



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39448 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 25/04; A61K 31/4985**
- (43) Date de publication : **31.08.2018**
- 
- (21) N° Dépôt : **39448**
- (22) Date de Dépôt : **09.05.2014**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/PT2014/000028 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) :  
**EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe ; ALMEIDA PECORELLI, Susana  
Marques ; CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto Eufrásio ; LOPES, Ana Sofia da  
Conceição ; PARDAL FILIPE, Augusto Eusébio ; DAMIL, João Carlos Ramos**
- (74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- 
- (54) Titre : **(R)-PIRLINDOLE ET SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES  
DESTINÉS À UN USAGE MÉDICAL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne le (R)-pirlindole ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que des compositions pharmaceutiques les comprenant pour un usage dans le traitement thérapeutique et la prévention de la douleur.

- أ -

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

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بـ(R)-بيرلندول أو أملاحه المقبولة صيدلانياً، وكذلك التركيبات الصيدلانية المشتمة عليه للاستخدام في علاج الألم أو الوقاية منه.



(R) - بيرليندول وأملاحه المقبولة صيدلانياً للاستخدام في الدواء)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمتشاكل (R)-بيروليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانياً، وكذلك التركيبات الصيدلانية المشتتة 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 مرتبطة بتلف متحقق أو محتمل في الأنسجة أو مذكور في سياق هذا التلغ (الرابطة الدولية لدراسة الألم، IASP). 10

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 الطوبوغرافي، يمكن تصنيف الألم إلى ثلاثة أنواع: ألم طرفي، وألم مركزي، وألم نفسي المنشأ.

9

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 عصبي.

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 الألم العصبي 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 أي عملية مرضية تؤدي إلى تلف أو قصو في النسيج العصبي تُعد سببًا محتملاً للألم العصبي، فيسهم كل مما يلي في ظهور الألم العصبي: 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/الأبضية.

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

تشمل حالات الألم العصبي الأخرى الألم العصبي المرتبط بعدوى HIV (الألم العصبي HIV)، والألم العصبي ما بعد الإصابات أو الجراحة، والألم، واعتلال الجذور، والألم العصبي المرتبط بالسرطان، وألم فانتوم، واعتلال الجذور العصبية المزمن، والألم العصبي متعدد الأسباب. 10

إن الألم العصبي هو اضطراب وظيفي أو تغير مرضي يؤثر على الأعصاب. يُعرف الألم العصبي 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 الألم العصبي 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 التنميل 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، والألم العصبي 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 الألم العصبي واحداً من أصعب متلازمات الألم من حيث إدارته، وعادة لا تكون النتائج مرضية. يصيب الألم العصبي ما يتراوح من 7 إلى 8% من السكان في أوروبا (إرشادات الاتحاد الفيديرالي الأوروبي لجمعيات العلوم العصبية بشأن علاج الألم العصبي، 2010).

10

إن إدارة الألم العصبي 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 الألم العصبي.

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 الالتهابية وفي حالة الألم. قد تكون هذه العقاقير غير انتقائية وقد تثبيط COX<sub>1</sub> و COX<sub>2</sub> كحمض أسيتيل ساليسيليك (AAS)، وإيبوروفين أو ديكلوفيناك، وقد تكون عقاقير انتقائية مثبطة لـ COX<sub>2</sub> 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 COX<sub>2</sub>، وذلك بتثبيط بروتاسايكلين. إن العلاج بالعقاقير غير الاسترويدية المضادة للالتهابات مرتبط بزيادة مخاطر حدوث تفاعلات عكسية معدية معوية.

10

15

9

تشمل العقاقير الأفيونية الضعيفة عقاقيرًا مثل ترامادول، وهيدروكودون، وديكستروبوكسيفين. 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  $\mu$  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 بروبوكسيفين، 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  $\mu$  و  $\kappa$  و  $\delta$  ويمكن تصنيفه وفقًا لفعاليته إلى مساعدات (مورفين، فينتانيل، ميثادون، أوكسي كودون، هيدرومورفون، بثيدين)، ومساعد/مضاد جزئي (بوبرينورفين)، ومساعد/مضاد (نتازوسين). إن المساعد النقي هو عقار يبذل تأثيره على مستقبلات  $\mu$  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، التحدير، 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



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، ديسيرامين) مع عقاقير مسكنة - خاصة مع الأفيون - في علاج الألم العصبي. 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، جابانتين، بريجابالين) في علاج الألم، خاصة الألم العصبي. 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.

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 (R)-بيرلندول، يظهر تأثيرًا مسكنًا مفيدًا في علاج الألم والوقاية منه.

لقد اكتشف مخترعو الاختراع الحالي - على نحو يثير الدهشة- أن متشاكل (R)-بيرليندول النشط ضوئيًا يظهر تأثيرًا مسكنًا على مستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية المفعول، وهذا يفسر التأثير غير المتوقع لمتشاكل (R)-بيرليندول في علاج الألم والوقاية منه، خاصة الألم العصبي.

يمثل متشاكل (R)-بيرليندول عاملاً فعالاً في علاج والوقاية من الألم، خاصة الألم العصبي، عند استخدامه وحده كالمكون الفعال الوحيد أو في علاج مشترك مع عوامل مسكنة أخرى، حيث ثبت أن متشاكل (R)-بيرليندول يقوي تأثير هذه العوامل المسكنة الإضافية.

5

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

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

10

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

15

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

9

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

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

5

### الوصف التفصيلي للاختراع

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.

10

يشمل "ألم" كذلك الألم الناتج عن ضرر أو الألم العصبي. 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 كالألم الناتج عن السرطان.

15

يُعرّف "الألم العصبي" - وفقًا للاختراع الحالي- بالألم الناتج مباشرة عن الإصابة بمرض أو آفة مؤثرة على الجهاز الحسي الجسدي ويشمل الألم المتعلق بالآتي:

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.

5

- 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 التميل أو طنين الأذن.

10

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

15

التألم الأشبه بوخز الإبر، وفرط حس التألم، والألم الأشبه بالصدمة والذي يستمر 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 الأصابع واختبار Phalen الموجب، والاعتلال العصبي الأحادي للعصب الجلدي الجانبي للفخذ والمتسم بألم أشبه بالحرق ووخز في جانب الفخذ ووجود مساحة محددة من فرط الحساسية الجلدية، والألم العصبي التالي للهريس المتسم بشعور بألم أشبه بالحرق مع توزيع أشبه بالراية على المنطقة الصدرية بعد ظهور الحويصلات لا يتحسن بعد التئام الجلد، ويقع جلدية مفرطة الانصباغ.

5

يعني مصطلح "تعزيز تأثير عوامل مسكنة إضافية" أن الإعطاء المشترك - في جرعة ثابتة أو جرعة منفصلة، كإعطاء (R)-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.

10

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

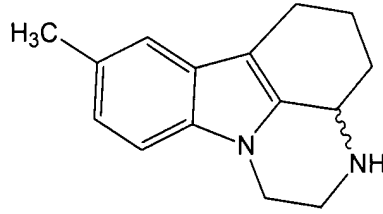
يشير مصطلح "ملح مقبول صيدلانياً" إلى الأملاح التي توصف - بناءً على تقييم طبي سليم - بأنها مناسبة للملامسة الأنسجة والأعضاء البشرية والخاصة بالحيوانات الدنيا دون التسبب في تسمم زائد أو تهيج أو استجابة تحسسية أو ما شابه، والتي تحقق نسبة فائدة/مخاطرة مناسبة. إن الأملاح المقبولة صيدلانياً هي أملاح معروفة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

15

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

20

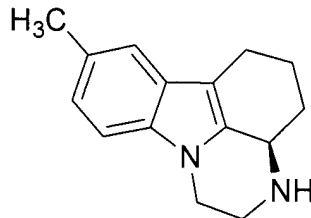
يمثل بيرليندول، 2، 3، 3أ، 4، 5، 6-هكسا هيدرو-8-ميثيل-H1-بيرازينو [3، 2، 1-j، k] كاربازول  
مركب ثلاثي الحلقات له الصيغة التالية:



يمثل بيرليندول مثبطاً قابلاً للانعكاس لإنزيم مونو أمين أوكسيداز A (MAO-A) مفيداً كدواء لعلاج الاكتئاب. 5

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.

يتخذ متشاكل (R)-بيرليندول الصيغة التالية:



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

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

9

يكون (R)-بيرليندول، وفقًا للاختراع الحالي، نقي تشاكيًا.

يعتمد الاختراع الحالي على نتائج أثبتت أن لمتشاكل (R)-بيرليندول تأثير مضاد لمستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية المفعول.

يكون مستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية المفعول دور هام في تعديل الآليات المؤثرة على عرض الألم. تمثل هذه المستقبلات أهداف كاتيكلامين خاصة نورادرينالين (نوربينفرين) وأدرينالين (إبينفرين). 5

توجد مجموعتان كبيرتان من المستقبلات أدرينالية المفعول: المستقبلات  $\alpha$  والمستقبلات  $\beta$ . تنقسم المستقبلات أدرينالية المفعول  $\alpha$  إلى المجموعتين الفرعيتين  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$ . أخيرًا، للمستقبلات أدرينالية المفعول  $\alpha$  ثلاثة أنواع فرعية متشابهة جينيًا إلى حد كبير: المستقبلات أدرينالية المفعول  $\alpha_{2A}$ ، و  $\alpha_{2B}$ ، و  $\alpha_{2C}$ . تلعب هذه المستقبلات دورًا مهمًا في تعديل نشاط المرسلات العصبية على مستوى الجهاز العصبي السمبثاوي وكذلك في الأعصاب أدرينالية المفعول في الجهاز العصبي المركزي. 10

يتيح المجال معلومات تؤكد اشتراك مستقبلات  $\alpha_{2A}$ ، و  $\alpha_{2C}$  في تنظيم انطلاق المرسل العصبي ما قبل التشابك من الأطراف العصبية السمبثاوية والأعصاب النورأدرينية في الجهاز العصبي المركزي.

تثبط مستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية المفعول انطلاق المرسل العصبي بعد الحفز العصبي المتكرر، بينما تعدل مستقبلات  $\alpha_{2C}$  أدرينالية المفعول الإرسال العصبي في وجود تحفيز عصبي أقل تكرارًا.

ولكن، توجد أغلب مستقبلات  $\alpha_{2A}$  في الجهاز العصبي المركزي في الأعصاب ما بعد التشابك بالنسبة للنهايات النورأدرينية. توجد مستقبلات  $\alpha_{2A}$  هذه في مناطق الجهاز العصبي المركزي المساهمة في تنظيم الوظائف الإدراكية العليا مثل القشرة أمام الجبهية. 15

يمثل (R)-بيرليندول وجميع صوره المقبولة صيدلانيًا بما في ذلك الأملاح المقبولة صيدلانيًا منه مركبًا يثبط إنزيم مونوأمين أوكسيداز من النوع A على نحو انتقائي قابل للانعكاس.

بشكل إضافي غير متوقع، يُظهر متشاكل (R)-بيرليندول تأثيرًا مضافًا لمستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية التأثير.

إن التأثير المضاد الانتقائي لمتشاكل (R)-بيرليندول على مستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالية التأثير يعلل استخدامه في علاج صور الألم المختلفة وفي تعزيز التأثير المسكن للعوامل المسكنة الإضافية عند استخدامه مع هذه العوامل كعلاج مشترك.

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

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

10 لمركب (R)-بيرليندول -كمضاد لمستقبل  $\alpha_{2A}$  أدرينالي التأثير- دور في التأثير المحد للأفيون بتعزيز الفعالية المسكنة لهذه العقاقير. إن تأثير (R)-بيرليندول في الحد من الأفيون مرتبط بانخفاض معدل الآثار الجانبية كالغثيان، ضيق التنفس، النعاس، القيء، الإمساك، الحكمة، الارتيكاريا، عدم التوازن الهرموني، الاضطراب، الهلوس، الهذيان، انخفاض درجة حرارة الجسم، بطء القلب، تسرع القلب، انخفاض الضغط الانتصابي، الدوخة، الصداع، احتباس البول، تيبس العضلات، الرفسة العضلية، التوهج، الإطاقة، تشنج المرارة أو الحالب.

15 بناءً عليه، يسهم (R)-بيرليندول في تقليل احتمالات الوفاة ويحول دون التأثير على عجلة العمل واحتمالات وقوع حوادث المتعلقة باستخدام الأفيون.

في واقع الأمر، يُستخدَم متشاكل (R)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانيًا مع عوامل مسكنة إضافية في علاج مشترك لتعزيز التأثير المسكن لهذه العوامل الإضافية، فيقتصر الأمر على إعطاء جرعة منخفضة من



العوامل الفعالة للحصول على التأثير العلاجي المطلوب وبالتالي الحد من مخاطرة حدوث آثار جانبية وحدوث  
اتكاليف وإطاقة لهذه العقاقير المسكنة.

يسمح الإعطاء المشترك لمتشاكل (R)-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. 5

يشمل العلاج المشترك بمتشاكل (R)-بيرليندول وعوامل مسكنة إضافية الإعطاء المشترك لمتشاكل (R)-  
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.

يتناول الاختراع الحالي طرح المنتج المذكور للعلاج المشترك في عبوة مشتركة مع إرشادات الاستخدام. 10

تشمل العوامل المسكنة أو العقاقير الإضافية المستخدمة وفقًا للاختراع الحالي في علاج مشترك مع (R)-  
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  $\gamma$ -أمينو بيوتيريك (جابابتين) أو مضادات مستقبل الأفيون  $\mu$  أو  $k$  أو  $\delta$ ،  
ومساعدات/مضادات جزئية ومضادات. 15

بالإضافة إلى ذلك، قد يستفيد المريض الذي يعاني من الألم أو المحتمل إصابته بالألم مستقبلاً، خاصة ألم  
اعتلال عصبي مرتبط بأي نوع من أنواع الاعتلال العصبي الطرفي، من استخدام (R)-بيرليندول أو أملاحه  
المقبولة صيدلانيًا مع مركب أو عقار واحد على الأقل من القائمة التالية في صورة علاج مشترك ثابت أو

منفصل وفقاً 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، أسيتاميتاسين، جلوكاميتاسين، إندوميتاسين، بروجلوميتاسين، أوكساميتاسين، سلينداك، أسيتكلوفيناك، فينتيازك، كيتورولاك، زومبيراك، ميلوكسيكام، تينوكسيكام، لورنوكسيكان، فينوبروفين، فينبوفينو، فلوربيروفين، بنوكسابروفين، إيبوبروفين، كيتوبروفين، ديكسكيتوبروفين، بيربروفين، إندوبروفين، نابروكسين، أوكسابروزين، تيابروفين، ديكسيبيروفين، حمض ميكولوفيناميك، حمض ميفيناميك، حمض فلوفيناميك، حمض تولفيناميك، حمض نيفلوميك، إتوفينامات، آزاروبازون، أورجوتين، فيرازون، موريفلومات، تينيداب، جليكوزامينوجليكسان، بولي سلفات، سيليكوكسيب، روفيكوكسيب، باركوكسيب، فالديكوكسيب، إتوريكوكسيب)، جلوكوزامين، دياسيرين.

5

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

10

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

15

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، موضعياً (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.

20

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

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

5

تعتمد جرعة مركب (R)-بيرليندول أو أملاحه المقبولة صيدلانياً 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.

يشتمل جزيء (R)-بيرليندول على مجموعة أمين ثانوية ذات سمات قاعدية، ومن ثم فهي تكوّن أملاحاً حمضية بسهولة قد تكون أملاح حمض مقبولة صيدلانياً في سياق الاختراع الحالي.

10

تشمل الأملاح الحمضية المقبولة صيدلانياً التوضيحية، على سبيل المثال لا الحصر، أسيتات، وأديبات، وألجينات، وسيترات، وأسبارتات، وبنزوات، وبنزين سلفونات، وثنائي كبريتات، وبيوتيرات، وكامفورات، وكامفور سلفونات، وديجلكونونات، وفيورمارات، 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 (R)- بيرليندول وفقًا للاختراع أحماضًا غير عضوية كحمض هيدروكلوريك، وحمض هيدروبروميك، وحمض كبريتيكن وحمض فوسفوريك، وأحماض عضوية كحمض ميثان سلفونيك، وحمض سيتريك، وحمض مانديليك، وحمض سكسينيك، وحمض سيتريك.

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

تهدف الأمثلة التالية إلى توضيح الاختراع دون الحد من مجاله.

### الأمثلة

### مثال 1:

10 أقراص هيدروكلوريد (R)-بيرليندول

يتم تصنيع الأقراص بضغطها مباشرة وخلط 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 (R)-بيرليندول
1.50	ثاني أكسيد سيليكون غرواني
45.50	مونوهيدرات لاکتوز
2	HPMC

9

21	سليولوز دقيق البلورات
4	صوديوم كروسكارميلوز
1	ستيارات الكالسيوم

أقراص هيدروكلوريد (R)-بيرليندول

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

التركيبية الكمية والنوعية (يتم التعبير عن الكميات بنسبة الوزن من التركيبية الكلية)

5

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

محلول فموي من هيدروكلوريد (R)-بيرليندول

الفئة الوظيفية	الصيغة	اسم المركب
----------------	--------	------------

9

	%	ميكرو جم/مل	المركب الفعال:
مركب فعال	100.00	5720	هيدروكلوريد (R)-بيرليندول
	%	ميكرو جم/مل	سواغات:
عامل مذيب	--	--	ماء منقى

محلول هيدروكلوريد (R)-بيرليندول قابل للحقن

الفئة الوظيفية	الصيغة		اسم المركب
	%	ميكرو جم/مل	المركب الفعال:
مركب فعال	100.00	5720	هيدروكلوريد (R)-بيرليندول
	%	ميكرو جم/مل	سواغات:
عامل مذيب	--	--	ماء منقى

تم تحضير محاليل هيدروكلوريد (R)-بيرليندول فموية وقابلة للحقن بإذابة المكون الفعال في الماء حتى يذوب بالكامل.

مثال 2:

اختبار نشاط متشاكل (R)-بيرليندول المضاد لمستقبل  $\alpha_{2A}$  أدرينالي المفعول

تم تنفيذ اختبار تضاد مستقبل مستقبل  $\alpha_{2A}$  أدرينالي المفعول الوظيفي في منصة لتقييم الاستجابة التشكيلية لخلايا CHO (مبيض همستر الصيني) المعبرة وراثيًا عن مستقبلات  $\alpha_{2A}$ . تم إجراء الاختبار الوظيفي باستخدام (R)-بيرليندول و (rac)-بيرليندول كبندي الاختبار.

5 تم وضع خلايا CHO ، المعبرة وراثيًا عن مستقبل  $\alpha_{2A}$  أدرينالي المفعول البشري، في طبق في وسط مزرعة مناسب قبل يوم من التجربة. تمت إضافة المركبات إلى عيون الطبق وأخذ القراءات بعد ست دقائق. تمت مقارنة الاستجابات الناتجة عن العينات بالاستجابات المقارنة لتقييم النشاط المساعد أو المضاد. إن نسبة النشاط القسوى تترجم نسبة النشاط المساعد المستحث بمساعد  $\alpha_{2A}$  ، UK-14304 ، (5-برومو-N-2)-إيميدازولين-2-يل-6-كينوكسالين أمين، و (4، 5-داي هيدرو-1H-إيميدازولين-2-يل)-6-كينوكسالين أمين، برعمونيدين) المروج لهم تجاريًا بواسطة شركة Sigma-Aldrich.

10 وازن متشاكل (R)-بيرليندول و (rac)-بيرليندول النشاط المساعد ل UK-14304 على مستقبل  $\alpha_{2A}$  أدرينالي المفعول بشكل مختلف. على نحو غير متوقع، أظهر (R)-بيرليندول نشاط مضاد لمستقبل  $\alpha_{2A}$ . على سبيل المثال، عند تركيز 10 ميكرو مولار، انخفض نشاط UK-14304 المساعد في وجود (R)-بيرليندول (59.72%) عن نشاطه في وجود (rac)-بيرليندول (89.02%). بناءً عليه، يثبط (R)-بيرليندول النشاط المساعد بنسبة 40.28%، بينما يثبط (rac)-بيرليندول النشاط المساعد بنسبة 10.98%. بذلك، يظهر (rac)-بيرليندول نشاطًا مضادًا على مستقبلات  $\alpha_{2A}$  أدرينالي المفعول يقل عنه ل (R)-بيرليندول بأربعة أضعاف.

أقصى نشاط مساعد %		التركيز
(rac)-بيرليندول	(R)-بيرليندول	(ميكرو مولار)
89.02	59.72	10

96.50	87.37	5
98.47	107.76	1

جدول 1: نسبة أقصى نشاط مساعد مستحث بواسطة UK-14304

تؤيد هذه النتائج غير المتوقعة فائدة (R)-بيرليندول في علاج الألم، خاصة متلازمات ألم الأعصاب.



## عناصر الحماية

- 1- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وكذلك التركيبات الصيدلانية المشتمة عليه للاستخدام في علاج الألم أو الوقاية منه. 1 2
- 2- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لعنصر الحماية 1، يتسم بأن (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 1 2
- 3- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لعنصري الحماية 1 و 2 في علاج مشترك مع عامل مسكن إضافي واحد على الأقل. 1 2
- 4- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث يكون العلاج المشترك عبارة عن علاج مشترك ثابت الجرعة أو علاج مشترك منفصل منتقى من الإعطاء التزامني أو المتتابع للمكونات الفعالة. 1 2 3
- 5- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لعنصري الحماية 3 و 4 لتعزيز آثار عامل مسكن إضافي واحد على الأقل في علاج الألم. 1 2
- 6- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة ملح (R)-بيرليندول (S)-مانديلات. 1 2
- 7- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة ملح (R)-بيرليندول ميسيلات. 1 2
- 8- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدَم وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5 في صورة ملح (R)-بيرليندول سيترات. 1 2
- 9- متشاكل (R)-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 يقلل فرط الاستثارة العصبية من المجموعة المكونة من: مثبطات قنوات الصوديوم (كاربامازين، أوكسكاربازين، إسليكاربازين، فينيتوين، حمض فالبرويك)، ومضادات قناة 1 2 3

- 4 الكالسيوم (بريجابلين)، ومضادات مستقبل جلوتامات شاردية التأثير والتحولية، ومعززات نشاط حمض  $\gamma$ -أمينو
- 5 بيوتيريك (جابابتين) أو مضادات مستقبل الأفيون  $\mu$  و  $\kappa$  و  $\delta$ ، ومساعدات/مضادات جزئية ومضادات.
- 1 10- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي من عناصر الحماية 3 إلى 8، يتسم
- 2 بوجود عامل مسكن إضافي واحد على الأقل في صورة مركب منتقى من المجموعة المكونة من: باراسيتامول وعقاقير
- 3 مضادة للالتهابات غير استيرويدية مثل حمض أسيتيل ساليسيليك، ديكلوفيناك، نابومتون، نيمسليد، نابومتون،
- 4 إندودولاك، بيروكسيكام، ليسين كلونيكسينات، ديفلونيسال، أسيتميتاسين، جلوكاميتاسين، إندوميتاسين،
- 5 بروجلوميتاسين، أوكساميتاسين، سلينداك، أسيتكلوفيناك، فينتيازك، كيتورولاك، زوميراك، ميلوكسيكام، تينوكسيكام،
- 6 لورنوكسيكان، فينوبروفين، فينبوفينو، فلوربيروفين، بنوكسابروفين، إيبوبروفين، كيتوبروفين، ديكسكيتوبروفين، بيربروفين،
- 7 إندوبروفين، نابروكسين، أوكسابروزين، تيابروفين، ديكسيبروفين، حمض ميكلوفيناميك، حمض ميفيناميك، حمض
- 8 فلوفيناميك، حمض تولفيناميك، حمض نيفلوميك، إتوفينامات، آزابروبازون، أورجوتين، فيرازون، موريفلومات،
- 9 تينيداب، جليكوزامينوجليكسان، بولي سلفات، سيليكوكسيب، روفيكوكسيب، باركوكسيب، فالديكوكسيب،
- 10 إتوريكوكسيب)، جلوكوزامين، دياسيرين.
- 1 11- متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه يُستخدم وفقاً لأي عنصر حماية سابق، حيث يكون الألم
- 2 عبارة عن ألم عصبي.
- 1 12- تركيبة صيدلانية لعلاج الألم تشتمل على متشاكل (R)-بيرليندول أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لأي عنصر
- 2 حماية سابق مع مواد حاملة أو سواغ أو مواد ناقلة مقبولة صيدلانياً.



**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)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 39448	Date de dépôt : 09/05/2014 Date d'entrée en phase nationale : 09/11/2016
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	Date de priorité:
Intitulé de l'invention : (R)-PIRLINDOLE ET SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES DESTINÉS À UN USAGE MÉDICAL	
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 <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , 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: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport: 28/06/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



<b>Partie 1 : Considérations générales</b>		
<p><i>Cadre 1 : base du présent rapport</i></p> <p>Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 22 Pages</li> <li>• <u>Revendications</u> 12</li> </ul>		
<b>Partie 2 : Rapport de recherche</b>		
<p><b>Classement de l'objet de la demande :</b></p> <p>CIB : A 61K 31/4985, A 61P 25/04</p>		
<p>Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :</p> <p><b>EPOQUE, Orbit</b></p>		
<b>Catégorie*</b>	<b>Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</b>	<b>N° des revendications visées</b>
Y	WINFRIED HÄUSER ET AL: "Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis", JAMA, (20090114), vol. 301, no. 2, pages 198 – 209 doi:10.1001/jama.2008.944, XP055130756 page 201, colonne 1, paragraphe 2	1-12
Y	N. I. ANDREEVA ET AL: "Antidepressant-enhanced analgesic action of clonidine", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, 1997/04/01, vol. 31, no. 4, doi:10.1007/BF02464147, pages 166 - 167, XP055130715 page 6, colonne 1, paragraphe 1 tables 1, 2 page 167, colonne 1, paragraphe 3	1-12
Y	A V AMELIN ET AL, "The combined use of acupuncture and antidepressants for managing the spondylogenic lumbosacral pain syndrome", FARMAKOLOGIYA I TOKSIKOLOGIYA, 1991, vol. 54, no. 5, pages 12 - 13, XP055130728 Résumé	1-12
Y	PASCAL DE TULLIO ET AL: "Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale", CHIRALITY, 1999/03/29, vol. 11, no. 4, doi:10.1002/(SICI)1520636X(1999)11:4<261::AID-CHIR1>3.3.CO;2-J, ISSN 0899-0042, pages 261 - 266, XP055131009 page 265; table 3	1-12
*Catégories spéciales de documents cités :		

-« 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  
 -« 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  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« 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  
 -« 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

### 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	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-12	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12	Oui
	Revendications aucune	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 : WINFRIED HÄUSER ET AL: "Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis"  
 D2 : N. I. ANDREEVA ET AL: "Antidepressant-enhanced analgesic action of clonidine"  
 D3 : A V AMELIN ET AL, "The combined use of acupuncture and antidepressants for managing the spondylogenic lumbosacral pain syndrome"  
 D4 : PASCAL DE TULLIO ET AL: "Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale"

#### 1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-12. Par conséquent, l'objet de celles-ci 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) :

Les documents D1 -D3 sont considérés comme les documents les plus proches de l'art antérieur pour le présent objet.

D1 révèle que le pirlindole est utile dans le traitement de la douleur dans la fibromyalgie des patients. D2 montre que le pirlindole améliore l'effet de la clonidine dans différents modèles animaux de la douleur. En D3, le pirlindole (appelé pyrazidol) est montré à augmenter l'efficacité du traitement analgésique de l'acupuncture dans Patients atteints de radiculite lombosacre (un type de douleur neuropathique).

L'objet de la première revendication diffère de D1 (D2 et D3) en ce que la durée de l'effet analgésique est augmentée et la durée du traitement est réduite.

Le problème sous-jacent à la présente demande peut être défini comme la fourniture d'un

traitement amélioré de la douleur à l'aide de pirlindole.

La solution donnée dans les présentes revendications consiste à utiliser (R) -pirlindole pour la  
La prévention ou le traitement de la douleur.

Cette solution ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive, pour les raisons suivantes:

- l'isolement des énantiomères est déjà décrit dans le document D4,
- il fait parties des connaissances générales de l'homme du métier qu'un des énantiomères d'un principe actif possède souvent un effet quantitativement plus efficace.

Alors, il serait évident pour l'homme du métier d'isoler les énantiomères et tester si l'un est supérieur au racémate pour développer des agents ayant une activité biologique améliorée vis-à-vis des racémiques connus de D1-D3.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-12 n'implique pas d'activité inventive 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.