

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34730 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 9/40; A61K 38/43**
- (43) Date de publication : **03.12.2013**

- 
- (21) N° Dépôt : **36003**
- (22) Date de Dépôt : **10.06.2013**
- (30) Données de Priorité : **16.11.2010 MX MX/a/2010/012480**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/MX2011/000139 15.11.2011**
- (71) Demandeur(s) : **POSI VISIONARY SOLUTIONS, LLP, 26-28 Bedford Row WC1R 4 HE Londres (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **BERNARDO ESCUDERO, Roberto ; SAVOIR VILBOUEF, John Claude**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ADAPTÉE À L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION AVEC UN MODIFICATEUR DE LA MOTILITÉ INTESTINALE ET UNE A-D-GALAGTOSIDASE, UTILISATION DE LADITE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE**
- (57) Abrégé : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ADAPTÉE À L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE ET SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION AVEC UN MODIFICATEUR DE LA MOTILITÉ INTESTINALE ET UNE A-D-GALAGTOSIDASE, UTILISATION DE LADITE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE**

(تركيبة دوائية تعطى عن طريق الفم وطريقة لتحضيرها، للوقاية من وعلاج متلازمة  
الأمعاء العصبية، وتشمل معدل لحركة الأمعاء و ألفا D-جالاكتوسيداز)

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بصيغة أو تركيبة دوائية في شكل أقراص، أو أقراص مغلفة، أو كبسولات، أو مسحوق لإعادة التشكيل، للاستخدام في متلازمة الأمعاء العصبية، وتحتوي معدل لحركة الأمعاء وإنزيم ألفا D-جالاكتوسيداز.

5

10

15

(تركيبة دوائية تعطى عن طريق الفم وطريقة لتحضيرها، للوقاية من وعلاج متلازمة

الأمعاء العصبية، وتشمل معدل لحركة الأمعاء و ألفا D-جالاكتوسيداز)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني

5 يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة أو صيغة دوائية في شكل قرص، أو قرص مغلف، أو كبسول، أو مسحوق قابل لإعادة الصياغة لاستخدامه في متلازمة الأمعاء العصبية، والمعروفة أيضاً بمتلازمة القولون العصبي، وتتكون هذه التركيبة أساساً من معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز.

#### الخلفية التقنية

10 متلازمة الأمعاء العصبية (الأمعاء المتهيجة) (IBS)، والمعروفة فيما سبق بمتلازمة القولون العصبي، هي خلل وظيفي في الأمعاء، يتميز بأعراض إنزعاج أو ألم معوي مرتبط بتقلبات في السلوكيات المعوية. حالياً تفهم IBS على إنها نتيجة تفاعل عوامل عدة تساهم في ظهور أعراض مشتركة، أكثر من كونها مرض ذي أسباب مرضية معينة. من المهم ملاحظة إنه لا توجد آلية فسيوباثولوجية تفسر الأسباب المرضية لـ IBS؛ على الرغم من إنه في المرضى الذين يعانون منه، مع ذلك، توجد ثلاثة عوامل متداخلة على الأقل تطرح نفسها، بطرق تختلف من فرد لآخر.

العوامل الثلاثة هي:

- التفاعلية المعوية المتقلبة، أو حركيتها أو إفرازاتها، استجابة للمحفزات المهيجة للمعدة (عوامل التغذية، الانتفاخ، الالتهاب، البكتيرية) أو محفزات بيئية (الضغوط النفسية الاجتماعية)، التي تؤدي إلى أعراض الإسهال أو الإمساك.

• الأمعاء شديدة الحساسية مع إدراك حسي حشوي وألم.

• تغيرات في تنظيم محور "المخ-الأمعاء".

يعتمد تشخيص IBS على تحديد الأعراض الموجبة، والمعروفة أيضاً بمعيار روما 3 (لونج جي إف 2006. اضطرابات الأمعاء الوظيفية. الجهاز الهضمي مجلد 130، رقم 5: 1480-

91) وعلى استبعاد الأمراض الأخرى للمسالك العصبية ذوات الأعراض المشابهة.

5

تلك المعايير هي:

الاضطراب البطني المتكرر أو الألم لمدة ثلاثة أيام على الأقل في الشهر، لمدة ثلاثة أشهر على الأقل، والمرتبطة باثنين أو أكثر من الظروف التالية: أ) تحسن مع التغوط، ب) بداية مرتبطة بتغير في تكرر الحركات المعوية، ج) بداية مع تغير في مظهر البراز.

وفيها عدم الراحة يعني إحساساً كريهاً لا يوصف بأنه ألم.

10

يمكن التفكير بـ IBS عندما تستجيب الحالات المعروضة للمعيار في الثلاثة أشهر السابقة، مع بؤادر أعراض لمدة ستة أشهر على الأقل قبل التشخيص.

IBS هو واحد من أكثر الاضطرابات الصحية شيوعاً في العالم، يحدث على نحو أكثر تواتراً في النساء في الأعمار ما بين 30 و 50 عاماً، مع تفشٍ في أمريكا اللاتينية ما بين 9 و 18% (سكومولسون، ماكس جي 2008. فحص دقيق لتشخيص محدود يمكن أن يقلل

15

من الأثر الاقتصادي المباشر لمتلازمة الأمعاء العصبية (IBS). ريفيستا ميديكا دو تشيلي.

مجلد 136: 1398-1405).

النمط العرضي في ميكسيكو هو IBS مع إمساك؛ انتفاخ البطن هو عرض شائع في هذا النمط من المرض. في السكان المكسيكيين، تم الإبلاغ عن انتفاخ البطن والغازات كأعراض شديدة التواتر جداً. متلازمة الأمعاء العصبية كيان باثولوجي حقيقي ذو أثر بالغ على حياة من يعانون منه (شدة الأعراض، الاعتلال الوظيفي، جودة متقلصة للحياة)، بالإضافة إلى كونه عبء اقتصادي خطير للمجتمع والدولة، من حيث تكاليف الرعاية الطبية والغياب في قوة العمل (جمعية الجهاز الهضمي الأمريكية، 2002. بيان موقف جمعية الجهاز الهضمي الأمريكية: متلازمة الأمعاء العصبية، الجهاز الهضمي.؛ مجلد 123، رقم: 2105 6-7).

5

لا يوجد علاج مثالي أو عياري لهذا المرض؛ مع ذلك، تم استخدام ماليت تري ميبوتين، والمعروف مشاعاً بالتري ميبوتين، منذ 1969 لمعالجة الاضطرابات المعوية الوظيفية، بما في ذلك متلازمة الأمعاء العصبية. آثارها الأساسية هي تسوية الحركة المعوية ورفع بداية الألم الذي يثيره الانتفاخ الحشوي (رومان إف جي وآخرون. الخصائص الدوائية للتري ميبوتين و ن-أحادي ديس ميثيل تري ميبوتين. مجلة علم الصيدلة والتداوي التجريبي؛ مجلد 289، رقم 3: 1391-1397).

10

الأم، وانتفاخ، وغازات البطن تمثل أعراض متكررة كثيراً في الاضطرابات المعوية الوظيفية، بما في ذلك المتلازمة المعوية العصبية، ولكن لم يتم تفسير فيزيوباثياتها وعلاجها بشكل كامل. يمثل المرضى المرتبطون كثيراً بتلك الأعراض بإنتاج مفرط للغاز في الأمعاء والحد من الأخيرة استراتيجية فعالة في تحسين أعراض متلازمة الأمعاء العصبية. من المهم ملاحظة إن تلك الأعراض قد تظهر أو تزداد سوءاً في مريض بأعراض الأمعاء العصبية ليس فقط بسبب الزيادة في إنتاج الغاز، ولكن أيضاً بسبب الوجود "الطبيعي" للغاز في المسالك الهضمية مصحوباً بحساسية حشوية زائدة. توجد حالياً استراتيجيات لعلاج تلك المشكلة، مثل الكربون المنشط، قيود الحمية والبروبيوتيكات؛ ومع ذلك، ليس منها مثالياً والنتائج المتحققة من تلك

15

20

الاستراتيجيات متناقضة. في هذا الصدد، فإن تفتيت يغوساكاريدس الموجودة في البقوليات، والفواكه، والخضروات، قبل وصولها إلى القولون (حيث ستتخمر بفعل البكتريا وسيتم إنتاج الغاز)، يمكن أن تمثل بديلاً محبباً. المعالجة بـ إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز يمكن أن تحقق هذا التأثير (دي ستيفانو إم.، وآخرون 2007. تأثير جالاكتوزيداز-ألفا الفمي على إنتاج الغازات المعوية والأعراض المرتبطة بالغازات. علوم وأمراض الجهاز الهضمي، يناير، مجلد 52، رقم 1: 78-83).

5

هناك منتجات دوائية تقوم بتعديل حركية الأمعاء موجودة للاستخدام في الاضطرابات المعوية، مثل:

تريميبتين وأملاحه، فينوفيرين، ميبيفيرين، ديسيكلوفيرين، بروميد بينافيرين، ألوسترون، تيجاسيروود، لوبراميد، فلوروجلوسينول، تراي ميثيل فلوروجلوسينول، بوتيل سكونوبولامين، بارجيفيرين.

10

يمكن استخدام جميع المنتجات المذكورة أعلاه بالاشتراك مع إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز لتحضير صيغة دوائية من أجل تناولها بالفم لعلاج، وتسكين، وتخفيف الاضطرابات المعوية، مثل متلازمة الأمعاء العصبية.

15

في جانب آخر من نفس الموضوع، يتم إنتاج إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز بباكتيريات متعددة؛ ذلك الذي يستخدم في التداوي يتم استمداده من فطر غير سام من النوع الغذائي رشاشيات نيجر (<http://www.beanogas.com>) الموصى به في 28 أبريل 2009).

يقترح تركيبة التريميبوتين وأملاحها -عامل منظم لحركية الأمعاء ذات خصائص مسكنة وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز الذي يخمر الكربوهيدرات في القولون- المحدة من إنتاج الغاز

(وبالتالي، الانتفاخ الحشوي)، كعلاج فعال في الحد من الأعراض في المرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء العصبية.

يعمل التريميبوتين على ضفيرة أورباخ (العضلية المعوية) وطفيرة مايسنر (تحت المخاطية)، على مستقبلات إنكيفاليني المسؤولة عن تنظيم الحركات التمعجية. يعمل التريميبوتين على الحركة المفرطة كما يعمل على الحركة نقص الحركة، أو الانخفاضات أو يحفز التمعجات ويؤدي إلى تطبيع المسالك المعوية. كما يتحلى التريميبوتين بخصائص مسكنة (يعدل الحساسية الحشوية)، والمضادة للتشنج والمضادة للقيء (ديلفوكس إم & وينجيت دي 1997، التريميبوتين: آلية العمل، والتأثيرات على وظائف الجهاز الهضمي والنتائج السريرية، جي المجلة الدولية للأبحاث الطبية مجلد 25، رقم 5: 225-46).

5

يقوم إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز بحلماًة قليلات السكر غير القابلة للامتصاص في المسالك المعوية متفادياً تخمرها بفعل البكتيريا المعوية (العملية التي تنتج الغازات)؛ في تقليل إنتاج الغازات المعوية، يقوم بتقليل الانتفاخ الحشوي، وعلى هذا النحو، الأعراض مثل الانتفاخ، آلام البطن ونفث الغازات (<http://www.beanogas.com>) الموصى به في 28 أبريل، 2009). يقوم إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز بحلماًة ثلاثة كربوهيدرات معقدة: الرافينوز،

10

الستاكيوز، والفيرباكوز وتغييرها إلى أحاديات السكر: جلوكوز وفراكتوز، وإلى سكروز ثنائي السكر (التميو سريع الذوبان في الهضم العادي). إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز لا ينتج عادة الإنسان، السبب الذي من أجله يحقق الرافينوز، الستاكيوز، أو الفيرباكوز إلى سلامة القولون، حيث يتم تخمره بنباتات بكتيرية، تفاعل كيميائي ينتج هيدروجين وميثان (غازات). تناول الإنزيم مع الطعام يفتت تلك اليغوساكريدات قبل وصولها إلى القولون، مانعاً التخمر وإنتاج الغازات.

15

20

ما يلي هي أصناف أطعمة ذوات محتوى عالي من الرافينوز، الستاكيوز والفيرباكوز، العديد منها شائعة جداً في حمية المكسيكيين (دي ستيفانو، إم وآخرون 2007). تأثير جالاكتوزيداز-ألفا الفمي على إنتاج الغازات المعوية والأعراض المرتبطة بالغازات. أمراض وعلوم الجهاز الهضمي، مجلد 52، رقم 1: 78-83): الحبوب: أرز، وقمح، وذرة، وشوفان، وشعير، والمويسلي (خليط من حبوب مع فاكهة مجففة).

5

البقوليات: الفول، الحمص، والعدس، والبازلاء، وفول الصويا، الفول.

الفواكه: البرتقال والموز والكيوي والجريب فروت.

المكسرات: الفول السوداني واللوز والبندق والجوز والصنوبر والجوز والفسق.

الخضروات: الهليون، القرنبيط، الجزر، الملفوف، الخيار، البصل، الفطر، البطاطا، الفلفل، والكراث.

10

تم اكتشاف حلول عديدة لحالات من الفن لآلام الجسدية والتهاب البطن، على سبيل المثال، تكشف الورقة WO/2001/047515 عن استخدام التريمبيوتين منفرداً لتحضير علاج؛ ومع ذلك، فإنه تركز فقط على تخفيف أعراض هذا المرض وليس على المرض نفسه.

تكشف النشرة 02006376MXPA عن استخدام التريمبيوتين وحده لمنع أو معالجة آلام جسدية والتهابات مرتبطة بأمراض معدية؛ ومع ذلك، فقد اقتصر على معالجة الأعراض، وليس المرض أو الأسباب التي تثيره.

15

تكشف الورقة البحثية US/2003/0119903 عن استخدام التريمبيوتين وحده لتحضير علاج لمنع أو علاج آلام جسدية التهابية فضلاً عن آلام مزمنة، مرتبطة بأمراض معدية، ومرة أخرى فإنها لا تعالج مصدر الألم ولا مصدر الالتهاب المرتبط بالآلام الجسدية.



تكشف الورقة البحثية 0009234/2004US عن مركب دوائي والعلاج ذي الصلة لمنع اضطرابات الجهاز الهضمي يجعل استخدام التريميبوتين وحده من دون تحقيق منع اضطرابات الجهاز الهضمي، حيث إنه لا يكافح مصدر الأمراض المذكورة.

تكشف الورقة البحثية A05010821PA00MX عن استخدام للتريميبوتين لعلاج الإمساك، من دون تحقيق النتيجة النهائية المرجوة، حيث إنه لا يكافح مصدر تلك الأمراض. 5

تكشف الورقة البحثية 001995001803WO عن استخدام للتريميبوتين لمنع أو معالجة آلام واضطرابات الجهاز الهضمي مثل عسر الهضم، وعسر الهضم المفرط للأغذية، وارتجاع المرئ، والانتفاخ والإمساك؛ ومع ذلك فإنه لا يمنع آلام الجهاز الهضمي حيث إنه لا يحل تلك الأسباب.

### الكشف عن الاختراع

10

أحد أغراض الاختراع الحالي هو تقديم صياغة دوائية للتناول فمياً، مع التطبيق في الاضطرابات المعوية، مبني على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز.

غرض آخر لهذا الاختراع الحالي هو تقديم صياغة دوائية للتناول عن طريق الفم، مع التطبيق في الاضطرابات المعوية، ينبي على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز لتطبيع المسلك الهضمي. 15

غرض آخر أيضاً للاختراع الحالي هو تقديم صياغة دوائية للتناول عن طريق الفم، مع تطبيقه على الاضطرابات المعوية، ينبي على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، الفعال في تحقيق نشاط مسكن في علاج آلام الجهاز الهضمي.

غرض آخر لهذا الاختراع الحالي هو تقديم صياغة دوائية للتناول فمياً، مع التطبيق في الاضطرابات المعوية، ينبي على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، فعال في تحقيق نشاط مضاد للتشنج.

غرض آخر لهذا الاختراع الحالي هو تقديم صياغة دوائية للتناول فمياً، مع تطبيقه في الاضطرابات المعوية، ينبي على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، فعال في تقليل الأعراض المرتبطة بالغازات المعوية، مثل الانتفاخ، والألم، ونفث الغازات.

5

### الوصف التفصيلي للاختراع

الصياغة الدوائية في شكل قرص، قرص مغلف، كبسول، أو مسحوق قابل لإعادة الصياغة لمعالجة متلازمة الأمعاء العصبية، والمعروفة أيضاً بمتلازمة القولون العصبي، مبنية على معدل للحركية المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، يتم تحضيره وفقاً للإجراء التالي:

10

1- يتم خلط معدل الحركية المعوية (100-200 ملليجرام) مع إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، وعامل ربط (2-10%)، عامل مخفف (20-50%)، مفتت (1-10%)، ملين (0.25-5%)، ومحسن سيولة (2.0-5%).

2- يتم تحضير محلول رابط.

3- يتم نخل معدل الحركية المعوية، وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، وعامل الربط، والعامل المخفف، والمفتت، والملين، ومحسن السيولة خلال منخل بشبكة مقاس 450 إلى 000.2 ميكرون من أجل تفتيت الكتل.

15

4- يتم خلط جميع العناصر المذكورة في المرحلة السابقة ومن ثم ترطيبها بمحلول الرابط.

5- يتم طحن المنتج الناتج عن الخطوة السابقة وتجفيفه، ومن ثم نخله.

6- إذا ما كان المركب النهائي صلباً، يتم ضغط الخليط لتشكيل قرص أو قرص مغلف؛ أو بطريقة أخرى (إذا ما تم تجميده)، يتم تحضير كبسولات.

7- يتم تعبئة الأقراص/ الكبسولات في مادة تغليف.

5 لتنفيذ عملية التصنيع المحددة، سيستخدم أحدهم المعدة التي يتم استخدامها عادةً في إنتاج صياغات دوائية بالسماوات المشار إليها. كل المواد المستخدمة هي من النوع الدوائي. يتم أدناه شرح كيف تم تحضير بعض الأمثلة العملية للصياغات:

#### أمثلة

مثال 1:

المكون	الكمية
ماليات تريمبوتين	200000 ملليجرام
إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز	GalU* 450000
سليولوز هيدروكسيل البروبيل	29000 ملليجرام
لاكتوز مائي	18000 ملليجرام
غليكولات نشا الصوديوم	19000 ملليجرام
لاكتوز - السليولوز 75 : 25	121000 ملليجرام
مسحوق تالك	12000 ملليجرام

2400 ملليجرام	ثاني أكسيد السيليكون الغرواني
7800 ملليجرام	سترات الماغنيسيوم

\*450 ملليجرام من إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز يعادل GalU GalU 450 يشير إلى النشاط الإنزيمي لإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز بدءاً من مادة خام ذات GalU 10000 للجرام

الإجراء للمثال 1 هو: إنتاج ماليات تريميوتين، بالاشتراك مع إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، بواسطة تحبيب رطب إضافة محبب داخلي للإنزيم،

5

1- حضر محلول رطب بتشتيت 50% سليولوز هيدروكسيل البروبيل في كمية كافية من الماء

2- مرر المواد التالية من خلال منخل بحجم شبكي 420 إلى 2000 ميكرون:

- بقية سليولوز هيدروكسيل البروبيل (50%)

- D-جالاكتوسيداز

- ماليات تريميوتين

10

- لاكتوز مائي

- غليكولات نشا الصوديوم

- سليولوز دقيق التبلور

3- أضف منتجات الخطوة السابقة إلى معدة الخلاط/ المحبب واخلط لمدة 5 إلى 30 دقيقة

عند 50 إلى 200 لفة/دقيقة

15

- 4- ابدأ التبليل بمحلول الربط الناتج من الخطوة 1
- 5- ضع المنتج المكتسب في الخطوة 4 من خلال المطحنة عبر منخل بحجم شبكة 3000 إلى 5000 ميكرون
- 6- جفف المنتج عند درجة حرارة بمقدار 30 إلى 60° مئوية حتى يصل إلى رطوبة راسب بمقدار 10-30% 5
- 7- اطحن المنتج المكتسب في الخطوة 6 باستخدام مطحنة ذات منخل 0033 إلى 0094 بوصة بسرعة 500 إلى 1500 لفة في الدقيقة
- 8- اخلط كمية لاكتوز-السليولوز 75:25 مساوية تقريباً لتلك التي لثاني أكسيد السيليكون الغرواني واخلط حتى يتم الحصول على توزيع متجانس
- 9- مرر خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-لاكتوز-السليولوز 75:25، وسترات المغنسيوم عبر منخل بحجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون 10
- 10- أضف المنتجات التالية إلى خلاط:
- الحبيبات المكتسبة في الخطوة 7
- لاكتوز-السليولوز 75:25 المكتسب في الخطوة 9
- 15 خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-لاكتوز-السليولوز 75:25 المكتسب في الخطوة 9
- مسحوق التالك المكتسب في الخطوة 9
- اخلط جميع ذلك لمدة 10 إلى 30 دقيقة عند 15 إلى 30 لفة

11- أضف ستيارات المغنيسيوم المكتسبة في الخطوة 9 إلى الخلاط واخلطها مع المنتج لمدة 5 إلى 10 دقائق عند 15 إلى 30 لفة/دقيقة

12- اضغط المنتج

مثال 2:

المكون	الكمية
ماليات تريمبيوتين	200000 ملليجرام
إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز	GalU* 450000
سليولوز هيدروكسيل البروبيل	29000 ملليجرام
لاكتوز غرواني	108000 ملليجرام
غليكولات نشا الصوديوم	19500 ملليجرام
سليولوز دقيق التبلور	100000 ملليجرام
لاكتوز - سليولوز 75 : 25	121300 ملليجرام
مسحوق تالك	12000 ملليجرام
ثاني أكسيد سيليكون غرواني	2400 ملليجرام
ستيارات مغنيسيوم	7800 ملليجرام

\*450 من إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز تعادل 450 GalU GalU يشير إلى النشاط الإنزيمي لإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، بدءاً من مادة خام ذات 1000 GalU لكل جرام الإجراء للمثال 2 هو: إنتاج ماليات تريميموتين، بالاشتراك مع إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، بمحجرب رطب إضافة لمحجرب إضافي للإنزيم،

5 1- حضر محلول رطب بتشتيت 50% سليولوز هيدروكسيل البروبيل في كمية كافية من الماء

2- مرر المواد التالية من خلال منخل بحجم شبكي 420 إلى 2000 ميكرون:

- بقية سليولوز هيدروكسيل البروبيل (50%)

- ماليات تريميموتين

- لاكتوز مائي

10 - غليكولات نشا الصوديوم

- سليولوز دقيق التبلور

3- أضف منتجات الخطوة السابقة إلى معدة الخلاط/ المحجرب واخلط لمدة 5 إلى 20 دقيقة

عند 50 إلى 200 لفة/دقيقة

4- ابدأ التبليل بمحلول الربط الناتج من الخطوة 1

15 5- ضع المنتج المكتسب في الخطوة 4 من خلال المطحنة ذات منخل بحجم شبكة 3000

إلى 5000 ميكرون

6- جفف المنتج عند درجة حرارة بمقدار 30 إلى 60° مئوية حتى يصل إلى رطوبة راسب بمقدار 10-30%

7- اطحن المنتج المكتسب في الخطوة 6 باستخدام مطحنة ذات منخل 0033 إلى 0094 بوصة بسرعة 500 إلى 1500 لفة في الدقيقة

8- اخلط كمية لاكتوز-السليولوز 75:25 مساوية تقريباً لتلك التي لثاني أكسيد السيليكون الغرواني واخلط حتى يتم الحصول على توزيع متجانس 5

9- مرر خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-لاكتوز-السليولوز 75:25، المكتسب في الخطوة 8، ومسحوق التالك، وبقية لاكتوز-السليولوز 75:25، وسترات المغنسيوم عبر منخل بحجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون

10- أضف المنتجات التالية إلى خلاط: 10

الحبيبات المكتسبة في الخطوة 7

لاكتوز-السليولوز 75:25 المكتسب في الخطوة 9

إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز

خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-لاكتوز-السليولوز 75:25 المكتسب في الخطوة 9

مسحوق التالك المكتسب في الخطوة 9 15

اخلط جميع ذلك لمدة 10 إلى 30 دقيقة عند 15 إلى 30 لفة



11- أضف ستيارات المغنيسيوم المكتسبة في الخطوة 9 إلى الخلاط واخلطها مع المنتج لمدة 5 إلى 10 دقائق عند 15 إلى 30 لفة/دقيقة

12- اضغط المنتج

مثال 3:

المكون	الكمية
ماليات تريميوتين	200000 ملليجرام
إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز	GalU* 450000
سليولوز دقيق التبلور	277000 ملليجرام
صوديوم كروس كارميلوز	108000 ملليجرام
مسحوق تالك	5400 ملليجرام
ثاني أكسيد سيليكون غرواني	1800 ملليجرام
ستيارات مغنيسيوم	7800 ملليجرام

\*90 جم يعادل GalU GalU 450 يشير إلى النشاط الإنزيمي لإنزيم ألفا - D -

5

جالاكتوسيداز، بدءاً من مادة خام ذات GalU 5000 لكل جرام

الإجراء للمثال 3 هو: إنتاج ماليات تريميوتين، بالاشتراك مع إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز،

بالضغط المباشر

1- اخلط كمية من سليولوز دقيق التبلور مساوية تقريباً لتلك التي لثاني أكسيد السيليكون الغرواني واخلط حتى يتم الحصول على توزيع متجانس

2- انخل خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-السليولوز دقيق التبلور المكتسبان في الخطوة 1 عبر منخل بحجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون

5 2- مرر المواد التالية من خلال منخل بحجم شبكي 420 إلى 2000 ميكرون:

- ماليات تريمبيوتين

- إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز

- سليولوز دقيق التبلور

- صوديوم كروس كارميلوز

10 - مسحوق تالك

- ستيارات مغنيسيوم

4- أضف إلى الخلاط بالترتيب التالي لضمان الخلط الجيد وبالتالي تجانس جيد للمنتج:

- 3/1 من السليولوز دقيق التبلور

- نصف إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز

15 - نصف ماليات التريمبيوتين

- نصف إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز

- نصف ماليات الترميبوتين

- 3/1 من السليولوز دقيق التبلور

- مسحوق التالك

- صوديوم الكروس كارميلوز

5 - خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-السليولوز دقيق التبلور

- بقية السليولوز دقيق التبلور

اخلط جميع ذلك لمدة 10 إلى 30 دقيقة عند 15 إلى 30 لفة

5- أضف ستيرات المغنيسيوم المكتسبة في الخطوة 3 إلى الخلاط واخلط مع المنتج لمدة 5

إلى 10 دقائق عند 15 إلى 30 لفة/دقيقة

10 6- اضغط المنتج

مثال 4:

المكون	الكمية
ماليات ترميبوتين	200000 ملليجرام
إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز	GalU* 450000
سليولوز دقيق التبلور وسليولوز كربوكسيل ميثيل الصوديوم	678 ملليجرام

سكرور	400000 ملليجرام
مسحوق تالك	5400 ملليجرام
ثاني أكسيد سيليكون غرواني	1800 ملليجرام
ستيارات مغنيسيوم	7800 ملليجرام

\*90 جم يعادل 450 GalU GalU يشير إلى النشاط الإنزيمي لإنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز، بدءاً من مادة خام ذات 10000 GalU لكل جرام

الإجراء للمثال 4 هو: إنتاج ماليات تريمبيوتين، بالاشتراك مع إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز، بخلط مسحوق مسحوق قابل لإعادة الصياغة

5 1- اخلط كمية من سليولوز دقيق التبلور مساوية تقريباً لتلك التي لثاني أكسيد السيليكون الغرواني واخلط حتى يتم الحصول على توزيع متجانس

2- انخل خليط ثاني أكسيد السيليكون الغرواني-السليولوز دقيق التبلور المكتسبان في الخطوة 1 عبر منخل بحجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون

2- مرر المواد التالية من خلال منخل بحجم شبكي 420 إلى 2000 ميكرون:

10 - ماليات تريمبيوتين

- إنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز

- سليولوز دقيق التبلور وسليولوز كربوكسيل ميثيل الصوديوم

- سكرور

- ستيارات مغنيسيوم

4- اخلط حتى يتم الحصول على توزيع متجانس

6- عبأ المنتج

تم سرد السواغات التي يمكنها إنجاز الوظائف المشار إليها على نحو ملائم أدناه:

الوظيفة	السواغ
عامل ربط	سليولوز هيدروكربوكسيل البروبيل، نشا ذرة، سليولوز بروبييل، سليولوز ميثيل
عامل تمييع	لاكتوز، سليولوز دقيق التبلور، فوسفات كالسيوم ثنائي القاعدة، مانيتول، سكروز
مفتت	صوديوم كروس كارميلوز، نشا ذرة، كروس البوفيدون
ملين	ستيارات المغنيسيوم، مسحوق تالك، حمض ستياريك
مزلق	ثاني أكسيد السيليكون الغرواني
عامل تعليق	سليولوز دقيق التبلور صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز

5 - يتم اختيار عامل الربط من تلك السواغات التي توفر التماسك للمواد في شكل

مسحوق، مكونة حبيبات

- يتم اختيار عامل التميع من تلك السواغات التي لها وظيفة زيادة الحجم الظاهر من المسحوق، وبذلك، تزيد من وزن القرص أو الكبسول
- يتم اختيار المفتت من تلك السواغات القادرة على تكسير (تفتيت) القرص والمحبيات عند اتصالهما مع سائل
- 5 - يتم اختيار الملين من تلك السواغات القادرة على تقليل الاحتكاك بين الحبيبات والقالب أثناء عملية ضغط أو تعبئة الكبسولات
- يتم اختيار المزلق من تلك السواغات القادرة على إنشاء تدفق للحبيبات من القادوس إلى غرفة القالب بتقليل الاحتكاك داخل الجزئ
- يتم اختيار عامل التعليق من السواغات التي تزيد من اللزوجة وإبطاء الترسيب

### عناصر الحماية

- |   |                  |
|---|------------------|
| 1- مركب دوائي معد للتناول عن طريق الفم في شكل قرص، قرص مغلف، كبسول، أو مسحوق قابل لإعادة الصياغة، مع التطبيق في الاضطرابات المعوية على أساس معدل الحركة المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، تتكون الصياغة أساساً من معدل حركية معوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز ألفا، عامل ربط، عامل تمييع، ملين، مفتت أو عامل تعليق. | 1<br>2<br>3<br>4 |
| 2- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية تريميبوتين، فينوفيرين، ميبيفيرين، داس سيكلو فيرين، بروميد بينا فيرين، ألوسترون، تيجاسيروود، لوبراميد، فلوروجلوسينول، تراي ميثيل فلوروجلوسينول، بيوتيل سكوبولامين، بارجيفيرين.   | 1<br>2<br>3      |
| 3- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية تريميبوتين وأملاحه المقبولة دوائياً.  | 1<br>2           |
| 4- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية فينوفيرين وأملاحه المقبولة دوائياً.   | 1<br>2           |
| 5- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية ميبيفيرين وأملاحه المقبولة دوائياً.   | 1<br>2           |
| 6- المركب الدوائي وفقاً لعنصر 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية داس سيكلو فيرين وأملاحه المقبولة دوائياً.   | 1<br>2           |
| 7- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية بروميد بينافيرين وأملاحه المقبولة دوائياً.  | 1<br>2           |
| 8- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية ألوسترون وأملاحه المقبولة دوائياً.  | 1<br>2           |

- 9- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
تيجاسيروود وأملاحه المقبولة دوائياً. 2
- 10- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
لوبيراميد وأملاحه المقبولة دوائياً. 2
- 11- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
فلوروجلويسينول. 2
- 12- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيها يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
تراي ميثيل فلوروجلويسينول وأملاحه المقبولة دوائياً. 2
- 13- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيها يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
بيوتيل سكوبولامين وأملاحه المقبولة دوائياً. 2
- 14- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن يكون معدل الحركة المعوية  
1  
بارجيفرين وأملاحه المقبولة دوائياً. 2
- 15- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يكون النشاط الإنزيمي ل ألفا D-  
1  
جالاكتوسيداز هو GalU 450. 2
- 16- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يتم اختيار عامل الربط من المجموعة  
1  
التي تتكون من سليولوز هيدروكسيل برويل، نشا الذرة، سليولوز برويل، وسليولوز ميثيل. 2
- 17- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يتم اختيار عامل الربط من المجموعة  
1  
التي تتكون من لاكتوز، سليولوز دقيق التبلور، فوسفات كالسيوم ثنائي القاعدة، مانيتول. 2
- 18- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث فيه يمكن أن تكون المفتتات، صوديوم  
1  
كروس كارميلوز، نشا ذرة، كروس بوفيدون. 2
- 19- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يتم اختيار الملين من المجموعة التي  
1



- تتكون من ستيارات المغنيسيوم، مسحوق التالك، حمض ستياريك. 2
- 20- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يكون المزلق ثاني أكسيد سيليكون 1
- غرواني. 2
- 21- المركب الدوائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث فيه يكون عامل التعليق سليولوز دقيق 1
- التبلور وكربوكسي ميثيل سليولوز الصوديوم. 2
- 22- عملية لتحضير مركب دوائي معد للتناول بالفم في شكل مسحوق قابل لإعادة 1
- الصياغة حيث فيها يتم نخل معدل الحركة المعوية، وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز (كذا: 2
- إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز]، عامل تمييع، ملين، مزلق، وعامل تعليق 3
- 23- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 22 حيث فيها يتم تنفيذ النخل 1
- بمنخل ذي حجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون. 2
- 24- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 22 حيث فيها يتم خلط المكونات 1
- حتى يتم الحصول على توزيع متجانس. 2
- 25- عملية لتحضير مركب دوائي معد للتناول بالفم في شكل قرص، قرص مغلف، 1
- مسحوق قابل لإعادة الصياغة أو كبسول حيث فيه يتم خلط معدل الحركة المعوية، إنزيم ألفا 2
- D-جالاكتوسيداز، عامل الربط، عامل التمييع، المفتت، الملين، والمزلق ومن ثم نخلهم. 3
- 26- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 25 حيث فيها يتم تنفيذ النخل 1
- بمنخل ذي حجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون. 2
- 27- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 25 حيث فيها يتم خلط المكونات 1
- حتى يتم الحصول على توزيع متجانس. 2
- 28- عملية لتحضير مركب دوائي معد للناول بالفم في شكل قرص، قرص مغلف أو كبسول 1
- حيث فيها يتم خلط معدل الحركة المعوية، إنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز، عامل ربط، عامل 2

- 3 تبيع، مفتت، ملين، ومزلق ومن ثم نخلهم؛ يتم تبليل معدل الحركة المعوية و إنزيم ألفا - D -
- 4 جالاكتوسيداز بمحلول عامل الربط تم تحضيره من قبل؛ ومن ثم يتم طحن الخليط، وتجفيفه،
- 5 ونخله.
- 1 29- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لبند 28، حيث فيها يمكن أن يكون معدل الحركة
- 2 المعوية تريميبوتين وأملاحه المقبولة دوائياً.
- 1 30- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 28، حيث فيها يتم تنفيذ الترطيب
- 2 بمحلول ربط.
- 1 31 عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 30، حيث فيها يتم تحضير محلول
- 2 الربط من عامل ربط وماء.
- 1 32- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 28، حيث فيها يتم خلط مكونات
- 2 الصياغة حتى يتم الحصول على توزيع متجانس.
- 1 33- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 28، حيث فيها يتم ترطيب معدل
- 2 الحركة المعوية وإنزيم ألفا - D - جالاكتوسيداز بمحلول الربط.
- 1 34- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 28، حيث فيها يتم تجفيف المكونات
- 2 متى تم ترطيبها سابقاً.
- 1 35- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 34، حيث فيها يتم تجفيف المكونات
- 2 عند درجة حرارة 30 إلى 60° مئوية.
- 1 36- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 35، حيث فيها يحتفظ المركب
- 2 النهائي برطوبة متبقية نهائية لا تزيد عن 5%.
- 1 37- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 36، حيث فيها يتم طحن المنتج متى
- 2 تم تجفيفه سابقاً.

- 38- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 37، حيث فيها يتم طحن المنتج 1  
بمنخل ذي حجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون. 2
- 39- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 38، حيث فيها يتم نخل المنتج. 1
- 40- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 39، حيث فيها يتم تنفيذ النخل 1  
بمنخل ذي حجم شبكة 420 إلى 2000 ميكرون. 2
- 41- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 40، حيث فيها يتم خلط الملين مع 1  
معدل الحركة المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز. 2
- 42- عملية لتحضير مركب دوائي وفقاً لعنصر الحماية 41، حيث فيها يتم خلط الملين مع 1  
معدل الحركة المعوية وإنزيم ألفا - D-جالاكتوسيداز حتى يتم الحصول على خليط متجانس. 2
- 43- استخدام مركب أو مركب دوائي وفقاً لعناصر الحماية السابقة، معد للتناول بالفم في 1  
منع أو معالجة الاضطرابات المعوية. 2
- 44- استخدام مركب أو مركب دوائي وفقاً لعناصر الحماية السابقة، معد للتناول بالفم في 1  
منع أو معالجة متلازمة الأمعاء العصبية (التهيجية). 2
- 45- استخدام مركب أو مركب دوائي وفقاً لعناصر الحماية السابقة، معد للتناول بالفم في 1  
منع أو معالجة الاضطرابات المعوية لتحقيق نشاط مضاد للتشنج ومضاد للقيء. 2
- 46- استخدام مركب دوائي معد للتناول بالفم مع تطبيقه في الاضطرابات المعوية أساسه 1  
معدل حركية معوية، عامل ربط، عامل تمييع، ملين، مزلق ومفتت أو عامل تعليق. 2