جليكولات، هيدروكسي بروبيل سليولوز ومغنيسيوم ستيرات في قرص ويتم تغليف هذا القرص ببوليمر أكريلات إيثيل حمض ميثاكريليك (I) : 5  
(I) مثل  $M_w$  بحوالي 250.000.

قد يكون من المرغوب فيه وضع غلاف فرعي بين القلب الذي يشتمل على المركب I والغلاف الحساس لـ pH أي الغلاف المعوي. وقد يكون هذا الغلاف الفرعي مرغوباً فيه على سبيل المثال إذا تفاعل المركب I والمركبات في الغلاف الحساس لـ pH حتى يتم الحصول على استقرار التركيبة الصيدلانية. وتشتمل أمثلة مادة الغلاف الفرعي على بولي إيثيلين جليكول، بولي فينيل بيروليدون، بولي فينيل الكحول، هيدروكسي بروبيل سليولوز وهيدروكسي ميثيل سليولوز. 10

كبدل للغلاف الحساس للأس الهيدروجيني، قد يتم استخدام نظام التوصيل التناضحي كما تم وصفه أعلاه. وباختيار الغشاء، من الممكن أن يؤخر القياس الهندسي للنظام والمركب النشط بالتناضح الانفجار التناضحي حتى يمر النظام من خلال المعدة. 15

بدلاً من ذلك، قد يتم تحقيق التركيبة ذات تأخير متأخر باستخدام القلب الذي يشتمل على المركب I ومادة قابلة للانتفاخ مثل الهيدروجيل ويتم تغليف هذا القلب بغشاء نصف منفذ. وتمت مناقشة الأغشية المناسبة والهيدروجلات أعلاه. وعند تناول في الأوساط المائية (مثل جهاز GI)، يمر الماء من خلال الغشاء مما يحث الهيدروجيل على الانتفاخ. وباختيار المناسب

من مادة الغشاء والهيدروجل والقياس الهندسي، من الممكن تأخير الانفجار حتى يمر القلب من خلال المعدة.

- 5 تتميز سمة زمن تركيز البلازما الناتجة بتناول المركب I وتركيب IR بالتأخير النسبي  $t_{max}$  ومستوى تركيز البلازما بحوالي  $t_{max}$ . ويعتقد أن هذه السمة تكون مفيدة لأنها تزيد من التقلب الأقل في تركيز البلازما في حالة الجرعات المتعددة عند الوضع المستقر أي الحالة التي يعاني منها المرضى. ويتم إدارة العديد من الأحداث السلبية  $C_{max}$  ويعتقد أن المستوى المنخفض تحديداً للنوم والأحداث السلبية ذات الصلة جنسياً ترتبط بهذه السمة. ويعتمد التأثير العلاجي للمركب أيضاً على سمة زمن تركيز البلازما التي تزيد منه. وأيضاً قد يتم توقع أن شكلي التناول اللذان يزيدان من نفس السمة لزمن تركيز البلازما يشتملان على نفس التأثير العلاجي.
- 10 ومن غير المتوقع أن المركب I عند تحريره في الأمعاء الدقيقة وعند تناوله بالفعل عن طريق الوريد يحتفظ بخصائص سمة زمن تركيز البلازما المفيدة لتركيب IR. ومن المعتقد أنه نظراً لسمة زمن تركيز البلازما المحتفظ بها، سوف يزيد تناول التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي من المستوى المنخفض للأحداث السلبية المتعلقة بـ GI بينما يتم الاحتفاظ بمستوى منخفض من النوم والأحداث السلبية ذات الصلة جنسياً والحفاظ على التأثير العلاجي المفيد. ولذا إذا تم الاحتفاظ بجرعة المركب I (مقارنة بتناول قرص IR) يتوقع أن توفر التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي نفس المزايا العلاجية بمستوى أقل بشكل ملحوظ من الأحداث السلبية. ومن ناحية أخرى، قد تتم زيادة الجرعة التي من المتوقع أن توفر ميزة علاجية محسنة بينما يتم الاحتفاظ على مستوى مقبول من الأحداث السلبية. ومن ناحية أخرى، قد تتم زيادة الجرعة التي قد يتم توقع أنها توفر ميزة علاجية محسنة في حين يتم الحفاظ على مستوى مقبول من الأحداث السلبية. وبصيغة أخرى، تزيد التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي من النافذة
- 20

العلاجية (أي جرعة الدواء بين الكمية التي تعطي التأثير العلاجي والكمية التي تعطي مستوى غير مقبول من الأحداث السلبية) للمركب I.

تستخدم معظم التطورات الصيدلانية تركيبات IR في الاختبارات والتجارب الأولية للملائمة والتبسيط. ومن المنظور التنظيمي، تعتبر ميزة إضافية لتركيبات الاختراع الحالي في أنها تحتفظ بسمة زمن تركيز البلازما لتركيبات IR. ونظراً لهذا التكافؤ الحيوي، من الممكن استخدام البيانات الناتجة في الدراسات المبكرة باستخدام تركيبة IR دعماً للاستعمال لتسويق الموافقة على تركيبة الاختراع.

كما تمت مناقشته أعلاه، تم توضيح أن المركب I يشتمل على سمة دوائية فريدة تتمثل في معزز 5HT<sub>3</sub> ومثبط مستقبل سيروتونين 3 (مناهض 5-HT<sub>3</sub>) وناهض مستقبل سيروتونين 1A (ناهض 5-HT<sub>1A</sub>) ومثبط إعادة امتصاص سيروتونين. وبالإضافة إلى ذلك، يزيد المركب I من مستويات خارج خلية سيروتونين، نورادرينالين، دوبامين، وأسيتيل كولين في أدمغة الفئران. ويكشف الطلب الدولي رقم WO 2008/113359 أيضاً عن النتائج من التجارب السريرية في المرضى المكتئبين بالمركب I الذي يوضح مستوى منخفض على نحو مفاجئ من النوم والأحداث السلبية ذات الصلة جنسياً.

عن هذه الخلفية، من المتوقع أن يكون المركب I مفيداً في علاج اضطرابات المزاج مثل اضطراب اكتئابي رئيسي، اضطراب القلق الشامل، اضطراب الذعر، اضطراب التوتر ما بعد الصدمة والاكتئاب المرتبط بالقلق أي الاكتئاب والقلق الحالي بصورة مشتركة. ومن المتوقع أن يتحول التأثير على مستويات أسيتيل كولين خارج الخلية إلى التأثير على الإدراك أي استخدام مثبطات أسيتيل كولين استريز في علاج مرض الزهايمر. وأيضاً قد يتم أيضاً استخدام المركب I في علاج الاكتئاب المرتبط بالقصور الإدراكي ومرض الزهايمر.

سوف يستجيب قسم من المرضى الذي يعانون من اضطراب الاكتئاب الرئيسي للعلاج على سبيل المثال بمثبط نقل سيروتونين الانتقائي. بمعنى أنهم سوف يتحسنوا على مستويات ذات صلة من الناحية السريرية مثل HAMD أو MADRS ولكن حيث تبقى أعراض أخرى مثل أعراض الإدراك و/أو النوم. وفي السياق الحالي، تتم الإشارة إلى هؤلاء المرضى على أنهم يعانون من الاكتئاب بأعراض متبقية. ويتوقع أن يكون المركب I مفيداً في علاج هؤلاء المرضى.

5

تدعم البيانات السريرية المسبقة المقدمة على سبيل المثال في الطلب الدولي رقم WO 2008/113359 مقترح أن المركب I قد يتم استخدامه في علاج الألم. وفي أحد النماذج، يكون الألم عبارة عن ألم مزمن يشتمل على ألم الطرف الشبكي، ألم الأعصاب، الاعتلال العصبي السكري، ألم عصبي هربسي (PHN)، متلازمة النفق الرسغي (CST)، اعتلال الأعصاب المحيطية HIV، متلازمة ألم منطقي معقد (CPRS)، ألم العصب الثلاثي التوائم، عرة مؤلمة، التدخل الجراحي (مثل التسكين بعد العملية الجراحية)، اعتلال الشبكية السكري، مقاومة الشعيرات، أعراض مرض السكري المرتبطة بالتهاب الجزر، الألم المرتبط بالحيض، الألم المرتبط بالسرطان، ألم الأسنان، الصداع، الصداع النصفي، الصداع من نوع التوتر، ألم العصب الثلاثي التوائم، متلازمة الفك الصدغي المشتركة، متلازمة الألم الليفي العضلي، إصابة العضلات، متلازمة

10

فيبروميالغيا، ألم العظام والمفاصل (هشاشة العظام)، التهاب المفاصل الروماتويدي، والوذمة الناتجة من الصدمة المرتبطة بالحروق أو الانفجالات أو ألم كسور العظام نظراً لهشاشة العظام، أو انبثاث العظام، أو لأسباب غير معروفة، النقرس، الالتهاب الليفي، متلازمة الألم الليفي العضلي، متلازمة مخرج الصدر، آلام الظهر العلوي أو آلام الظهر السفلي، (حيث ينتج ألم الظهر من مرض العمود الفقري الجهازية أو الناحية أو الأساسي (اعتلال الجذور العصبية)، ألم الحوض، ألم صدر القلب، ألم صدر غير قلبي، ألم مرتبط بإصابة الحبل الشوكي (SCI)، آلام ما بعد السكتة الدماغية المركزية، الاعتلال العصبي للسرطان، ألم AIDs، أو ألم فقر الدم المنجلي،

20

أو ألم الشيخوخة. وفي أحد النماذج، يكون الألم عبارة عن متلازمة القولون العصبي (IBS) أو فيبروميالغيا.

على أساس السمة الدوائية، من المتوقع أيضاً أن المركب I قد يكون مفيداً في علاج اضطرابات الأكل مثل السمنة، الشراهة عند تناول الطعام، فقدان الشهية العصبي والنهام العصبي، تعاطي المخدرات مثل الكحول والنيكوتين ومعاقرة المخدرات.

من ثم في أحد النماذج، يتعلق الاختراع بطريقة علاج المرض المختار من اضطرابات المزاج؛ اضطراب اكتئابي رئيسي، اضطراب القلق الشامل، اضطراب الزعر، اضطراب توتر ما بعد الصدمة والاكنتاب المرتبط بالضعف الإدراكي أو مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكنتاب بالأعراض الباقية، ألم مزمن أو اضطراب الطعام أو سوء الاستعمال وتشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء كمية فعالة علاجياً من تركيبة الاختراع الحالي للمريض الذي بحاجة إليها. وفي أحد النماذج، تكون التركيبة المذكورة عبارة عن قرص أو تركيبة متعددة المواد الدوائية المغلفة بغلاف حساس للأس الهيدروجيني مثل الغلاف المعوي. وفي أحد النماذج، تتم ملائمة التركيبة المذكورة وتحديداً القرص أو التركيبة متعددة المواد الدوائية المذكورة حتى يحدث تحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة.

نظراً للمستوى المنخفض جداً من النوم، والأحداث العكسية ذات الصلة جنسياً و GI المرصودة في العلاج بالمركب I، قد تكون تركيبة الاختراع الحالي مفيدة أيضاً كعلاج خط ثاني للمرضى الذي لا يستطيعون استخدام أدوية أخرى مثل مضادات الاكنتاب الأخرى مثل مثبطات إعادة امتصاص سيروتونين الانتقائية (SSRI)، مثبطات إعادة امتصاص نورادرينالين الانتقائية (NRI)، مثبطات إعادة امتصاص نورادرينالين/ سيروتونين (SNRI) أو ثلاثية الحلقات (TCA) نظراً للنوم أو الأحداث السلبية ذات الصلة جنسياً أو GI. وفي هذا النموذج، استقبل المريض الذي

تتم معالجته دواء آخر (أو لا يزال يتلقاه) وكان قد تم وقف تناول هذا الدواء أو تقليله (أو يجب وقفه أو تقليله) نظراً للنوم أو الأحداث السلبية ذات الصلة جنسياً أو GI.

في أحد النماذج، تم تشخيص المريض بالذي يعاني من المرض الذي تتم معالجته منه.

5 تكون جرعة الفم الموضعية في المدى من 0.01 إلى 5 مجم/ كجم تقريباً لوزن الجسم في اليوم الواحد ويفضل من 0.01 إلى 1 مجم/ كجم تقريباً لوزن الجسم في اليوم الواحد ويتم تناولها في واحدة أو أكثر من الجرعات مثل 1 إلى 3 جرعات. وسوف تعتمد الجرعة الصحيحة على التكرار ونمط التناول والنوع والعمر والوزن والحالة العامة للمريض المعالج وطبيعة وخطورة الحالة المعالجة وأي من الأمراض المصاحبة التي تتم معالجتها وغيرها من العوامل الواضحة لهؤلاء المتمرسين في هذا المجال.

10 نظراً للمستوى المنخفض من الأحداث السلبية ذات الصلة GI عند استخدام تركيبة الاختراع الحالي، قد يستقبل المريض كمية مرتفعة من المركب I، حتى تتم زيادة التأثير العلاجي في الوقت الذي يتم فيه الحفاظ على مستوى الأحداث السلبية عند معدل مقبول. وتكون جرعة الفم الموضعية للكبار في المدى من 5-50 مجم/ اليوم من المركب I مثل 5-40 مجم/ اليوم. وقد يتم تحقيق هذا بصورة نمطية بواسطة تناول 5-50 مجم مثل 10-30 مجم، مثل 5، 10، 15، 20، 25، 30 أو 40 مجم من المركب I مرة واحدة أو مرتين يومياً. وفي حالة 15 العلاج المتعلق بطب الأطفال، قد يتم تقليل الجرعة وفقاً للعمر و/أو وزن الجسم.

تعني "كمية فعالة علاجياً" للمركب كما تم استخدامه هنا الكمية الكافية لعلاج أو تخفيف أو كبح المظاهر السريرية جزئياً لمرض معين ومضاعفاته في التدخل العلاجي الذي يشتمل على تناول المركب المذكور. ويتم تحديد الكمية الملائمة لتحقيق هذا في صورة "كمية فعالة علاجياً". ويشتمل المصطلح أيضاً على كميات كافية لعلاج أو تخفيف أو كبح جزئياً المظاهر 20



السريرية لمرض معين ومضاعفاته في العلاج الذي يشتمل على تناول المركب المذكور. وسوف تعتمد الكميات الفعالة لكل غرض على خطورة المرض أو الإصابة بالإضافة إلى الوزن والحالة العامة للمريض. وسيتم فهم أنه قد يتم تحقيق جرعة مناسبة باستخدام التجارب الروتينية بواسطة إنشاء مصفوفة من القيم واختبار نقاط مختلفة في المصفوفة التي تكون جميعها في نطاق الممارسة العادية للطبيب المدرب.

5

يعني مصطلح "العلاج" و "علاج" كما تم استخدامه هنا إدارة وعلاج المريض لغرض مكافحة الحالة مثل المرض أو الاضطراب. ويهدف المصطلح إلى أن يشتمل على طيف كامل من العلاجات لحالة معينة يعاني منها المريض مثل تناول المركب النشط لتخفيف الأعراض أو المضاعفات لتأخير تقدم المرض أو الاضطراب أو الحالة لتخفيف أو الحد من الأعراض والمضاعفات و/أو علاج أو القضاء على المرض أو الاضطراب أو الحالة بالإضافة إلى منع الحالة حيث يتم فهم المنع على أنه إدارة وعلاج المريض لغرض مكافحة المرض أو الحالة أو الاضطراب ويشتمل على تناول المركب النشط لمنع ظهور الأعراض أو المضاعفات. وبالرغم من ذلك، يكون العلاج الاتقائي (الوقائي) والعلاجي (العلاجي) عبارة عن الجانب المنفصل الثاني من الاختراع. ويفضل أن يكون المريض الذي تتم معالجته كائن ثديي وتحديداً كائن بشري.

15

في أحد النماذج، يتعلق الاختراع باستخدام المركب I لتصنيع التركيبة للتناول عن طريق الفم لعلاج المرض المختار من اضطرابات المزاج؛ اضطراب اكتئابي رئيسي، اضطراب القلق الشامل، اضطراب الزعر، اضطراب توتر ما بعد الصدمة والاكتئاب المرتبط بالضعف الإدراكي أو مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكتئاب المصحوب بالأعراض الباقية، ألم مزمن أو اضطراب الطعام أو سوء الاستعمال حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى لا يحدث تحرر المركب I في المعدة. وفي أحد النماذج، تكون التركيبة المذكورة عبارة عن قرص أو تركيبة متعددة المواد الدوائية مغلقة

20



بغلاف حساس للأس الهيدروجيني مثل الغلاف المعوي. وفي أحد النماذج، تتم ملائمة التركيبة المذكورة وتحديدًا القرص أو التركيبة متعددة المواد الدوائية المذكورة حتى يحدث تحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة.

5 في أحد النماذج، يتعلق الاختراع باستخدام المركب I في علاج المرض المختار من اضطرابات المزاج؛ اضطراب اكتئابي رئيسي، اضطراب القلق الشامل، اضطراب الزعر، اضطراب توتر ما بعد الصدمة والاكتئاب المرتبط بالضعف الإدراكي أو مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكتئاب المصحوب بالأعراض الباقية، ألم مزمن أو اضطراب الطعام أو سوء الاستعمال حيث يكون المركب I في التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم والذي تمت ملائمتها حتى لا يحدث تحرر المركب I في المعدة. وفي أحد النماذج، تكون التركيبة المذكورة وتحديدًا القرص أو التركيبة متعددة المواد الدوائية عبارة عن قرص التركيبة متعددة المواد الدوائية المغلفة بغلاف حساس للأس الهيدروجيني مثل الغلاف المعوي. وفي أحد النماذج، تتم ملائمة التركيبة المذكورة وتحديدًا القرص أو التركيبة متعددة المواد الدوائية المذكورة حتى يحدث تحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة.

15 يتم تضمين كافة المراجع التي تشتمل على الطلبات وطلبات براءة الاختراع والبراءات المذكورة هنا كمرجع بالكامل ولنفس المدى كما لو تمت الإشارة إلى كل مرجع بصورة فردية وتحديدًا على أنه تم تضمينها كمرجع وتم ذكرها بالكامل هنا (للمدى الأقصى المسموح به بالقانون) بصرف النظر عن أي تضمين تم تقديمه على نحو منفصل للوثائق المعينة التي تمت في أي موضع آخر هنا.

20 يتم تفسير استخدام المصطلحات "a" و "an" و "the" والإشارات المتشابهة في سياق وصف الاختراع على أنها تغطي كلا من المفرد والجمع ما لم تتم الإشارة غير ذلك هنا أو يتعارض

بوضوح مع السياق. على سبيل المثال، يتم فهم عبارة "المركب" على أنه يشير إلى "المركبات" المتنوعة للاختراع أو الجانب الموصوف المحدد ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك.

ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك، تكون كافة القيم الصحيحة المتاحة هنا ممثلة للقيم التقريبية المقابلة (مثل يمكن اعتبار كافة القيم المثالية الدقيقة الموفرة فيما يتعلق بعامل أو قياس معين على أنها توفر أيضاً القياس التقريبي المقابل المعدل بواسطة "تقريباً" بالشكل المناسب).

يهدف الوصف في هذا الاختراع لأي جانب أو جانب الاختراع باستخدام مصطلحات مثل "يتكون من"، "يتضمن"، "يشتمل على" أو "يحتوي على" بالإشارة إلى عنصر أو عناصر إلى توفير دعم لجانب متشابه أو جانب الاختراع الذي "يتكون" أو "يتكون بصفة ضرورية من" أو "يشتمل على حد كبير على" هذا العنصر أو العناصر المحددة ما لم تتم تحديد غير ذلك أو يتعارض بوضوح مع السياق (على سبيل المثال ينبغي فهم التركيبة الموصوفة هنا على أنها تشتمل على عنصر معين على أنها تصف أيضاً التركيبة التي تتكون من ذلك العنصر ما لم يتم تحديد غير ذلك أو يتعارض بوضوح مع السياق).

### المثال 1. أشكال التناول وسمة زمن تركيز البلازما والأحداث السلبية

تم إعطاء 1- [2- (2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بييرازين هيدروبروميد (المركب I HBr) لمتطوعين أصحاء في دراسة تجريبية تتضمن خمسة علاجات تبحث سمة الامتصاص ونوع وخطورة الأحداث السلبية.

شارك 23 مريض (12 رجال و 11 نساء) في التجربة نظراً للتسربات ومع هذا لم يتلقى جميع المرضى البالغ عددهم 23 كل العلاجات الخمسة- انظر التفاصيل أدناه.

	النظام
--	--------

9

الماء المسمى $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ عند $t = 0$ ساعة والماء المسمى $^{111}\text{In-DTPA}$ عند $t = 6$ ساعات	A
20 مجم من المركب I HBr الذي يتم تناوله في صورة جرعة فموية أحادية لقرصين IR 10 مجم مع الماء المسمى $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ( $t = 0$ ساعة) ويليه جرعة بعد 6 ساعات ( $t = 6$ ساعات) بواسطة الماء المسمى $^{111}\text{In-DTPA}$	B
9 مجم من المركب I HBr كما في التسريب في الوريد عبر 6 ساعات	C
20 مجم من محلول HBr للمركب I الذي تم تناوله عبر عبر كبسولة Enterion <sup>TM</sup> للأمعاء الدقيقة القريبة مع الشراب المسمى $^{99m}\text{Tc-DTPA}$	D
20 مجم من محلول HBr للمركب I الذي تم تناوله عبر عبر كبسولة Enterion <sup>TM</sup> للأمعاء الدقيقة البعيدة مع الشراب المسمى $^{99m}\text{Tc-DTPA}$	E

تكون الأمعاء الدقيقة القريبة عبارة عن المقياس الأول تقريباً للجزء الأوسط من المعي الدقيق وتكون الأمعاء الدقيقة البعيدة عبارة تقريباً عن المقياس الأخير للجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة وتشتمل على الجزء الأخير الطرقي من الأمعاء الدقيقة حتى ملتقى المعي الدقيق مع المصران الأعور.

5 تسمح كبسولة Enterion<sup>TM</sup> بالتوصيل المستهدف للمادة النشطة إلى أي منطقة من جهاز GI. وتحتوي الكبسولة على خزان دواء وحجرة منفصلة لوسيلة متابعة ذات فاعلية إشعاعية. ويعمل سطح الخزان ككباس يتم الاحتفاظ به في الخلف مقابل الزنبرك بواسطة خيط البوليمر. وعن طريق التصوير الومضاني بجاما (تقنية التصوير) يمكن تحديد الوضع الصحيح للكبسولة في جهاز GI في الوقت الحقيقي. وعندما تصل الكبسولة إلى الوضع المرغوب فيه في جهاز GI، يتم

استخدام المجال المغنطيسي الذي يحث الهوائي في الكبسولة كلها على التسخين. ويكون الهوائي المسخن في تلامس مع خيط البوليمر التي تلين وتنكسر في نهاية الأمر والتي تجعل الكباس (أرضية الخزان) حراً وتحرر الدواء بسرعة. وتتاح كبسولة Enterion™ من Partner Tech, UK.

5 تم الحصول على عينات الدم عند فواصل منتظمة 240 ساعة بعد تقدير الجرعة لقرص IR وبعد بداية التسريب وبعد تنشيط كبسولة Enterion™. وتم فيما بعد تحليل هذه العينات للحصول على سمة زمن تركيز البلازما للمركب I HBr. وبالإضافة إلى ذلك، تم تسجيل الأحداث السلبية. وتم توفير الغذاء (الحساء) بعد 4 ساعات من الجرعة والعشاء بعد 10 ساعات من الجرعة.

10 تلقى جميع المرضى البالغ عددهم 23 مريض العلاجات A و B وتلقى 22 مريض العلاج C وتلقى 20 مريض العلاج D وتلقى 19 مريض العلاج E.

يلخص الجدول أدناه الأحداث السلبية المسجلة أثناء سير التجربة.

الحادث السليبي	النظام B (عدم وجود مرضى)	النظام C (عدم وجود مرضى)	النظام D (عدم وجود مرضى)	النظام E (عدم وجود مرضى)
الغثيان	9	1	3	2
القيء	2		1	
الغثيان	1			
البراز السائب/ الإسهال	6	1	2	3

1	1		2	ألم البطن
	1		5	دوار / دوار موضعية (عدم انخفاض BP)
3	1	2		انخفاض ضغط الدم الوضعية
	1	2	3	صداع
			2	إجهاد عصبي
1				طفح جلدي
	1			الحكة
		1		اختبارات وظيفة الكبد الشاذ

تشير البيانات السابقة بوضوح إلى أن عدد الأحداث السلبية وتحديدًا الأحداث السلبية المتعلقة بجهاز GI يعتمد على شكل تناول وبشكل أكثر تحديداً على الطريقة التي يتم بها تناول المركب I. وتحدث الأحداث الأكثر سلبية في النظام B أي تناول المركب I في قرص IR. ويحدث عدد أقل بشكل ملحوظ من الأحداث السلبية في النظام C، D و E أي عند تناول المركب I بواسطة التسريب عبر الوريد وتحريره في الأمعاء الدقيقة القريبة أو البعيدة على التوالي. ومن

هذه البيانات يمكن استنتاج بصورة كاملة أن تناول المركب I الذي يتجنب التحرير في المعدة مثل عبر التناول عن طريق الوريد أو بتحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة (مثل القرص المغلف المعوي أو التركيبة متعددة المواد الدقائقية المغلفة المعوية) يرتبط بأحداث سلبية أقل.

يتم تصوير سمات زمن تركيز البلازما في الشكل 1. ومن هذه البيانات، يتضح أن سمة البلازما للمركب I تكون مستقلة بصورة افتراضية بشأن ما إذا تم تناول المركب I في قرص IR أو تحريره في الأمعاء الدقيقة. ويزيد أيضاً التسريب عن طريق الوريد للمركب I من سمة البلازما المتشابهة.

المثال 2: قرص مصفوفة الانتفاخ بتحرر معدل على أساس مصفوفة غروانية هيدروجينية لـ HPMC (هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز).

المادة	مجم	%
المركب I	30	12.0
Avicel PH200 (سليلوز بلوري دقيق)	118.7	47.5
ميتولوز (هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز) 90SH100SR	70	28.0
مانيتيول	30	12.0
مغنيسيوم ستيرات	1.3	0.5

100	250
-----	-----

يتم خلط 240 جم من المركب I مع 950 جم من Avicel PH200 (سليولوز بلوري دقيق) و 560 ميتولوز 90SH100SR و 240 جم من مانيتيول لمدة 3 دقائق في خلاط Turbula. وبالتالي يتم مزج 10.4 جم من مغنيسيوم ستيرات لمدة 0.5 دقيقة في خلاط Turbula. ويتم ضغط أقراص 8 مم في القطر بشكل المركب على مكنة إعداد الأقراص المثقبة Korsch EK0. صلابة القرص : 85 نيوتن.

5

المثال 3: قرص مصفوفة الانتفاخ بتحرر معدل على أساس مصفوفة غروانية هيدروجينية لـ HPMC (هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز) يشتمل على غلاف معوي (بوليمر أكريليك) تكون أقراص المثال 2 مغلفة معوية بصيغة غلاف شريحة رقيقة وفقاً للتركيبة التالية.

المادة	%
Eudragit L30D-55 (البوليمر المشترك) لأكريلات إيثيل حمض ميثاكريليك (1) (1) في مستعلق لثي مائي	40
ماء منقى	52
تراي إيثيل سترات	1.8
مستحلب مضاد للرغوة سيميثيكون	0.2
الطلق (دقيق)	6

9



يتم تحضير مستعلق الغلاف بواسطة خلط تراي إيثيل سترات ومستحلب مضاد للرغوة وماء منقى في جهاز Ultra Turrax في 9500 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق. وبعد دقيقة واحدة تتم إضافة الطلق. وتتم إضافة مستعلق Eudragit بعد ذلك وفقاً للتقليب برفق ويتم أخيراً تمرير المستعلق من خلال المصفاة 0.3 مم. ويتم تغليف 1.2 كجم من الأقراص في وعاء مثقب دوار (CombuLab). وتكون درجة حرارة هواء الدخول 40°م. 500 م<sup>3</sup>/ ساعة. وتكون درجة حرارة هواء الخروج 33°م. وتكون نسبة الرش 8 - 10 جم/ الدقيقة. ويكون ضغط الرذاذ 2 بار. ويتم الاستمرار في التغليف حتى يتم تحقيق زيادة الوزن بمقدار 8 % بعد ساعة واحدة تقريباً.

5

#### المثال 4: التركيبة متعددة المواد الدقائقية على أساس الحبوب المغلفة المعوية

يتم يتم وضع المركب I في طبقات على حبوب وهمية (كرات MCC - Celphere CP-203) كمستعلق دواء. وتكون تركيبة الحبوب الطباقية للدواء كما يلي.

10

المادة	مجم	%
المركب I	30	8.8
Celphere-203 (حبوب) مكونة من سليلوز بلوري دقيق، قطر 250 ميكرومتر)	300	88.2
PVP 30 (بولي فينيل بيروليدون)	10	2.9
	340	100

يتم رش مستعلق مائي من المركب I مع 30 PVP كمادة رابطة بنسبة من الماء/ الدواء/ PVP ذات 3.75/11.25/85 على حبوب في Aeromatic MP-1 بطبقة مائع باستخدام وليجة Wurster. وتكون درجة حرارة هواء الدخول: 60-70 °م. 80 م<sup>3</sup>/ ساعة. وتكون درجة حرارة هواء المخرج : 35-45 °م. وتكون نسبة الرش 10-15 جم/ الدقيقة لمدة ساعتين. ويكون ضغط الرذاذ 1 بار.

يتم بعد ذلك تغليف الأقراص الطبقية للدواء بالغلاف المعوي للمثال 3. ويتم تحميل 2 كجم من الأقراص في Aeromatic MP-1 بطبقة مائع باستخدام وليجة Wurster. وتكون درجة حرارة هواء الدخول : 60 °م. 90 م<sup>3</sup>/ الساعة. وتكون درجة حرارة هواء الخروج: 30 °م. وتكون نسبة الرش 10-15 جم/ الدقيقة. ويكون ضغط الرذاذ: 1 بار. ويتم الاستمرار في التغليف حتى يتم تحقيق زيادة وزن قدرها 20 % بعد 2.5 ساعة تقريباً. ويتم حشو الأقراص المغلفة المعوية في كبسولات جيلاتين صلب.

المثال 5. 30 مجم من التركيبة ذات تحرر متأخر على أساس قلوب قرص مغلف معوي.

تم أولاً صنع الحبيبات بواسطة المزج والتحبب والتجفيف في Aeromatic MP-1 بطبقة مائع. وتم رش مستعلق مائي 6 وزن/ وزن % من Klucel EXF على 26500 جم من المزيج (المركب I HBr، مانيتول 50c، Avicel PH 101 و صوديوم نشا جليكولات (النوع A)).

المادة	مجم	%
المركب I HBr	38.13	12.71
مانيتول 50c	195.87	65.29
Avicel PH 101 (سليولوز)	45.00	15

9

		بلوري دقيق، حجم الجسيم- 70 ميكرومتر)
3	9	بريموجل (صوديوم نشا جليكولات)
3	9	Klucel EXF (هيدروكسي بروبيل سليولوز)
1	3	مغنيسيوم ستيرات

درجة حرارة هواء الدخول: 60°م، 500 م<sup>3</sup>/الساعة. وتكون درجة حرارة هواء الخروج: 26°م. وتكون نسبة الرش 500-700 جم/الدقيقة. ويكون ضغط الرذاذ: 3 بار. وبعد ذلك يتم تجفيف الحبيبات عند رطوبة نسبية للحبيبات بمقدار 25-55 % RH: وتكون درجة حرارة هواء الدخول: 60°م، 500 م<sup>3</sup>/الساعة. ويتم بعد ذلك تمرير الحبيبات الناتجة من خلال حاجب 1.5748 مم ومزجها بـ 1500 جم من Avicel PH 101 و 900 جم من Klucel EXF في أداة مزج ثقبية (8 دقائق، 7 دورات/الدقيقة). وتمت بعد ذلك إضافة 300 جم من مغنيسيوم ستيرات وتم مزج الخليط لمدة 3 دقائق، 7 دورات/الدقيقة. وباستخدام مكبس Korsch مزود بثقوب 9 مم تم ضغط المزيج في قلوب القرص. ثم تم التغليف المعوي للأقرص بصيغة غلاف شريحة رقيقة وفقاً للتركيبة التالية.

المادة	%
أكريل-EZE (البوليمر المشترك لأكريلات إيثيل حمض ميثاكريليك (1:1) في مستعلق	40

	لثي مائي
52	ماء منقى
1.8	تراي إيثيل سترات
0.2	مستحلب مضاد للرغوة سيميثيكون

تم تحضير مستعلق الغلاف بواسطة خلط تراي إيثيل سترات ومستحلب مضاد للرغوة وماء منقى في وعاء الخلط. وتمت إضافة مستعلق أكريل-EZE بعد ذلك وفقاً للتقليب برفق وتم أخيراً تمرير المستعلق من خلال المصفاة 0.3 مم. ويتم تغليف 1.2 كجم من الأقراص في وعاء مثقب دوار (CombuLab). وتكون درجة حرارة هواء الدخول 40°م. 500 م<sup>3</sup>/ ساعة. وتكون درجة حرارة هواء الخروج 33°م. وتكون نسبة الرش 8 - 10 جم/ الدقيقة. ويكون ضغط الرذاذ 2 بار. وتم الاستمرار في التغليف حتى يتم تحقيق زيادة وزن 12 % بعد 90 دقيقة تقريباً.

عند تعرضها لاختبار الذوبان الموصوف أعلاه، اشتملت الأقراص المغلفة على سمة الذوبان التالية.

المرحلة 2					المرحلة 1	
60+	45+	30+	20+	10+	2 ساعة	الزمن
دقائق	دقائق	دقائق	دقائق	دقائق		
91	88	77	47	0	0	التحرر %

9

تم تحليل المركب I على نظام HLPC المزود بـ Symmetry Shield RP18، 2.1 x 20 مم ID، وعمود 3.5 ميكرو متر. وكان الطور المتنقل عبارة عن محلول الأسيتات 20 مم بأس هيدروجيني 4.8/أسيتونتريل (25/75). وتكون نسبة التدفق 2.0 مل/ الدقيقة والكشف في كاشف UV عند 226 نانو متر.



عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة صيدلانية للتناول عن طريق الفم وتشتمل على المركب 1-2]-2(، 4- داي  
 2 ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين وأملاح إضافة الحمض المقبولة صيدلانياً لتلك  
 3 التركيبة ، حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى لا يحدث تحرر للمركب في المعدة.
- 1-2 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون التركيبة المذكورة عبارة عن تركيبة ذات  
 2 تحرر مستديم.
- 1-3 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون التركيبة عبارة عن تركيبة بتحرر متأخر.
- 1-4 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث تشتمل التركيبة على غلاف حساس للأس  
 2 الهيدروجيني.
- 1-5 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون التركيبة عبارة عن قرص مغلف معوي.
- 1-6 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون التركيبة عبارة عن تركيبة متعددة المواد  
 2 الدوائية ويتم فيها تغليف معوي لكل جسيم إلى حد كبير.
- 1-7 التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1، وتكون التركيبة عبارة عن قرص يشتمل على المركب  
 2 I، مانيتيول، سليلوز بلوري دقيق، صوديوم نشا جليكولات، هيدروكسي بروبيل سليلوز  
 3 ومغنيسيوم ستيرات، ويتم تغليف هذا القرص بالبوليمر المشترك لأكريلات إيثيل حمض  
 4 ميثاكريليك (1:1).
- 1-8 التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1-7، حيث يكون المركب 1-2]-2(، 4-  
 2 داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبيرازين HBr بكمية من 1-50 مجم.
- 1-9 طريقة علاج مرض مختار من اضطرابات المزاج؛ اضطراب اكتئابي رئيسي؛ اضطراب  
 2 القلق الشامل؛ اضطراب الزعر؛ اضطراب توتر ما بعد الصدمة؛ والاكتئاب المرتبط بالضعف  
 3 الإدراكي، مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكتئاب المصحوب بالأعراض الباقية؛ ألم مزمن؛

4 اضطراب الطعام أو سوء الاستعمال وتشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء كمية فعالة  
5 علاجياً من التركيبة الصيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1- 8 للمريض الذي بحاجة  
إليها.

1 10- استخدام 1- [2- (2)، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل]-فينيل] بييرازين وأملاحه  
2 بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً في تصنيع تركيبة صيدلانية للتناول عن طريق الفم لعلاج  
3 المرض المختار من اضطرابات المزاج؛ اضطراب اكتئابي رئيسي؛ اضطراب القلق الشامل؛  
4 اضطراب الزعر؛ اضطراب توتر ما بعد الصدمة؛ والاكتئاب المرتبط بالضعف الإدراكي،  
5 مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكتئاب المصحوب بالأعراض الباقية؛ ألم مزمن؛ اضطراب الطعام  
6 أو سوء الاستعمال، حيث تتم ملائمة الدواء حتى لا يحدث تحرر المركب 1- [2- (2)، 4-  
7 داي ميثيل-فينيل سلفانيل]-فينيل] بييرازين وأملاحه بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً في  
المعدة.

1 14- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث تكون التركيبة المذكورة عبارة عن قرص  
2 أو تركيبة متعددة المواد الدوائية تم تغليفها بغلاف حساس لـ pH.

1 15- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 14، حيث يكون الغلاف الحساس لـ pH عبارة عن  
2 غلاف معوي.

1 16- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى يحدث  
2 تحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة.

1 17- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 13- 16، حيث تشتمل التركيبة المذكورة  
2 على 1- [2- (2)، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل]-فينيل] بييرازين HBr بكمية من 1-  
3 50 مجم.

1 18- المركب 1- [2- (2)، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل]-فينيل] بييرازين وأملاحه

- 2 بإضافة حمضية مقبولة صيدلانياً للاستخدام في علاج مرض مختار من اضطرابات المزاج؛
- 3 اضطراب اكتئابي رئيسي؛ اضطراب القلق الشامل؛ اضطراب الزعر؛ اضطراب توتر ما بعد
- 4 الصدمة؛ والاكتئاب المرتبط بالضعف الإدراكي، مرض الزهايمر أو القلق؛ الاكتئاب
- 5 المصحوب بالأعراض الباقية؛ ألم مزمن؛ اضطراب الطعام أو سوء الاستعمال، حيث يكون
- 6 المركب المذكور في التركيبة الصيدلانية للتناول عن طريق الفم التي تمت ملائمتها حتى لا يحدث تحرر المركب في المعدة.

- 1 19- المركب وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث تكون التركيبة المذكورة عبارة عن قرص أو
- 2 تركيبة متعددة المواد الدوائية تم تغليفها بغلاف حساس لـ pH.

- 1 20- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 19، حيث يكون الغلاف الحساس لـ pH عبارة عن
- 2 غلاف معوي.

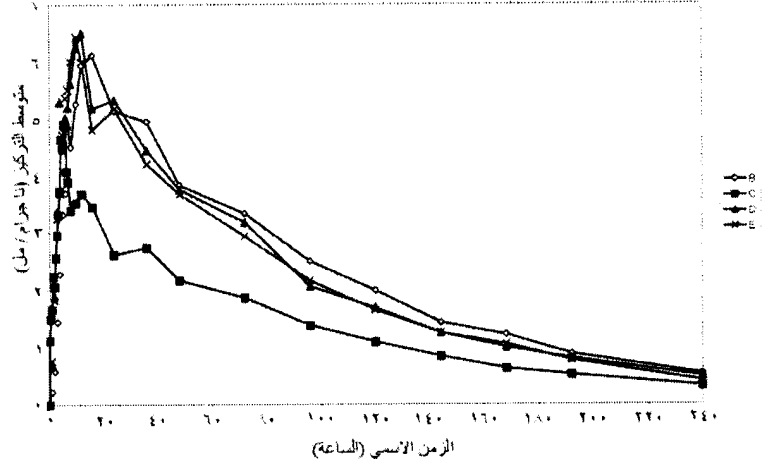
- 1 21- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث تتم ملائمة التركيبة المذكورة حتى يحدث
- 2 تحرر المركب I في الأمعاء الدقيقة.

- 1 22- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 18- 21، ويكون هذا المركب عبارة عن
- 2 1- [2- (2، 4- داي ميثيل-فينيل سلفانيل)-فينيل] بيبرازين HBr بكمية من 1- 50

مجم.



١٥



شكل ١

أصل		
اسم الطالب		
عدد اللوحات		
1	رقم اللوحة	1
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		

9