

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 39447 A1

(51) Cl. internationale :
A61P 25/04; A61K 31/4985

(43) Date de publication :
31.10.2017

(21) N° Dépôt :
39447

(22) Date de Dépôt :
09.05.2014

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/PT2014/000029 09.05.2014

(71) Demandeur(s) :
**TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., Rua Tapada Grande, N.º 2
Abrunheira P-2710-089 Sintra (PT)**

(72) Inventeur(s) :
**PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio ; EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe ; ALMEIDA
PECORELLI, Susana Marques ; CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto
Eufrásio ; LOPES, Ana Sofia da Conceição ; DAMIL, João Carlos**

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

(54) Titre : **(S)-PIRLINDOLE OU SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES
POUR UNE UTILISATION EN MÉDECINE**

(57) Abrégé : L'invention concerne le composé (S)-pirlindole ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions pharmaceutiques comprenant ceux-ci pour une utilisation dans le traitement thérapeutique et la prévention de la douleur.

- أ -

(S) - بيرلندول وأملاحه المقبولة صيدلانياً للاستخدام في الدواء)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بـ (S) - بيرلندون أو أملاح مقبولة صيدلانياً له وكذلك تركيبات صيدلانية تشتمل على نفس ما سبق للاستخدام في المداواة العلاجية ومنع الألم.

(S) - بيرلندول وأملاحه المقبولة صيدلانياً للاستخدام في الدواء)الوصف الكاملالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمتشاكل (S)-بيروليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانياً، وكذلك التركيبات الصيدلانية المشتمة عليه للاستخدام في علاج الألم أو الوقاية منه. 5

الخلفية التقنية

يحتل علاج الألم أهمية كبرى في عالم الطب، ومن ثم فهناك حاجة على مستوى العالم إلى علاجات إضافية لعلاج الألم والوقاية منه.

إن الألم هو أكثر الأعراض التي يحتاج عندها المرضى إلى الرعاية الطبية. على الرغم من عدم وجود تعريف دقيق للألم، فيمكن القول بأنه إحساس مزعج مصحوب بتجربة انفعالية مرتبط بتلف متحقق أو محتمل في الأنسجة أو مذكور في سياق هذا التلف (الرابطة الدولية لدراسة الألم، IASP).

إن الألم هو عرض يشير إلى حالة مرضية معقدة، فوجود الألم مرتبط بعدد كبير من الأعراض والأمراض في مجال الطب. في صورته الحادة، يكون الألم ناتجاً عن عجز ذي صور مختلفة، أو صعوبة في أداء الأنشطة اليومية، أو اضطراب المزاج أو الأداء المهني أو العلاقات الاجتماعية.

كما أن ترجمة الألم تتفاوت من فرد لفرد، بل وتتفاوت للفرد نفسه في مراحل عمره المختلفة بناءً على أحوال فيزيائية وبيولوجية وثقافية اجتماعية ومزاجية عدة. 15

بالنسبة للتوزيع الطبوغرافي، يمكن تصنيف الألم إلى ثلاثة أنواع: ألم طرفي، وألم مركزي، وألم نفسي المنشأ.

ينتج الألم الطرفي عن اضطراب عضوي في الألياف العصبية الطرفية يتسبب في إثارة إحساس بالألم خلال نقل النبضات العصبية. ينقسم الألم الطرفي كذلك إلى ألم طرفي سطحي وألم طرفي عميق؛ فالأول حاد ونافذ ويظهر عند المنبع، والثاني ينقسم إلى جسدي وحشوي. الألم الطرفي الجسدي العميق قد يكون مركزيًا (يظهر الألم عند منبع عامل حث الألم) أو إشعاعيًا (يكون الألم منتشرًا وبعيدًا عن منبع عامل حث الألم). أما الألم الطرفي الحشوي العميق فيصعب تحديد طوبوغرافيته.

5

إن الألم المركزي هو ألم تلقائي ينتج عن الإصابة العصبية لمراكز الأعصاب المركزية كالحبل الشوكي، أو النخاع المستطيل، أو المهاد البصري، أو القشرة المخية.

يُعرّف الألم نفسي المنشأ بشعور مؤلم ليس له أساس عضوي؛ فهو أي ألم ينتج عن العقل حصريًا ويتخذ بعدها موضعًا تشرحيًا محددًا.

من منظور الفسيولوجيا المرضية، يُصنّف الألم إلى ألم ناتج عن ضرر وألم أعصاب.

10

الألم الناتج عن ضرر هو ألم ناتج عن تلف فعلي أو متوقع لنسيج غير عصبي يرجع إلى تنشيط مستقبلات الألم. يُصنّف الألم الناتج عن ضرر إلى جسدي أو حشوي. يرجع الألم الجسدي إلى تنشيط مستقبلات الألم في الأنسجة الجسدية كالعظام والمفاصل والعضل والجلد. في الألم الحشوي، تُنشّط مستقبلات الألم الحشوي بآليات مرضية مختلفة (كالإصابة الميكانيكية، أو الالتهاب، أو الإشعاع، أو مواد سامة). قد يكون الألم الناتج عن ضرر الحشوي والجسدي حادًا أو مزمنًا؛ الألم الحشوي هو الأصعب توصيفًا والأقل حساسية لعلاج الألم المعتاد. تشمل بعض متلازمات الألم (كالألم الناتج عن السرطان) عناصر من كلا النوعين: الألم الناتج عن الضرر الجسدي والحشوي.

15

يُعرّف ألم الأعصاب بالألم الناتج مباشرة عن الإصابة بمرض أو آفة مؤثرة على الجهاز الحسي الجسدي (أي العصب الطرفي، أو عقدة الجذر الظهراني، أو الجهاز العصبي المركزي).

إن أية عملية مرضية تؤدي إلى تلف أو قصو في النسيج العصبي تُعد سببًا محتملاً لألم الأعصاب، فيسهم كل مما يلي في ظهور ألم الأعصاب: العدوى الفيروسية أو البكتيرية أو الالتهاب اللاإنتاني أو الضغط بفعل الأورام أو آفات بنوية، أو الأمراض التنكسية، أو الإقفار، أو المناعة الذاتية، أو التسمم، أو الإصابات، أو الآليات الصماوية/الأيضية.

5 ولكن، تشمل حالات ألم الأعصاب الأكثر خضوعًا للدراسة الآتي: ألم الأعصاب السكري (NP السكري)، وألم الأعصاب التالي للهربس (PHN)، وألم الأعصاب الثلاثي التوائم، وألم الأعصاب المركزي (إصابة الحبل الشوكي (SCI)، والألم المركزي ما بعد السكتة (CPSP)، والألم المرتبط بالتصلب المتعدد.

تشمل حالات ألم الأعصاب الأخرى ألم الأعصاب المرتبط بعدوى HIV (ألم الأعصاب HIV)، وألم الأعصاب ما بعد الإصابات أو الجراحة، والألم، واعتلال الجذور، وألم الأعصاب المرتبط بالسرطان، وألم فانتوم، واعتلال الجذور العصبية المزمن، وألم الأعصاب متعدد الأسباب.

10

إن ألم الأعصاب هو اضطراب وظيفي أو تغير مرضي يؤثر على الأعصاب. يُعرف ألم الأعصاب بالاعتلال العصبي الأحادي إذا أصاب جذع عصبي واحد، بينما يعرف بالاعتلال العصبي المتعدد إذا أصاب جذوع عصبية عدة على نحو انتشاري أو ثنائي الجانب.

قد يكون ألم الأعصاب الطرفي حسياً أو حركياً أو ذاتياً. تتمثل أكثر الآلام الحركية تكررًا في التقلصات العضلية، والتشنجات العضلية الظاهرة والتحزم، والضمور العضلي، وفقد القوة أو المهارة العضلية.

15

تشمل الظواهر الحسية السلبية الآتي: نقص الإحساس بالألم وضعف الحس. وتشمل الظواهر الحسية الموجبة شعور غير معتاد بالحكة وضعف الحس وفرط الإحساس بالألم، وفرط التألم، والألودينيا، إلى جانب الإحساس بالوخز أو التميل أو طنين الأذن. تشمل الأمثلة على الاعتلال العصبي الآتي: الاعتلال العصبي المتعدد الطرفي المتسم بإحساس أشبه بالحرق أو إحساس أشبه بالوخز بالإبر في القدمين وأطراف الأصابع الذي يزيد بالمشي،

أو الألودينيا، أو ضعف الحس في القدمين وغياب انعكاس العرقوب، وألم العصب ثلاثي التوائم المتسم بألم شديد حاد أشبه بالصدمة، والذي يستمر لثوانٍ في الشفة العليا والأنف ويريد مع المضغ أو غسل الأسنان بالفرشاة وغير المصحوب بتغيرات في الفحص العصبي؛ ومتلازمة النفق الرسغي المتسمة بألم حاد وإحساس بالوخز وضعف الإحساس في الإصبع الأول والثاني والثالث، وسطح راحة اليد والذي يزداد ليلاً وانخفاض القوة العضلية عند فصل الإصبع عن بقية الأصابع واختبار Phalen الموجب، والاعتلال العصبي الأحادي للعصب الجلدي الجانبي للفخذ والمتسم بشعور أشبه بالحرق ووخز في جانب الفخذ ووجود مساحة محددة من فرط الحساسية الجلدية، وألم الأعصاب التالي للهربس المتسم بشعور أشبه بالحرق مع توزيع أشبه بالراية على المنطقة الصدرية بعد ظهور الحويصلات لا يتحسن بعد التئام الجلد، وبقع جلدية مفرطة الانصباع وأللودينيا.

5

لقد ازداد تأثير الألم على رفاهية الفرد والمجتمع في العقود الأخيرة.

في هذا الصدد، يعد ألم الأعصاب واحداً من أصعب متلازمات الألم من حيث إدارته، وعادة لا تكون النتائج مرضية. يصيب ألم الأعصاب ما يتراوح من 7 إلى 8% من السكان في أوروبا (إرشادات الاتحاد الفيدرالي الأوروبي لجمعيات العلوم العصبية بشأن علاج ألم الأعصاب، 2010).

10

إن إدارة ألم الأعصاب هي محاولة معقدة، وعادة ما تصيب المريض والطبيب معاً بالإحباط. تُستخدم عادة عقاقير ذات آليات تأثير لا تستهدف تغيير العمليات الفسيولوجية المرضية التي يعتمد عليها الألم، أو عقاقير معطاة بجرعات علاجية ثانوية في علاج الألم وبالأحرى ألم الأعصاب.

15

ينتج ذلك عن الفهم القاصر لآلية تأثير العقاقير والفعالية المحدودة للمسكنات المتاحة حالياً. تتفاوت الطرق العلاجية بدرجة كبيرة بين الأطباء وتتطلب متلازمات الألم المزمن المستعصية نهجاً مستعرضاً وطرق علاجية أقوى.

يتم استخدام الأدوية المسكنة بطريقة تدريجية. تناظر الخطوة الأولى الألم البسيط وينبغي معالجته بعقاقير مسكنة لا تحتوي على أفيون (عقاقير مضادة للالتهاب وباراسيتامول)؛ وتناظر الخطوة الثانية الألم المتوسط ويعالج بعقاقير تحتوي على أفيون ضعيف، وتناظر الخطوة الثالثة الألم الحاد وتعالج بعقاقير تحتوي على أفيون قوي. بناءً على حدة الألم، يتم البدء بمستوى العلاج المناسب بالجرعات المناسبة. إذا استمر الألم أو ساء، يجب تعديل الجرعات.

5

تنقسم العقاقير المسكنة إلى مجموعتين كبيرتين: عقاقير مسكنة أفيونية وعقاقير مسكنة غير أفيونية.

تشمل العقاقير المسكنة غير الأفيونية باراسيتامول وعقاقير مضادة للالتهابات غير استرويدية (NSAIDs). لا يكون للباراسيتامول آلية تأثير معروفة، على الرغم من أن له تأثير مركزي مفترض. إن إعطاء جرعات كبيرة في حالة الألم الحاد أو المزمن قد يسبب التسمم الكبدى المرتبط باستنفاد شقوق سلفهيدريل.

تعمل العقاقير المضادة للالتهابات غير الاسترويدية على تثبيط سيكلو أوكسيجيناز (COX)، وتثبيط تخليق إنزيم بروتاجلاندين (PG) في العملية النهائية وفي حالة الألم. قد تكون هذه العقاقير غير انتقائية وقد تثبط COX₁ و COX₂ كحمض أسيتيل ساليسيليك (AAS)، وإيبوروفين أو ديكلوفيناك، وقد تكون عقاقير انتقائية مثبطة لـ COX₂ فقط، مثل سيليكوكسيب أو روفيكوكسيب أو إتوريكوكسيب. للعقاقير غير الإسترويدية المضادة للالتهابات آثار جانبية عديدة كآثار معدية معوية (الغثيان، الألم الشرسوفي، القرحة، النزف)، أو آثار كلوية (الفشل الكلوي الحاد، التهاب الكلى الخلالي)، أو آثار دموية (مقاومة تكتل الصفائح، النزف) أو تفاعلات فرط الحساسية. تظهر هذه الآثار عادة مع NSAIDs غير الانتقائية. تعد ارتفاع مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية العرض الجانبي الرئيسي لاستخدام مثبطات COX₂، وذلك بتثبيط بروتاسايكلين. إن العلاج بالعقاقير غير الاسترويدية المضادة للالتهابات مرتبط بزيادة مخاطر حدوث تفاعلات عكسية معدية معوية.

10

15

A

تشمل العقاقير الأفيونية الضعيفة عقاقيرًا مثل ترامادول، وهيدروكودون، وديكستروبروكسيفين. لهذه العقاقير جرعات قصوى محددة لا ينبغي تجاوزها لزيادة احتمالات حدوث تفاعلات عكسية عند الجرعات الكبيرة منها. يعد ترامادول مشتق تخليقي لكوديين يبذل تأثيره بالارتباط بمستقبلات الأفيون μ وتثبيط إعادة الامتصاص العصبي لسيروتونين. يتأبض ترامادول في الكبد وتتخلص الكلى منه، ومن ثم قد يتطلب الأمر خفض الجرعة أو ترك فاصل طويل بين جرعاته في المصابين بالكلية أو الفشل الكلوي.

5

يمثل هيدروكودون مشتقًا تخليقيًا لكوديين وديكسترو برووكسيفين، وله بنية مماثلة لبنية ميثادون. ينبغي علاج مرضى الألم البسيط أو المتوسط بأفيون ضعيف متعلق بـ NSAID أو باراسيتامول. إذا لم يتم السيطرة على الألم بالجرعات العلاجية، لا ينبغي التحول إلى عقار آخر في هذه المجموعة وإنما يتم استخدام عقاقير أفيونية أقوى.

يبذل الأفيون تأثيره بالارتباط بمستقبلات μ و κ و δ ويمكن تصنيفه وفقًا لفعالته إلى مساعدات (مورفين، فينتانيل، ميثادون، أوكسي كودون، هيدرومورفون، بثيدين)، ومساعد/مضاد جزئي (بوبرينورفين)، ومساعد/مضاد (بنتازوسين). إن المساعد النقي هو عقار يبذل تأثيره على مستقبلات μ وغيرها. يبذل المساعد/المضاد الجزئي تأثيرًا مساعدًا جزئيًا على المستقبل وتأثيرًا مضادًا في مستقبل واحد على الأقل، ويبذل المساعد/المضاد تأثيرًا مساعدًا خالصًا على مستقبل وتأثيرًا مضادًا على مستقبل واحد على الأقل.

10

يستحث الأفيون آثارًا جانبية غير مرغوبة متوقعة قد تعوق تحديد الجرعة وتوافق المريض مع العلاج إذا لم يتم السيطرة عليها. تشمل هذه الآثار الجانبية ضيق التنفس، الغثيان، القيء، الإمساك، احتباس البول، الشفق، التخدير، تقبض الحدقة، تأثير مانع للسعال، انخفاض ضغط الدم، بطء القلب، تغيرات إدراكية (هلاوس، أفكار وهمية)، فرط الألم، رمع عضلي، سوء الهضم، حكة، الإطاقة، الاتكالية.

15

9

قد يعطى المورفين عن طريق الفم أو عن طريق غير معوي (التسريب تحت الجلد أو في الوريد). يتطلب الإعطاء بالتسريب في الوريد الحذر والاقتصار على الإعطاء داخل المستشفيات. تُستخدم مضخات تسريب للإعطاء تحت الجلد.

5 تُستخدم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (أميتريبتيلين، نورتريبتيلين، ديسيبرامين) مع عقاقير مسكنة - خاصة مع الأفيون - في علاج ألم الأعصاب. نظرًا لتأثيرها المضاد للكولين، تظهر آثار جانبية كالإمساك، جفاف الفم، احتباس البول، تسرع القلب.

تُستخدم مضادات التشنج كذلك (كاربامازين، أوكسكاربازين، فينيتوين، فالبروات الصوديوم، كلونازيام، لاموتريجين، جابابنتين، بريجابالين) في علاج الألم، خاصة ألم الأعصاب. قد يتسبب كاربامازين وفينيتوين في تسمم الكبد، ونقص في كريات الدم البيضاء، وقلة الصفيحات، ومن ثم يتطلب متابعة تركيزاته في المصل.

10 قد تتسبب كورتيكوستيرويدات، وأكثرها شيوعًا في علاج الألم هو ديكساميثاسون، بظهور اضطرابات معدية معوية، والبول السكري، واضطرابات نفسية عصبية، واعتلال العضلات الدانية.

لذلك، لا تزال هناك حاجة إلى طرق علاجية جديدة لعلاج الألم ليس كعرض للأمراض ولكن كمرض في حد ذاته.

15 إن المشكلة التي يتناولها هذا الاختراع بالحل هي توفير عامل جديد وفعال لعلاج الألم يمثل وحده أو مع عوامل مسكنة أخرى علاجًا فعالاً للألم بأعراض جانبية ضئيلة مع تحقيق الفعالية المسكنة المطلوبة.

الكشف عن الاختراع

يعتمد الاختراع الحالي على أن المركب النشط ضوئيًا، متشاكل (S)-بيرليندول، يظهر تأثيرًا مسكنًا مفيدًا في علاج الألم والوقاية منه.

لقد اكتشف مخترعو الاختراع الحالي - على نحو يثير الدهشة- أن متشاكل (S)-بيرليندول النشط ضوئيًا يظهر تأثيرًا مسكنًا في النماذج الحيوانية المصابة بالألم، وهذا يفسر التأثير غير المتوقع لمتشاكل (S)-بيرليندول في علاج الألم والوقاية منه، خاصة ألم الأعصاب.

علاوة على ذلك، يفوق التأثير المسكن لمتشاكل (S)-بيرليندول تأثير متشاكل (R)-بيرليندول و(rac)-بيرليندول. 5

لقد ثبت أن (S)-بيرليندول يمثل عاملاً فعالاً في علاج والوقاية من الألم، خاصة ألم الأعصاب، عند استخدامه وحده كالمكون الفعال الوحيد أو في علاج مشترك مع عوامل مسكنة إضافية، حيث ثبت أن (S)-بيرليندول يعزز من تأثير هذه العوامل المسكنة الإضافية.

من ثم، يهدف الاختراع الحالي إلى توفير (S)-بيرليندول، أو ملح مقبول صيدلانيًا منه، كعامل مسكن لعلاج الألم. 10

يهدف الاختراع كذلك إلى إتاحة (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه، وحده أو كجزء من علاج مشترك مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل، لعلاج الألم.

يهدف الاختراع كذلك إلى إتاحة تركيبة صيدلانية تشتمل على (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه مع مواد حاملة و/أو سواغات و/أو نواقل أخرى مقبولة لعلاج الألم.

يهدف الاختراع كذلك إلى إتاحة تركيبة صيدلانية تشتمل على (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه مع واحد أو أكثر من عامل مسكن إضافي و/أو مواد حاملة و/أو سواغات و/أو نواقل أخرى مقبولة لعلاج الألم، حيث يصاغ (S)-بيرليندول أو الملح المقبول صيدلانيًا منه والعوامل المسكنة الأخرى بحيث تُعطى في جرعة ثابتة أو منفصلة بالإعطاء التزامني أو المتتابع. 15

9

يتناول الاختراع كذلك (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه للاستخدام مع عوامل مسكنة إضافية كعلاج مشترك بهدف زيادة تأثير هذه العوامل المسكنة الإضافية في علاج الألم.

يتيح الاختراع الحالي طريقة لعلاج الألم في حالة في حاجة إلى هذا العلاج تتسم بإعطاء الحالة كمية فعالة من (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وحده أو مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل.

5 يتيح الاختراع الحالي طريقة لعلاج الألم في حالة في حاجة إلى هذا العلاج بتعزيز تأثير العوامل المسكنة الإضافية، تتسم بإعطاء الحالة كمية فعالة من (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه مع عوامل مسكنة إضافية.

الوصف المختصر للأشكال

10 يعرض شكل 1 أ متوسط أدنى قوة (ز) تستحث استجابة انسحابية حادة خلال الأسبوع الثاني من العلاج (TW2) في المجموعات التالية: المجموعة الساذجة المقارنة (مجموعة مقارنة سالبة)، مجموعة العلاج الإرضائي المقارنة، SNI بالإضافة إلى الماء (مجموعة موجبة مقارنة)، SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (S)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (R)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم.

15 يعرض شكل 1 ب متوسط أدنى قوة (ز) تستحث استجابة انسحابية حادة خلال الأسبوع الثالث من العلاج (TW3) في المجموعات التالية: المجموعة الساذجة المقارنة (مجموعة مقارنة سالبة)، مجموعة العلاج الإرضائي المقارنة، SNI بالإضافة إلى الماء (مجموعة موجبة مقارنة)، SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (S)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (R)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم.

الوصف التفصيلي للاختراع

9

في سياق الاختراع الحالي، تتخذ المصطلحات التالية المعنى المحدد أدناه:

يشمل "ألم"، في الاختراع الحالي، أي إحساس مزعج مصحوب بتجربة انفعالية مرتبط بتلف متحقق أو محتمل في الأنسجة أو يُذكر في سياق هذا التلف. ويشمل الألم الآتي: ألم طرفي، وألم مركزي، وألم نفسي المنشأ، ويتضمن ألم طرفي سطحي، وألم طرفي عميق، وألم طرفي جسدي عميق، وألم طرفي حشوي عميق، والألم الناتج عن إصابة مراكز الأعصاب المركزية كالحبل الشوكي، أو النخاع المستطيل، أو المهاد البصري، أو القشرة المخية، والألم نفسي المنشأ الذي ليس له أساس عضوي.

5

يشمل "ألم" كذلك الألم الناتج عن ضرر أو ألم الأعصاب. الألم الناتج عن تلف فعلي أو متوقع لنسيج غير عصبي يرجع إلى تنشيط مستقبلات الألم. يُصنّف الألم الناتج عن ضرر إلى جسدي أو حشوي. يرجع الألم الجسدي إلى تنشيط مستقبلات الألم في الأنسجة الجسدية (كالعظام والمفاصل والعضل والجلد). في الألم الحشوي، تُنشّط مستقبلات الألم الحشوي بآليات مرضية مختلفة (كالإصابة الميكانيكية، أو الالتهاب، أو الإشعاع، أو مواد سامة). قد يكون الألم الناتج عن ضرر الحشوي والجسدي حادًا أو مزمنًا كالألم الناتج عن السرطان.

10

يُعرّف "ألم الأعصاب" - وفقًا للاختراع الحالي- بالألم الناتج مباشرة عن الإصابة بمرض أو آفة مؤثرة على الجهاز الحسي الجسدي (أي العصب الطرفي، أو عقدة الجذر الظهراني، أو الجذر الظهراني، أو الجهاز العصبي المركزي)، ويشمل الألم المتعلق بالآتي:

15

الاعتلالات العصبية وهي اضطراب وظيفي أو تغيير مرضي يؤثر على الأعصاب، كالاختلال العصبي الأحادي إذا أصاب جذع عصبي واحد، والاعتلال العصبي المتعدد إذا أصاب جذوع عصبية عدة على نحو انتشاري أو ثنائي الجانب.

- الآلام العصبية الطرفية التي قد تكون حسية أو حركية أو ذاتية. تتمثل أكثر الآلام الحركية تكررًا في التقلصات العضلية، والتشنجات العضلية الظاهرة والتحزم، والضمور العضلي، وفقد القوة أو المهارة العضلية.

- الظواهر الحسية السلبية مثل نقص الإحساس بالألم وضعف الحس.

- الظواهر الحسية الموجبة كالشعور غير المعتاد بالحكة وضعف الحس وفرط الإحساس بالألم، وفرط التألم، والألودينيا، إلى جانب الإحساس بالوخز أو التنميل أو طنين الأذن.

5

تشمل الأمثلة على الاعتلال العصبي الآتي: ألم الأعصاب السكري (NP السكري)، وألم الأعصاب التالي للهربس (PHN)، وألم الأعصاب الثلاثي التواءم، وألم الأعصاب المركزي (إصابة الحبل الشوكي (SCI)، والألم المركزي ما بعد السكتة (CPSP)، والألم المرتبط بالتصلب المتعدد، وألم الأعصاب المرتبط بعدوى HIV (ألم الأعصاب HIV)، وألم الأعصاب ما بعد الإصابات أو الجراحة، واعتلال الجذور العصبية المزمن، وألم الأعصاب المرتبط بالسرطان، وألم فانتوم، وألم الأعصاب متعدد الأسباب، وألم الأعصاب المتعدد الطرقي

10

المتسم بالإحساس الأشبه بالحرق أو إحساس أشبه بالوخز بالإبر في القدمين وأطراف الأصابع الذي يزيد بالمشي، أو الألودينيا، أو ضعف الحس في القدمين وغياب انعكاس العرقوب، وألم العصب ثلاثي التواءم المتسم بألم شديد حاد، والاعتلالات العصبية السامة، والاعتلالات العصبية المصحوبة بانضغاط، والإصابات المصحوبة بألم رامح تلقائي، والألم الأشبه بالحرق، والألم الأشبه بالصدمة، وفرط الحساسية للألم ومنه الألودينيا اللمسية، وفرط التألم الأشبه بوخز الإبر، وفرط حس التألم، والألم الأشبه بالصدمة والذي يستمر

15

لثوانٍ في الشفة العليا والأنف ويزيد مع المضغ أو غسل الأسنان بالفرشاة وغير المصحوب بتغيرات في الفحص العصبي؛ ومتلازمة النفق الرسغي المتسمة بألم حاد وإحساس بالوخز وضعف الإحساس في الإصبع الأول والثاني والثالث، وسطح راحة اليد والذي يزداد ليلاً وانخفاض القوة العضلية عند فصل الإصبع عن بقية الإصابع واختبار Phalen الموجب، والاعتلال العصبي الأحادي للعصب الجلدي الجاني للفخذ والمتسم بألم

أشبه بالحرق ووخز في جانب الفخذ ووجود مساحة محددة من فرط الحساسية الجلدية، وألم الأعصاب التالي

20

للهرس المتسم بشعور بألم أشبه بالحرق مع توزيع أشبه بالرابية على المنطقة الصدرية بعد ظهور الحويصلات لا يتحسن بعد التئام الجلد، ويقع جلدية مفرطة الانصباغ.

يعني مصطلح "تعزيز تأثير عوامل مسكنة إضافية" أن الإعطاء المشترك - في جرعة ثابتة أو جرعة منفصلة، إعطاء (S)-بيروليندول تتابعياً أو تزامنياً مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل كالأفيونات والمخدرات، يحسن من التأثير المسكن للأخير، فيسمح بإعطاء جرعة منخفضة من العوامل الفعالة ويقلل من مخاطرة حدوث آثار جانبية وحدثات تكاليف وإطاقة.

5

لأغراض هذا الاختراع، يعد المركب نقي تشاكلياً عندما يساوي النقاء التشاكلي المحسوب بكروموتوجراف كيرالي أو تدوير بصري محدد أو يزيد عن 97%.

يشير مصطلح "ملح مقبول صيدلانياً" إلى الأملاح التي توصف - بناءً على تقييم طبي سليم - بأنها مناسبة للملامسة الأنسجة والأعضاء البشرية والخاصة بالحيوانات الدنيا دون التسبب في تسمم زائد أو تهيج أو استجابة تحسسية أو ما شابه، والتي تحقق نسبة فائدة/مخاطرة مناسبة. إن الأملاح المقبولة صيدلانياً هي أملاح معروفة تقنياً. يُذكر في هذا الوصف قائمة بالأملاح المفضلة.

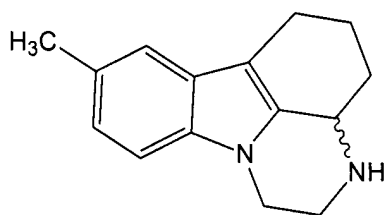
10

يعني مصطلح "مادة حاملة مقبولة صيدلانياً"، في هذه الوثيقة، مادة صلبة أو شبه صلبة أو سواغ سائل خامل أو مادة مائلة أو مادة مغلقة أو مادة مساعدة على الصياغة من أي نوع معروف لأصحاب المهارة في المجال.

يمثل بيرليندول، 2، 3، 3أ، 4، 5، 6-هكسا هيدرو-8-مethyl-1H-بيرازينو [k، j-1، 2، 3] كاربازول

15

مركب ثلاثي الحلقات له الصيغة التالية:

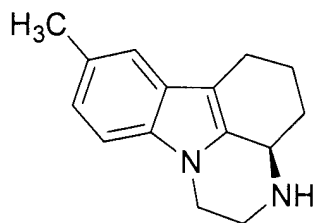


Q

يمثل بيرليندول مثبّطًا قابلاً للانعكاس لإنزيم مونو أمين أوكسيداز A (MAO-A) مفيدًا كدواء لعلاج الاكتئاب.

يشتمل بيرليندول على ذرة كربون لا تناظرية، ولكن حتى الآن تُستخدم الراسيمات فقط - (rac)-بيرليندول- المناظرة لخليط من المتشاكلين (R) و (S) بكميات متساوية في الدواء.

5 يتخذ متشاكل (S)-بيرليندول الصيغة التالية:



لخدمة أغراض هذا الاختراع، يمكن الحصول على متشاكل (S)-بيرليندول وفقاً للطريقة المذكورة بواسطة "Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line في P.Chiap et al. coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 27(2002) 10 447-455.

وفقاً لهذه الطريقة، يمكن تخليق (S)-بيرليندول باشتقاق بيرليندول راسيمي مع R-فينثيل أيزو سيانات، وفصل مزدوجات تجاسم مناظرة بواسطة LC تحضيرية، والانحلال المائي، وإعادة البلورة.

يكون (s)-بيرليندول، وفقاً للاختراع الحالي، نقي تشاكلياً.

15 يعتمد الاختراع الحالي على نتائج أثبتت أن لمتشاكل (S)-بيرليندول النقي بصرياً نشاطاً مسكناً للألم في النماذج الحيوانية، مما يفسر النشاط المدهش لمتشاكل (S)-بيرليندول في علاج والوقاية من الألم، خاصة ألم الأعصاب.

لذلك، يتيح الاختراع الحالي متشاكل (S)-بيرليندول وأملاح مقبولة صيدلانيًا منه كبديل وكعامل جديد لعلاج الألم -سواء على سبيل الوقاية أو العلاج- خاصة ألم الأعصاب الذي يشمل الألم المصحوب لأي نوع من أنواع الاعتلال العصبي الطرفي.

لقد اكتشف المخترعون الحاليون إمكانية استخدام متشاكل (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا فقط كالمكون الفعال الوحيد أو كجزء من علاج مشترك مع عوامل مسكنة إضافية لعلاج الألم أو الوقاية منه.

5

يتيح متشاكل (S)-بيرليندول فعالية أفضل لعلاج الألم والوقاية منه، خاصة ألم الأعصاب. بالإضافة إلى ذلك، يُظهر (S)-بيرليندول مواصفات أمان أفضل مقارنة بالعقاقير المسكنة الأخرى. لا يُظهر (S)-بيرليندول الآثار الجانبية للأفيونات كالغثيان، احتباس البول، القيء، آثار تنفسية (ضيق النفس)، والإطاقة. بالإضافة إلى ذلك، يتغلب استخدام (S)-بيرليندول على الآثار الجانبية المرتبطة بالعقاقير المضادة للالتهابات غير الإسترويدية (NSAIDs) ومنها التلف الكلوي، والنزف المعدي المعوي، وتثبيط الصفائح، وارتفاع ضغط الدم، والفشل القلبي الاحتقاني. يكون المتقدمون في السن عرضة للإصابة بآثار جانبية معدية معوية عند إعطاء NSAID. يتراوح معدل الوفيات بين المرضى المسجلون بالمستشفيات بسبب النزف الهضمي العلوي المستحث بـ NSAID من حوالي 5 إلى 10%.

10

عند استخدام متشاكل (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا في العلاج المشترك مع عوامل مسكنة إضافية، يقوي التأثير المسكن لهذه العوامل الإضافية، فيقتصر الأمر على إعطاء جرعة منخفضة من العوامل الفعالة للحصول على التأثير العلاجي المطلوب وبالتالي الحد من مخاطر حدوث آثار جانبية وحدوث اتكالية وإطاقة لهذه العقاقير المسكنة.

15

يسمح الإعطاء المشترك لمتشاكل (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل بتقليل جرعة العوامل المسكنة بما يتراوح من 25 إلى 50% عن تلك المعطاة في العلاج غير المشترك.

20

9

يشمل العلاج المشترك بمتشاكل (S)-بيرليندول وعوامل مسكنة إضافية الإعطاء المشترك لمتشاكل (S)- بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل (عاملين أو ثلاثة أو أربعة عوامل، وما إلى ذلك)، حيث تصاغ المكونات الفعالة في جرعة ثابتة (منتج واحد) أو منتجات منفصلة الجرعة، حيث يصاغ كل مكون فعال في صورة مناسبة للإعطاء التزامني أو التتابعي.

5 يتناول الاختراع الحالي طرح المنتج المذكور للعلاج المشترك في عبوة مشتركة مع إرشادات الاستخدام.

تشمل العوامل المسكنة أو العقاقير الإضافية المستخدمة وفقًا للاختراع الحالي في علاج مشترك مع (S)- بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا مركبًا/عقارًا واحدًا على الأقل من القائمة التالية: مركبات تقلل فرط الاستثارة العصبية كمثبطات قنوات الصوديوم (كاربامازين، أوكسكاربازين، إسليكاربازين، فينيتوين، حمض فالبرويك)، ومضادات قناة الكالسيوم (بريجابلين)، ومضادات مستقبل جلوتامات شاردية التأثير والتحولية، ومعززات نشاط حمض γ -أمينو بيوتيريك (جابابتين) أو مضادات مستقبل الأفيون μ أو k أو δ ، ومساعدات/مضادات جزئية ومضادات.

10

بالإضافة إلى ذلك، قد يستفيد المريض الذي يعاني من الألم أو المحتمل إصابته بالألم مستقبلًا، خاصة ألم الأعصاب المرتبط بأي نوع من أنواع الاعتلال العصبي الطرفي، من استخدام (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا مع مركب أو عقار واحد على الأقل من القائمة التالية في صورة علاج مشترك ثابت أو منفصل وفقًا للاختراع الحالي: مركبات ذات آلية تأثير عدا خفض فرط الاستثارة العصبية مثل باراسيتامول وعقاقير مضادة للالتهابات غير استرويدية (حمض أسيتيل ساليسيليك، ديكلوفيناك، نابوميتون، نيمسليد، نابوميتون، إتودولاك، بيروكسيكام، ليسين كلونيكسينات، ديفلونيسال، أسيتميتاسين، جلوكاميتاسين، إندوميتاسين، بروجلوميتاسين، أوكساميتاسين، سلينداك، أسيتكلوفيناك، فينتيازك، كيتورولاك، زومبيراك، ميلوكسيكام، تينوكسيكام، لورنوكسيكام، فينوروفين، فينوفينو، فلوريبروفين، بنوكسابروفين، إيبوروفين، كيتوبروفين، ديكسكيتوبروفين، بيربروفين، إندوبروفين، نابروكسين، أوكسابروزين، تيابروفين، ديكسيبروفين،

15

20

9

حمض ميكولوفيناميك، حمض ميفيناميك، حمض فلوفيناميك، حمض تولفيناميك، حمض نيفلوميك، إتوفينامات، آزابروبازون، أورجوتين، فيرازون، مورنيفلومات، تينيداب، جليكوزامينوجليكان، بولي سلفات، سيليكوكسيب، روفيكوكسيب، باركوكسيب، فالديكوكسيب، إتوريكوكسيب)، جلوكوزامين، دياسيرين.

يتناول الاختراع الحالي توفير تركيبات تشتمل على كمية فعالة من مركب (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا المصاغة في تركيبات صيدلانية مع مادة حاملة أو ناقل أو سواغ مقبول صيدلانيًا واحد أو أكثر وفقًا لطرق معروفة لتحضير تركيبات مفيدة صيدلانيًا.

5

توصف هذه الصيغ بالتفصيل في عدة مصادر معروفة ومتاحة لأصحاب المهارة في المجال. على سبيل المثال، يتم وصف كيفية تصنيع الصيغ المتوافقة مع الاختراع في Remington's The Science and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd edition .

قد تصاغ التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي لتعطى إلى البشر أو ثدييات أخرى فمويًا (في صور سائلة أو صلبة) عبر المستقيم، عن طريق غير معوي، داخل الصهاريج تحت العنكبوتية، في المهبل، في الغشاء البريتوني، موضعيًا (في صورة مساحيق، مراهم، قطرات)، عبر الأشداق أو في صورة رشاش فموي أو أنفي. يشير مصطلح "غير معوي" في هذه الوثيقة إلى طرق إعطاء تشمل التسريب/الحقن في الوريد أو في العضل أو داخل الغشاء البريتوني أو داخل القص أو تحت الجلد أو داخل المفاصل.

10

تشمل التركيبات الصيدلانية المستخدمة في الحقن غير المعوي محاليل مائية أو غير مائية، مشتتات، معلقات، مستحلبات، محاليل معقمة أو غير معقمة مقبولة صيدلانيًا، ومساحيق يعاد تركيبها في محاليل أو مشتتات معقمة قابلة للحقن.

15

يمكن تضمين مركبات الاختراع في نظم إطلاق مقنن ممتد أو نظم إعطاء مباشر، كمصفوفات بوليمرية، أجسام دهنية، كريات دقيقة، وذلك بهدف التوزيع الأفضل للعقار.

9

تعتمد جرعة مركب (S)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا المعطاة للفرد على الاستجابة المرغوبة، وقد تعتمد على الحالة الخاضعة للعلاج وعمرها وصحتها ووزنها وفترة العلاج وغير ذلك. على سبيل المثال، تشمل مستويات الجرعة التي يتناولها الاختراع الحالي ما يتراوح من 0.1 إلى 10 مجم/كجم في حالة الإعطاء الفموي، وما يتراوح من 0.01 إلى 10 مجم/كجم في حالة الإعطاء بالتسريب في الوريد.

5 يشتمل جزئي (S)-بيرليندول على مجموعة أمين ثانوية ذات سمات قاعدية، ومن ثم فهي تكوّن أملاحًا حمضية بسهولة قد تكون أملاح حمض مقبولة صيدلانيًا في سياق الاختراع الحالي.

تشمل الأملاح الحمضية المقبولة صيدلانيًا التوضيحية، على سبيل المثال لا الحصر، أسيتات، وأديبات، وألجينات، وسيترات، وأسبارتات، وبنزوات، وبنزين سلفونات، وثنائي كبريتات، وبيوتيرات، وكامفورات، وكامفور سلفونات، وديجلوكونات، وفيورمات، وجليسيروفوسفات، ونصف كبريتات، وهبتانوات، وهكسانوات، وفيومارات، وهيدروكلوريد، وهيدروبروميد، ويوديد الهيدروجين، و2-هيدروكسي إيثان سلفونات (أيزثيونات)، ولاكتات، وماليات، وميثان سلفونات، ونيكوتينات، و2-نفثالين سلفونات، وأوكسالات، وباموات، وبيكتينات، وبيرسلفات، و3-فينيل بروبيونات، وبيكرات، وبيفالات، وبروبيونات، وسكسينات، وطرطرات، وثيوسيانات، وفوسفات، وجلوتامات، وبيكربونات، وp-تولوين سلفونات، وإنديكانوات، ومانديلات.

15 تشمل الأمثلة على الأحماض المستخدمة في تكوين الأملاح الحمضية المقبولة صيدلانيًا المفضلة مع مركب (S)-بيرليندول وفقًا للاختراع أحماضًا غير عضوية كحمض هيدروكلوريك، وحمض هيدروبروميك، وحمض كبريتيك، وحمض فوسفوريك، وأحماض عضوية كحمض ميثان سلفونيك، وحمض سيتريك، وحمض مانديليك، وحمض سكسينيك، وحمض سيتريك.

تتمثل الأملاح المقبولة صيدلانيًا المفضلة في ملح (S)-بيرليندول-(R) مانديلات، وملح (S)-بيرليندول ميسيلات وملح (S)-بيرليندول سيترات.

20

تهدف الأمثلة التالية إلى توضيح الاختراع دون الحد من مجاله.

الأمثلة

مثال 1:

أقراص هيدروكلوريد (S)-بيرليندول

5 يتم تصنيع الأقراص بضغطها مباشرة وخطوط جميع المكونات وتمريها عبر منخل وكبسها بقوة انضغاط مناسبة عند الرطوبة الجوية النسبية المطلوبة.

التركيبية الكمية والنوعية (يتم التعبير عن الكميات بالنسبة المئوية للوزن من التركيبة الكلية)

25	هيدروكلوريد (S)-بيرليندول
1.50	ثاني أكسيد سيليكون غرواني
45.50	مونوهيدرات لاکتوز
2	HPMC
21	سليولوز دقيق البلورات
4	صوديوم كروسكارميلوز
1	ستيارات الكالسيوم

أقراص هيدروكلوريد (S)-بيرليندول

9

يتم تصنيع الأقراص بتحبيبها وهي رطبة ثم ضغطها، ويشمل ذلك تحبيب المكون الفعال مع محلول مناسب وتخفيفه وتمريه عبر منخل، وإضافة سواغات والكبس بقوة انضغاط مناسبة عند الرطوبة الجوية النسبية المطلوبة.

التركيبية الكمية والنوعية (يتم التعبير عن الكميات بالنسبة المئوية للوزن من التركيبة الكلية)

25	هيدروكلوريد (S)-بيرليندول
15	سليولوز دقيق البلورات
50	مونوهيدرات لاكتوز
4	HPMC
5	صوديوم كروسكارميلوز
1	سيتارات كالسيوم

مثال 2:

5

يكشف هذا الاختبار الذي يجري على الخلايا الحية الآثار المفيدة لمشاكل (S)-بيرليندول في علاج الألم.

لهذا الغرض، اختار المخترعون نموذجًا حيوانيًا مصممًا بواسطة Woolf و Decosterd (Pain, 2000) اللذين صمما نموذج بتر عصب جزئي يسهل تنفيذه تقنيًا ويخضع لأدنى تفاوت في درجة التلف الناتج. الأهم أن هذا النموذج يسمح بقياس التغييرات بدقة في الأعصاب الحسية المصابة والأولية وفي الأعصاب الحسية السليمة المجاورة بحيث تقاس مساهمتها النسبية في الفسيولوجيا المرضية للألم.

10

تمثل فكرة النموذج الرئيسية في رؤية ماذا يحدث في حالة قطع المحور العصبي لثلاثة تفرعات بعيدة طرفية للعصب الوركي (قصة الساق والأعصاب الشظوية المشتركة) فيما عدا عصب واحد (العصب الربلي)؛ ومن ثم يطلق على هذا النموذج اسم نموذج إصابة العصب المستبقي (SNI).

يتسم نموذج إصابة العصب المستبقي بالفعالية، حيث تحدث تغييرات كبرى وممتدة في الحساسية الميكانيكية والاستجابة الحرارية بما يحاكي العديد من سمات الألم العصبي الإكلينيكي.

5

تم تنفيذ جميع الإجراءات على ذكور جرذان سبراج داوي بالغة (200-250 جم). تحت تأثير مخدر هالوثان (2%)، تم قطع الجلد على السطح الجانبي للفخذ وتجزئته مباشرة في العضلة ذات الرأسين الفخذية لكشف العصب الوركي وتفرعاته الطرفية الثلاثة: قصة الساق والأعصاب الشظوية المشتركة والعصب الربلي.

تضمن الإجراء الخاص بجراحة العصب المستبقي كل من قطع المحور العصبي وربط قصة الساق والأعصاب

الشظوية المشتركة تاركًا العصب الربلي سليمًا. تم ربط قصة الساق والأعصاب الشظوية المشتركة جيدًا بخيط

10

5 وتجزئته بعيدًا عن موضع الربط وإزالة 4 ± 2 مم من جذعة العصب البعيد. تم تجنب أي تلامس مع أو

تمدد للعصب الربلي السليم. تم غلق العضلات والجلد في طبقتين. تم في مجموعات العلاج الإرضائي المقارنة

كشفت العصب الوركي وتفرعاته دون وجود أية آفة.

يمثل اختبار Von Frey اختبار حساسية ميكانيكي يتألف من خيوط بلاستيكية معايرة رفيعة تُعرّف بشعر

Von Frey يُطبَّق على السطح الأخصي للمخلب الخلفي للحيوان الخاضع للاختبار. للخيوط درجات

15

صلابة مختلفة وذلك لتحديد أي منهما يستحث انسحاب المخلب الخلفي. يُطبَّق كل خيط، بداية من أقلهما

صلابة، على السطح الأخصي للمخالب الخلفية لكل جرذ. تُكرر هذه العملية باستخدام شعر Von Frey

الأكثر صلابة حتى يستثير أحدها انسحاب انعكاسي متواصل للمخالب الخلفية. يُعرّف ذلك بقيمة السحب

الحدية ويقاس بالجرامات ويكون مؤشرًا على الألودينيا الميكانيكية.

في المثال الحالي، تم تقسيم الحيوانات على ستة مجموعات (العدد=7 في كل مجموعة): المجموعة الساذجة المقارنة (مجموعة مقارنة سالبة)، مجموعة العلاج الإرضائي المقارنة، SNI بالإضافة إلى الماء (مجموعة موجبة مقارنة)، SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (S)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (R)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم.

5

بعد إجراء عملية جراحية لمجموعات العلاج الإرضائي المقارنة، SNI بالإضافة إلى الماء (مجموعة موجبة مقارنة)، SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (S)-بيرليندول بمعدل 20 مجم/كجم، SNI بالإضافة إلى (R)-بيرليندول، تم حبس الحيوانات لمدة سبعة أسابيع بهدف الحث الكامل للأللودينيا الميكانيكية. بدأ العلاج بعد ثلاثة أسابيع وتم إعطاء ماء أو أحد مواد الاختبار (rac)-بيرليندول، و (S)-بيرليندول، و (R)-بيرليندول في الغشاء البريتوني يوميًا.

10

فيما يلي الصيغ المستخدمة في الاختبار الحالي:
محلول هيدروكلوريد S-بيرليندول في الغشاء البريتوني

الفئة الوظيفية	الصيغة		اسم المركب
	%	ميكروجم/مل	
المركب الفعال	100.00	5720	هيدروكلوريد S-بيرليندول
	%	ميكروجم/مل	السواغات:
عامل مذيب	---	---	ماء منقى

محلول هيدروكلوريد R-بيرليندول في الغشاء البريتوني

الفئة الوظيفية	الصيغة		اسم المركب
	%	ميكروجم/مل	
المركب الفعال	100.00	5720	هيدروكلوريد R-بيرليندول
	%	ميكروجم/مل	السواغات:
عامل مذيب	---	---	ماء منقى

15

محلول هيدروكلوريد بيرليندول في الغشاء البريتوني

الفئة الوظيفية	الصيغة		اسم المركب
	%	ميكروجم/مل	المركب الفعال
المركب الفعال	100.00	5720	هيدروكلوريد (rac)-بيرليندول
	%	ميكروجم/مل	السواغات:
عامل مذيب	---	---	ماء منقى

تم تحضير هيدروكلوريد (S)-بيرليندول وهيدروكلوريد (R)-بيرليندول وهيدروكلوريد (rac)-بيرليندول بإذابة المكون الفعال في ماء حتى ذوبانه بالكامل.

- 5 تم اختبار الأللودينيا الميكانيكية بعد أسبوعين وبعد ثلاثة أسابيع من العلاج. تم وضع الحيوانات على شبكة سلكية مرتفعة وحفز السطح الأخصي للمخلب بمجموعة خيوط Von Frey أحادية متزايدة القوة. تم حساب القيمة الحدية كأدنى قوة مستحثة للاستجابة لأحد المؤثرات المتكررة بالانسحاب الحاد (Tal and Bennett, 1994). تم اختبار السطحين الأخصيين الجانبي والأوسط للمخلب وكذلك سطحه الظهري. كان متوسط أدنى قوة (جم) مستحثة للاستجابة بالانسحاب الحاد للمجموعة المقارنة (المجموعة المقارنة الموجبة) 0.41 جم في نهاية الأسبوع الثاني، و0.14 جم في نهاية الأسبوع الثالث. كانت هذه القيم أقل كثيراً مقارنة بتلك التي تم الحصول عليها من المجموعة الساذجة (المجموعة المقارنة السالبة) والمجموعة الإرضائية التي أظهرت متوسط أدنى قيمة يبلغ 15 جم في نهاية الأسبوعين الثاني والثالث. انظر شكلا 1أ و1ب.
- 10 في مجموعة العلاج الفعال بـ SNI بالإضافة إلى (S)-بيرليندول بجرعة تبلغ 20 مجم/كجم في الغشاء البريتوني، تحسن متوسط أدنى قوة بشكل مذهل (4.51 جم، و7.43 جم على الترتيب في الأسبوعين الثاني والثالث) مقارنة بمجموعة العلاج الفعال بـ SNI بالإضافة إلى (R)-بيرليندول بجرعة تبلغ 20 مجم/كجم في الغشاء البريتوني (حيث كانت أدنى قوة هي 3.08 جم، و1.39 جم في الأسبوعين الثاني والثالث على الترتيب)، ومقارنة بمجموعة العلاج الفعال بـ SNI بالإضافة إلى (rac)-بيرليندول بجرعة تبلغ 20 مجم/كجم في (حيث كانت أدنى قوة هي 3.50 جم، و2.08 جم في الأسبوعين الثاني والثالث على الترتيب). انظري شكلا 1أ و1ب.
- 20 تؤكد هذه النتائج غير المتوقعة فائدة (S)-بيرليندول في علاج الألم، خاصة متلازمات ألم الأعصاب، وتظهر كذلك التأثير الأقوى المدهش لـ (S)-بيرليندول مقارنة بمركبي (rac)-بيرليندول و(R)-بيرليندول في العلاج المذكور.

عناصر الحماية

1 -1 متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه للاستخدام في علاج الألم أو الوقاية منه. 1

2

2- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لعنصر الحماية 1، يتسم بأن (S)-بيرليندول 1

2 نقي تشاكلياً.

3- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لعنصري الحماية 1 و2 في علاج مشترك مع 1

2 عامل مسكن إضافي واحد على الأقل.

4- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث يكون العلاج 1

2 المشترك عبارة عن علاج مشترك ثابت الجرعة أو علاج مشترك منفصل منتقى من الإعطاء التزامي أو المتتابع

3 للمكونات الفعالة.

5- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لعنصري الحماية 3 و4 لتعزيز آثار عامل 1

2 مسكن إضافي واحد على الأقل في علاج الألم.

6- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة 1

2 ملح (S)-بيرليندول (R)-مانديلات.

7- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة 1

2 ملح (S)-بيرليندول ميسيلات.

8- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة 1

2 ملح (S)-بيرليندول سيترات.

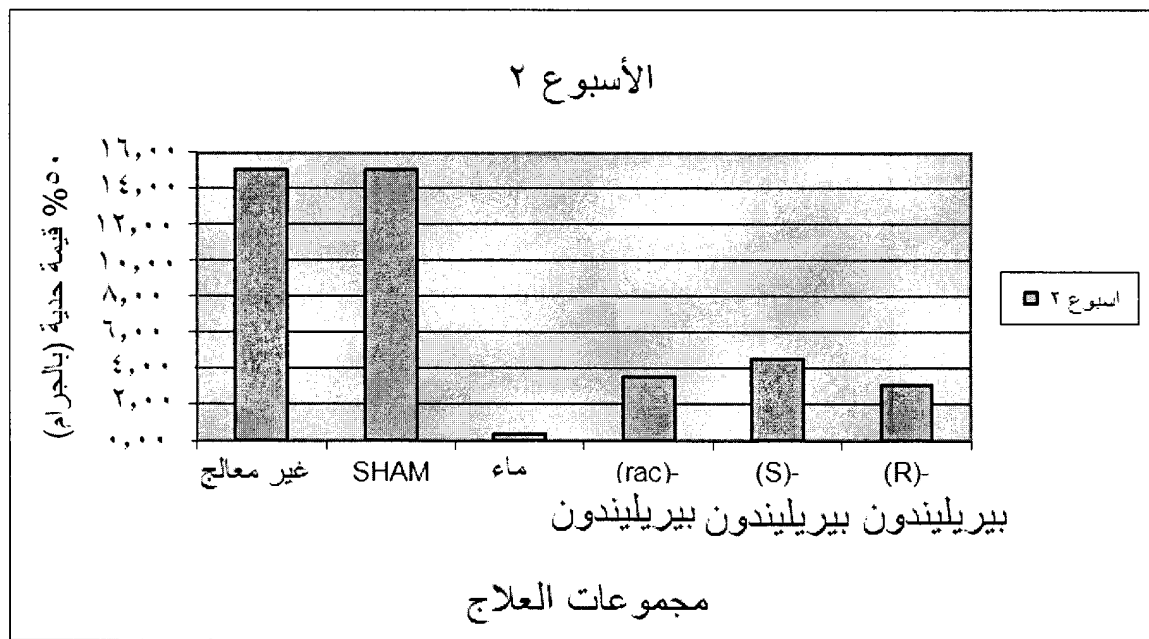
9- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي من عناصر الحماية 3 إلى 8، يتسم 1

2 بوجود عامل مسكن إضافي واحد على الأقل في صورة مركب يقلل فرط الاستثارة العصبية من المجموعة المكونة من:

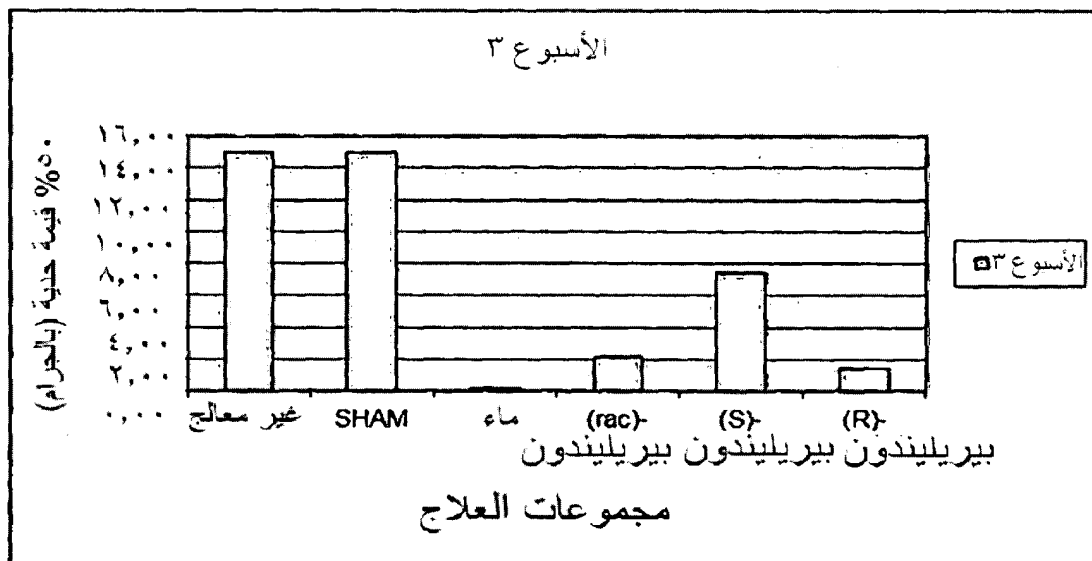
3 مثبطات قنوات الصوديوم (كاربامازين، أوكسكاربازين، إسليكاربازين، فينيتوين، حمض فالبرويك)، ومضادات قناة

9

- 4 الكالسيوم (بريجابلين)، ومضادات مستقبل جلوتامات شاردية التأثير والتحولية، ومعززات نشاط حمض γ -أمينو بيوتيريك (جابابتين) أو مضادات مستقبل الأفيون μ و κ و δ ، ومساعدات/مضادات جزئية ومضادات.
- 1 10- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لأي من عناصر الحماية 3 إلى 8، يتسم بوجود عامل مسكن إضافي واحد على الأقل في صورة مركب منتقى من المجموعة المكونة من: باراسيتامول وعقاقير مضادة للالتهابات غير استيرويدية مثل حمض أسيتيل ساليسيليك، ديكلوفيناك، نابوميتون، نيمسليد، نابوميتون، إندودولاك، بيروكسيكام، ليسين كلونيكسينات، ديفلونيسال، أسيتيميتاسين، جلوكاميتاسين، إندوميتاسين، بروجلوميثاسين، أوكساميتاسين، سلينداك، أسيتكلوفيناك، فينتيازك، كيتورولاك، زومبيراك، ميلوكسيكام، تينوكسيكام، لورنوكسيكان، فينوروفين، فينبوفينو، فلوريبروفين، بنوكسابروفين، إيبوروفين، كيتوبروفين، ديكسكيتوبروفين، بيربروفين، إندوبروفين، نابروكسين، أوكسابروزين، تيابروفين، ديكسيبروفين، حمض ميكلوفيناميك، حمض ميفيناميك، حمض فلوفيناميك، حمض تولفيناميك، حمض نيفلوميك، إتوفينامات، آزابروبازون، أورجوتين، فيرازون، مورنيفلومات، تينيداب، جليكوزامينوجليكسان، بولي سلفات، سيليكوكسيب، روفيكوكسيب، باركوكسيب، فالديكوكسيب، إتوريكوكسيب)، جلوكوزامين، دياسيريين.
- 1 11- متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لأي عنصر حماية سابق، حيث يكون الألم عبارة عن ألم عصبي.
- 1 12- تركيبة صيدلانية لعلاج الألم تشتمل على متشاكل (S)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لأي عنصر حماية سابق مع مواد حاملة أو سواغ أو مواد ناقلة مقبولة صيدلانياً.

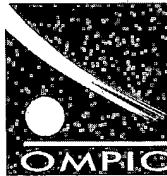


الشكل أ١



شكل اب

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



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 39447	Date de dépôt : 09/05/2014 Date d'entrée en phase nationale : 09/11/2016
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	
Intitulé de l'invention : (S)-PIRLINDOLE OU SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES POUR UNE UTILISATION EN MÉDECINE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: F.LAHCHIMI	Date d'établissement du rapport : 29/09/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 22 Pages • <u>Revendications</u> 12 • <u>Planches de dessin</u> 1 Page 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A61K31/4985, A61P25/04		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WINFRIED HÄUSER et al, Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis; 01/14/2009 https://pdfs.semanticscholar.org/68bf/3243bac098b68ecbc5bcbd2bdad7a3e42202.pdf	1-12
Y	PASCAL DE TULLIO et al, Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale; 29/03/1999 Abrégé	1-12
Y	A V AMELIN et al, The combined use of acupuncture and antidepressants for managing the spondylogenic lumbosacral pain syndrome;01/09/1991 Abrégé	1-12
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-12	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

- D1 : Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants; a meta-analysis.
 D2 : Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale
 D3 : The combined use of acupuncture and antidepressants for managing the spondylogenic lumbosacral pain syndrome

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-12, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet la détermination de l'efficacité des antidépresseurs (pirlindole) dans le traitement de la douleur chez des patients atteints du syndrome de fibromyalgie.

L'objet de la revendication 1 diffère du document D1 par la sélection de l'énantiomère (S) du pirlindole pour la prévention ou le traitement de la douleur.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un composé alternatif pour le traitement de la douleur.

La solution proposée par le déposant n'est pas inventive pour les raisons suivantes :

En recherchant des composés utiles pour le traitement de la douleur, l'homme de métier serait motivée à isoler à partir d'un mélange racémique connu l'énantiomère le plus efficace sans faire preuve d'esprit inventif.

En effet, les techniques d'isolement des énantiomères rentrent dans les activités de routine de l'homme de métier et sont connues dans l'état de la technique, comme pour le document D2, qui décrit la séparation des énantiomères du pirlindole en utilisant une méthode de chromatographie.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-12 n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent l'objet des revendications 2-12 n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.