ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35043 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/48

(43) Date de publication :
03.04.2014

(21) N° Dépôt :
36334

(22) Date de Dépôt :
10.10.2013

(30) Données de Priorité :
22.03.2011 IT MI2011A000445

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2012/054960 21.03.2012

(71) Demandeur(s) :
LO.LI. PHARMA S.R.L., Via dei Luxardo 33 I-00156 Roma (IT)

(72) Inventeur(s) :
UNFER, Vittorio

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **FORMULATION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT DE L'INOSITOL**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant des solutions, suspensions ou dispersions d'inositol ou d'un isomère de celui-ci dans un véhicule comprenant de la gélatine, du glycérol, ou leurs mélanges.

MA 35043B1

(صيغة صيدلانية تشتمل على أنوسيتول)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بصيغة صيدلانية تشتمل على محاليل ومعلقات ومشتتات من أنوسيتول أو أيزومر منه في مادة ناقلة تشتمل على جيلاتين، جليسيرول أو خلائط منها.

35043

(صيغة صيدلانية تشتمل على أنوسيتول)

01 AVR 2014

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية مشتملة على إنوسيتول أو أيزومر منها.

الخلفية التقنية:

يكون إنوسيتول، مركب كيميائي من الصيغة $C_6H_{12}O_6$، عبارة عن هيدروكربون ببنية مختلفة عن تلك لسكريات تقليدية. إنه يوجد على هيئة تسعة أيزومرات ممكنة، تكون منها الصورة الأكثر أهمية، الموجودة بصورة واسعة في الطبيعة، عبارة عن سيس- 1، 2، 3، 5- ترانس- 4، 6- سيكلو هكسان هكسول، أو ميو- إنوسيتول.

بعيداً عن ميو- إنوسيتول، يكون للأيزومرات الأخرى التي توجد، حتى بكميات ضئيلة فقط، عبارة سيللو- وميوكو- وD- شيرو- وL- شيرو- ونيو- وأليو- وإبي- وسيس- إنوسيتول . إنوسيتول صيغة جزيئية مطابقة إلى تلك لجلوكوز، بالرغم أنها تختلف في البنية الجزيئية. ويتم تخليقها بواسطة الكائن مباشرة من جلوكوز- 6- فوسفات، ولهذا السبب فإنه يتم كثيراً تحدث على هيئة فيتامين زائف، مما يكوّن جزء من المجموعة B ويسمى فيتامين B8.

يلعب إنوسيتول دوراً أساسياً في المرسالات الثانوية داخل الخلايا، في صورة فوسفات إنوسيتول، أو على هيئة فوسفاتيديل- إنوسيتول (PI) أو فوسفاتيديل- إنوسيتول فوسفات (PIP).

يساهم ميو- إنوسيتول، بصفة خاصة، في عمليات هامة، مثل تشكيل وتولد الخلايا، وتخليق دهن، والتشكيل لأغشية الخلايا، ونمو الخلايا (Berridge، M.J. "تكاثر دهون وخلايا"، Biochim Biophys Acta 1987; 907: 33-45؛ و Downes CP. "الوظيفة الخلوية لميو- إنوسيتول" Biochem Soc Trans 1989; 77:259-68). لقد وضحت دراسات علمية أنه يتم التضمن المشترك لميو- إنوسيتول على هيئة مادة أولية في تخليق مركبات فوسفو- إنوسيتول وتشكل النظام تحويل طاقة الإشارات من فوسفاتيديل- إنوسيتول (PtdIns)، والذي يكون معروفاً أن يتم تضمنه المشترك في تنظيم

الوظائف الخلوية المختلفة، بما في ذلك التمشج والإخصاب وتكاثر وتكوُّن الخلايا والإفراز والانقباض والنشاط العصبي (Berridge, M.J., Irvine R.F. "فوسفات إنوسيتول وتكوين إشارات خلايا"، Nature 1989; 306: 197-205؛ و Divecha N., Irvine R.F. "تكوين إشارات فوسفات دهني"، Cell 1995; 80:269-78؛ و Herbert M., Gillespie, J.I., Murdoch, A.P. "آليات تكوين إشارات كالسيوم أثناء نضج خلايا البيضة البشرية" Mol Hum Reprod 1997; 3: 965-73؛ و Berridge, M.J., Downes, CP., Hanley, M.R. "تأثيرات تطويرية عصبية لليثيوم: توحيد الفرضية"، Cell 1989; 59:411-9).

منذ عمل Nestler وآخرين في 2000 (Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Iuomo, M.J. "دور وسائط إنوسيتول فوسفو جليكان لتأثير إنسولين في متلازمة مبيض متعدد التكيس"، J Pediatr Endocrinol Metab. 2000; 13 Suppl 5:1295-8)، لقد تم تراكم دليل علمي أكثر وأكثر والتي تدعم الدور الفسيولوجي والعلاجي لإنوسيتول، في اضطرابات متصلة بتكيس مبيضي. تكون متلازمة مبيض متعدد التكيس أو تكيس مبيضي، (PCOS)، عبارة عن اضطراب معقد وغير متجانس والذي يؤثر على 6- 10% من السيدات بسن توالدي (Diamanti-Kandarakis E., Argyrakopoulou G., Economou F., Kandaraki E., Koutsilieris M. "عيوب في مسارات إشارات إنسولين في توليد ستروويد مبيضي وأنسجة أخرى في متلازمة مبيض متعدد التكيس (PCOS)"، J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 109: 242-6)، ويكون السبب الرئيسي للعقم (Dunaif A."مقاومة إنسولين ومتلازمة مبيض متعدد التكيس: آلية وتضمينات لتوليد مرض"، Endocr Rev 1997; 18: 774-800). يتم تميزها بصورة رئيسية بواسطة انقطاع الإباضة المزمن، وفرط تولد أندروجين ونسبة FSH/LH متغيرة (أكبر من 3/2: 1) وبواسطة بنية متميزة للمبيض متعدد التكيس، قابل للتحقيق بواسطة تحليل مخطط صدى. لقد تم الآن بصورة واسعة توضيح أنه يتم بصورة جوهرية اتصال مقاومة إنسولين بمتلازمة مبيض متعدد التكيس. في الواقع، تكون مقاومة إنسولين موجودة في 50- 70% من السيدات بـ PCOS، بصورة مستقلة سواء كانت بدينة أو وزن طبيعي. يتم اعتبار هذا الاضطراب العمل الرئيسي في مولدات المرض للمتلازمة (Dunaif A. " مقاومة إنسولين ومتلازمة مبيض متعدد التكيس: آلية وتضمينات لتوليد مرض"، Endocr Rev 1997; 18: 774-800؛ و C.L., Kunselman A.R., Dunaif ALegro

R.S., Gnatuk "تغيرات في تحمل جلوكوز مع الزمن في سيدات بمتلازمة مبيض متعدد التكيس: دراسة مقننة"، J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3236-42). تكون سيدات متأثرة بـ PCOS بدينة في الغالب، ويساهم هذا في تكوين مقاومة إنسولين. يكون من المعروف جيداً أنه تتكون مقاومة إنسولين كثيراً بصورة لحظية في اتجاه بدء فرط إنسولين الدم التعويضي، والذي يؤدي إلى فرط توليد أندروجين نمطي للمتلازمة (Poretsky L, Cataldo N., Rosenwaks Z., Guidice L. "نظام تنظيمي مبيضي متعلق بالإنسولين في الصحة والمرض" Endocr Rev 1999; 20: 532-82). تؤدي الزيادة لهرمونات إندروجين إلى عدم انتظام الطمث، وتكوين أكياس مبيضية، والشعرانية، واضطرابات أخرى متعلقة بتلك المشار إليها. في هذه السيدات بـ PCOS، يمكن أن تزيد مقاومة الإنسولين علاوة على ذلك خطر تكوين عدم تحمل جلوكوز والداء السكري نوع 2 وزيادة ضغط الدم وقصور الدهن في الدم ومشاكل قلبية وعائية (Legro R.S., Gnatuk C.L., Kunselman A.R., Dunaif A. "تغيرات في تحمل الجلوكوز مع الزمن في سيدات بمتلازمة مبيض متعدد التكيس: دراسة مقننة"، J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3236-42)؛ و Maitra A., Pingle R.R., Menon P.S., Naik V., Gokral J.S., Meherji P.K. "قصور في دهن الدم بتعلق خاص بشكل نقص بروتين دهني في ارتباط مع متلازمة مبيض متعدد التكيس: دراسة بين سيدات هنديات" (Int. J. Fertil Womens Med. 2001; 46: 271 -7).

يكون فرط إنسولين الدم وفرط الأندروجين لذلك عاملية مميزين رئيسيين متلازمة مبيض متعدد التكيس، حتى إذا كانت علاقة إحداثها وتأثيرها مازالت موضوع مناقشة (Dunaif A. "تغيرات في تحمل جلوكوز مع الزمن في سيدات بمتلازمة مبيض متعدد التكيس: دراسة مقننة" J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3236-42؛ و Bremer A.A., Miller W.L. "افتراض تكوين الفوسفوريل سيرين لمتلازمة مبيض متعدد التكيس: آلية توحيد لفرط أندروجين الدم ومقاومة إنسولين" Fertil Steril 2008; 89: 1039-48). على أي حال، يقترح دليل علمي أكثر أنه يكون فرط إنسولين الدم هو العامل الأولي المساهم في فرط الأندروجين المبيضي. يؤدي خفض مستويات الإنسولين المحقق دوائياً إلى تحسين فرط إنسولين الدم وفرط الأندروجين، واستعادة الوظيفة المبيضية الطبيعية في سيدات بـ PCOS (Dunaif A. "تغيرات في تحمل جلوكوز مع الزمن في سيدات بمتلازمة مبيض متعدد

التكيس: دراسة مقننة" J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3236-42؛ و Bremer A.A., Miller W.L. "افتراض تكوين الفوسفوريل سيرين لمتلازمة مبيض متعدد التكيس: آلية توحيد لفرط أندروجين الدم ومقاومة إنسولين" Fertil Steril 2008; 89: 1039-48).

تعرض السيدات المصابون بـ PCOS واللاتي تكون بدينة، وتلك بوزن عادي، مقاومة إنسولين بصورة مستقلة عن الكتلة الدهنية (Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A. "مقاومة إنسولين محيطي صعبة، مستقلة عن البدانة، في متلازمة مبيض متعدد التكيس" Diabetes 1989; 38: 1165-1174)، ويقترح الدليل العلمي أنه قد يساهم قصور هذا الفوسفو جليكان إنوسيتول الخاص، المحتوي على D- شيرو- إنوسيتول، مع مقاومة إنسولين أو داء سكري نوع 2 (Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., et al. "إفراز شيرو- إنوسيتول بولي منخفض في داء سكري غير معتمد على إنسولين" N.Engl. J. Med. 1990; 323: 373-378). في الواقع، يزيد إعطاء مواد بنشاط تحسيس إنسولين، مثل D- شيرو- إنوسيتول (Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G., Nestler J.E. "تأثيرات D- شيرو- إنوسيتول في سيدات بميل متلازمة مبيض متعدد التكيس" Endocr Pract 2002; 8: 417-423؛ و Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. "تأثيرات تبويض وأيضية لـ D- شيرو- إنوسيتول في متلازمة مبيض متعدد التكيس" N.Engl. J. Med. 1999; 340:1314-1320) إلى سيدات PCOS والذين يكونون بدناء أو اللاتي بوزن عادي تكرار التبويض ويخفض مستويات دوران أندروجينات. في دعم لهذه الفرضية، فلقد تم توضيح بعض الدراسات أنه حسن الإعطاء عن طريق الفم لـ D- شيرو- إنوسيتول تحمل جلوكوز بواسطة خفض مستويات إنسولين في سيدات بـ PCOS، سواء بوزن عادي (Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G., Nestler J.E. "تأثيرات D- شيرو- إنوسيتول في سيدات بميل متلازمة مبيض متعدد التكيس" Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G Endocr Pract 2002; 8: 417-423)، أو بدينة ("تأثيرات تبويض وأيضية لـ D- شيرو- إنوسيتول في متلازمة مبيض متعدد التكيس" N.Engl. J. Med. 1999; 340:1314-1320). في مثل هؤلاء المرضى، فإنه خفض أيضاً المستويات من أندروجينات، وحسن الوظيفة المبيضية، وأدى إلى خفض في

مستويات تستوستيرون في الدم وإلى تحسين في معاملات أيضية، مثل ضغط دم شرياني ومستويات تراي جليسيريد في سيدات بـ PCOS (Genazzani A.D., Lanzoni C, Ricchieri F., Jasonni V.M.) "يؤثر إعطاء ميو إنوسيتول بصورة إيجابية على فرط إنسولين الدم ومعاملات هرمونية في مرضى بوزن زائد بمتلازمة مبيض متعدد التكيس" (Gynecol Endocrinol 2008; 24(3): 139-44).

يتم بصورة شائعة استخدام إنوسيتول في الممارسة الإكلينيكية لعلاج متلازمة تعدد التكيس المبيضي. تكون منتجات مختلفة محتوية على إنوسيتول متاحة تجارياً، تكون الصيغ الصيدلانية منها عبارة حبيبات أو أقراص.

أثناء عمل البحث المنفذ على إنوسيتول، تم اكتشاف أنه يكون الضوء، الرطوبة، درجة الحرارة، التلامس مع أكسجين، الرقم الهيدروجيني، عملية الإنتاج، وجود السواغات، الخ عوامل محللة والتي يمكن أن تؤثر على عيار الإنوسيتول ووجود الخمائر والفطريات.

الكشف عن الاختراع:

يكون هدف الاختراع الحالي هو توفير صيغة سهلة الاستخدام من إنوسيتول للاستخدام عن طريق الفم، حيث يكون عيار الإنوسيتول ثابت لفترات ممتدة. يكون هدف الاختراع الحالي أيضاً هو توفير صيغة من إنوسيتول للاستخدام عن طريق الفم والذي يمكّن أن يتم تحقيق تركيز إنوسيتول لبلازما والذي يكون أعلى من ذلك المتحصل عليه مع الصور المتاحة حالياً. يكون هدف آخر للاختراع الحالي هو توفير طريقة تصنيع صيغة من إنوسيتول للاستخدام عن طريق الفم والتي تكون كلاً من عيار إنو سيتول ثابت وسهلة للاستخدام.

يكون أحد أهداف الاختراع الحالي هو توفير تركيبة لعلاج متلازمة مبيض متعدد التكيس.

وصف الأشكال والرسومات:

شكل 1: عبارة عن رسم بياني يبين الزيادة في تركيز الإنوسيتول في البلازما عندما يتم إعطاء إنوسيتول في صورة مسحوق أو جل طري على الترتيب.

الوصف التفصيلي للاختراع:

لقد تم تحقيق هذين الهدفين، وسوف يتم فيما يلي شرح أخرى عن طريق تركيبة صيدلانية مشتملة على محلول أو معلق أو مشتت من إنوسيتول، أو أيزومر منه، في ناقل مشتمل على جيلاتين أو جليسيرول أو خلائط منها.

لقد تم أيضاً تحقيق أهداف الاختراع الحالي عن طريق التركيبة المذكورة للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من متلازمة المبيض عديد الكيس ومقاومة الإنسولين وفرط إنسولين الدم ونقص سكر الدم وفرط الأندروجين والمتلازمة الأيضية وقصور الدهن في الدم والداء السكري نوع 2 والأمراض القلبية الوعائية/المخية الوعائية؛ ويتم استخدامها أيضاً في علاجات تكوين أولي مساعد طبياً (MAP) من أجل تحسين جودة خلية بيضة، وتحسين بروتوكولات فرط تحفيز مبيضي؛ وبصفة خاصة لمنع متلازمة فرط تحفيز مبيضي. لقد تمت ملاحظة تأثيرات مفيدة إضافياً على الأعراض الكلاسيكية لانقطاع الحيض، مثل: إمكانية التهيج وارتفاع ضغط الدم ومسامية العظام وقصور دهن الدم واكتساب الوزن والتشيخ للجلد.

لقد تم أيضاً تحقيق أهداف الاختراع الحالي عن طريق عملية لتصنيع التركيبة المذكورة مشتملة على إذابة أو تعليق أو تشتيت إنوسيتول، أو لواحد على الأقل من أيزومراته، ولسواغ و/أو مصنِّع واحد على الأقل في ناقل مشتمل على جليسيرول أو جيلاتين أو خلائط منها. داخل مجال الاختراع الحالي، يعني طور شبه سائل الأنواع المختلفة من معلق يكون من الممكن معه صياغة إنوسيتول وأي مكونات موجودة في التركيبة.

داخل مجال الاختراع الحالي، يتم استخدام "جل طري" ليعني صورة جرعة مكونة من غلاف مكون أساساً من جيلاتين والذي يطوق ملء سائل، حيث يشتمل الغلاف على توليفة من جيلاتين وماء ومعتم وممرن مثل جليسيرين و/أو سوربيتول. يشتمل ملء السائل للجل الطري على محتوى منتظم مكون من جليسيرول وإنوسيتول، ويتم تطويقه بواسطة غلاف كما هو معين من قبل، مما يكوِّن ما تتم معرفته باسم "لؤلؤة جل طري".

في إحدى السمات، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية مشتملة على محلول أو معلق أو مشتت من إنوسيتول، أو أيزومر منه، في ناقل مشتمل على جيلاتين أو جليسيرول أو خلائط منها.

بصورة مدهشة، تم اكتشاف أنه تكون الصور الصيدلانية للإعطاء عن طريق الفم، المتحصل عليها طبقاً للاختراع الحالي، أقل حساسية بصورة واضحة إلى مؤثرات التحلل المختلفة المشروحة من قبل للصور الصيدلانية المعروفة، كما يمكن أن تتم ملاحظته من البيانات المقدمة في الجدول.

جدول: بيانات ثبات معايرة إنوسيتول.

الثبات	صورة صيدلانية مسحوق	صورة صيدلانية جل طري
زمن صفر	120	120
6 أشهر	115	119
12 شهر	111	119

بصفة خاصة، يشتمل الاختراع الحالي على تركيبة صيدلانية مكونة أساساً من إنوسيتول في كبسولات، على سبيل المثال، في كبسولات طرية من جل طري، بمحتويات منتظمة والتي، تكون أيضاً خالية من ملوثات دقيقة والتي يمكن أن تحدد تحلل ذاتي التحفيز إضافي، مميزات إضافية، على سبيل المثال، إمكانية الإتاحة المرتفعة وأكثر فورية للمبدأ الفعال داخل البيئة المعدية المعوية.

تم الاكتشاف في دراسات دليلية أنه تكون معاملات الحركية الدوائية فائقة بصورة مدهشة لتلك المتحصل عليها بصيغ معروفة. بصفة خاصة، يحدث ثلث جرعات إنوسيتول، والتي تم إعطاؤها على هيئة كبسولات جيلاتين طري، زيادة في تركيز بلازما بالمقارنة مع تلك المحدثة بواسطة المسحوق، كما يمكن أن تتم رؤيته في شكل 1.

قد يتم تكوين الصورة الصيدلانية لجل طري القابلة للانتفاخ لمحتوى منتظم أو في كبسولات، بصورة مفضلة في كبسولات طرية (بمعنى، التي يمكن أن تتم تغطيتها بغلاف معوي قابل للتحلل، على أساس الرقم الهيدروجيني، داخل المنطقة المرغوبة للقناة المعدية المعوية)، من غلاف والذي

يحتوي على إنوسيتول وسواغات، ومن الممكن في صورة صلبة أو ناقل سائل أو شبه سائل، مع سوغات تكميلية حسب الضرورة.

تكون التركيبة طبقاً للاختراع الحالي بصورة مفضلة عبارة عن صورة جرعة مكونة من غلاف مكون أساساً من جيلاتين وملء الغلاف المذكور، مشتمل على محلول أو معلق أو مشتت واحد مذكور من إنوسيتول، أو أيزومر منه، في ناقل مشتمل على جيلاتين أو جليسيرول أو إيثانول أو خلائط منها.

في التركيبة المذكورة، تكون صورة الجرعة بصورة مفضلة عبارة عن كبسولة طرية أو لؤلؤة جل طري.

في التركيبة طبقاً للاختراع الحالي، يتم بصورة مفضلة دهان الغلاف المذكور بدهان خارجي والذي يتيح تحرير الإنوسيتول في الأمعاء الدقيقة. يمكن أن يتم إنتاج دهان مثل هذا على أساس الفن السابق بطريقة مثل هذه للكسر إلى حد كبير داخل منطقة الأمعاء الدقيقة، الموضع الرئيسي لامتصاص إنوسيتول.

في التركيبة طبقاً للاختراع الحالي، يتم بصورة مفضلة دهان الغلاف المذكور بدهان خارجي والذي يسهل الابتلاع.

في نموذج مفضل، تكون التركيبة طبقاً للاختراع الحالي في صورة لؤلؤة جل طري لمحتوى منتظم، مشتمل على جليسيرول وإنوسيتول.

علاوة على ذلك، يمكن أن يتم التحكم في صلابة التركيبة طبقاً للاختراع الحالي في صورة كبسولات طرية قابلة للانتفاخ أو جل طري لمحتوى منتظم على أساس نوع الكبسولة أو المحتوى المنتظم للجل الطري القابل للانتفاخ، حيث يجب أن يتم الحصول على نوع الكبسولة أو الحاوية المنتظمة عن طريق ممرنات معروفة مقبولة دوائياً للكبسولات، على سبيل المثال، كحولات بولي هيدروكي، ومن المفضل جليسيرول، 1، 2- بروبيلين جليكول، محاليل سوربيتول، الخ.

في الحالة حيث تتكون التركيبة طبقاً للاختراع من جل طري من حاوية منتظمة، مشتملة على كلا من إنوسيتول والسواغات و/أو الممرنات الممكنة، تتيح بنية مثل هذه تحرير سريع للمحتويات، من

الغلاف أو من الحاوية على الترتيب، ولذلك بتحرير سريع للأساس الفعال، والذي قد تم من قبل إذابته و/أو تشتيته.

تكون المواد المستخدمة للحصول على كبسولات طرية قابلة للانتفاخ أو جل طري لمحتوى منتظم طبقاً للاختراع الحالي عبارة عن مواد جيلاتين عادية من نوع مسمى A (كبسولة مرنة وطرية مكونة من غلاف مادة جلاتين محتوي على طور سائل أو شبه سائل مشتمل، داخلة، على الرئيسي المذاب في جيلاتين، و/أو جليسيرول)، ونوع B (لؤلؤة جل طري قابلة للانتفاخ لحاوية منتظمة مكونة من جليسيرول والرئيسي) المستخدم داخل المجال الصيدلاني، أو ميثيل سيليولوز، أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليولوز، أو ألجينات كالسيوم، أو مواد مناسبة أخرى للفن السابق الصيدلاني والتي يمكن أن يتم أيضاً استخدامها لنفس الأغراض.

تشتمل التركيبة المذكورة في صورة لؤلؤات جل طري قابلة للانتفاخ بصورة مفضلة أيضاً على جلاتين نوع A أو نوع B.

تشتمل تركيبة الاختراع بصورة مفضلة أيضاً على قاعدة فعالة واحدة على الأقل مختلفة عن إنوسيتول، على سبيل المثال، حمض فوليك، ومركبات بولي فينول كوكا، جينيستين، وL- كارنيتين، وL- أرجينين، وفيتامين E، وسيلينيوم، وN- أسيتيل سيستين، وميلاتونين.

إضافياً، تكون مكونات عامة اختيارية للكبسولات الطرية أو جل طري قابل للانتفاخ لمحتوى منتظم، طبقاً للاختراع الحالي، عبارة عن ماء ومواد حافظة (مثل مضادات بكتيرية، مضادات فطرية، الخ)، طبقاً للمطالب. تشتمل السواغات الاختيارية والتي قد يتم استخدامها في تحضير الحاويات المنتظمة لمواد الجل الطري القابلة للانتفاخ على المكونات المقبولة دوائياً، على سبيل المثال، إضافات صلبة كمغلظات، والتي قد تصبح مذابة أو مشتتة في ناقل سائل قبل أو أثناء تكوين الجل للحاوية، و/أو مواد حافظة.

يتم اختيار الناقلات المفضلة من جليسيرول أو إيثانول أو بولي إيثيلين جليكول أو خلائط منها، وجليسيرول وخلائط من جليسيرول/إيثانول. كأمثلة غير محدودة لجيلاتين، يكون نوع A أو B مفضلاً، بينما قد تتم إضافة ممرنات لتعديل المرونة للجل الطري في حالات حيث لا تكون

الناقلات و/أو السواغات المشار إليها من قبل كافية لتحقيق النتيجة المرغوبة. بصفة خاصة، حتى في حالة مواد الجل الطري القابلة للانتفاخ للحاوية المنتظمة، يتم بصفة خاصة تفضيل المواد التي توفر وظائف متعددة، على سبيل المثال جليسيرول (كناقل و/أو ممرن). تشتمل التركيبة طبقاً للاختراع الحالي بصورة مفضلة أيضاً على ممرن.

وأكثر تفضيلاً، في التركيبة المذكورة يتم اختيار الممرن من جليسيرول و1، 2- بولي بروبيلين جليكول ومحلول سوربيتان وخلائط منها.

في التركيبة طبقاً للاختراع، يشتمل الناقل المذكور بصورة مفضلة إضافياً على إيثانول وجليسيرول.

يكون إنوسيتول موجود بصورة مفضلة في التركيبة طبقاً للاختراع بكمية بين 100 مجم و2 جرام. تم بصورة مدهشة اكتشاف أنه يمكن أن تحتوي تركيبات الاختراع الحالي على كميات مرتفعة نسبياً من إنوسيتول، أو أيزومرات منها، بدون مشاكل ثبات، مما يمكّن بذلك إعطاء الجرعات العالية إلى المريض بجرعة واحدة فقط؛ يسهل إعطاء في هذه الصورة الصيدلانية علاوة على ذلك امتصاص الإنوسيتول.

في أحد النماذج المفضلة، في التركيبة طبقاً للاختراع، يكون الأيزومر من إنوسيتول عبارة عن ميو- إنوسيتول، وسيللو- إنوسيتول، وميوكو- إنوسيتول، وD- شيرو- إنوسيتول، ونيو- إنوسيتول، وL- شيرو- إنوسيتول، وأللو- إنوسيتول، وإيبي- إنوسيتول، وسيس- إنوسيتول أو خلائط منها.

في إحدى السمات، يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع التركيبة الصيدلانية المذكورة المشتملة على ذوبان أو تعليق أو تشتيت الإنوسيتول، أو أيزومر واحد على الأقل، وسواغ و/أو ممرن واحد على الأقل، في ناقل مشتمل على جليسيرول أو جيلاتين أو خلائط منها.

تشتق ميزة إضافية لتركيبة الاختراع في صورة جل طري قابل للانتفاخ لحاوية منتظمة من الحقيقة أنه يمكن أن يتم تقسيم اللؤلؤة، في حالة على الأقل حيث لا يتم تزويدها بدهانات معروية أو مماثلة، على نصيحة الطبيب بالنيابة عن المريض نفسه، لإتاحة تنقية الجرعة اليومية فيما بعد وحدات الجرعة القياسية الموصلة بواسطة المنتج الصيدلاني. على أي حال، في كل الحالات حيث

يتم استخدام محاليل من القواعد الفعالة للحصول على محتوى جل، يتم جعل الإنتاج لجرعات متجانسة تماماً سهل بصفة خاصة.

في سمة أخرى، يتم استخدام التركيبة طبقاً للاختراع في علاج و/أو الوقاية من مسببات مرض من متلازمة المبيض عديد الكيس ومقاومة الإنسولين وفرط إنسولين الدم ونقص سكر الدم وفرط الأندروجين والمتلازمة الأيضية وقصور الدهن في الدم والداء السكري نوع 2 والأمراض القلبية الوعائية/المخية الوعائية؛ ويتم استخدامها أيضاً في علاجات تكوين أولي مساعد طبياً (MAP) من أجل تحسين جودة خلية بيضة، وتحسين بروتوكولات فرط تحفيز مبيضي؛ وبصفة خاصة لمنع متلازمة فرط تحفيز مبيضي.

لقد تمت ملاحظة تأثيرات مفيدة إضافياً على الأعراض الكلاسيكية لانقطاع الحيض، مثل: إمكانية التهيج وارتفاع ضغط الدم ومسامية العظام وقصور دهن الدم واكتساب الوزن والتشيخ للجلد.

عناصر الحماية

1- تركيبة صيدلانية مستملة على محلول أو معلق أو مشتت من إنوسيتول، أو أيزومر منه، في ناقل مشتمل على ناقل جيلاتين أو جليسيرول أو خلائط منها.

2- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (1)، حيث تكون صورة جرعة مكونة من غلاف مكون أساساً من جيلاتين وملء الغلاف المذكور المشتمل على محلول واحد مذكور أو معلق أو مشتت من إنوسيتول، أو أيزومر منه، في ناقل مشتمل على ناقل جيلاتين أو جليسيرول أو خلائط منها.

3- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (2)، حيث تكون صورة جرعة عبارة عن كبسولة طرية أو لؤلؤة جل طري.

4- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (2)، حيث يتم دهان الغلاف المذكور بغلاف خارجي والذي يتيح تحرير إنوسيتول في الأمعاء الدقيقة.

5- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (2) إلى (4)، حيث يتم دهان الغلاف المذكور بدهان خارجي والذي يسهل البلع.

6- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (2) إلى (5)، حيث تكون صورة الجرعة المذكورة عبارة عن لؤلؤة جل طري لحاوية منتظمة مشتملة على جليسيرول وإنوسيتول.

7- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل علاوة على ذلك على قاعدة فعالة واحدة على الأقل مختلفة عن إنوسيتول.

8- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون الأيزومر من إنوسيتول عبارة عن ميو- إنوسيتول، وسيللو- إنوسيتول، وميوكو- إنوسيتول، وD- شيرو- إنوسيتول، ونيو- إنوسيتول، وL- شيرو- إنوسيتول، وأللو- إنوسيتول، وإيبي- إنوسيتول، وسيس- إنوسيتول أو خلائط منها.

9- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل علاوة على ذلك على ممرن

في الغلاف.

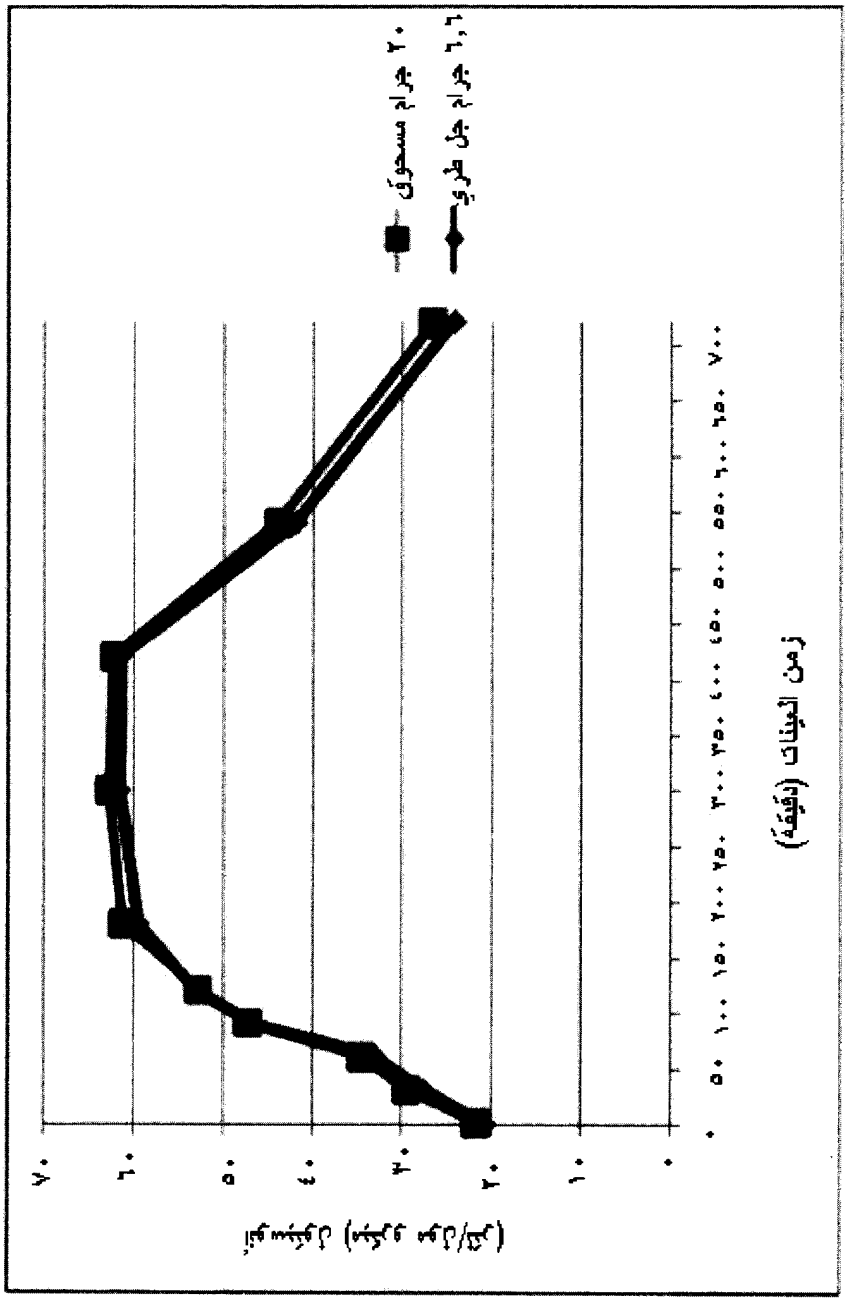
10- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (9)، حيث يتم اختيار الممرن من جليسيرول و1، 2-بروبيلين جليكوت ومحلول سوربيتول وخلائط منها.

11- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل الناقل المذكور على إيثانول وجليسيرول.

12- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (2) إلى (11)، حيث تشتمل صورة الجرعة المذكورة على إنوسيتول بكمية بين 100 مجم و2 جرام.

13- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل على ذوبان أو تعليق أو تشتيت إنوسيتول، أو أيزومر منه واحد على الأقل، وسواغ و/أو ممرن واحد على الأقل في ناقل مشتمل على جلسيرول أو جيلاتين أو خلائط منها.

14- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (1) إلى (13)، للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من متلازمة المبيض عديد الكيس ومقاومة الإنسولين وفرط إنسولين الدم ونقص سكر الدم وفرط الأندروجين والمتلازمة الأيضية وقصور الدهن في الدم والداء السكري نوع 2 والأمراض القلبية الوعائية/المخية الوعائية؛ ويتم استخدامها أيضاً في علاجات تكوين أولي مساعد طبياً (MAP) من أجل تحسين جودة خلية بيضة، وتحسين بروتوكولات فرط تحفيز مبيضي؛ وبصفة خاصة لمنع متلازمة فرط تحفيز مبيضي. لقد تمت ملاحظة تأثيرات مفيدة إضافياً على الأعراض الكلاسيكية لانقطاع الحيض، مثل: إمكانية التهيج وارتفاع ضغط الدم ومسامية العظام وقصور دهن الدم واكتساب الوزن والتشيخ للجلد.



شكل ١

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