



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41730 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4184; A61K 9/28; A61K 9/20; A61K 31/352**
- (43) Date de publication : **29.03.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **41730**
- (22) Date de Dépôt : **08.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **08.06.2015 US 62/172,680**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2016/006072 08.06.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **CJ HEALTHCARE CORPORATION, 330, Dongho-ro Jung-gu, Seoul 04560 (KR)**
 - **RAQUALIA PHARMA INC., 1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi Aichi 4500003 (JP)**
- (72) Inventeur(s) :
- LEE, Ha Jin ; KIM, Bong Tae ; KIM, Hyun ; NAM, Ji Yeon ; PARK, Jie Eun ; SONG, Geun Seog ; RYU, Shin Young ; KOIZUMI, Shinichi ; TAKAHASHI, Nobuyuki ; TAJIMI, Masaomi**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
-
- (54) Titre : **UTILISATION DE DÉRIVÉ DE BENZIMIDAZOLE POUR L'ACIDITÉ NOCTURNE**
- (57) Abrégé : La présente demande concerne des utilisations d'un composé dérivé de benzimidazole pour remédier à et traiter l'acidité nocturne (NAB). Le composé dérivé de benzimidazole selon la présente application permet de prévenir ou de traiter plus efficacement des troubles liés à l'acidité gastrique en améliorant et en traitant efficacement les symptômes d'acidité nocturne.

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مركبات مشتق بنزيميدازول لتطوير وعلاج اختراق حمض نوكتورنال (NAB). تستطيع مركبات مشتق بنزيميدازول أن تمنع وتعالج الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي بفعالية أكبر بواسطة تحسين وعلاج أعراض اختراق حمض نوكتورنال بفاعلية.

الوصف الكامل

الخلفية التقنية

يتعلق الكشف الحالي باستخدام مركبات مشتق بنزيميدازول لتطوير وعلاج اختراق حمض نوكتورنال (NAB).

حتى الآن، في علاج مرض الارتجاع المعدي المريئي (GERD)، وجد أنه يتم استخدام مثبطات مضخة بروتونية (PPI) عمليا كعلاج قياسي، ومضادات مستقبل هستامين H2 ومضادات الحموضة التي تم استخدامها كعقاقير إضافية/مكملة منها. من بين مرضى الارتجاع المعدي المريئي، تم وصف الجرعة القياسية من PPI بشكل عام لمرضى مرض الجزر المعدي المريئي الارتجاعي، وتم وصف نصف الجرعة القياسية لمرضى مرض الجزر المعدي المريئي غير الارتجاعي. مع ذلك، 20 إلى 30% من مرضى يأخذون جرعة قياسية يومية من PPI لا يحصلون على أثر فعال في علاج مرض الارتجاع المعدي المريئي، ويعانون من آلام ناتجة بواسطة اختراق حمض نوكتورنال (NAB). في هذه الحالة، بشكل يعتمد على إرشادات العلاج، يوصى بأخذ نصف الجرعة القياسية من PPI مرتين يوميا أو زيادة جرعة PPI مرتين.

تحديدا، على الرغم من أن حوالي 60 إلى 70% من مرضى الارتجاع المعدي المريئي يأخذون PPI، إلا أنهم يعانون من الحرقنة الناتجة بواسطة الهبوط المفاجئ في درجة الحموضة المعدية عند الفجر وفقا لحدوث اختراق حمض نوكتورنال (NAB). بالتالي، هناك مشكلة تحدث وهي أن مرض الارتجاع المعدي المريئي يحدث، ويتم انقطاع النوم ليلا، وتدهور أسلوب الحياة بشكل ملحوظ. أيضا، اختراق حمض نوكتورنال هو الهدف المطلوب التغلب عليه لأنه يؤدي إلى آلام للمرضى الذين يعانون من مرض باريت الخاص بمرضى المريء واضطراب حركة المريء بالإضافة إلى GERD.

واضطراب حركة المريء بالإضافة إلى GERD. في الوقت ذاته، ديكسانسوبرازول، والذي هو عبارة عن PPI حديث من الجيل الثاني، معروف بأنه أكثر PPI الأكثر فعالية في قمع اختراق حمض نوكتورنال.

الكشف عن الاختراع

المشكلة التقنية

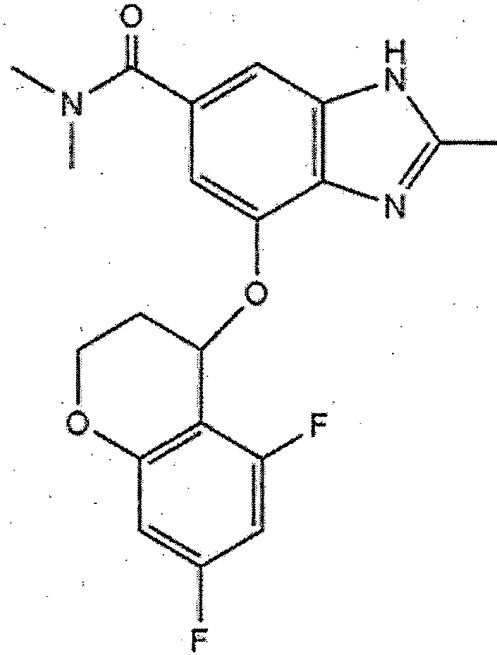
بالتالي، قام المخترعون الحاليون ببذل جهود شديدة للعثور على مادة لها أثر ممتاز، مقارنة بـ 25 بديكسانسوبرازول تقليدي، بينما يتم قمع ظاهرة اختراق حمض نوكتورنال بشكل ملحوظ حتى بعد أخذ PPI. كنتيجة، وجدوا أن مركبات مشتق بنزيميدازول المحددة لها أثر قمع اختراق حمض نوكتورنال.

نوكتورنال ممتاز مقارنة مقارنة بالعقاقير العلاجية التقليدية، مثل ديكسلانسوبرازول. بناء على هذه النتائج، اكتمل الاختراع الحالي.

الحل التقني

لتحقيق الأهداف المذكورة أعلاه، الهدف من الاختراع الحالي هو توفير تركيبة صيدلانية للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، شاملاً: مركب ممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أدناه 5 أو ملح مقبول صيدلانياً منه، كـمكون نشط.

[الصيغة الكيماوية 1]



10 ثمة جانب آخر للاختراع الحالي هو توفير صورة جرعة وحدة للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، شاملاً: 50 ملجم إلى 200 ملجم من المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه أو الملح المقبول صيدلانياً منه.

أثر الاختراع

15 يمكن أن يقوم مركب الكشف الحالي بالوقاية من وعلاج مرض الارتجاع المعدي المريئي بفاعلية بواسطة الوقاية من وعلاج اختراق حمض نوكتورنال الذي يصاحب مثبط مضخة البروتون.

أيضاً، تم التأكيد على أن أثرها طويل المدى. بالتالي، هناك ميزة في ملائمة أن أخذ العقاقير عالي كبرية بشكل ملحوظ بسبب أن الأثر الفعال يمكن إظهاره بواسطة إعطاء المركب مرة

يومية دون الإعطاء الإضافي للمركب عند الفجر.

وصف الأشكال

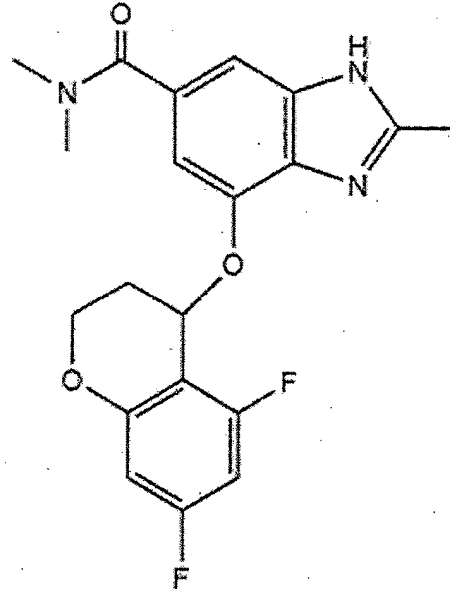
- الشكل 1 عبارة عن مخطط إطاري يبين تعيين الخاضعين في تجربة سريرية وفقا للمثال الاختباري الحالي.
- الشكل 2 عبارة عن مخطط يبين التغيرات في درجة الحموضة المعدية مع الزمن في كل خاضع (التغيرات في القيم المتوسطة لدرجة الحموضة المعدية، المقاسة عند فاصل متوسط بمقدار 15 دقيقة) أثناء وقت الليل، بعد إعطاء الصيغ وفقا للاختراع الحالي وصيغة ديكسلانسوبرازول كمجموعة مقارنة، في الخاضعين المستهدفين أثناء الليل.

أفضل وضع للاختراع

- 10 يقدم أحد جوانب الكشف الحالي تركيبية صيدلانية للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، شاملا: مركب ممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أدناه أو ملح مقبول صيدلانيا منه، كمكون نشط.
- يقدم جانب آخر للكشف الحالي صورة جرعة وحدة للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، شاملا: 50 ملجم إلى 200 ملجم من مركب ممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أدناه أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

15

[الصيغة الكيماوية 1]



تتم الإشارة إلى المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه أيضا بـ "4-(5,7-داي فلورو كرومان-4-يل (أو كسي)-2,N,N-تراي ميثيل -H1-بنزو[d]إيميدازول-6-كربوكساميد".

- يمكن عزل المركب من مصدر طبيعي، ويمكن تحضيره بواسطة تعديل أو إعادة تكوين المنتج الذي تم الحصول عليه من المصدر الطبيعي، أو يمكن تحضيره بواسطة التخليق الكيماوي وفقا لطريقة التخليق الكيماوي (منشور براءة الاختراع الدولية WO 2007/072146) المعروفة للخبير في المجال. بشكل بديل، يمكن أن يكون المركب عبارة عن مركب متاح تجاريا.
- 5 المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه وفقا للكشف الحالي تتضمن ليس فقط المركب أو الملح المقبول صيدلانيا منه ولكن أيضا كل الذوبات والهيدرات والمتجاسمات القابلة للتحضير منها وإظهار نفس الأثر في منظور الكشف الحالي.
- يمكن أن تتضمن التركيبة الصيدلانية وفقا للكشف الحالي المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه أو الملح المقبول صيدلانيا منه بكمية 10 ملجم إلى 500 ملجم، تحديدا، بكمية 50 ملجم إلى 200 ملجم، ولكنها غير مقيدة بها.
- 10 في الكشف الحالي، يشير المصطلح "ملح مقبول صيدلانيا" إلى ملح مكون بواسطة التفاعل مع حمض غير عضوي، مادية حمضية أو قاعدية عضوي، والذي لا يؤدي إلى حدث حاد لكائن يتم إعطاؤه ولا يعمل على تدهور النشاط البيولوجي والخواص المادية للمركب. حيث يتم استخدام الملح، يمكن استخدام الأملاح المستخدمة عموما في المجال، مثل أملاح إضافة حمض مكونة بواسطة أحماض حرة مقبولة صيدلانيا.
- 15 في الكشف الحالي، يتضمن المصطلح "وقاية" يتضمن كل الآثار الخاصة بقمع أو تأخير حدوث اختراق حمض نوكتورنال (NAB) أو الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي، مثل مرض الجزر المعدي المريئي الارتجاعي، مرض الجزر المعدي المريئي غير الارتجاعي (NERD)، وقرحة المعدة بواسطة إعطاء التركيبة أو صورة جرعة وحدة Of الكشف الحالي، والمصطلح "علاج" يتضمن كل الآثار لتحسين أو تخفيف أعراض اختراق حمض نوكتورنال أو الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي باستخدام التركيبة أو صورة جرعة وحدة وفقا للكشف الحالي.
- 20 في الكشف الحالي، "اختراق حمض نوكتورنال (NAB)" عبارة عن مرض أو عرض موجود في المرضى الذين يأخذون مثبط مضخة البروتون، وتحديدًا يشير إلى ظاهرة حيث يرتجع الحمض المعدي في وقت الليل. عموما، يتم تعريف اختراق حمض نوكتورنال (NAB) بأنه تلك الحالة التي يتم فيها الحفاظ على درجة الحموضة المعدية عند مقدار أقل من 4، لمدة ساعة أو أكثر في وقت الليل. يمكن التسبب في الحرقنة بسبب الهبوط المفاجئ في درجة الحموضة المعدية عند الفجر بواسطة اختراق حمض نوكتورنال. بالتالي، تقع الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي، مثل مرض الارتجاع المعدي المريئي، أيضا، فتسبب مشكلة شديدة في إعاقة النوم أثناء الليل. مع ذلك، لم يتم تطوير العوامل العلاجية قادرة على حل أعراض اختراق حمض نوكتورنال مصحوبة بإعطاء PPI.
- 30

في الكشف الحالي، تتضمن "الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي" اضطرابات أو أمراض يمكن أن تحدث في المنطقة المعدية المريئية بواسطة الحمض المعدي أو ما شابه، والأمثلة غير المقيدة عليها يمكن أن تتضمن مرض الجزر المعدي المريئي الارتجاعي (GERD)، مرض الجزر المعدي المريئي غير الارتجاعي (NERD)، قرحة المعدة، مرض باريت المريئي، واضطراب حركة المريء.

5

يعمل المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه وفقا للكشف الحالي كمثبط مضخة البروتون ليس فقط ليكون له أثر علاج وتحسين الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي ولكن أيضا أثر منع إعادة حدوث الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي بواسطة قمع اختراق حمض نوكتورنال المصاحب.

10 تحديدا، تتم تهيئة المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه وفقا للكشف الحالي بحيث تكون نسبة الزمن عند الحفاظ على درجة الحموضة المعدية فوق 4 من أصل 24 ساعة بعد إعطاء المركب 50% أو أكثر، تحديدا 70% أو أكثر، وبشكل أكثر تحديدا 80% أو أكثر. بالتالي، تم التأكيد على أن المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 يحافظ على قيمة درجة الحموضة المعدية عند مرحلة درجة حموضة عالية لمدة طويلة نسبيا من الزمن.

15 تحديدا، (i) تم حساب نسبة الزمن عند الحفاظ على درجة الحموضة المعدية فوق 4 ليكون 60% أو أكثر، تحديدا 65% أو أكثر، بشكل أكثر تحديدا 70% أو أكثر، وبشكل أكثر تحديدا 75%، في أول 12 ساعة بعد إعطاء المركب (وقت الليل 12 ساعة)، و(ii) تبلغ نسبة الزمن عند الحفاظ على درجة الحموضة المعدية أعلاه 4 50% أو أكثر، تحديدا 70% أو أكثر، وبشكل أكثر تحديدا 85% أو أكثر، لمدة 12-24 ساعة بعد إعطاء المركب (12 ساعة يوميا)

20 أيضا، تم التأكيد على أن المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه وفقا للكشف الحالي يزيد درجة الحموضة المعدية إلى 4 أو أكثر خلال ساعتين بعد إعطاء المركب.

يمكن أن تتضمن التركيبة الصيدلانية أو صورة جرعة وحدة شاملا المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أعلاه أو الملح المقبول صيدلانيا عموما مادة حاملة، سواغ أو مخفف مستخدم.

25 في الكشف الحالي، "المادة الحاملة المقبولة صيدلانيا" تتضمن مواد حاملة أو مخففات التي لا تقوم بتدهور النشاط البيولوجي والخواص المادية للمركب المحقون بينما لا يتم حث الكائنات. تلك الأنواع الخاصة بالمادة الحاملة التي يمكن استخدامها في الكشف الحالي غير مقيدة تحديدا، ويمكن استخدام أي مادة حاملة طالما أنها تستخدم عموما في المجال وهي مقبول صيدلانيا. يمكن أن تتضمن الأمثلة غير المقيدة على المادة الحاملة محلول ملحي، ماء مقطر، محلول رنجر، محلول ملحي منظم، محلول حقن ألبيومين، محلول دكستروز، محلول مالتودكسترين، 30 جليسرول، وإيثانول. يمكن استخدامها بشكل مستقل أو في صورة خليط من اثنين أو أكثر.

أيضا، عند الحاجة، يمكن أيضا استخدام المادة الحاملة مع مواد مضافة أخرى، مثل مضاد أكسدة، محلول منظم و/أو عامل مثبط للبكتيريا.

محتوى المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أو الملح المقبول صيدلانيا منه غير مقيد تحديدا، ولكن يمكن أن يبلغ 0.01 % بالوزن إلى 50.0 % بالوزن، تحديدا، 0.1 % بالوزن إلى 10.0 % بالوزن، نسبة إلى الوزن الكلي للتركيبية أو صورة جرعة الوحدة.

5

أيضا، يقدم الكشف الحالي طريقة الوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال أو الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي، شاملا خطوة إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة الوحدة في خاضع.

يمكن إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة الوحدة في خاضع مشتبه فيه بكمية فعالة علاجيا بغرض وقاية أو علاج اختراق حمض نوكتورنال أو الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي. يمكن إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة الوحدة بشكل مستقل، أو يمكن استخدامها في توليفة مع جراحة، علاج إشعاعي، علاج هرموني، علاج كيماوي، وعلاج معدل استجابة بيولوجية.

10

في الكشف الحالي، أنواع الخاضع المشتبه فيه غير مقيدة تحديدا، ويمكن استخدام أي خاضع طالما أنها تشير إلى اختراق حمض نوكتورنال عرض، و، تحديدا، الذين قاموا بتوليد أو يمكن أن يقوموا بتوليد الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي. يمكن أن تتضمن الأمثلة المعينة على الخاضع الحيوانات غير البشرية، مثل القرود، الكلاب، القطط، الأرانب، المرموط، الجرذان، الفئران، البقر، الخراف، الخنازير والماعز، والبشر. يمكن علاج الخاضع بشكل فعال بواسطة إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة وحدة شاملا مركب الكشف الحالي أو الملح المقبول صيدلانيا منه في خاضع مشتبه فيه.

20

في الكشف الحالي، يشير المصطلح "إعطاء" إلى حالة حقن التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة وحدة وفقا للكشف الحالي في خاضع مشتبه فيه بأي طريقة مناسبة. يمكن إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة وحدة وفقا للكشف الحالي خلال العديد من مسارات الإعطاء الفمي أو بالحقن الذي يمكن أن تصل خلاله التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة الوحدة إلى الأنسجة المستهدفة. تحديدا، يمكن إعطاء التركيبية الصيدلانية أو صورة جرعة وحدة وفقا للكشف الحالي بواسطة طريقة إعطاء فمية، ولكن الكشف الحالي غير مقيد بها.

25

يقدم الكشف الحالي استخدام المركب الممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أو الملح المقبول صيدلانيا منه لتحضير تركيبية صيدلانية، صورة جرعة وحدة أو علاج للوقاية من، علاج أو تطوير اختراق حمض نوكتورنال أو الأمراض المتعلقة بالحمض المعوي.

30

وضع الاختراع

فيما يلي، سوف يتم فصل الاختراع الحالي بالمزيد من التفاصيل بالإشارة إلى الأمثلة التالية. تم ذكر هذه الأمثلة لشرح الكشف الحالي، ومنظور الكشف الحالي غير مقيد به.

المثال 1: تحضير الصيغة الصيدلانية (1): **CJ-12420** 50 ملجم

تم تحضير صيغة تحتوي على 50 ملجم من 4-[5،7-داي فلورو -3،4-داي هيدرو-2-هيدرو-2-كرومين-4-يل (أو كسي)-N،N-2-تراي ميثيل -H1-بنزيميدازول-6-كربوكساميد كمكون أساسي. في تحضير الصيغة، تم خلط مانيتول، سيليلوز بلوري دقيق، وكراميلوز صوديوم عرضي بالمكون الأساسي، مواد الحشو موجودة في نسبة 1% إلى 99% (مانيتول 50 ملجم، سيليلوز بلوري دقيق 80 ملجم). نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، وتم استخدام مادة تفتيت في نطاق 1% إلى 20% (كراميلوز صوديوم عرضي 10 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية.

10

تمت إضافة محلول ربط يحتوي على هيدروكسي بروبيل سيليلوز وماء منقى إلى هذا الخليط لتحبيب الخليط، للحصول على حبيبات. تم استخدام رابط في نطاق 4% إلى 40% (هيدروكسي بروبيل سيليلوز 6 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من مكون نشط.

تم تجفيف الحبيبات وبعد ذلك تم طحنها. تم خلط الحبيبات المطحونة بسيليلوز بلوري دقيق، كراميلوز صوديوم عرضي، ثاني أكسيد سيليكون غرواني، وستيرات مغنسيوم.

15

تم استخدام مخفف في نطاق 1% إلى 10% (ثاني أكسيد سيليكون غرواني 2 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، تم استخدام مزلق في نطاق 1% إلى 10% (ستيرات مغنسيوم 2 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، وتم ضغط الخليط الناتج لتكوين قرص.

20

تم طلاء القرص بعامل طلاء غشاء. تم وضع عامل طلاء الغشاء بنسبة وزن 2% إلى 6% (6 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية.

المثال 2: تحضير الصيغة الصيدلانية (2): **CJ-12420** 100 ملجم

تم تحضير صيغة تحتوي على 100 ملجم من 4-[5،7-داي فلورو -3،4-داي هيدرو-2-هيدرو-2-كرومين-4-يل (أو كسي)-N،N-2-تراي ميثيل -H1-بنزيميدازول-6-كربوكساميد كمكون أساسي. في تحضير الصيغة، تم خلط مانيتول، سيليلوز بلوري دقيق، وكراميلوز صوديوم عرضي بالمكون الأساسي، مواد الحشو موجودة في نسبة 1% إلى 99% (مانيتول 100 ملجم، سيليلوز بلوري دقيق 160 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، وتم استخدام مادة تفتيت في نطاق 1% إلى 20% (كراميلوز صوديوم عرضي 20 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية.

30

تمت إضافة محلول ربط يحتوي على هيدروكسي بروبيل سيليلوز وماء منقى إلى هذا الخليط لتحييب الخليط، للحصول على حبيبات. تم استخدام رابط في نطاق 4% إلى 40% (هيدروكسي بروبيل سيليلوز 12 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من مكون نشط.

5 تم تجفيف الحبيبات وبعد ذلك تم طحنها. تم خلط الحبيبات المطحونة بسيليلوز بلوري دقيق، كراميلوز صوديوم عرضي، ثاني أوكسيد سيليكون غرواني، وستيرات مغنسيوم. تم استخدام مخفف في نطاق 1% إلى 10% (ثاني أوكسيد سيليكون غرواني 4 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، a تم استخدام مزلق في نطاق 1% إلى 10% (ستيرات مغنسيوم 4 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية، وتم ضغط الخليط الناتج لتكوين قرص.

10 تم طلاء القرص بعامل طلاء غشاء. تم وضع عامل طلاء الغشاء بنسبة وزن 2% إلى 6% (12 ملجم) نسبة إلى أجزاء بالوزن من الصيغة النهائية.

المثال المقارن: تحضير صيغة ديكسلانسوزول

في تحضير صيغة ديكسلانسوزول، تم شراء واستخدام كبسولات Dexilant DR (ديكسلانسوزول 60 ملجم) المتاح تجاريا من Takeda Pharmaceuticals Co., Ltd.

15

المثال الاختباري: التجربة السريرية

1. اختيار الخاضعين للتجربة

لتقييم أثر تثبيط احتراق حمض نوكتورنال لمركب الصيغة الكيماوية 1 وفقا للكشف الحالي، تم تعيين التجارب السريرية بواسطة جرعة فردية عشوائية مفتوحة العلامة متوازنة غير مكتملة. تم إدراج إجمالي 24 خاضع للتجربة في 12 متوالية، مع تعيين اثنين من الخاضعين للتجربة لكل متوالية. قام كل الخاضعين للتجربة بإكمال مخطط التجربة السريرية المخططة (الشكل 1 والجدول 1).

معايير التضمين

25 طلب من الخاضعين للتجربة أن يقوم بتلبية معايير الاختيار التالية للمساهمة في هذه التجربة السريرية، ما لم يتم تحديد غير ذلك.

(1) متطوعين ذكور أصحاء بعمر 20 إلى 45 سنة

(2) أشخاص لهم مؤشر كتلة جسم (BMI) بمقدار 19 كجم/م² إلى 28 كجم/م² ووزن جسم 50 كجم أو أكثر

30 (3) أشخاص أصحاء طبييا لا يبدون إشارات حيوية سريريا (ضغط الدم في وضع الجلوس، معدل النبض)

■ 90 ملم زئبقي \geq ضغط الدم الانقباضي \geq 140 ملم زئبقي

■ 50 ملم زئبقي \geq ضغط الدم الانبساطي \geq 95 ملم زئبقي

■ 45 (الزمن ث/دقيقة) \geq معدل النبض \geq 95 (الزمن ث/دقيقة)

(4) أشخاص يفهمون متطلبات توافق هذه التجربة السريرية والموافقة على التطوع للمساهمة في

5

هذه التجربة السريرية

(5) أشخاص وافقوا على استخدام طريقة منع حمل فعالة وعدم توفير النطف، لمدة بداية من

اليوم الأول لإعطاء عقار الاختبار الأول المنتهي في اليوم 30 بعد آخر عملية إعطاء دواء

للاختبار

(6) الأشخاص غير المدخنين أو الأشخاص الذي أقلعوا عن التدخين لمدة سنة أو أكثر

10

(7) أشخاص سلبين تجاه الجرثومة الملوية البوابية في اختبار تنشق اليوريا

معايير التضمين

تم استبعاد الأشخاص الذين يلبون واحد على الأقل من المعايير التالية من هذه التجربة السريرية.

(1) شخص حسب ما هو محدد بواسطة الفاحص يهدد سلامته أو يؤثر سلفاً على إتاحة نتائج

التجربة السريرية بسبب التاريخ السريري للأمراض مثل مرض الجهاز الهضمي، مرض الكلى،

15

مرض الكبد، مرض النظام العصبي، مرض ورمي دموي، مرض الأذن الداخلية، مرض تنفسي،

مرض الجهاز المناعي، مرض أطفال، مرض عضلي عظمي، مرض قلبي وعائي، وإلخ.

(2) شخص له تاريخ حساسية أو حساسية مفردة للعقاقير شاملاً استجابة غير طبيعية خطيرة

لمثبطات إفراز الحمض المعدي (PPI (أوميبرازول، رابيبرازول، لانسوبرازول)، P-CAB، إلخ.)

(3) شخص أجرى جراحة تؤثر على امتصاص وتوزيع وأيض وإفراز العقاقير الطبية أو تم

20

تحديده بأنه مصاب بهذه الحالة الطبية بواسطة الفاحص أو المدير

(4) شخص تم علاجه بالعقاقير الطبية للتجارب السريرية الأخرى في خلال 90 يوم قبل زيارة

التصفية

(5) شخص أجرى تبرع بالدم الكامل في خلال 60 يوم قبل زيارة التصفية أو أجرى تبرع أو تلقى

تبرع بمكونات الدم في خلال 30 يوم قبل زيارة التصفية

25

(6) شخص قام بعمل حمية خاصة أو تغيير عادات الأكل الخاصة به قبل 30 يوم من قبل

زيارة التصفية

(7) شخص تم علاجه بعقاقير يصفها المتخصص (ETC) في خلال 14 يوم قبل زيارة التصفية

أو تم علاجه بعقاقير من غير وصفة (OTC) شاملاً منتجات عشبية (العقاقير التوجيهية) في 7

أيام قبل زيارة التصفية

30

(8) شخص له استهلاك كحول أكثر من 21 وحدة أسبوعياً (كحول < 21 وحدة/أسبوع)

- (9) شخص له استهلاك مشروب يحتوي على كافيين أكثر من 5 وحدات يوميا (مشروب يحتوي على كافيين < 5 وحدات/يوم)
- (10) شخص يبدي تفاعل إيجابي في اختبار تصفية عقار في البول أو اختبار نيكوتين البول
- (11) شخص يبين تفاعل إيجابي لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، التهاب الكبد B ، التهاب الكبد C ، أو الزهري
- (12) شخص يظهر قيم رقمي طبيعية ملحوظة سريريا في اختبار وظائف الكبد (أي، حالة أن كل من القيم الرقمي ل ALT ، AST وإجمال البيليروبين يساوي 1.5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي أو أكثر)
- (13) شخص لا يمكنه تحمل إدخال قسطرة الدرجة الحموضة
- (14) شخص له تاريخ عرضي GERD، التهاب المريء الارتجاعي، قرحة المساريقا، قرحة المعدة، مرض باريت للمريء، أو متلازمة زولينجر-إيليسون
- (15) شخص له رأي مهم سريريا بواسطة الفاحص حيث الخاضع غير مناسب للتجارب السريرية

[الجدول 1]

المجموعة	عدد الخاضعين الذين تم إعطاؤهم	علاج	
		المدة 1	المدة 2
1	2	ديكسلانسوبرازول 60ملجم	مركب ا 50ملجم
2	2	مركب ا 50ملجم	مركب ا 100ملجم
3	2	مركب ا 100ملجم	مركب ا 200ملجم
4	2	مركب ا 200ملجم	ديكسلانسوبرازول 60ملجم
5	2	ديكسلانسوبرازول 60ملجم	مركب ا 100ملجم
6	2	مركب ا 50ملجم	مركب ا 200ملجم
7	2	مركب ا 200ملجم	مركب ا 50ملجم
8	2	مركب ا 100ملجم	ديكسلانسوبرازول 60ملجم
9	2	ديكسلانسوبرازول 60ملجم	مركب ا 200ملجم
10	2	مركب ا 200ملجم	مركب ا 100ملجم
11	2	مركب ا 100ملجم	مركب ا 50ملجم
12	2	مركب ا 50ملجم	ديكسلانسوبرازول 60ملجم

في الجدول 1، المركب ا 50 ملجم عبارة عن مجموعة إعطاء الصيغة المحضرة في المثال 1، مركب ا 100 ملجم عبارة عن مجموعة إعطاء الصيغة المحضرة في المثال 2، ومركب ا 200 ملجم عبارة عن مجموعة إعطاء الصيغتين المحضرتين في المثال 2.

5

2. الاستخدام، الجرعة، ومدة الإعطاء

مخطط إعطاء العقار

تم توضيح مخططات إعطاء العقار للتجارب السريرية التي تم تنفيذها وفقا للكشف الحالي في الجدول 2 أدناه.

10

[الجدول 2]

زيارة المتابعة	المدة 2		مدة انسحاب العقار	المدة 1			
	2	1		2	1	1-	
		X			X		إعطاء عقاقير التجربة
	X	X		X	X	X	دخول المستشفى
	X	X		X	X		سحب دم PK
	X	X		X	X	X	مراقبة درجة الحموضة
X							زيارة المرضى

إعطاء طريقة

تم إعطاء عقاقير التجربة بين 08:30 مساءً و 10:30 مساءً بالإضافة إلى 200 ملل من الماء في حالة حيث يتم تقييد استهلاك الماء لمدة ساعة قبل إعطاء عقاقير التجربة. طلب الفاحص من الخاضعين للتجربة بلع عقاقير التجربة، ولاحظ الأنشطة الفمية للخاضعين للتجربة سواء لمعرفة ما إذا تم أخذ العقار جيداً. لم يرقد الخاضعين للتجربة بين لمدة 3 ساعة بعد إعطاء عقاقير التجربة، ولكن لم يتم منعه عند وجوب الرقود أو الاتكاء أثناء إجراء الاختبار السريري (مثلاً، الفحوص بالرسم الكهربائي للقلب). أخذ الخاضعين للتجربة وضعيات ملامة إذا كانت وضعية التفاعل غير طبيعية عند أي نقطة.

20

بلع الطعام والماء

بدء دخول مستشعر درجة الحموضة (مستشعر درجة الحموضة) في حالة حيث يمكن أن يتم استهلاك الماء بحرية قبل ساعة من إدخال مستشعر درجة الحموضة (مستشعر درجة الحموضة) ولكن لا يتم استهلاك الماء بعد ذلك.

- 5 تم السماح للخاضعين للتجربة باستهلاك كمية صغيرة من الماء (150 ملل أو أقل) لإدخال مستشعر درجة الحموضة بسهولة. تم منع استهلاك ماء الشرب والطعام لمدة 4 ساعات بعد إدخال مستشعر درجة الحموضة، و، تحديداً، تم منع استهلاك الماء لمدة 4 ساعات بعد إعطاء عقاقير التجربة (في اليوم قبل الإغذاء (-ID)، لمدة 4 ساعات بعد زمن إعطاء العقار المقدر). بعد استيقاظ الخاضعين للتجربة في اليوم الثاني، تم توفير كمية صغيرة من الماء (حوالي 50 ملل) إلى الخاضعين للتجربة عند فواصل لمدة ساعتين أثناء 12 إلى 24 ساعة بعد إعطاء عقاقير التجربة (في اليوم قبل الإغذاء (-D1)، أثناء 12 إلى 24 ساعة بعد زمن إعطاء العقار المقدر)، ولم يتم تقييد استهلاك الماء أثناء زمن الوجبة. في الوقت ذاته، تم توفير وجبة قياسية في صورة وجبة سائلة أو شبه سائلة، وتم إنهاء العشاء على الأقل 3 ساعات قبل زمن إعطاء العقار (في اليوم قبل الإغذاء (-ID)، زمن إعطاء العقار المقدر). بعد العشاء، تم الحفاظ على المعدة فارغة لحين إفطار اليوم التالي.

15

منع الإغذاء في توليفة مع عقاقير أخرى

- 20 باستثناء ما تم السماح به بواسطة الفاحص، لم يستهلك الخاضعين للتجربة أدوية شاملاً عقاقير التجربة الأخرى أو المنتجات العشبية أثناء المدة التي يبدأ منها تصفية الخاضعين لحين اكتمال تقييم الأمان النهائي، وكانت أول استشارة عندما يطلب الفاحص عقاقير يصفها المتخصص، عقاقير من غير وصفة، أو عقاقير توجيهية ليتم استخدامها للأغراض العلاجية بسبب حدوث الأعراض.

- 25 عندما يحتاج الخاضعين للتجربة لعقار غير ذلك المحدد في هذا المخطط، طلب من الفاحص تحديد ما إذا كان الخاضعين للتجربة تساهم بشكل مستمر في التجربة السريرية أو توقف التجربة السريرية، لاعتبار الخواص الصيدلانية والصيدلانية الحركية (PK) للعقار، زمن إعطاء الدواء، وما شابه. تم تسجيل كل الأدوية المأخوذة بواسطة الخاضعين للاختبار أثناء الاختبار.

3. تقييم المتغيرات الصيدلانية الحركية

- 30 لم تحدث أي تفاعلات غير طبيعية حادة أثناء هذه التجربة السريرية، ولم يكن هناك أي خاضعين خرجوا من منتصف الدراسة بسبب التفاعلات غير الطبيعية. تم قياس المتغيرات الصيدلانية الحركية على درجة الحموضة المعدية. تم تلخيص المتغيرات الصيدلانية الحركية في الجدول 3.

[الجدول 3]

المدة الزمنية التي تتخطى فيها درجة الحموضة المعدية 4 أثناء فترة ملاحظة درجة الحموضة المعدية	المدة التي تم فيها الحفاظ على درجة حموضة < 4 (مدة درجة الحموضة < 4)
المدة الزمنية التي تتخطى فيها درجة الحموضة المعدية 6 أثناء فترة ملاحظة درجة الحموضة المعدية	المدة التي تم فيها الحفاظ على درجة حموضة < 6 (مدة درجة الحموضة < 6)
تم حساب تركيز الحمض (مل مولار) بواسطة 1000 \times 10 -درجة الحموضة.	الحموضة المتكاملة
الحموضة المتكاملة عبارة عن المتوسط المحسوب حسب الزمن لتركيز الأحماض الممثلة بواسطة مل مول. ساعة/لتر. تناظر الحموضة المتكاملة المساحة تحت منحنى تركيز الحمض-الزمن من الزمن صفر إلى آخر نقطة زمنية.	
يتم حسابه بواسطة 100 \times ((القيمة الأساسية للحموضة المتكاملة - علاج الحموضة المتكاملة) / القيمة الأساسية للحموضة المتكاملة)	نسبة تثبيط الحموضة المتكاملة
تم حساب الزمن الذي تم فيه الحفاظ على درجة الحموضة المعدية ≤ 4 بواسطة 100 - نسبة الزمن الذي تم فيه الحفاظ على درجة الحموضة المعدية < 4.	نسبة الزمن تثبيط درجة الحموضة المعدية ≤ 4
يتم حساب نسبة الزمن تثبيط درجة الحموضة المعدية ≤ 4 بواسطة 100 \times ((القيمة الأساسية لمدة درجة الحموضة المعدية ≤ 4 - علاج مدة درجة الحموضة المعدية ≤ 4) / القيمة الأساسية لمدة درجة الحموضة المعدية ≤ 4).	
درجة الحموضة المتوسطة أثناء فترة ملاحظة درجة الحموضة المعدية	درجة الحموضة المتوسطة

تحديداً، لتحليل المتغيرات الصيدلانية الحركية، تمت مراقبة التغيرات في متوسط قيمة درجة الحموضة المعدية المتوسطة لمدة 15 دقيقة في مقابل الزمن. تم حساب المتغيرات الصيدلانية الحركية الأساسية المذكورة أعلاه باستخدام بيانات إجمالي 24 شخص تم الحصول عليها بواسطة مراقبة درجة الحموضة المعدية. تم شرح الدالة الزمنية للمتغيرات الصيدلانية الحركية تخطيطياً لحساب المتغيرات الصيدلانية الحركية، وهذه المتغيرات الصيدلانية الحركية بين 5 الملخصة باستخدام المقياس الإحصائية الوصفية (المتوسط الحسابي (المتوسط)، الانحراف المعياري (SD)، معامل الاختلاف (CV (%))، حجم العينة (N)، القيمة السفلى (أقل)، القيمة الأقصى (أقصى)، والقيمة المتوسطة (متوسط)).

في الوقت ذاته، تم تنفيذ مراقبة درجة الحموضة المعدية كما يلي.

- 10 - المدة 1: بالنسبة لكل مدة فحص، 24 ساعة في اليوم -ID (قبل الإطاء)، 24 ساعة لكل من اليوم 1 و7 (بعد الإطاء).
- المدة 2: 24 ساعة لليوم 1 (بعد إطاء)

[الجدول 4] تقييم المتغيرات الصيدلانية الحركية بعد إعطاء صيغة (مركب ا 50 ملجم) وفقاً

15

للمثال 1

متغير	24 ساعة	وقت الليل (0-12)	وقت الليل (12-24)	متغير
ت	القيمة الأساسية	القيمة الأساسية	القيمة الأساسية	PD
	بعد الجرعة (N = 12)	بعد الجرعة (N = 12)	بعد الجرعة (N = 12)	
مدة				
درجة				
الحمو	13.33	8.48	65.11	52.06
ضة	(9.80)	(5.38)	(21.13)	(27.17)
<4				
(%)				
مدة				
درجة				
الحمو	1.84	2.16	30.41	21.65
ضة	(1.79)	(1.88)	(24.00)	(25.37)

						6<
						(%)
						2131.7
						1415.4
184.29	716.36	170.73	3	355.02	9	IA
(195.96)	(431.07)	(142.90)	616.79)	(289.99)	832.36)	
						(
						(
						نسبة
						تشيط
						IA
						نسبة
						تشيط
						مدة
						درجة
						الحمو
						ضة
						4<
						متوسط
						درجة
						الحمو
						ضة

تم تقديم البيانات على أساس متوسط حسابي

[الجدول 5] تقييم المتغيرات الصيدلانية الحركية بعد إعطاء صيغة (مركب 100 ملجم) وفقا

للمثال 2

متغير	24 ساعة	وقت الليل (0-12 ساعة)	وقت الليل (12-24 ساعة)	متغير
ت	القيمة	القيمة	القيمة	ت
PD	بعد الجرعة (12 = N)	بعد الجرعة (12 = N)	بعد الجرعة (12 = N)	PD
	الأساسية (12 = N)	الأساسية (12 = N)	الأساسية (12 = N)	
مدة)13.12)70.07)9.76)74.57
درجة	(9.92	(8.31	(10.21	(20.20
	(14.60	(20.83	(15.9	(14.60

ساعة		ساعة		PD
بعد الجرعة (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)	بعد الجرعة (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)
				14.0
)85.34)19.35)78.15)8.54)81.73
(18.14	(16.13	(9.21	(4.53	(8.29
				8.15
				3.72
)43.29)3.97)53.63)3.39)48.44
(17.50	(4.80	(18.78	(2.74	(15.39
				3.55
				2190
25.21	800.35	116.11	2	.57
(55.42)	(473.10)	(66.35)))
			615.61	(87.77)
			(989.
				(48
)97.41	-)91.17	-)93.45
(5.33		(4.44		(3.47
				نسبة تثبيط
)82.48	-)76.00	-)78.87
(19.71		(10.41		(8.73
				نسبة تثبيط
				مدة درجة
				الحموضة
				4<
				1.13
)5.62)1.91)6.00)0.98	049)5.90
(0.75	(1.05	(0.44	(0.18	(0.23
				متوسط
				درجة
				الحموضة

تم تقديم البيانات على أساس متوسط حسابي

[الجدول 7] تقييم المتغيرات الصيدلانية الحركية بعد إعطاء صيغة ديكسلانسوبرازول (ديكسلانسوبرازول 60 ملجم) وفقا للمثال المقارن

وقت الليل (12-0)		وقت الليل (12-24)		24 ساعة		متغيرات PD
القيمة الأساسية (ساعة)		القيمة الأساسية (ساعة)		القيمة الأساسية (ساعة)		
بعد الجرعة (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)	بعد الجرعة (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)	بعد الجرعة (12 = N)	القيمة الأساسية (12 = N)	
86.06	16.89	37.78	9.79	60.55	13.36	مدة درجة الحموضة < 4 (%)
(8.87)	(14.70)	(11.08)	(9.89)	(5.86)	(8.75)	
33.71	2.80	17.76	4.32	25.85	3.56	مدة درجة الحموضة < 6 (%)
(24.70)	(4.50)	(9.11)	(6.06)	(14.82)	(3.99)	
22.89	868.82	696.65	562.46	719.54	2268.28	IA
(25.89)	(519.84)	(256.65)	()	243.09	(955.56)	
97.01	-	44.06	-	64.66	-	نسبة تثبيط IA
(3.29)		(25.77)		(15.92)		
79.80	-	29.98	-	53.96	-	نسبة تثبيط
(9.53)		(15.62)		(8.57)		مدة

درجة الحموضة <4	متوسط
1.13	4.98
0.27	0.60
1.73	1.02
0.93	0.31
5.56	2.55
0.63	1.16

تم تقديم البيانات على أساس متوسط حسابي

من نتائج تقييم المتغيرات الصيدلانية الحركية، تبين مجموعة إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1 وفقا للكشف الحالي ميل إلى زيادة درجة الحموضة المعدية بسرعة، مقارنة بمجموعة إعطاء ديكسلانسوبرازول، والتي هي مجموعة مقارنة. ذلك أن، وصل متوسط درجة الحموضة إلى 4 أو أكثر خلال ساعتين بعد إعطاء كل مجموعات الجرعة (50 ملجم، 100 ملجم، و 200 ملجم) من مركب الصيغة الكيماوية 1، حيث وصلت درجة الحموضة للمرة الأولى إلى 4 أو أكثر بعد حوالي 7 ساعة من إعطاء ديكسلانسوبرازول.

أيضا، تبين قيم درجة الحموضة المعدية لمجموعات إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1 وفقا للكشف الحالي تغير معتمد على الجرعة. ذلك أن، أثناء مدة ملاحظة بمقدار 24 ساعة، كانت نسبة الزمن عندما تكون درجة الحموضة المعدية أعلى من 4 من أصل مدة الملاحظة الكلية (فيما يلي "مدة درجة الحموضة <4") 58.55% في مجموعة إعطاء 50 ملجم، و 70.07% في مجموعة إعطاء 100 ملجم، و 81.73% في مجموعة إعطاء 200 ملجم.

تحديدا، عند مقارنة المتغيرات الصيدلانية الحركية بين الجرعات المختلفة للمدة حتى 12 ساعة في وقت الليل، تتشابه مجموعة إعطاء 50 ملجم ومجموعة إعطاء 100 ملجم نسبيا مع بعضها البعض. ذلك أن، في مجموعة إعطاء 50 ملجم وفي مجموعة إعطاء 100 ملجم، نسب مدة درجة الحموضة <4 بين 65.11% و 65.61%، على التوالي، وقيم متوسط الحموضة المتكاملة (IA) بين 170.73 مل مول ساعة/لتر و 161.88 مل مول ساعة/لتر، على التوالي. مع ذلك، في مجموعة إعطاء 200 ملجم، تبلغ نسبة مدة درجة الحموضة <4 78.15%، وكانت قيمة متوسط الحموضة المتكاملة (IA) 116.11 مل مول ساعة/لتر، وبالتالي تمت ملاحظة ميل لتثبيط الحمض المعدية الملحوظ.

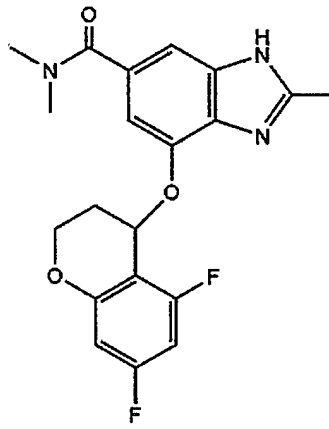
أيضا، عند مقارنة المتغيرات الصيدلانية الحركية بين الجرعات المختلفة للمدة من 12 ساعة إلى 24 ساعة عند الزمن باليوم، في مجموعة إعطاء 50 ملجم ومجموعة إعطاء 100 ملجم، نسب مدة درجة الحموضة <4 بين 52.06% و 74.57%، على التوالي، وكانت قيم متوسط الحموضة

- المتكاملة (IA) بين 184.29 مل مول ساعة/لتر و 67.72 مل مول ساعة/لتر، على التوالي، وبالتالي تغير معتمد على الجرعة. في مجموعة إعطاء 200 ملجم، كانت نسبة مدة درجة الحموضة 4 85.34%، وكانت قيمة متوسط الحموضة المتكاملة (IA) 25.51 مل مول ساعة/لتر.
- 5 في الوقت ذاته، في حالة مجموعة إعطاء ديكسلانسوبرازول 60 ملجم، وهي مجموعة مقارنة، متوسط نسبة مدة درجة الحموضة 4 لـ 24 ساعة ومتوسط نسبة مدة درجة الحموضة 6 بين 60.55% و 25.85%، على التوالي، والتي كانت مشابهة لتلك الخاصة بمجموعة إعطاء 50 ملجم من مركب الصيغة الكيماوية 1 وفقا للكشف الحالي، وكانت قيمة الحموضة المتكاملة (IA) هي الأعلى بين كل مجموعات الإعطاء.
- 10 تحديداً، عند مقارنة المتغيرات الصيدلانية الحركية للمدة حتى 12 ساعة في وقت الليل، في مجموعة إعطاء ديكسلانسوبرازول 60 ملجم، كانت نسبة مدة درجة الحموضة 4 37.78% ونسبة مدة درجة الحموضة 6 17.76%، وكانت أقل من تلك الخاصة بكل مجموعات إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1. في الوقت ذاته، عند مقارنة المتغيرات الصيدلانية الحركية للمدة من 12 ساعة إلى 24 ساعة عند الزمن باليوم، تبلغ نسبة مدة درجة الحموضة 4 83.05%، وكانت متوسط قيمة IA 22.89 مل مول ساعة/لتر. وقد لوحده أن زيادة قيمة درجة الحموضة 15 المعدية بعد إعطاء العقار يبدأ متأخرى بشكل متأخر عن مركب الصيغة الكيماوية 1. تم توضيح أن الخواص الصيدلانية الحركية بمقدار مشابه لـ 200 ملجم من مركب الصيغة الكيماوية 1 بعد 12 ساعة، وقيم المتوسط الكلي لـ 24 ساعة تتشابه مع 50 ملجم من مركب الصيغة الكيماوية 1.
- 20 بتلخيص نتائج التجارب السريرية، عند إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1 في وقت الليل، في كل مجموعات الجرعات، وصل متوسط درجة الحموضة المعدية إلى 4 أو أكثر خلال ساعتين بعد الإعطاء. بالتالي، يميل متوسط درجة الحموضة المعدية لمجموعة إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1 إلى الزيادة بسرعة مقارنة بتلك الخاصة بمجموعة إعطاء ديكسلانسوبرازول، حيث يصل متوسط درجة الحموضة المعدية إلى 4 أو أكثر بعد 7 ساعة.
- 25 أيضاً، عند حساب ومقارنة المتغيرات الصيدلانية الحركية بين مجموعات إعطاء لمدة 24 ساعة مع بعضها البعض، أبدت مجموعة إعطاء ديكسلانسوبرازول 60 ملجم نمو مشابه عموماً لمجموعة إعطاء المركب 50 ملجم من الصيغة الكيماوية 1 وفقاً للكشف الحالي، ميل إلى تثبيط الحمض المعدية أقل من تلك الخاصة بكل مجموعات إعطاء مركب الصيغة الكيماوية 1 وفقاً للكشف الحالي أثناء المدة حتى 12 ساعة في وقت الليل، وأبدت ميل مشابه لمجموعة إعطاء 30 المركب 200 ملجم من الصيغة الكيماوية 1 وفقاً للكشف الحالي أثناء المدة بعد 12 ساعة عند الزمن باليوم.

عناصر الحماية

1. تركيبة صيدلانية للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، يتضمن:
مركب ممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أدناه أو ملح مقبول صيدلانيا منه، كمكون نشط.

5 [الصيغة الكيماوية 1]



2. صورة جرعة وحدة للوقاية من أو علاج اختراق حمض نوكتورنال، يتضمن:
50 ملجم إلى 200 ملجم من مركب ممثل بواسطة الصيغة الكيماوية 1 أدناه أو ملح مقبول

10 صيدلانيا منه.

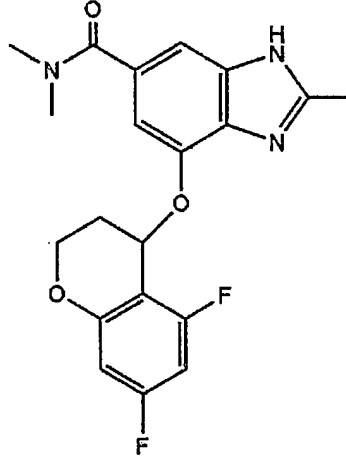
[الصيغة الكيماوية 1]

7. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2، حيث صورة جرعة الوحدة عبارة عن صورة جرعة وحدة للإعطاء الفمي.

5

8. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2، حيث تبلغ نسبة الزمن عند الحفاظ على درجة الحموضة المعدية عند 4 أو أكثر من أصل 12 ساعة بعد إعطاء صورة جرعة الوحدة 65% أو أكثر.

9. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2، حيث درجة الحموضة المعدية تصل إلى 4 خلال ساعتين بعد إعطاء صورة جرعة الوحدة.



3. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2، تتضمن أيضا: مادة حاملة مقبولة صيدلانيا.

5 4. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2،

حيث يتم إعطاء صورة جرعة الوحدة إلى مريض يعاني من مرض مختار من المجموعة المكونة من مرض الجزر المعدي المريئي الارتجاعي (GERD)، مرض الجزر المعدي المريئي غير الارتجاعي (NERD)، قرحة المعدة، مرض باريت الخاص بمجرى المريء، واضطراب حركة المريء.

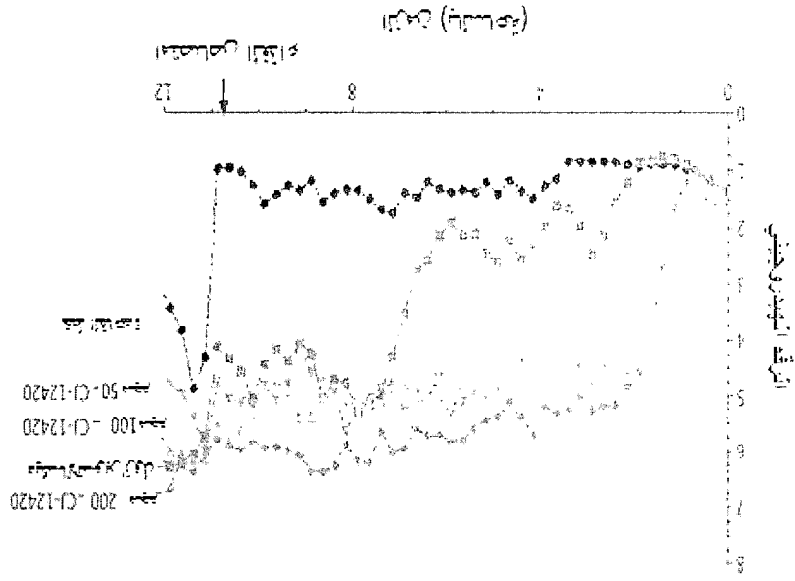
10

5. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2،

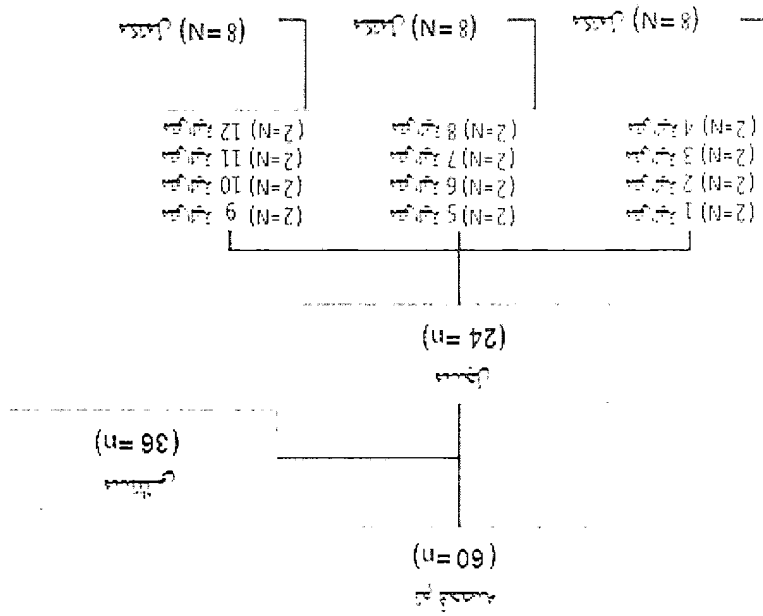
حيث تقوم صورة جرعة الوحدة بتخفيف أو تهدئة أعراض الحرقة.

6. صورة جرعة الوحدة وفقا لعنصر الحماية 2،

15 حيث يتم إعطاء صورة جرعة الوحدة قبل العشاء أو وقت النوم.



شكل 2



شكل 1



**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR
LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 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 : 41730	Date de dépôt : 08/06/2016
Déposant : CJ HEALTHCARE CORPORATION and RAQUALIA PHARMA INC.	Date d'entrée en phase nationale : 27/12/2017 Date de priorité : 08/06/2015
Intitulé de l'invention : UTILISATION DE DÉRIVÉ DE BENZIMIDAZOLE POUR L'ACIDITÉ NOCTURNE	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A 61K 31/352, A 61K 9/28, A 61K 9/20, A 61K 31/4184	
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	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: Basma SADIKI	Date d'établissement du rapport : 15/03/2019
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<input checked="" type="checkbox"/> Demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Revendications</u> 9 <input type="checkbox"/> Observations à l'appui des revendications maintenues <input type="checkbox"/> Observations des tiers suite à la publication de la demande <input type="checkbox"/> Réponses du déposant aux observations des tiers <input type="checkbox"/> Nouveaux documents constituant des antériorités : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Suite à la recherche complémentaire</u> (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire) • <u>Suite à la recherche additionnelle</u> (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire) <input type="checkbox"/> Observations à l'encontre de la décision de rejet		
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité		
Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle		
Nouveauté	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : EP1963311

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-9. 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) :

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche à l'objet des revendications 2-7, 9-11. Il divulgue l'utilisation du même composé pour son utilisation thérapeutique à une dose allant de 0.5 à 300 mg dans le traitement des affections gastro-œsophagien, ulcère, reflux et maladies associées.

L'objet de la première revendication diffère de D1 en ce que le composé est utilisé à une marge de dose plus étroite (50-200 mg) pour la prévention et traitement spécifique de la percée d'acide nocturne.

La percée de l'acide nocturne présente un aspect physiopathologique spécifique qui rend l'activité des IPP inefficace pour le traitement de cette affection.

Le composé de la présente demande et connu pour le traitement des atteintes d'acide gastrique mais pas pour la percée nocturne. Alors la présente solution, adaptation des doses, n'est pas considéré évidente pour l'homme du métier qui n'aurait pas su que cette adaptation aboutira à un effet bénéfique sur l'acidité nocturne.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-9 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

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.