



المملكة العربية السعودية  
Kingdom of Saudi Arabia



الهيئة السعودية للملكية الفكرية  
Saudi Authority for Intellectual Property

## براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيئية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ والمعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 وتاريخ 1439/10/19هـ، ولأحته التنفيذية،  
يقرر منح:

تيكنيميدني سوسايدادي تيكنيكو-ميديسيئال اس. ايه.  
TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

بتاريخ: 1441/03/07 هـ

براءة اختراع رقم: SA 6696

الموافق: 2019/11/04 م

### عن الاختراع المسمى:

أملاح مقبولة هييدلانيا من متشاكلات بيرليندول للاستخدام في الدواء  
PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS OF PIRLINDOLE ENANTIOMERS FOR USE IN MEDICINE

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي:

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم



[45] تاريخ المنح: 1441/03/07 هـ

الموافق: 2019/11/04 م

[12] براءة اختراع

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية

[11] رقم البراءة: SA 6696 B

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/PT2014/000026

تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2014/05/09 م

[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/171002 A1

تاريخ النشر الدولي: 2015/11/12 م

[51] التصنيف الدولي (IPC<sup>8</sup>):

A61K 031/498

[56] المراجع:

WO 048242, US 5053407

PASCAL DE TULLIO ET AL. "Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale", CHIRALITY, (19990329), vol. 11, no. 4, doi:10.1002/(SICI)1520-636X(1999)11:4<261::AID-CHIR1>3.3.CO;2-J, ISSN 0899-0042, pages 261 - 266, XP055131009 [YD] 1-8 \* page 265; table 3 \* C.-H. Gu, D. J. W. Grant, "Physical Properties and Crystal Structures of Chiral Drugs", C.-H. Gu, D. J. W. Grant, Michel F. Eichelbaum, Bernard Testa, Andrew Somogyi (Editors), Stereochemical Aspects of Drug Action and Disposition (Handbook of Experimental Pharmacology), Springer, (20030410), pages 113 - 139, 5, ISBN 3540415939, XP009179283 [Y] 1-8 \* page 119, paragraph 1 \* \* page 120; table 1 \* A J REPTA ET AL, "Utilization of an enantiomer as a solution to a pharmaceutical problem: Application to solubilization of 1,2-di(4-piperazine-2,6-dione)propane", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, (197602), vol. 65, no. 2, doi:10.1002/jps.260065021, pages 238 - 242, XP055130861 [Y] 1-8 \* page 239, column 1, paragraph 3 \* \* page 239, column 2, paragraph 2 \* \* table II \*

الفأخصي: بهجت بن قاسم بابور

[21] رقم الطلب: 516380258

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1438/02/09 هـ

الموافق: 2016/11/09 م

[72] اسم المخترع: اوجوستو يوجينيو باردال فيليبي، بدرو

فيلبي اوفراسيو بدروسو، سوزانا ماركوس الميدا

بيكوريلي، كارلوس البيرتو اوفراسيو كاسيميرو

كاكسادو، آنا صوفيا دا كونسيكاو لوبيز، جواو كارلوس

راموس داميل، بدرو باولو دي لاسيردا إيه أوليفيرا

ساتوس

[73] مالك البراءة: تيكنيميدي سوسيدادي تيكنيكو-

ميديسينال اس. إيه.

عنوانه: ريو تابادا جراند، ان 2 ابرونهيرا - 089

2710 سينترا، البرتغال

جنسيته: برتغالية

[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[54] اسم الاختراع: أملاح مقبولة صيدلانيا من متشاكلات

بيرليندول للاستخدام في الدواء

PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS OF PIRLINDOLE ENANTIOMERS FOR USE IN MEDICINE

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بأملاح مقبولة

صيدلانيا من مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-

(S) نقية (S)-pirlindole and (R)-pirlindole pure

تشاكليا يكون لها إتاحة حيوية متزايدة للاستخدام في

الدواء.

عدد عناصر الحماية (6)

أملاح مقبولة صيدلانيا من متشاكلات بيرليندول للاستخدام في الدواء

Pharmaceutically acceptable salts of pirlindole enantiomers for use in  
medicine

### الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بأملاح مقبولة صيدلانيا من مركبات بيرليندول (R)-pirlindole (R) نقية تشاكليا enantiomerically pure و بيرليندول (S)-pirlindole (S) لاستخدام في مجال الدواء.

5 عادةً ما يتم توصيل المواد الصيدلانية الفعالة إلى المريض، على سبيل المثال، في صورة صلبة كجزء من صورة جرعات معتمدة. ويمكن أن توجد المواد الفعالة هذه في صورة متنوعة من الأشكال الصلبة المميزة، لكل منها خواص مادية كيميائية تتفرد بها وتؤثر على الإتاحة الحيوية، مثل إذابة العقار وامتصاصه. تعد جميع الخواص الفنية هذه هامة للوصول إلى منتج الدواء الأخير.

10 وعلى وجه التحديد، كي يكون جزيء صيدلي "فعالاً active"، يستلزم توصيله إلى موقع التأثير في الجسم. وفي الأغلب ما تكون الجزيئات غير "متاحاً حيويًا bioavailable" بشكل مباشر، ومن ثم لا يتم امتصاصها بشكل مباشر في الجسم. ولامتصاص الجزيئات، يلزم أن تظهر معدلات كافية من حيث الذوبان solubility والانحلال dissolution.

15 يحدث انحلال الجزيء في الغالب في المعدة (لصور الجرعات الفموية)، حيث يتم الامتصاص في الأمعاء. يكون الرقم الهيدروجيني pH في المعدة منخفضاً إلى حد ما (يتباين ما بين 1 إلى 5 على حسب الفرد)، أي أن الانحلال الأولي يحدث في بيئة حمضية إلى حد ما. وبينما نجد الكثير من المنتجات الصيدلانية إما أحماض أو قواعد فهذا يعني أن معدل ذوبانها/انحلالها تعتمد بشكل كبير على الرقم الهيدروجيني، لهذا عند تقييم الإتاحة الحيوية للعقاقير يكون قيم الرقم الهيدروجيني للانحلال له دوراً هاماً.

بيرليندول، 2، 3، 3، 4، 5، 6-هكساهدرو-1H-8-ميثيل-بيرازين [3، 2، 1-j، k] carbazole 2، 3، 3a، 4، 5، 6-hexahydro-1H-8-methyl-pyrazine ، عبارة عن مركب رباعي الحلقات tetracyclic وهو معروف للغاية في مجال الدواء باعتباره مثبط عكسي مونو أمين أكسيداز أ reversible monoamine oxidase A inhibitor ، ويستخدم كدواء لعلاج الاكتئاب depression . 5

كما اتضح أيضًا أن البيرليندول pirlindole مفيدًا لعلاج الأمراض التي يُميزها التكاثر المفرط لخلايا الكيراتين keratinocytes و/أو الخلايا التائية T cells ، وتحديدًا الصدفية psoriasis والتهاب الجلد العصبي neurodermatitis ، كما هو متناول بالوصف في طلب البراءة الأمريكي 0254106/2008.

10 وتشمل صور البيرليندول Pirlindole الفعالة صيدلانيًا أملاح الميسيلات mesylate والهيدروكلوريد hydrochloride منها.

بيد أن طرق العلاج بالبيرليندول قد كشفت أن المجال لا يزال يتسع لإدخال تحسينات فيما يخص توفير صور بديلة للمركب الأصلي من البيرليندول تُظهر معدل انحلال محسن ومعدل ذوبان كافي لأغراض تطوير العقار.

15 لهذا يقدم الاختراع الحالي صور جديدة بديلة وثابتة من البيرليندول تظهر معدلات فائقة غير متوقعة من الانحلال في بيئة حمضية، التي يترتب عليها ارتفاع معدلات الامتصاص للمادة الفعالة المذكورة ومن ثم تكون مناسبة تحديدًا للاستخدام في مجال الدواء.

### الوصف العام للاختراع

20 قد اكتشف مخترعو الاختراع الحالي أن الأملاح الخاصة لكلا النوعين من المتشاكلات، (S)-بيروليندول (S)-pirlindole و (R)-بيرليندول (R)-pirlindole، تظهر معدلات ذوبان فائقة غير متوقعة في بيئة حمضية، لتضمن بهذا خواص انحلال فائقة غير متوقعة للمادة الفعالة في المعدة الأمر الذي يؤدي إلى معدل امتصاص فائق في الأمعاء adsorption in the intestines .

يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير أملاح مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات البيريليندول pirlindole enantiomers للاستخدام في مجال الدواء.

لهذا، يتجسد هدف أول للاختراع في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيريليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن متشاكلات البيريليندول تتمثل في بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) نقية تشاكليًا. 5

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيريليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) عبارة عن أحماض عضوية organic ، غير عضوية inorganic أو نشطة ضوئيًا optically active.

10 يتمثل هدف إضافي للطلب الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيريليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن هذه الأملاح عبارة عن أملاح لأحماض عضوية وغير عضوية لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S)، حيث يتم اختيار الأحماض العضوية وغير العضوية من المجموعة المتكونة من: حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ، حمض هيدروبروميك hydrobromic acid (HBR)، حمض كبريتيك sulfuric acid ، حمض فوسفوريك phosphoric acid ، حمض سيتريك citric acid ، حمض سيتريك لا مائي anhydrous 15 citric acid ، حمض مندليك mandelic acid ، حمض سكسينيك succinic acid وميثان سلفونيك methanesulfonic acid.

يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيريليندول للاستخدام في مجال الدواء تتميز بأن الأحماض النشطة ضوئيًا التي تشكل الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) أو بيرليندول-(S) مختارة من المجموعة المتكونة من حمض مانديليك--(S) 20 mandelic acid (S) ، حمض مانديليك-(R) mandelic acid (R) ، حمض  $\alpha$ -(+)-(R) ميثوكسي-تراي فلوروفينيل اسيتيك  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluorophenyl acetic (R) (+) acid ، حمض  $\alpha$ -(-)-(S) تراي فلوروفينيل اسيتيك، حمض  $\alpha$ -(-)-(S) ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل اسيتيك  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluorophenyl acetic acid (S) (-) ، حمض

(3R, 1S)-(-)-camphoric acid كامفوريك (-)-camphoric acid (1S,3R)-(-) ؛ حمض (3S, 1R)-(+)-  
كامفوريك (+)-camphoric acid (1R, 3S)-(+)- ؛ حمض L-(-)-malic acid ماليك (-)-malic acid L-(-) ،  
حمض D-(+)-malic acid ماليك (+)-malic acid D-(+) ، أو أحماض نشطة ضوئيًا معروفة للغاية على  
نحو مماثل في المجال.

5 يتمثل هدف إضافي للاختراع الحالي في أملاح مقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات البيرليندول للاستخدام  
في مجال الدواء تتميز بأن الأملاح مختارة من المجموعة المتكونة من: (S)-بيرليندول (R)-  
مانديلات (R)-mandelate (S)-pirindole (R) ، (R)-بيرليندول (S)-مانديلات (R)-  
(S)-mandelate (S)-pirindole ، (R)-بيرليندول هيدروبروميد (R)-pirindole  
hydrobromide (S)-بيرليندول هيدروبروميد (S)-pirindole hydrobromide (S) ، (S)-  
بيرليندول سيترات (S)-pirindole citrate (R) ، (R)-بيرليندول سيترات (R)-pirindole  
citrate (S)-بيرليندول ميسيلات (S)-pirindole mesylate (R) و (R)-بيرليندول ميسيلات  
(R)-pirindole mesylate.

15 يتجسد هدف آخر للاختراع الحالي في تركيبات الصيدلانية للاستخدام في الدواء تتضمن أملاح  
مقبولة صيدلانيًا من متشاكلات البيرليندول كما سبق تعريفها مع مواد حاملة مقبولة صيدلانيًا، مواد  
ناقلات vehicles أو سواغات excipients.

يتمثل هدف أخير للاختراع الحالي في تركيبات صيدلانية مناسبة للإعطاء عن طريق الفم في  
صورة أقراص، حبيبات، حبيبات ناعمة، كبسولات، مساحيق وحبوب.

### الوصف التفصيلي:

20 يتضمن مركب بيرليندول ذرة كربون لا تماثلية، التي تشير إلى إمكانية وجود الجزيء في صورة  
نوعين من المتشاكلات، بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R).

بيد أن، إلى الآن، لا يوجد منتج صيدلي لأي من هذه المتشاكلات، سواء أكان معتمدًا بالفعل أو  
من المنتظر اعتماده، وليس معروفًا في مجال الدواء سوى استخدام صورة الراسيمات racemate ،  
كملح حمض هيدروكلوريك (HCl) hydrochloric acid .

وقد وجد مخترعو الاختراع الحالي أن أملاح محددة من نوعي المتشاكلات؛ بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) تظهر معدلات ذوبان فائقة غير متوقعة في بيئة حمضية، مما يضمن خواص انحلال فائقة غير متوقعة للمادة الفعالة في المعدة، وامتصاص فائق في الأمعاء الأمر الذي يؤدي إلى خواص فائقة غير متوقعة للإتاحة الحيوية للمادة الفعالة.

5 أملاح بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) مركبات جديدة، لم يسبق الكشف عنها في الفن السابق، إذا لا يوجد، وفق الفن السابق المتاح، أي طريقة مناسبة لتوفير الأملاح المقبولة صيدلانياً من المركبات النشطة ضوئياً هذه.

وفي هذا الصدد، لم يتطرق المنشور (Chirality 11:261-266 (1999) إلى إنتاج أملاح مقبولة صيدلانياً من متشاكلات البيرليندول عبر البلورة الانتقائية باستخدام أحماض نشطة ضوئياً على المستوى الصناعي. وتشرح الوثيقة استخدام تقنية الاشتقاق على نحو مرتبط بالاستشراب التحضيري preparative chromatography .

بيد أن، لغرض الاختراع الحالي، تمكن مخترعو الاختراع الحالي من الحصول على مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) نقية تشاكليا عبر البلورة الانتقائية crystallization باستخدام أحماض نشطة ضوئياً optically active acids ، في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

15 وإلى الآن فإن ملح خليط البيرليندول الراسيمي pirlindole racemic، هيدروكلوريد البيرليندول-(rac)-pirlindole hydrochloride (rac)، هو صورة الملح الوحيدة التي تستخدم حالياً في صور الجرعات الصيدلانية. وفيما يخص هذا الأمر من المعروف جيداً أن المادة الصيدلانية الفعالة المذكور تعكس بعض الصعوبات التي تتصل بالذوبان، وتحديداً عند إعطائها لحالة تسجل معدة حمضية عالية رقمها الهيدروجيني حوالي 1 إلى 2، مما يؤدي إلى ربط العلاجات باستخدام المادة الفعالة هذه بالامتصاص الضعيف للمادة الفعالة ومن ثم انخفاض الإتاحة الحيوية للعامل العلاجي.

وفي هذا الشأن، توصف الإتاحة الحيوية جزء من جرعة تم إعطائها من مادة عقار غير متحولة تصل إلى الجهاز الدوري بعد مسار خاص من الإعطاء. وتتشكل الإتاحة الحيوية بواسطة أيض المرور الأول لمادة العقار وذوبانه وعدم ثباته. وعند إعطاء العقار في الوريد، تصل الإتاحة

الحيوية له إلى 100%. بيد أن، عند إعطاء مادة العقار عبر مسارات أخرى (مثل عن طريق الفم)، تنخفض الإتاحة الحيوية لها بسبب عدم اكتمال امتصاصه وأيض المرور الأول. ويرتبط المستوى المنخفض من الإتاحة الحيوية بضعف وجود مادة العقار بمكان الفعل (مثل مستقبل، إنزيم، قناة أيونات ion channel) ومن ثم يُضعف من النشاط الدوائي.

5 وقد اكتشف أيضًا مخترعو الاختراع الحالي أن قابلية ذوبان هيدروكلويد بيرليندول-(rac) 0.1 في 0.1 عياري من HCl حوالي 1.6 جم/لتر الذي يصنف المنتج في وسط مذيب ذاك وكونه قابلة للذوبان بدرجة طفيفة ومن ثم إتاحة حيوية منخفضة.

ولغرض الاختراع الحالي، يشير مصطلح "ملح مقبول صيدلانيًا" إلى تلك الأملاح لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) التي تعد، في إطار تقييم طبي سديد، مناسبة للاستخدام بتلامسها مع أنسجة وأعضاء البشر والحيوانات من رتب أقل دون آثار سمية، تهيج، استجابة على شكل حساسية وما شابه ذلك وبما يوازي نسبة معقولة من الفائدة/الخطر. ويتضمن جزيء البيرليندول كذلك مجموعة أمينية ثانوية secondary amine، التي لها طبيعة قاعدية ومن ثم تشكل أملاح إضافة حمض، التي قد تكون أحماض مقبولة صيدلانيًا.

15 لهذا، تشمل الأملاح المقبولة صيدلانيًا وفق الاختراع الحالي تلك أملاح إضافة الحمض المقبولة صيدلانيًا هذه التي تشكلت بواسطة أحماض عضوية وغير عضوية وتلك الأملاح المقبولة صيدلانيًا التي تشكلت بواسطة أحماض نشطة ضوئيًا.

وتشمل أملاح إضافة الحمض لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S)، على سبيل المثال لا الحصر، أسيتات acetate ، أدبيات adipate ، أليجنات alginate ، سترات citrate ، أسبارات aspartate ، بنزوات benzoate ، بنزين سلفونات benzenesulfonate ، بيسلفات bisulfate ، بيوتيرات butyrate ، كامفورات camphorate ، كامفور سلفونات camphorsulfonate ، داي جلوكونات digluconate ، فيومارات fumarate ، جليسيروفوسفات glycerophosphate ، هيما سلفات hemisulfate ، هبتانات heptanoate ، هكسانوات hexanoate ، فيومارات fumarate ، هيدروكلوريد hydrochloride ، هيدروبروميد hydrobromide ، هيدرو أيوديد hydroiodide ، 2-هيدروكسي إيثان سلفونات



(ازثيونات) (isethionate) 2-hydroxyethansulfonate ، لاكتات lactate ، مالتينات ، maleate ، ميثان سلفونات methanesulfonate ، نيكوتينات nicotinate ، 2-نافثالين سلفونات 2-naphthalenesulfonate ، بيكرات picrate ، بيكلات pivalate ، بروبيونات ، propionate ، سكسينات succinate ، طرترات tartrate ، ثيوسيانات thiocyanate ، فوسفات phosphate ، جلوتامات glutamate ، بيكربونات bicarbonate ، بارا-طولوين 5 سلفونات p-toluenesulfonate وإنديكانوات undecanoate.

ومن الأمثلة غير الحصرية للأحماض التي يمكن استخدامها لتشكيل أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا بواسطة مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) أحماض غير عضوية مثل حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ، حمض هيدروبروميك hydrobromic acid (HBR)، حمض كبريتيك sulfuric acid وحمض فوسفوريك phosphoric acid وأحماض عضوية مثل 10 حمض سيتريك citric acid ، حمض سيتريك لا مائي anhydrous citric acid ، حمض مانديليك mandelic acid ، حمض سكسينيك succinic acid ، وحمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid.

ومن ضمن الأمثلة غير الحصرية لـ "الأحماض النشطة ضوئيًا" التي يمكن استخدامها لتشكيل 15 أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا بواسطة مركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) حمض مدنديليك-(S)، حمض مانديليك (R)، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل اسيتيك (R)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluorophenyl acetic acid ، حمض (S)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل اسيتيك (S)-(-)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluorophenyl ، حمض (3R, 1S)-(-)-camphoric acid ، حمض (3S, 1R)-(+)-camphoric acid ، حمض (1R, 3S)-(+)-camphoric acid ، حمض L-(-)-malic acid ، حمض D-(-)-malic acid ، أو أحماض نشطة 20 ضوئيًا معروفة بالمثل في المجال.

وتشمل الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمتشاكلات بيرليندول وفق الاختراع الحالي:



وتتضح النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول التالي 1.

الجدول 1، بيانات معدل الذوبان في 0.1 عياري من حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid

المركب	*الذوبان (جم/لتر)
R-بيرليندول -S-مانيدلات R-pirlindole-S-mandelate	5.8
S-بيرليندول -R-مانيدلات S-pirlindole-R-mandelate	5.4
R-بيرليندول هيدروبروميد R-pirlindole hydrobromide	4.8
R-بيرليندول سترات R-pirlindole citrate	5.9
R-بيرليندول ميسيلات R-pirlindole mesylate	6.4
S-بيرليندول هيدروبروميد S-pirlindole hydrobromide	4.7
S-بيرليندول ميسيلات S-pirlindole mesylate	7.0
S-بيرليندول سترات	6.8

	S-pirlindole citrate
1.6	(rac)-بيرليندول. هيدروكلوريد (rac)-pirlindole. hydrochloric acid

من البيانات المعروضة في الجدول 1، يمكن التوصل بسهولة إلى ذوبان الأملاح الجديدة لمتشاكلات البيرليندول أعلى 3 أو 4 مرات ذوبان (rac)-بيرليندول هيدروكلوريد، وهذا بمثابة نتيجة في غاية الأهمية وغير متوقعة.

5 تتضمن الطريقة المستخدمة للحصول على الأملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات بيرليندول-(R) و بيرليندول-(S) المقررة في الاختراع الحالي بلورة لـ (rac)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة مع الأحماض النشطة ضوئيًا في مذيب عضوي و تصلبها فيما بعد على نحو اختياري لتشكيل الأملاح المقبولة صيدلانيًا باستخدام الأحماض المقبولة صيدلانيًا.

تتضمن الطريقة الخطوات التالية:

10 انحلال (rac)-بيرليندول هيدروكلوريد في مذيب مائي، متبوعًا باستخلاص تالي باستخدام مذيب مضاف إليه كلور وإزالة كلية للمذيب للحصول على (rac)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة؛

انحلال (rac)-بيرليندول الناتج في الخطوة (1) في مذيب عضوي، متبوعًا بإضافة حمض نشط ضوئيًا للتحلل؛

تقليب المعلق الذي تشكل في الخطوة (2) لمدة 15 دقيقة إلى ساعتين بينما يترسب ملح مزدوجات التجاسم؛

15 ترشيح ملح مزدوجات التجاسم الناتج وتنقيته عبر تعليقه في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانيًا الذي تشكل باستخدام الحمض النشط ضوئيًا؛

إضافة إلى خطوات العملية التفصيلية، وحيث تتمثل المنتجات المراد الحصول عليها في مشاكل (S)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول كملح إضافة حمض مقبول صيدلانيًا باستخدام أحماض عضوية وغير عضوية مناسبة، تضم العملية المذكورة على نحو اختياري الخطوات التالية

5 الحصول على مركبات بيرليندول-(S) و/أو بيرليندول-(R) نقية تشاكليا في صورة قاعدة حرة عبر انحلال المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة (4) في مذيب مائي، يلي الاستخلاص باستخدام مذيب مضاف إليه كلور والإزالة الكاملة للمذيب؛

والحصول على مركبات بيرليندول-(S) أو بيرليندول-(R) في صورة أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا عبر تصلب مركبات بيرليندول-(S) و بيرليندول-(R) نقية تشاكليا في صورة قاعدة حرة الناتجة في الخطوة (4) باستخدام حمض مقبولة صيدلانيًا لتشكيل ملح إضافة حمض مقبولة صيدلانيًا لمشاكل بيرليندول-(S) أو بيرليندول-(R).

10 إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي يشير المصطلح "مذيب مائي"، على سبيل المثال، إلى ماء منزوع الأيونات.

إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي يشير المصطلح "مذيب عضوي" إلى مذيبات تستخدم في العادة في الكيمياء العضوية أو خلائط منها بأي نسب.

15 يتم اختيار الأمثلة غير الحصرية للمذيبات العضوية في الخطوتين (2) و(4) للعملية موضوع

الاختراع الحالي من المجموعة المتكونة من: ميثانول methanol ، إيثانول ethanol ، بروبانول propanol ، 1-بيوتانول 1-butanol ، 2-بيوتانول 2-butanol ، كحول تيرت-بيوتيل tert-

butyl alcohol ، 2-بيوتانون 2-butanone ، أسيتون acetone ، إيثيل ميثيل كيتون ethyl methyl ketone ، ميثيل ايزوبيوتيل كيتون methyl isobutyl ketone ، داي ميثيل سلفوكسيد

20 dimethyl sulfoxide ، 1 ، 2-داي كلوروايثان 1,2-dichloroethane ، داي إيثيل اثير

diethyl ether ، داي ميثيل اثير dimethyl ether ، داي ميثيل فورماميد dimethylformamide ، ميثيل تيرت-بيوتيل اثير methyl tert-butyl ether ، 2-بروبانول

2-propanol ، بيريدين pyridine ، طولوين toluene ، إزيلين xylene وما شابه ذلك، وخلائط منها بأي نسب.

ومن المذيبات المفضلة: ايثانول ethanol ، ميثانول methanol ، 1-بيوتانول 1-butanol ،  
2-بيوتانول 2-butanol ، كحول تيرت-بيوتيل tert-butyl alcohol ، اسيتون acetone ،  
ميثيل ايثيل كيتون methyl ethyl ketone وايزوبروبانول isopropanol وكذلك خلائط منها  
بأي نسب، مثل ايزوبروبانول acetone/ايسيتون (1 : 1)، ايثانول ethanol  
5 /ايسيتون acetone (1 : 1)، ايثانول/ميثيل ايزوبروبيل كيتون methyl isobutyl ketone (1 : 1)  
1) وايثانول/1-بيوتانول.

إيفاءً لأغراض الاختراع يقصد من المصطلح "مذيب مضاف إليه كلور chlorinated solvent" "  
كلوروفورم chloroform ، داي كلوروميثان dichloromethane ، كلوريد ميثيلين methylene  
chloride ، تري كلوروميثان trichloromethane أو تتراكلوريد الكربون carbon  
10 tetrachloride ، أو خلائط منها بأي نسب.

إيفاءً لأغراض الاختراع الحالي، يعتبر تقنياً تشاكلياً عندما تعادل نقاوة المتشاكلات وفقاً لحسابها  
بتقنية الاستشراب الكيرالي أو الدوران الضوئي النوعي 97% أو أكبر.

يقدم الاختراع الحالي كذلك صور جرعات صيدلانية جديدة تتضمن أملاح مقبولة صيدلانياً جديدة  
لمركبات (R)-بيرليندول وأملاح مقبولة صيدلانياً جديدة لمركبات (S)-بيرليندول وفق الاختراع  
15 الحالي مع المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً، المواد الناقلة و/أو سواغات مناسبة.

ويقصد من المصطلح "مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً، مادة ناقلة vehicle أو سواغ ر"،  
كما هي مستخدمة في هذه الوثيقة، مادة سائغة صلبة solid ، شبه صلبة ر أو مائعة خاملة inert  
fluid ، مادة حشو filler ، أو مادة تساعد على الكبسلة أو الصياغة من أي نوع معروف بالفعل  
من قبل الشخص الماهر في المجال.

20 ويمكن صياغة التركيبات الصيدلانية موضوع الاختراع الحالي ليتم إعطائه إلى البشر أو ثدييات  
أخرى عن طريق الفم، عن طريق المستقيم (في صور مادة سائلة أو صلبة)، عبر طريق غير  
الجهاز الهضمي، داخل الصهريج، في المهبل، في الغشاء البريتوني، موضعياً (في صورة  
مساحيق، مراهم أو نقاط)، عن طريق الشدق أو في صورة رش عن طريق الفم أو الأنف. ويشير  
مصطلح "عن طريق غير الجهاز الهضمي، كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، إلى أنماط الإعطاء،

متضمنة في الوريد، في العضل، في الغشاء البريتوني، في القص، تحت الجلد، الحقن في المفصل والتشريب.

تتضمن التركيبات الصيدلانية للحقن عن طريق غير الجهاز الهضمي محاليل مائية أو غير مائية، مواد مشتتة، معاليق أو مستحلبات، مقبولة صيدلانيًا معقمة أو غير معقمة، ومساحيق لإعادة التشكيل في محاليل أو مشتتات حقن معقمة. 5

وفي حال الرغبة، ولتوزيع فعال بدرجة أكبر، يمكن إدخال مركبات الاختراع في أنظمة إعطاء مقننة الإطلاق أو موجه، مثل قوالب بوليمرية، أجسام شحمية وكريات دقيقة.

ويفضل أن تكون التركيبة الصيدلانية موضوع الاختراع الحالي تركيبة صلبة للإعطاء عن طريق الفم، من ضمن أمثلتها الخاصة أقراص، حبيبات، حبيبات دقيقة، كبسولات، مساحيق وحبوب.

10 وقد تكون التركيبة الفموية الصلبة موضوع الاختراع الحالي مادة سائغة، مادة رابطة، مادة تزييق وما

شابه ذلك مضافة إليها، إلى جانب الملح المقبول صيدلانيًا لمركبات (R)-بيرليندول أو (S)-بيرليندول، ويمكن صياغته في وصورة متناظرة. وتشمل أمثلة المواد السائغة التي يمكن استخدامها

لاكتوز، نشا الذرة، سليولوز بلوري crystalline cellulose ، سكروز sucrose ، جلوكوز glucose ، مانيتول mannitol ، سوربيتول sorbitol ، وكربونات الكالسيوم calcium carbonate.

15 وتشمل أمثلة المادة الرابطة هيدروكسي بروبيل سليولوزي hydroxypropyl cellulose ، هيدروكسي ايثيل ميثيل سليولوزي hydroxyethyl cellulose ، بولي فينيل

بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، وكحول بولي فينيل polyvinyl alcohol. وتشمل أمثلة مادة التزييق lubricant ستيرات الماغنسيوم magnesium stearate ، حمض ستيريك

stearic acid ، حمض بالميتيك palmitic acid ، ستيرات الكالسيوم calcium stearate ، وتالك talc. 20

تتناول هذه الصياغات بالوصف التفصيلي في عدد من المصادر التي تكون معروفة جيدًا ومتاحة بالفعل لأولئك من ذوي المهارة في المجال. على سبيل المثال، يشرح مرجع Remington's The Science and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd edition صنع الصياغات التي يمكن استخدامها فيما يتصل بالاختراع الحالي.

- كما لا يوجد أية قيود محددة توضع على الطريقة الخاصة بتحضير التركيبات الصيدلانية الصلبة موضوع الاختراع الحالي، على سبيل المثال، في حال الأقراص، يمكن إنتاج الأقراص عبر الخلط المتجانس لمكونات عدة كما هي سابق وصفها، وإنتاج الأقراص بواسطة طريقة التحبيب والضغط في وجود ماء عامة الغرض، طريقة ضغط مسحوق بشكل مباشر، أو ما شابه ذلك. علاوة على ذلك، يمكن إخضاع الأقراص الناتجة كذلك لعملية تغليف برفائق غشائية، غلاف سكري، غلاف إطلاق مستمر، أو ما شابه ذلك، إدراجها في أنظمة إعطاء إطلاق مقنن وممتد أو إعطاء موجه، مثل قوالب بوليمرية، أجسام شحمية وكريات دقيقة. وفي هذه الحالة، تشمل أمثلة عامل التغليف المحتملة هيوميملوز ، هيدروكسي بروبيل سليولوزي hydroxypropyl cellulose ، كحول بولي فينيل polyvinyl alcohol ، أكسيد التيتانيوم titanium oxide ، تالك talc ، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol ، تري إيثيل سترات triethyl citrate ، حمض ستياريك stearic acid ، داي أكسيد السيليكون المميه hydrated silicon dioxide ، وانهيدريد سيليسيك خفيف light silicic anhydride. وتشمل أمثلة الغلاف السكري صمغ عربي، جيلاتين منقى purified gelatin ، جيلاتين gelatin ، سكروز منقى purified sucrose ، سكروز sucrose ، كربونات كالسيوم مترسبة precipitated calcium carbonate ، تالك talc ، وهيدرات فوسفات داي هيدروجين الكالسيوم calcium dihydrogen phosphate hydrate . ويشمل عامل غلاف الإطلاق المستمر بوليمر مشترك لحمض ميثاكريليك methacrylic ID acid copolymer LD ، إيثيل سليولوز ethyl cellulose ، بوليمر مشترك ميثاكريلات أمينو ألكيل RS aminoalkyl methacrylate copolymer ، وهيوميملوز hypromellose .
- تعتمد جرعات المواد الفعالة موضوع الاختراع الحالي التي يتم إعطائها لفرد ما على الاستجابة المطلوبة ويمكن أن تعتمد على الحالة المقرر علاجها، عمرها، صحتها، وزنها، تكرار العلاج، وما إلى ذلك. على سبيل المثال، تتضمن مستويات الجرعات المقررة وفق الاختراع الحالي من 0.1 إلى 10 مجم/كجم للإعطاء عن طريق الفم، من 0.01 إلى 10 مجم/كجم للإعطاء في الوريد.

#### الأمثلة

- من المقرر أن توضح الأمثلة أدناه الاختراع ولا يتعين تفسيره بأن الاختراع ينحصر عليها دون غيرها. 25



المثال 1

(R)-pirindole (S)-mandelate مانديلات (S)-بيرليندول (R)-pirindole

أذيب 100 جم (0.38 مول) من (R, S)-بيرليندول هيدروكلوريك (R, S)-pirindole hydrochloride في ماء منزوع الأيونات 16 deionized water لتر في درجة حرارة الغرفة. وأضيف إلى المحلول 42.4 جم (0.4 مول) من كربونات الصوديوم لا مائية anhydrous sodium carbonate وتقليبها لمدة ساعة إلى ساعتين.

ويتم استخلاص المحلول المذكور أنفًا باستخدام 3 × 4 لتر من داي كلوروميثان dichloromethane وجففت الأطوار العضوية organic phases المجمعة فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخرت تحت وسط المفرغ إلى أن تجف.

10 وأضيف إلى ناتج التركيز 2 لتر من الاسيتون acetone.

أضيف إلى المحلول المذكور أنفًا، تحت التقليب، محلول 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S)-مانديليك (S)-mandelic acid في 150 مليلتر من الاسيتون.

ويترشح المنتج المترسب، وغسلها باستخدام 2 × 100 مليلتر من الاسيتون وتجفيفها تحت وسط مفرغ إلى أن يجف.

15 وأضيف إلى ناتج التركيز 2 لتر من الاسيتون.

وأضيف إلى المحلول المذكور أنفًا، تحت التقليب، محلول 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S)-مانديليك في 150 مليلتر من الاسيتون.

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام 2 × 100 مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35-45 م.

20 ويعلق المنتج المذكور أنفًا في الايثانول (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35 م-45 م، للحصول على 48.5 جم (0.13 مول) من (R)-بيرليندول (S)-

مانديلات، (الحصيلة = 68%) . السائل الكروموتوجرافي عالي الاداء High-performance liquid chromatography ( HPLC ) الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.2%).

المثال 2

(S)-pirindole(R)-mandelate مانديلات

5 بإتباع نفس الإجراء كما في المثال 1، بدءًا من 100 جم (0.38 مول) من (S, R)-بيريليندول هيدروكلوريد (R,S)-pirindole hydrochloride وباستخدام 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (R)-مانديليك (R)-mandelic acid ، لينتج 45.6 جم (0.12 مول) من (S)-بيريليندول (R) مانديلات (S)-pirindole(R)-mand (الحصيلة = 63%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = enantiomeric purity 98.7%).

المثال 3 10

(S)-pirindole(R)-mandelate مانديلات

15 بإتباع نفس الإجراء كما في المثال 1، فيما عدا استخدام خليط من الايزوبروبانول isopropanol /الاسيتون acetone (1 :1) باعتباره المذيب العضوي ، بدءًا من 10 جم (0.038 مول) من (S, R)-بيريليندول هيدروكلوريد (R,S)-pirindole hydrochloride وباستخدام 2.8 جم (0.018 مول) من حمض (R)-مانديليك (R)-mandelic acid ، لينتج 4.1 جم (0.011 مول) من (S)-بيريليندول (R) مانديلات (S)-pirindole (R)-mandelate (الحصيلة = 57.9%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.1%).

المثال 4

(S)-pirindole (R)-(+)- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل اسيتات

methoxy- $\alpha$ -trifluorophenyl acetate 20

باتباع نفس الإجراء كما في المثال 1، فيما عدا استخدام خليط من الايزوبروبانول/الاسيتون (1):  
1) باعتباره المذيب العضوي وحمض نشط ضوئياً، تم استخدام حمض (R)-(+)- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل اسيتيك (R)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluorophenylacetic acid (8.3 جم) (0.018 مول)، بدءاً من 10 جم (0.038 مول) من (S, R)-بيرليندول هيدروكلوريد (R,S)- pirlindole hydrochloride 5 وباستخدام 4.8 جم (0.010 مول) من حمض (S)-بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ - trifluorophenylacetate (الحصيلة = 52.6%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.7%).

مثال 5

10 (R)-Pirlindole hydrobromide هيدروبروميد (R)-Pirlindole hydrobromide

أذيب المنتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 مليلتر من ماء منزوع الأيونات. واستخلص الطور المائي باستخدام  $3 \times 300$  مليلتر من الكلوروفورم chloroform. وجففت الأطوار العضوية المجمعة فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate ، وتبخرت إلى أن جفت تحت وسط مفرغ وأضيف 200 مليلتر من الاسيتون.

15 وأضيف إلى المحلول المذكور أنفاً، تحت التقليب، محلول 6 مليلتر من HBr (48% من محلول مائي) (0.04 مول).

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام  $2 \times 10$  مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35-45 م.

ويعلق المنتج المذكور أنفاً في الايثانول ethanol /الميثيل ايزوبيوتيل كيتون methyl isobutyl ketone (1:1) (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35 م-45 م، للحصول على 6.5 جم (0.021 مول) من (R)-بيرليندول هيدروبروميد (R)-pirlindole hydrobromide، (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.9%).

مثال 6

(R)-Pirlindole citrate سيترات بيرليندول (R)

أذيب المنتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 مليلتر من ماء منزوع الأيونات. واستخلص الطور المائي باستخدام  $3 \times 300$  مليلتر من ترائي كلوروايثان trichloroethane 5. وجففت الأطوار العضوية المجمعة فوق كبريتات الصوديوم، وتبخرت إلى أن جفت تحت وسط مفرغ وأضيف 200 مليلتر من الاسيتون.

وأضيف إلى المحلول المذكور أنفاً، تحت التقليل، محلول 7.7 جم من حمض سيتريك لا مائي (0.04 مول).

ورشح المنتج المترسب، وغسله باستخدام  $2 \times 10$  مليلتر من الاسيتون وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35-45 م. 10

ويعلق المنتج المذكور أنفاً في الايثانول/1-بيوتانول (4:1) (250 مليلتر) وترشيحه فيما يلي وتجفيفه تحت وسط مفرغ عند 35 م-45 م، للحصول على 9.2 جم (0.020 مول) من (R)-بيرليندول سيترات (R)-pirlindole citrate، (الحصيلة = 74.1%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 97.6%).

مثال 7 15

(R)-Pirlindole mesylate ميسيلات بيرليندول (R)

بدءاً من 10 جم من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات (S)-mandelate (R)-pirlindole الناتج في المثال 1 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 5 باستخدام حمض ميثان سلفونيك كحمض methanesulfonic acid مقبول صيدلانياً، تم الحصول على 7.4 جم (0.23 مول) من (R)-بيرليندول ميسيلات (R)-pirlindole mesylate (الحصيلة = 85.2%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.0%). 20

مثال 8

(S)-pirindole hydrobromide هيدروبروميدي (S)-pirindole hydrobromide

5 بدءًا من 10 جم من (S)-pirindole (R)-mandelate -مانديلات الناتج في المثال 2 باستخدام حمض هيدروبروميك hydrobromic acid كحمض مقبول صيدلانيًا، وابتداءً من 10 جم من (S)-pirindole (R)-mandelate -مانديلات الناتج في المثال 6 ، الحصول على 7.4 جم (0.024 مول) من (S)-pirindole hydrobromide هيدروبروميدي (S)-pirindole hydrobromide (الحصيلة = 88.9%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.2%).

مثال 9

(S)-pirindole mesylate ميسيلات (S)-pirindole mesylate

10 بدءًا من 10 جم من (S)-pirindole (R)-mandelate -مانديلات الناتج في المثال 2 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 6 باستخدام حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid كحمض مقبول صيدلانيًا، تم الحصول على 6.8 جم (0.021 مول) من (S)-pirindole mesylate ميسيلات (S)-pirindole mesylate (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.0%).

مثال 10 15

(S)-Pirindole citrate سترات (S)-Pirindole citrate

20 بدءًا من 10 جم من (S)-pirindole (R)-mandelate of (S)-pirindole -مانديلات الناتج في المثال 2 يليه الإجراء المتناول بالوصف في المثال 6 باستخدام حمض ميثان سلفونيك كحمض مقبول صيدلانيًا، تم الحصول على 9.5 جم (0.021 مول) من (R)-pirindole citrate سترات (R)-pirindole citrate (الحصيلة = 77.8%). HPLC الكيرالي (نقاوة المتشاكلات = 98.5%).

مثال 11

تركيبات صيدلانية

أكياس (S)-بيرليندول ميسيلات Pirlindole mesylate (S) (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيبية الكلية)

5 (S)-بيرليندول ميسيلات Pirlindole mesylate (S) 1..... إلى 99%

مونو هيدرات اللاكتوز Lactose monohydrate 99.....: 1%

تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس.

أكياس (R)-بيرليندول ميسيلات Pirlindole mesylate (R) (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيبية الكلية) 10

(R)-بيرليندول ميسيلات Pirlindole mesylate (R) 1.5..... إلى 98.5%

مونو هيدرات اللاكتوز Lactose monohydrate 98.5.....: 1.5%

تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس.

أكياس (R)-بيرليندول (S)-مانديلات (R)-mandelate (S)-Pirlindole (تحدد الكميات بنسبة % بالوزن بالنسبة للتركيبية الكلية) 15

(R)-بيرليندول (S)-مانديلات (S)-Pirlindole (R)-mandelate 2..... إلى 98%

مونو هيدرات اللاكتوز Lactose monohydrate 98.....: 2%

تتضمن صناعة الأكياس خلط جميع المكونات، وإمرارها عبر مصفاة، وملء وتعبئة الخليط داخل كيس. 20

### عناصر الحماية

- 1- تركيبة الصيدلانية تستخدم في دواء تشتمل على أملاح مقبولة صيدلانيا من متشاكلات البيرليندول pirlindole enantiomers ، حيث تكون الأملاح عبارة عن ميثان سلفونيك methanesulfonate .
- 5 2- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 1، تتميز بأن متشاكلات البيرليندول pirlindole enantiomers تكون عبارة عن (R) -بيرليندول pirlindole (R) أو (S) -بيرليندول (S) . enantiomerically pure تشاكليا
- 10 3- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 1 أو 2، تتميز بأن الأملاح يتم اختيارها من المجموعة المكونة من ميسيلات بيرليندول (S) pirlindole mesylate (S) أو ميسيلات بيرليندول (R) pirlindole mesylate (R).
- 15 4- التركيبة الصيدلانية وفقا لأي من عناصر الحماية 1-3 تشتمل كذلك على مواد حاملة carriers أو مواد ناقلة vehicles أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً.
- 5- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث تكون التركيبة قابلة للتناول عن طريق الفم في شكل أقراص tablets ، حبيبات granules ، حبيبات دقيقة fine granules ، كبسولات capsules ، مساحيق powders أو حبوب pills.
- 20 6- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 5 في صورة كيس يشتمل على: من 1 إلى 99% بالوزن بالنسبة لإجمالي التركيبة من (S) ميسيلات بيرليندول (S) - Pirlindole mesylate ، و من 99 إلى 1% بالوزن بالنسبة لإجمالي التركيبة من أحادي هيدرات اللكتوز lactose monohydrate .

- 7- التركيبة الصيدلانية وفقا لعنصر الحماية 5 في صورة كيس يشتمل على:  
من 1,5 إلى 98,5% بالوزن بالنسبة لإجمالي التركيبة من (S) ميسيلات بيرليندول - (R)  
Pirlindole mesylate ، و  
من 98,5 إلى 1,5% بالوزن بالنسبة لإجمالي التركيبة من أحادي هيدرات اللكتوز lactose  
5 .monohydrate





## مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

[SAIP@SAIP.GOV.SA](mailto:SAIP@SAIP.GOV.SA)