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 35610 B1

(43) Date de publication :
01.11.2014

(51) Cl. internationale :
A61K 31/55; A61P 15/10; A61P 15/00

---

(21) N° Dépôt :
36706

(22) Date de Dépôt :
22.01.2014

(30) Données de Priorité :
27.06.2011 KR 10-2011-0062620

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2012/005134 28.06.2012

(71) Demandeur(s) :
CTC BIO, INC., 13 Jungdae-ro 40-gil, Songpa-gu,Seoul138-858 (KR)

(72) Inventeur(s) :
LEE, Bong-Sang ; KWON, Do-Woo ; KWAK,Seong-Shin ; PARK, Hyun-Jung ; YOO, Jeong-Hwa

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

---

(54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR TRAITER L'ÉJACULATION PRÉMATURÉE ET PROCÉDÉ POUR TRAITER L'ÉJACULATION PRÉMATURÉE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique qui peut être prise avant d'avoir un rapport sexuel selon le besoin de façon à traiter, prévenir ou améliorer l'éjaculation prématurée, et qui comprend 14 à 16 mg de Clomipramine HCl, et, de préférence, environ 15 mg, en tant que principe actif. De manière davantage préférée, la composition de la présente invention comprend en outre : de l'amidon prégélatinisé ; et du glycolate d'amidon sodique. La composition pharmaceutique de la présente invention présente rapidement des effets, possède une faible variation de dissolution (absorption) provoquée en raison de la différence des niveaux de pH des tractus gastro-intestinaux des patients, et a des effets secondaires très faibles.

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

ملخص براءة الاختراع

يرتبط الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية لمعالجة أو منع أو تحسين القذف المبكر والذي يتم تأخذه قبل النشاط الجنسي، حيث تتألف التركيبة كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية تتراوح من 14 الى 16 ملغ. ومن المفضل 15 ملغ كمكوّن نشط. وعلاوة على ذلك، تتألف تركيبة الاختراع الحالي أيضا من نشا (Pregelatinized) وغليكولات نشا الصوديوم. يمكن ان توفر تركيبة الاختراع الحالي بدء سريع للفاعلية وتقلل انحراف عدم الذوبان(الامتصاص) حسب الجهاز الهضمي للمريض ووفقا للظروف المتعلقة بدرجة الحموضة كما تقلل من الآثار الجانبية.

MA 35610B1

N°36706
du 22.01.2014

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

01 NOV 2014

تركيبة صيدلانية لمعالجة القذف المبكر وطريقة لمعالجة القذف المبكر

الحقل التقني

يرتبط الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية لمعالجة القذف المبكر ، حيث توفر فعالية عالية وتظهر انحراف امتصاص أقل وفقا لظروف براءة الاختراع كما أنها تخفف من الاعراض الجانبية. يرتبط الاختراع الحالي أيضا بطريقة لمعالجة ومنع القذف المبكر عن طريق استخدام التركيبة الصيدلانية. يطالب طلب براءة الاختراع هذا بالأولوية لطلب براءة الاختراع الكورية رقم 10-2011- 0262600 المودع بتاريخ 28 يناير 2011 حيث تم دمج الإفصاح عنه في هذه الوثيقة حسب المرجع.

خلفية الاختراع

يعد القذف المبكر إحدى الشكاوى الجنسية الشائعة حيث تشير التقديرات الى ان 30-40 % من الرجال يعانون منها. يعني القذف المبكر القذف الدائم أو المتكرر مصاحب لأدنى تحفيز جنسي قبل أو عند ممارسة النشاط الجنسي أو بعده بقليل، حيث يتم القذف في وقت يسبق مشيئة الرجل لحدوثه. إن القذف المبكر الذي يحدث قبل الوقت الذي يتمناه الرجل عادة يسبب خيبة الأمل كما ويمكنه أن يؤدي الى اعتلالات جنسية اخرى بما فيها صعوبات في الانتصاب وعدم وصول الأنثى الى النشوة و الرغبة الجنسية المنخفضة وكره ممارسة الجنس.

من المعروف أن القذف المبكر قد يمكن معالجته من خلال استخدام مضادات الاكتئاب التي تتألف من فلوكسيتين أو باروكسيتين أو سيرترالين. ولكن تسبب مضادات الاكتئاب هذه أعراضا جانبية مثل الشعور بالغثيان والصداع والدوخة والأرق والقلق، كما تسبب اعراض جانبية مصاحبة لتسكين الألم ومضادات الكولين واستجابات القلب والأوعية الدموية أيضا، مع الأخذ بعين الاعتبار بأن مضادات الاكتئاب تؤثر على الجهاز العصبي، فإنه من الضروري للسيطرة بشكل نهائي على جرعات المضادات لضمان السلامة. بما أن الدواء المستخدم لتحسين حالة المرضى الذين يعانون من القذف المبكر، بخلاف الأدوية الأخرى، تؤثر على القلب والأوعية الدموية و/أو الجهاز العصبي الأمر الذي يسبب اعراض جانبية حادة، فمن الواجب ضبط الجرعات بحذر شديد. وعلاوة على ذلك، ولأغراض معالجة القذف المبكر،

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

يجب أن يظهر الدواء بداية سريعة.

الإفصاح

المشكلة التقنية

وعليه، إن هدف الاختراع الحالي هو توفير تركيبة صيدلانية لمعالجة القذف المبكر والذي يمكن تناولها على نحو تقليدي قبل البدء بالنشاط الجنسي، وليس لمدة زمنية محددة، من أجل توفير بداية سريعة للتأثير وإظهار الفعالية الكبيرة للقذف المبكر. كما يسعى الاختراع الحالي الى توفير محتوى أفضل كهدف ثاني، أي توفير جرعة من المحتوى النشط التي تتضمنه التركيبة الصيدلانية. يوجد أيضا هدف آخر للاختراع الحالي ألا وهو توفير تركيبة صيدلانية لمعالجة القذف المبكر والتي يمكن أن توفر إطلاق سريع أو ذوبان سريع لمكوّن نشط معين وبالتالي تسمح بالامتصاص السريع حتى لو تم تناول التركيبة فقط قبل القيام بالممارسة الجنسية وبالنهاية تظهر بداية سريعة في تأثيرها كما أنها تقلل من انحراف الامتصاص حسب مريض معين وحسب حالة الجهاز الهضمي للمريض. يوجد أيضا هدف آخر للاختراع الحالي وهو توفير استخدام طبي معين للتركيبة الصيدلانية في معالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر. كما يهدف الاختراع أيضا الى توفير طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر، حيث تتألف من إعطاء تركيبة صيدلانية لمريض معين مصاب بالقذف المبكر بحاجة للمعالجة منه أو منعه أو تحسين حالته.

الحل التقني

من أجل تحقيق الأهداف المذكورة أعلاه، يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر حيث تتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد في كمية تتراوح من 14 الى 16 ملغ ومن المفضل 15 ملغ، كمكوّن نشط، يتم تناول التركيبة عند الحاجة قبل البدء بالنشاط الجنسي.

وعلاوة على ذلك، يوفر الاختراع الحالي طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر حيث تتألف من إعطاء المريض الذكر كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية تتراوح من 14 الى 16 ملغ. ومن المفضل يوفر الاختراع الحالي طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر حيث تتألف من إعطاء المريض الذكر كلوميبرامين هيدروكلوريد حيث يتم اعطاؤه بكمية تقارب 15 ملغ وذلك لمريض يبلغ وزنه 70 كغم.

وعلاوة على ذلك، يوفر الاختراع الحالي استخدام طبي معين لكلوميبرامين هيدروكلوريد في تحضير دواء معين لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر والذي يتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية تتراوح من

14 الى 16 ملغ ويفضل 15 ملغ.

يعد لكلوميبرامين هيدروكلوريد دواءً يتم استخدامه في معالجة الاكتئاب. يوصى بتناول كلوميبرامين هيدروكلوريد عن طريق الفم بجرعة ابتدائية 10 ملغ يوميا للبالغين لمعالجة الاكتئاب ويتم زيادة الجرعة تدريجيا من 30 الى 150 مقسمة على عدة جرعات من اجل الحصول على تأثير أفضل. إن الجرعة اليومية النموذجية من كلوميبرامين هيدروكلوريد هي من 30 الى 50 ملغ. على الرغم من أن هذه الجرعة من الكلوميبرامين هيدروكلوريد فعالة في معالجة الاكتئاب، إلا أن استخدام كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية اكثر من حوالي 15 ملغ له أثر خفيف أو ليست له أثار أبدا في معالجة القذف المبكر وإنما يزيد من اعراضه الجانبية.

وكما هو مستخدم في هذه الوثيقة، فإن المصطلح "قبل البدء بالنشاط الجنسي" في ارشادات كيفية استخدام التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي يعني من 0.5 الى 10 ساعات قبل البدء بالنشاط الجنسي، ويفضل من 2 الى 6 قبل البدء بالنشاط الجنسي.

ومن المفضل، مع الأخذ بعين الاعتبار ارشادات استخدام تركيبة الاختراع الحالي قبل البدء بالنشاط الجنسي وعند الحاجة، من أجل توفير تركيبة صيدلانية سريعة الذوبان، تتألف تركيبة الاختراع الحالي أيضا من نشا (Pregelatinized) وغليكولات نشا الصوديوم كسواغ للذوبان السريع لكلوميبرامين هيدروكلوريد.

ومن المفضل بشكل أكثر، أن تتألف التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي من كلوميبرامين هيدروكلوريد ولاكتوز ونشا (Pregelatinized) وغليكولات نشا الصوديوم.

والأكثر تفضيلا أن تتألف التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي من كلوميبرامين هيدروكلوريد بنسبة تتراوح من 7 الى 13% من حيث الوزن ولاكتوز بنسبة تتراوح من 70 الى 80% من حيث الوزن و نشا (Pregelatinized) بنسبة تتراوح من 7 الى 13% من حيث الوزن وغليكولات نشا الصوديوم بنسبة تتراوح من 1 الى 5% من حيث الوزن وذلك بالاعتماد على الوزن الاجمالي للتركيبة.

من المفضل، عندما تخضع التركيبة الصيدلانية المؤلفة من كلوميبرامين هيدروكلوريد وفقا للاختراع الحالي لفحوصات الإذابة التقليدية (باستخدام محراك ووسط إذابة يصل الى 900 مل)، تُظهر معدل ذوبان ل 90% أو اكثر من حيث الوزن، ويفضل أن تكون 95% أو أكثر من حيث الوزن عند الدقيقة 15 من وقت التجربة في كل من محلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة 1,2 ومحلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة 4 وماء مقطر و محلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة 6,8.

ولهذا، وبما أن التركيبة الصيدلانية التي تتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد وفقا للاختراع الحالي مكونة من سواغات معينة بكمية محددة من اجل توفير اذابة سريعة للدواء، فإن تأثير التركيبة التي يتم اخذها قبل البدء بالنشاط الجنسي يمكن أن يظهر بشكل سريع، وبما أن معدل ذوبان التركيبة ثابت دون نقصان تحت ظروف درجة الحموضة، فإن انحراف التأثير يقل بشكل مفاجيء وذلك وفقا لحالة المريض.

قد تتألف التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي ايضا من ممسك أو مزلّق معروفين في المجال لأغراض مختلفة ضمن النطاق دون افساد الاختراع الحالي. من المفضل استخدام بروفيدون كممسك من اجل الاذابة في الاختراع الحالي.

أيضا، يوفر الاختراع الحالي استخدام طبي للتركيبة الصيدلانية في معالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر.

وعلاوة على ذلك، يوفر الاختراع الحالي طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين حالة المصابين بالقذف المبكر تتألف من إعطاء التركيبة الصيدلانية الى المريض المحتاج اليها لمعالجة أو منع أو تحسين حالة القذف المبكر لديه.

<u>الآثار المفيدة</u>

يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية لمعالجة أو منع أو تحسين حالة القذف المبكر، حيث تتسم هذه التركيبة باحتوائها على كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية 15 ملغ والذي يوفر بدء سريع للفاعلية ويقلل انحراف عدم الذوبان(الامتصاص) وفقا للجهاز الهضمي للمريض ووفقا للظروف المتعلقة بدرجة الحموضة كما يقلل من الآثار الجانبية.

وعلاوة على ذلك، يوفر الاختراع الحالي طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين المصابين بالقذف المبكر حيث تتسم هذه الطريقة بإعطاء كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية 15 ملغ لمصاب ذكر ذو وزن 70 كغم.

<u>الطريقة الأفضل</u>

سيتم في هذه الوثيقة وصف نماذج تفضيلية عديدة بالتفصيل من أجل فهم أكبر. من ناحية أخرى، يمكن تعديل نماذج الاختراع الحالي بعدة طرق ولا يجب تفسيرها على أنها تحدّ من نطاق الاختراع. تعتبر نماذج الاختراع الحالي نماذج مُدرجة فقط من أجل فهم أكبر للاختراع من قبل اشخاص ذوو مهارات عادية في المجال.

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

تحضير صيغة تذوب فورا مؤلفة من كلوميبرامين هيدروكلوريد

من أجل توفير فعالية بعد تناول الدواء مباشرة قبل البدء بالنشاط الجنسي، يجب أن تذوب الصيغة التي تحتوي على كلوميبرامين بسرعة. وعليه، يسعى الاختراع الحالي لتطوير صيغة معينة قادرة على تحقيق معدل اذابة تصل الى 100% خلال 15 دقيقة ولقد وجد أن الوصفات الطبية التالية يمكنها أن توفر اذابة سريعة جدا ولا تتأثر بتغيرات درجة الحموضة للوسط المذيب وبالتالي الحفاظ على معدل اذابة عالي عن طريق العديد من التجارب.

وعلى وجه الخصوص، لقد تم اعداد الصيغ (الجداول) التي تحتوي على كلوميبرامين عن طريق الوصفات الطبية المبينة في الجدول 1، حيث فيها تم استخدام بوفيدون كممسك بعد ذوبانه في ماء مقطر.

الجدول 1

المكونات (كمية (ملغ) كل مكوّن يحتويه الجدول)	صيغة تحتوي على 15 ملغ من المكون النشط	صيغة تحتوي على 30 ملغ من المكون النشط
كلوميبرامين هيدروكلوريد	15.0	30.0
لاكتوز	111.5	101.1
نشا (pregelatinized)	14.5	9.5
بوفيدون	4.5	4.5
غليكولات نشا الصوديوم	3.0	3.0
ستيرات المغنيسيوم	1.5	1.5
الوزن الإجمالي	150.0	150.0

بعد ذلك، تم قياس معدل ذوبان صيغة كلوميبرامين للاختراع الحالي باستخدام المكونات المدرجة في الجدول وفقا لطريقة تجربة الذوبان المقدمة في دستور الصيدلة الكورية والمقارن بالمنتجات التي تحتوي على كلوميبرامين هيدروكلوريد والمتاحة تجاريا على أنها مضادات الاكتئاب، على سبيل المثال، صيغة كلوميبرامين هيدروكلوريد 25 ملغ (ميانغ إن فارماسيوتيكال كو، ال تي دي، كوريا الجنوبية) و صيغة كلوميبرامين هيدروكلوريد 10 ملغ (فارماسيوتيكال كو ،ال تي دي، كوريا الجنوبية) و صيغة كلوميبرامين هيدروكلوريد 25 ملغ (وان إن فارم. كو، إل تي دي، كوريا الجنوبية) .

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

تم تمثيل معدلات الاذابة (%) في كل وسط اذابة (900 ملغ) عن طريق نسبة كلوميبرامين المذاب(ملغ) في وقت التجربة الى كلوميبرامين (ملغ) المحتوى في كل تجربة دواء "تيست دراغ"، والنتائج جراء هذه الفحوصات مبينة في الجداول 2-5:

الجدول 2

درجة الحموضة 1.2	وان إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 10 ملغ	تجربة الدواء 15 ملغ	تجربة الدواء 30 ملغ
5 دقائق	51.0	46.7	38.6	60.6	53.4
10 دقائق	85.6	73.7	61.1	90.7	91.7
15 دقيقة	96.6	90.0	79.7	99.4	99.5

الجدول 3

درجة الحموضة 4.0	وان إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 10 ملغ	تجربة الدواء 15 ملغ	تجربة الدواء 30 ملغ
5 دقائق	51.4	54.5	38.6	60.6	53.4
10 دقائق	88.5	91.7	61.1	90.7	91.7
15 دقيقة	98.1	94.3	84.8	100.9	99.3

الجدول 4

ماء مقطر	وان إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 10 ملغ	تجربة الدواء 15 ملغ	تجربة الدواء 30 ملغ
5 دقائق	48.9	45.0	54.4	55.4	47.3
10 دقائق	85.5	83.8	56.6	88.2	88.7
15 دقيقة	87.7	88.7	61.6	99.4	97.8

الجدول 5

درجة الحموضة 6.8	وان إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 25 ملغ	ميانغ إن في 10 ملغ	تجربة الدواء 15 ملغ	تجربة الدواء 30 ملغ
5 دقائق	44.8	30.1	12.6	46.0	39.5
10 دقائق	72.3	54.6	32.2	95.9	73.9
15 دقيقة	86.9	61.8	39.7	95.0	92.2

كما هو مبين في الجداول 2-5، فإن الصيغ التي تحتوي على كلوميبرامين هيدروكلوريد وفقا للاختراع الحالي قد أظهرت معدل اذابة عالي جدا بغض النظر عن درجة الحموضة، وذلك مقارنة بمنتجات أخرى متاحة تحتوي على كلوميبرامين هيدروكلوريد تستخدم كمضادات للاكتئاب. هذه النتائج تعني أن صيغ الاختراع الحالي يمكن ان توفر فعالية موحدة لا علاقة لها بانحراف درجة الحموضة في الجهاز الهضمي للمريض الذي يتناول كلوميبرامين هيدروكلوريد.

دراسة سريرية لصيغة كلوميبرامين ذات التأثير السريع

تم اخضاع المرضى الذكور الذين يعانون من القذف المبكر للدراسة السريرية النظيرة التالية (المرحلة 2 ب) (دراسة ذات جرعة ثابتة ودواء بديل مضبوط مُصمت على نحو مضاعف ومختارة بشكل عشوائي) بهدف تقييم تحمّل الدواء وتحديد جرعة علاجية مناسبة.

تجربة الدواء

يتألف تجربة الدواء من ثلاثة أنواع، بعبارة أخرى، صيغة تحتوي على 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد (**PED-1**) و صيغة تحتوي على 30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد (**PED-2**) والذي تم تحضيرهم كما هو مبين في الجدول1، وعلاج بديل _دواء وهمي) مع لاكتوز كسواغ بدلا من كلوميبرامين .

المكان:

تم اجراء الدراسة السريرية في مستشفى سيؤول سانت ماري، الجامعة الكاثوليكية ، وفي مستشفى موك دونغ، جامعة إهوا وومينز.

الهدف:

- تم تناول **PED-1** (15ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد) و **PED-2** (30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد)

ودواء وهمي عن طريق الفم من قبل المرضى الذكور الذين يعانون من القذف المبكر حيث يمكن تحديد القدرة العلاجية لكل من **PED-1** و**PED-2** بالنسبة الى الدواء الوهمي عم طريق الدراسة السريرية.

- يمكن مقارنة 15ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد و30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد والدواء الوهمي من حيث المفعول والتأثير في معالجة القذف المبكر.
- يمكن مقارنة 15ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد و30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد والدواء الوهمي من حيث السلامة.

الطريقة: دخل الأفراد الذين اجتازوا فحوصات الكشف فترة زمنية مدتها اربعة اسابيع قبل البدء بالتجربة السريرية وإعطائهم أية دواء **(run-in period)** ولقد تم تقسيمهم بشكل عشوائي بنسبة 1:1:1 في مجموعتين تُعطى كل منها كلوميبرامين ومجموعة واحدة تُعطى الدواء الوهمي (العلاج البديل أو الغُفل) وقد خضعوا كلهم لتجربة مُزْدَوِجَةُ التَّعْمِيَة. أظهر0الأفراد العشوائيين مدة دقيقتين أو اقل كزمن انتظار للقذف داخل المهبل وذلك في 75% من الاتصال الجنسي في فترة الاربعة أسابيع (قبل البدء بالتجربة السريرية). لقد زار كل فرد من هؤلاء المستشفى بعد تناوله أدوية التجربة لمدة 4 اسابيع وذلك حسب طلبهم.

عدد المرضى:

المشا5كين بنيّة المعالجة الابتدائية **intention-to-treat (ITT)**

- 95 مريض (32 مريض في مجموعة الغفل (الدواء الوهمي) و33 مريض في مجموعة 15 ملغ ز20 مريض في مجموعة 30 ملغ)

المشاركين الذين أنهوا كامل التجربة السريرية حسب البروتوكول **(Per Protocol)**

- 86 مريض (29 مريض في مجموعة الغفل و32 مريض في مجموعة 15 ملغ و 25 مريض في مجموعة 20 30 ملغ)

عينة السلامة **(Safety Population)**

- 92 مريض (31 مريض في مجموعة الغفل و33 مريض في مجموعة 15 ملغ و28 مريض في مجموعة 30 ملغ)

وزن جسم المرضى وطولهم:

كان متوسط وزن المرضى 71.26 ± 9.42 كغم ، ومتوسط الطول 170.62± 5.66 سم. وعلى وجه الخصوص، كان متوسط وزن مرضى مجموعة الدواء الوهمي 71.11 كغم وكان متوسط وزن مرضى مجموعة الدواء ذو 15 ملغ 70.85 كغم و كان متوسط وزن مرضى مجموعة دواء 30 ملغ 71.80 كغم. كان جميع الأفراد آسيويين.

حالة المريض:

1. المريض الذي يظهر مدة دقيقتين أو اقل كزمن انتظار للقذف داخل المهبل وذلك في 75% من الاتصال الجنسي في فترة الاربعة أسابيع (بمعدل أكثر من 3 مرات من كل 4 محاولات اتصال جنسي).
2. ذكر.
3. العمر يتراوح من 20 الى 65.
4. لدى المريض علاقة جنسية ثابتة مع الجنس الآخر لا تقل عن 6 أشهر وبهدف الحفاظ على تلك العلاقة خلال مدة التجربة.
5. يظهر الذكر قذف مبكر لمدة لا تقل عن 6 اشهر قبل حضور الدراسة السريرية.
6. تسجيل نقاط تفوق 9 (بما في ذلك القذف المبكر المحتمل) في أداة التشخيص للقذف المبكر ذات النسخة الكورية.
7. شخص ذو صحة جيدة ليس لدية تاريخ طبي لاعتلال معين أو لم توجد لديه أية اعتلالات عند خضوعه للفحص الجسدي وفحوص المختبر والفحص بالأشعة ومخطط كهربائية القلب، أو شخص نتائج فحوصاته المخبرية أو كهربائية قلبه منفصله عن المدى المرجعي ولكن تم تسجيله بوضوح في وثيقة رسمية معينة على أنها غير هامة سريريا.
8. أفراد يكون شركاؤهم الجنسيون نساء في سن الإنجاب ويوافقن على تناول حبوب منع الحمل.
9. مريض على استعداد لمحاولة الاتصال الجنسي 4 مرات لأربعة أيام خلال الفترة الاساسية بدون معالجة.
10. مريض على استعداد لوقف جميع الانواع الاخرى من العلاجات (الادوية، المعالجات السلوكية أو المعالجات الموضعية) للقذف المبكر.

تحديد الجرعة وطريقة ومدة الاستعمال

تم إعطاء أفراد المجموعة "صفر" حبة 15ملغ دواء وهمي وحبة 30 ملغ دواء وهمي، وتم اعطاء المجموعة 1 حبة 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد وحبة 30 ملغ دواء وهمي وتم اعطاء المجموعة 2 حبة 30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد وحبة 15 ملغ دواء وهمي لمدة 4 اسابيع حسب طلب المشاركين قبل حوالي 2-6 ساعات من بدء النشاط الجنسي. تم تناول هذه الحبوب مع كوب ماء.

تقييم التأثيرات:

1. نقطة النهاية الأولية

تتضمن متغيرات تقييم الفعالية الأولية في هذه الدراسة السريرية نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية fold change لزمن انتظار للقذف داخل المهبل عند الزيارة 3(القياس بين الاسبوع صفر والاسبوع 4) بالنسبة الى قيم خط الأساس (بعبارة أخرى، نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية لزمن انتظار القذف داخل المهبل = قيمة زمن انتظار القذف داخل المهبل التي تم قياسها في الزيارة 3 (الاسبوع صفر الى الاسبوع 4)/ قيمة زمن انتظار القذف داخل المهبل التي تم قياسها في الزيارة عند القيمة الأساسية) في كل من المجموعة صفر (مع الدواء الوهمي) والمجموعة 1 (مع 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد) والمجموعة 2 (مع 30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد). وعلاوة على ذلك، تم التأكيد على الفرق بين المجموعة 1 والمجموعة صفر والفرق بين المجموعة 2 والمجموعة صفر بواسطة تقييم تي وفقا لطريقة ويليامز.

2. نقطة النهاية الثانوية

1- بعد اعطاء الدواء الوهمي و15 ملغ من كلوميبرامين، واعطاء الدواء الوهمي و30 ملغ من كلوميبرامين لمدة 4 اسابيع، تم حساب التغير (%) في قيم زمن انتظار القذف داخل المهبل بين الاسابيع من صفر الى 4، مقارنة بما قبل اعطاء الدواء، بواسط المعادلة [التغير (%) في قيم زمن انتظار القذف داخل المهبل = (قيمة زمن انتظار القذف داخل المهبل في الاسابيع من صفر الى 4 – قيمة زمن انتظار القذف داخل المهبل المحسوبة عند خط الأساس)* 100/ قيمة زمن انتظار القذف داخل المهبل المحسوبة عند خط الأساس].

2- بعد اعطاء الدواء الوهمي و15 ملغ من كلوميبرامين، واعطاء الدواء الوهمي و30 ملغ من كلوميبرامين لمدة 4 اسابيع، تم حساب معدل التغير في زمن انتظار القذف داخل المهبل بين الاسابيع من صفر الى 4 بعد تناول الدواء.

3- تم تحديد الفترة الزمنية لدواء الجماع DCIT من خلال فرق معين بين وقت اعطاء الجرعة ووقت محاولة القيام

بعملية الجماع، وتم حساب DCIT عند كل محاولة من محاولات الجماع بعد تناول الدواء.

تقييم سلامة الدواء:

1) رد الفعل غير الطبيعي

تم مقارنة كل مجموعة فيما يخص فرق معين في توليد ردود الفعل غير الطبيعية وفقا لطبيعة المتغيرات عن طريق تحليل احصائي ملائم معين. أيضا، تم تلخيص ردود الفعل غير الطبيعية عن طريق الترميز وفقا للقاموس الطبي للنشاطات التنظيمية (MedDRA)، مع تقديم نسب الأفراد الذين تعرضوا لردود الفعل غير الطبيعية في كل مجموعة و90% فترة ثقة. تم تقديم جميع ردود الفعل غير الطبيعية وفقا لحدّتها وتم تلخيصها وفق ردود الفعل ذات العلاقة باختبار دواء معين، تلك الردود التي تسبب الموت أو تسبب توقف التجارب السريرية، وتلك الردود التي تكون ذات أهمية. وعلاوة على ذلك، في حال أمكن القيام بدراسة للمتابعة، سيتم تقديم نتائج المعالجة. تم إجراء تقييم ردود الفعل غير الطبيعية بالاعتماد على ردود الفعل غير الطبيعية المؤكّدة خلال فترة المعالجة العشوائية.

2) التغير غير الطبيعي في قيم الفحص المخبري

من ضمن المعلومات المخبرية التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة، تم تلخيص المعلومات التي تم اعتبارها على أنها ذات قيمة غير طبيعية وذلك بالاعتماد على مجموعة الاختبار وترتيب الزيارة. تم تقديم نتائج فحوصات بيوكيماوية وفحوصات الدم عن طريق الاحصاءات الوصفية بالاعتماد على كل مجموعة وترتيب الزيارة، وتم تقديم المعلومات الفئوية مثل نتائج فحوصات البول من حيث التكرار والنسبة لكل فئة. ايضا، في حال كان هناك اختلاف معين في مجموعات الاختبار قبل وبعد تناول دواء الاختبار، يتم تحليل الاختلاف بشكل مناسب بواسطة طريقة احصائية معينة مناسبة.

3) التغير غير الطبيعي في الفحص الجسمي مثل كهربائية القلب، فمن ضمن البيانات المتعلقة بكهربائية القلب التي وجدت في هذه الدراسة، تم تلخيص البيانات التي اعتبرت كونها قيمة ذات غير طبيعية بالاعتماد على مجموعة الاختبار وترتيب الزيارة.

المعالجة الاحصائية:

1) نقطة النهاية الأولية in effect

تضم متغيرات تقييم الفعالية الأولية نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية لزمن انتظار القذف داخل المهبل IELT بالنسبة الى قيم خط الاساس التي تم حسابها قبل تناول الدواء (الزيارة 2) (نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية لزمن

انتظار القذف داخل المهبل= زمن انتظار القذف داخل المهبل بعد تناول الدواء (الزيارة 3) / زمن انتظار القذف داخل المهبل عند قط الاساس) في كل مجموعة تم علاجها بواسطة الدواء الوهمي و15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد و30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد. علاوة على ذلك، تم التأكيد على الاختلاف بين المجموعة التي تناولت 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد والدواء وهمي والاختلاف بين المجموعة التي تناولت 30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد والدواء وهمي عن طريق فحص ويليامز.

تم تقديم نتائج تقييم الفعالية عن طريق فصل كل من مجموعات التي خضعت للاختبار بنية المعالجة الابتدائية ITT والمجموعات التي خضعت لكامل التجربة حسب البروتوكول pp الى ثلاثة أنواع لأن الفرد الواحد (ID 2004) من المجموعة التي تناولت 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد قد أظهر قيمة عالية جدا من IELT (2865.46 ثانية) بعد 4 اسابيع. تم التأكيد على ان هذه الفرد قد لم يفلح في عملية القذف في معظم المحاولات ولهذا فإن هذا الوقت تم تقديره كناشز. تعين تم توليده من وقت القذف المحدد بالوقت حتى نهاية عملية الاتصال الجنسي. بالرغم من ذلك، يجب تسجيل الوقت اللازم للقذف وعدد محاولات القيام بعملية الجماع وفقا لمتطلبات البرنامج الذي تم تنفيذه. بسبب هذا الناشز، توجد احتمالية كبيرة بأن نتائج التحليل منحازة بشكل كبير. من اجل هذا السبب، تم تحليل مجموعة ITT ومجموعة PP بواسطة 3 طرق، بعبارة اخرى 1) التحليل بأنه تم اجراء الدراسة وفق البرنامج المُتّمم (لا يوجد تغير في نتائج الفرد ذو الهوية التعريفية 2004) ، 2) التحليل بأن قيمة IELT بعد 4 اسابيع تتوافق مع 494.690 والتي تعتبر ثاني اعلى نتيجة في مجموعة 15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد التي تضم الفرد ذو الهوية التعريفية 2004، و3) التحليل الذي يستبعد نتائج الفرد ذو الهوية التعريفية 2004.

2) نقطة النهاية الثانوية in effect

تضم متغيرات تقييم الفعالية الأولية 1) نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية لزمن انتظار القذف داخل المهبل IELT (%) بالنسبة الى قيم خط الاساس والتي تم حسابها قبل تناول الدواء (الزيارة 2) (نسبة القيمة النهائية الى القيمة البدائية لزمن انتظار القذف داخل المهبل= زمن انتظار القذف داخل المهبل بعد تناول الدواء (الزيارة 3) / زمن انتظار القذف داخل المهبل عند قط الاساس) في كل مجموعة تم علاجها بواسطة الدواء الوهمي و15 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد و30 ملغ كلوميبرامين هيدروكلوريد. تغير IELT (%) = (قيمة IELT المحسوبة بعد تناول الدواء (الزيارة 3) – قيمة IELT المحسوبة عند خط الاساس)* 100 / IELT المحسوبة عند خط الاساس) في كل من المجموعات الثلاثة. و3) والفترة الزمنية لدواء الجماع DCIT التي تم تحديدها بواسطة الفرق بين وقت تناول الجرعة

ووقت محاولة القيام بالجماع والتي تم تقديمها في سجّل المريض. في الحالات 1) و2) باستخدام قيم IELT، تم تطبيق تحليل متغيرات تقييم الفعالية الاولية على نحو مماثل، وفي حالة 3) باستخدام DCIT، تم اجرائها بواسطة حساب نموذج ANOVA من اجل مقارنة معدل القيمة لكل مجموعة.

3) السلامة

تم تقييم سلامة اختبار الدواء بالاعتماد على جميع ردود الفعل غير الطبيعية والنتائج المخبرية السريرية ونتائج أشعة إكس للصدر ونتائج كهربائية القلب 12-lead ECG والعلامات الحيوية (ضغط الدم وتكرار النبض) لأفراد التجربة. تم الحصول على جميع متغيرات السلامة هذه من خط الاساس من خلال عشوائية فترة المعالجة وقد تم تقديم هذه المتغيرات لكل فرد وتلخيصها بواسطة طريقة احصائية.

وبهدف مقارنة ناشز معين في النتائج المخبرية ونتائج أشعة إكس ونتائج كهربائية القلب التي تم توليدها في كل مجموعة، فلقد تم اجراء التحليل باستخدام اختبار مربع كاي أو اهتبار فيشر أو اختبار بواسون. ومن اجل العلامات الحيوية، تم تقديم ملخص احصاءات البيانات المتتالية، وتم اجراء تقييم باستخدام F-test of ANOVA.

<u>نتائج التقييم الفعال:</u>

يبين الجدول 6 نتائج التقييم الفعال.

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

ITT&PP*	Visit	Placebo (N=32, 29)	Clomipramine 15 mg (N=33, 32)	Clomipramine 30 mg (N=30, 25)	p-value[1)]
ITT1	baseline	76.70±23.31	70.31±4.58	69.17±26.23	0.4968
	Week 4	138.15±83.37	267.56±479.80	186.99±148.42	
	Fold Change	1.75±0.84	4.58±8.40	2.89±1.98	0.0318, 0.0030
	% Change	75.44±84.12	357.66±840.06	189.35±197.81	0.0318, 0.0590
	change	61.45±70.87	197.25±479.35	117.82±142.88	0.0030, 0.0291
ITT2	baseline	76.70±23.31	70.31±4.58	69.17±26.23	0.4968
	Week 4	138.15±83.37	195.72±124.84	186.99±148.42	
	Fold Change	1.75±0.84	3.39±3.48	2.89±1.98	0.0064, 0.0030
	% Change	75.44±84.12	238.71±347.73	189.35±197.81	0.0064, 0.0050
	change	61.45±70.87	125.40±117.01	117.82±142.88	0.0030, 0.0291
ITT3	baseline	76.70±23.31	70.62±31.08	69.17±26.23	0.5125
	Week 4	138.15±83.37	186.38±114.52	186.99±148.42	
	Fold Change	1.75±0.84	3.24±3.42	2.89±1.98	0.0115, 0.0030
	% Change	75.44±84.12	223.70±342.25	189.35±197.81	0.0115, 0.0092
	change	61.45±70.87	115.75±104.68	117.82±142.88	0.0030, 0.0291
PP1	baseline	75.66±23.98	70.63±31.07	67.92±26.13	0.5720
	Week 4	137.43±87.68	271.19±487.01	203.96±155.63	
	Fold Change	1.76±0.88	4.64±8.53	3.08±1.93	0.0330, 0.0018
	% Change	75.91±88.02	364.09±852.68	207.85±193.30	0.0330, 0.0604
	change	61.77±74.40	200.55±486.64	136.05±147.95	0.0018, 0.0147
PP2	baseline	75.66±23.98	70.63±31.07	67.92±26.13	0.5720
	Week 4	137.43±87.68	197.10±126.58	203.96±155.63	
	Fold Change	1.76±0.88	3.41±3.53	3.08±1.93	0.0074, 0.0018
	% Change	75.91±88.02	241.42±118.72	207.85±193.30	0.0074, 0.0065
	change	61.77±74.40	126.47±118.72	136.05±147.95	0.0018, 0.0147
PP3	baseline	75.66±23.98	70.96±31.53	67.92±26.13	0.5818
	Week 4	137.43±87.68	187.50±116.23	203.96±155.63	
	Fold Change	1.76±0.88	3.26±3.48	3.08±1.93	0.0131, 0.0018
	% Change	75.91±88.02	226.01±347.66	207.85±193.30	0.0131, 0.0127
	change	61.77±74.40	116.54±106.32	136.05±147.95	0.0018, 0.0147

ITT (PP) 1: تم تعريف الحالة وفقا لإفصاح البرنامج المنفّذ.

ITT (PP) 2: الحالة بعد تناول الفرد ذو الهوية التعريفية 2004 لدواء الاختبار، فإن الحد الأقصى وقت الجماع المُطبّق هو (494.690) للمجموعة المماثلة.

ITT (PP) 3: الحالة تستبعد الفرد ذو الهوية التعريفية 2004.

1) مقارنة خط الاساس IELT: اختبار-F (ذو جانبين)؛ اختبار ويليامز للتغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية Fold change بين الدواء الوهمي و15 ملغ: اختبار ذو جانب واحد بمستوى اهمية تبلغ 0،0250؛ اختبار ويليامز للتغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية Fold change بين الدواء الوهمي و30 ملغ: اختبار ذو جانب واحد بمستوى اهمية تبلغ 0،0250؛ اختبار ويليامز للتغير وتغير بنسبة % بين الدواء الوهمي و15 ملغ: اختبار ذو جانب واحد بمستوى اهمية تبلغ 0،0250؛ اختبار ويليامز للتغير وتغير بنسبة % بين الدواء الوهمي و30 ملغ: اختبار ذو جانب واحد بمستوى اهمية تبلغ 0،0250.

وكنتيجة لهذه الدراسة السريرية لمرضى القذف المبكر الذين يقذفون حلال دقيقتين بعد الدخول في المهبل، فقد أظهرت جميع مجموعات كلوميبرامين (15 ملغ، 30 ملغ) الوقت الممتد للقذف بقد دخول المهبل. وعلى وجه الخصوص، عندما يتم تمثيل درجة الوقت المُمتد للقذف بعد الدخول في المهبل بقيمة التغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية لIELT بعد فترة المعالجة التي استمرت 4 اسابيع بالنسبة الى ما قبل المعالجة (خط الاساس)، أظهر تحليل مجموعات ITT ان بقيمة التغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية لIELT انها قُدّرت ب 4.58± 8.58 و 3.39± 3.48 و3.24 ± 3.42 في مجموعة 15 ملغ كلوميبرامين وفقا لنتيجة معالجة كل ناشز، بينما قُدّرت ب 1.75±0.84 في مجموعة الدواء الوهمي وايضا كانت قيمة التغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية لIELT في مجموعة 30 ملغ كلوميبرامين 2.89 ± 1.98. في حالة 1ITT، تم التأكيد على انه لا يوجد فرق واضح (الدقة= 0.0318) بين مجموعة الدواء الوهمي ومجموعة 15 ملغ كلوميبرامين في اختبار ذو جانب واحد مع مستوى فرق بلغ 2.5%. من ناحية اخرى، في حالات 2ITT و3ITT، تم التأكيد على انه لا يوجد زيادة واضحة (الدقة= 0،0064، 0.0115) في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية لIELT لمجموعة 15 ملغ كلوميبرامين مقارنة بتلك النسبة لمجموعة الدواء الوهمي. أيضا، بمقارنة مجموعة 30 ملغ كلوميبرامين مع مجموعة الدواء الوهمي، يوجد فرق واضح (الدقة= 0.0030) عند اختبار ذو جانب واحد مع مستوى فرق بلغ 2.5%. واخيرا، كان الحد الادنى لفعالية الجرعة في حالة 1ITT هي 30 ملغ كلوميبرامين بينما الحد الادنى لفعالية الجرعة في حالة 2ITT و3 ITT كانت 15 ملغ كلوميبرامين . عند الأخذ بعين الاعتبار الاوضاع بشكل عام بما في ذلك هذه النتائج والحقيقة بأن الناشز قد فشل في عكس طبيعة الاعتلالات بشكل جيد، فمن الممكن تحديد 15 ملغ كلوميبرامين كحد أدنى للجرعة ويمكن الفهم بأنه لا يوجد فرق بين 15 ملغ كلوميبرامين و30 ملغ كلوميبرامينفيما يتعلق بقيمة التغير في نسبة القيمة النهائية الى القيمة الابتدائية لIELT كونه أساس التقييم للفعالية الأولية.

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

نتائج تقييم السلامة:

تبين الجداول 7-9 نتائج السلامة (فيما يتعلق بردود الفعل غير الطبيعية)

الجدول 7

	الدواء الوهمي (ن=34)	كلوميبرامين 15 ملغ (ن=34)	30 ملغ (ن=33)	المجموع (ن=101)
عدد الافراد الذين اظهروا ردود فعل غير طبيعية	4(11.76)	11(32.35)	19(57.57)	34(34.00)
عدد تواتر ردود الفعل غير الطبيعية	4	19	30	53(%53)
خفيفة	4	17	28	49
معتدلة	0	2	2	4
حادة	0	0	0	0
عدد الافراد الذين اظهروا ردود فعل غير طبيعية حادة	0	0	0	0
عدد تواتر ردود الفعل غير الطبيعية	0	0	0	0

الجدول 8

تصنيف الجهاز العضوي	الدواء الوهمي (ن=33)	كلوميبرامين 15 ملغ (ن=34)	30 ملغ (ن=33)	المجموع (ن=100)
اعتلالات هضمية	1	6	8	15
اعتلالات عامة		2	4	6

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

الالتهابات			1	1
الفحوصات	1	1	2	4
اعتلالات الجهاز العصبي		4	4	8
الاعتلالات النفسية		3	8	11
اعتلالات الكلى والمسالك البولية		2	1	3
اعتلالات الجهاز التناسلي والصدر	1		1	2
الاعتلالات الجلدية والأنسجة تحت الجلدية	1	1	1	3

الجدول 9

		كلوميبرامين		
تصنيف الجهاز العضوي	**الدواء الوهمي**	**15 ملغ**	**30 ملغ**	**المجموع**
	(ن=34)	**(ن=34)**	**(ن=33)**	**(ن=100)**
عدد الافراد الذين أظهروا ردود فعل غير طبيعية	**(8.82)3**	**(29.41)10**	**(51.51)17**	**(30.00)30**
عدد ردود الفعل غير الطبيعية في علاقات غير رسمية				
	3	**15**	**26**	**44**
متابعة				
لا	**3**	**12**	**16**	**31**
اعادة اخذ الدواء بعد التوقف بشكل مؤقت عن تناوله				
			1	**1**
استمرار التوقف عن تناول الدواء		**3**	**9**	**12**
التقدم				
الاختفاء التام	**3**	**15**	**26**	**44**

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

في تقييم السلامة للأفراد الذين تناولوا دواء الاختبار أو الدواء الوهمي بعد التوزيع العشوائي، أظهر معظم الافراد ردود فعل غير طبيعية خفيفة، ليس ردود فعل غير طبيعية خطيرو أو حادة. بالرغم من ان ردود الفعل كانت خفيفة الا انه قد تبين أن معدل انتاج ردود الفعل والتي تم تقديرها لتكون ذات علاقة غير رسمية مع دواء الاختبار، وأن نسبة الافراد المتطابقين مع ردود الفعل تعتمد على الجرعة.

الاستنتاج:

مع الأخذ بعين الاعتبار جميع نتائج مجموعات ITT ومجموعات PP، وبما أن مجموعات جرعة 15 ملغ قد أظهرت تأثير مديد وقت انتظار القذف داخل المهبل IELT بعد الدخول، مقارنة بمجموعات الدواء الوهمي، وايضا قد أظهر تحمّل جيد للدواء، فمن المعتقد أن جرعة 15 ملغ ستكون ملائمة كجرعة علاجية.

PCT/KR2012/005134
2012-06-28

عناصر الحماية:

1. تركيبة صيدلانية معينة لمعالجة أو منع أو تحسين القذف المبكر، حيث تتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية تتراوح من 14 الى 16 ملغ كمكوّن نشط، يتم تناول التركيبة عند الطلب قبل البدئ بالنشاط الجنسي.

2. التركيبة الصيدلانية لعنصر الحماية 1، حيث تتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية 15 ملغ.

3. التركيبة الصيدلانية لعنصر الحماية 1، حيث يتم تناولها قبل البدء بالنشاط الجنسي بساعتين الى ستة ساعات.

4. التركيبة الصيدلانية لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 الى 3 ، التي تتألف أيضا من نشا pregelatinized وغليكولات نشا الصوديوم، وتظهر معدل ذوبان تساوي 90 أو اكثر نسبة وزن عند الدقيقة 15 من وقت الاختبار في محلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة تبلغ 1.2 و محلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة تبلغ 4،0 وماء نقي و محلول ثابت الأس الهيدروجيني ذو درجة حموضة تبلغ 6.8 عندما تخضع التركيبة لاختبار اذابة باستخدام محراك ووسط اذابة يبلغ 900 مل.

5. التركيبة الصيدلانية لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 الى 3 ، حيث تتألف من كلوميبرامين هيدروكلوريد و لاكتوز ونشا pregelatinized وغليكولات نشا الصوديوم.

6. التركيبة الصيدلانية لعنصر الحماية 5، حيث فيه تتألف من 7 الى 13نسبة وزن من كلوميبرامين هيدروكلوريد و70 الى 80 نسبة وزن من اللاكتوز و7 الى 13 نسبة وزن من نشا pregelatinized و 1 الى 5 نسبة وزن من غليكولات نشا الصوديوم بالاعتماد على الوزن الاجمالي للتركيبة.

7. التركيبة الصيدلانية لعنصر الحماية 6، والتي تتألف ايضا من ممسك او مُزَلِّق.

8. التركيبة الصيدلانية لعنصر الحماية 7، حيث فيها الممسك هو بوفيدون.

9. طريقة لمعالجة أو منع أو تحسين القذف المبكر، حيث تتألف من تناول 14 الى 16 ملغ من كلوميبرامين هيدروكلوريد الى مريض ذكر بحاجة لمعالجة القذف المبكر قبل البدء بالنشاط الجنسي بساعتين الى ستة ساعات.

10. طريقة عنصر الحماية 9، حيث فيها يتم تناول كلوميبرامين هيدروكلوريد بكمية 15 ملغ.