



[11] رقم البراءة: ٣٢٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٦/٠٤/٠٧ هـ
الموافق: ٢٠٠٥/٠٥/١٥ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي^٧ : Int. Cl.⁷: A61K 000/00 [56] المراجع: براءة أمريكية ٤١٨٩٤٣٩ ١٩٨٠/٠٢/١٩ م اسم الفاحص : وليد بن محمد الغامدي	[72] اسم المخترع: كلايوس - ديتير بريمر، بافل ساولويسز مالك البراءة: اف. هوفمان-لاروش ايه جي [73] عنوانه: ١٢٤ جرينز اخرستراسي، بازل، سي اتش- ٤٠٠٢، سويسرا [74] الوكيل: ناصر علي كدسة [21] رقم الطلب: ٩٤١٥٠١٥٦ [22] تاريخ الإيداع : ١٤١٥/٠٣/٢٢ هـ الموافق : ١٩٩٤/٠٨/٢٩ م
---	---

[54] اسم الاختراع: تركيب صيدلي متضمن على مثبط
إنزيم جليكوسيديز glucosidase و/أو أميليز
amylase ومثبط إنزيم ليباز lipase
[57] الملخص: تركيب صيدلي محتوي على مثبط إنزيم
جليكوسيديز glucosidase و/أو أميليز amylase
ومثبط إنزيم الليباز lipase كمادة فعالة active
substances ومواد صيدلية عادية.

١٣ عنصر حماية

تركيب صيدلى متضمن على مثبط جليكوسيديز و/أو اميليز ومثبط ليبيز
الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق الاختراع بتركيبات صيدلية محتوية على كمية فعالة من واحد على الأقل وليس أكثر من اثنين من مثبطات جليكوسيديز، اميليز ومثبط ليبيز كمواذ فعالة ومواذ صيدلية عادية.

٥ في صورة أخرى، يتعلق الاختراع باستخدام واحد على الأقل وليس أكثر من اثنين من مثبطات جليكوسيديز واميليز للاستخدام متحدين في وقت واحد، أو منفصلين، أو متباعدين زمنياً مع مثبط الليبيز في معالجة السمنة.

لقد وجد أن تلك المستحضرات يمكن استخدامها في معالجة السمنة. وطبقاً لذلك، يتعلق الاختراع أيضاً باستخدام واحد على الأقل وليس أكثر من اثنين من مثبطات جليكوسيديز واميليز متحدين في وقت واحد، أو منفصلين، أو متباعدين زمنياً للاستخدام مع مثبط الليبيز في معالجة السمنة. ١٠

يتعلق الاختراع أيضاً باستخدام واحد على الأقل وليس أكثر من اثنين من مثبطات جليكوسيديز واميليز في تصنيع تركيبات صيدلية للاستخدام متحدين مع مثبط الليبيز في معالجة السمنة.

١٥ من أمثلة مثبطات الجليكوسيديز والاميليز المعروفة التي يمكن أن تستخدم، طبقاً للاختراع نجد:

O-٤، ٦- ثاني لا اوكسي-٤-[[S١)-(α١، α٤، β٥، α٦)]-٤، ٥، ٦- ثالث هيدروكسي-٣-(هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هيكسين-١-يل] أمينو]-D-α-(يميني)- جليكوبير انوزيل-(١-٤)-O-α-D- جليكوبير انوزيل-(١-٤)-D- جليكوبير انوزيل-(١-٤)-D- جلوكوز، يعرف أيضاً بالاكاربوس. ٢٠

٢(S)، ٣(R)، ٤(S)، ٥(S)- رابع هيدروكسي-N-٢- هيدروكسي-١- (هيدروكسي مثيل)-اثيل]-٥-(هيدروكسي مثيل)-١(S) سيكلوهكسامين، يعرف أيضاً باسم فوجليبوس.

١، ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-(٢- هيدروكسي اثيل) ايمينو-D- جلوسيتول،
يعرف أيضاً باسم ميجليتول،

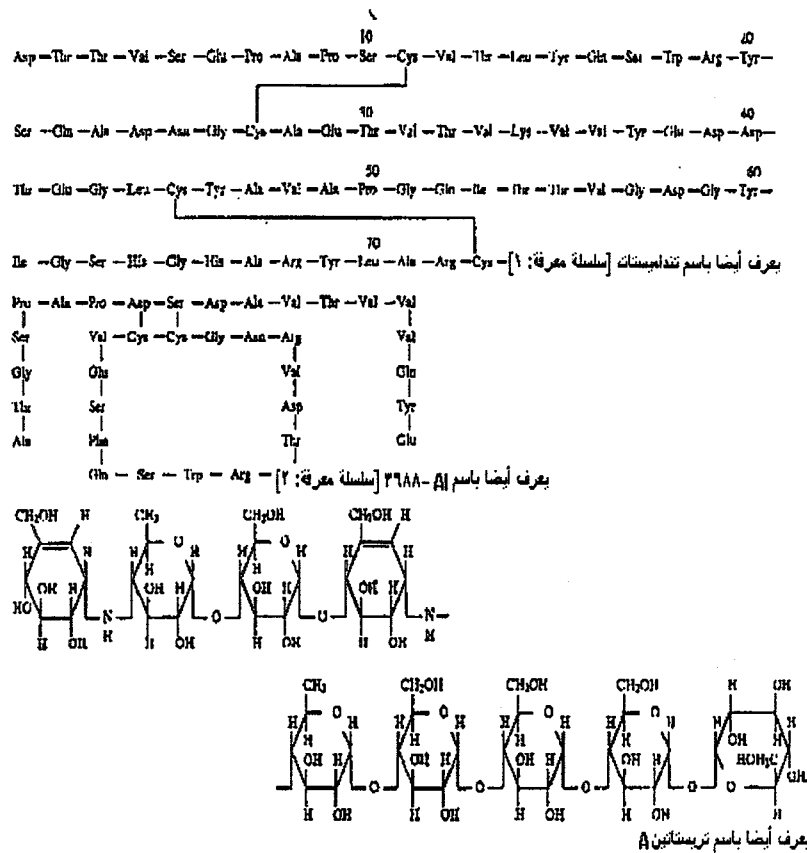
١، ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-[٢-(٤- ايتوكسي كربونيل فينووكسي) اثيل
امينو-D- جلوسيتول، يعرف أيضاً باسم اميجلينات.

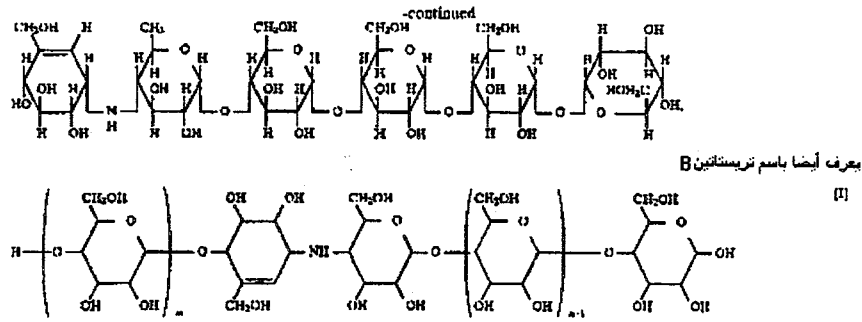
٢، ٦- ثاني لا اوكسي-٢، ٦- امينو-٧-(D-β- جليكوبيرونوزيل-D-
جليسرو-L- جلوهيتيتول، يعرف أيضاً باسم MDL-٢٥٦٣٧.

١، ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-(٦- لا اوكسي-١-O- ميثيل-D-α- جليكو
بيرونوز-٦- يل امينو)-D- جلوسيتول، يعرف أيضاً باسم كاميجليبيوز.

١، ٥، ٩، ١١، ١٤- خامس هيدروكسي-٣- ميثيل-٨، ٣١- ثاني اوكزو-٥،
١٠، ٦، ٨، ١٣- رابع هيدروبنزو [a] نفتاسين-٢- حمض الكربوكسيليك، يعرف أيضاً باسم

براديمييسين Q.





حيث به m عبارة عن عدد صحيح من صفر إلى ٨، n عبارة عن عدد صحيح من ١ إلى ٨، و $m+n$ عبارة عن عدد صحيح من ١ إلى ٨، يعرف أيضاً بالاديوزين، و ١، ٢- ثاني لا اوكسي-٢-[٢(S)، ٣(S)، ٤(R)- ثالث هيدروكسي-٥-(هيدروكسي ميثيل)-٥- سيكلو هكسين-١(S)- يل أمينو]-L- جليكوبيرانوز، يعرف أيضاً باسم سالبوستاتين.

من أمثلة على مثبطات ليبيز معروفة نجد:

(S٥، S٣، S٢)-٥-(S)-٢- فورماميد-٤- ميثيل - فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون، يعرف أيضاً باسم رابع هيدروليبستاتين (كان يعرف سابقاً بالاورليستات).

(S٥، S٣، S٢)-٥-(S)-٢- فورماميدو-٤- ميثيل فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧، ١٠- هكساديكادينويك ١، ٣- حمض لاكتون، يعرف أيضاً باسم ليبستاتين.

١- (ترانس)-٤- ايزوبيوتيل سيكلو هكسيل)-٢-(فنييل سلفونيلوكسي) ايثانون، يعرف أيضاً باسم ٣٨٦-FL.

٤- ميثيل بيبيريدين-١- حمض الكربوكسيليك ٤- فينوكسي فنييل استر، يعرف أيضاً باسم ١٢١٨٩٨-WAY.

N-٣- كلورو-٤-(ثالث فلورو ميثيل) فنييل]-N'-٣-(ثالث فلورو ميثيل) فنييل] يوريا، يعرف أيضاً باسم N-BAY-٣١٧٦.

- N- فورميل-L- فالين-(S)-١-[(S^٣، S^٢)]-٣- هكسيل-٤- اوكزو-٢-
اوكتانيل [مثيل] هكسيل استر، يعرف أيضاً باسم فاليلكتون.
- (S^٢، S^٣، S^٥، Z^٧، Z^{١٠})-٥-[(S)-٢- اسيتاميدو-٣- كربامويل
بروبيونيلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧، ١٠- هكساديكادينيوك لاكتون، يعرف
أيضاً باسم استراستين. ٥
- (S^٣، S^٤)-٤-[E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S]-٨- هيدروكسي ١، ٣، ٥، ٧،
٩- خامس مثيل-٦- اوكزو-٣- اندسنييل]-٣- مثيل-٢- اوكتانون، يعرف أيضاً باسم
إيلكتون A.
- (S^٣، S^٤)-٣- اثيل-٤-[E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S]-٨- هيدروكسي ١،
٣، ٥، ٧، ٩- خامس مثيل-٦- اوكزو-٣- اندسنييل]-٢- اوكتانون، يعرف أيضاً
باسم إيلكتون B، و
١، ٦- ثاني (O)- (كربامويل) سيكلو هكسانون أوكزيم) هكسان، يعرف أيضاً
باسم RHC ٨٠٢٦٧.

الوصف العام للاختراع:

- ١٥ يمكن أن تستخدم الكتل الحيوية أو قوالب التخمر التي تنتج في التصنيع التخمرى
لمثبطات الليبيز، مثل (S^٢، S^٣، S^٥، Z^٧، Z^{١٠})-٥-[(S)-٢- فورماميدو-٤-
مثيل- فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧، ١٠- هكساديكادينيوك ١، ٣-
حمض لاكتون المعروف أيضاً باسم ليبستاتين أو (S^٢، S^٣، S^٥، Z^٧، Z^{١٠})-٥-
[(S)-٢- اسيتاميدو-٣- كربامويل- بروبيونيلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧،
١٠- هكساديكادينيوك لاكتون المعروف أيضاً باسم استراستين، كمثبط ليبيز، وصف هذا
الآخر، على سبيل المثال، في A-EP ١٢٩٧٤٨ و pat.U.S رقم ٤٣٨، ١٨٩، ٤.
من المعروف أن مثبطات الجليكوسيديز أو مثبطات الاميليز أو كلاهما، مثل، -
O، ٤، ٦- ثاني لاوكسي-٤-[(S^١)-١، ٤، ٥، ٦- ثالث
هيدروكسي-٣- (هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلوهكسين-١- يل] امينو]-D-α-

جليكوبير انوزيل- $(1 \leftarrow 4)$ -D- α -O-جليكوبير انوزيل- $(1 \leftarrow 4)$ -D-جلوكوز، المعروف بالاكاريوس، تقاوم هضم الكربوهيدرات.

من المعروف أن مثبطات الليبيز، مثل، (S_2, S_3, S_5) - 5 -[(S)]- 2 -فورماميدو- 4 -مثيل-فالريلوكسي]- 2 -هكسيل- 3 -هيدروكسي-هكساديكانويك، 1 ، 3 -حمض لاكتون المعروف أيضاً باسم رابع هيدروليبستاتين، تؤدي إلى رفع التنشيط الجزئي لليبيز في الأمعاء.

ومع ذلك، في العلاج الوحيد مثبطات الليبيز نفسها بالاتحاد مع قلة الطعام عامة تسبب فقد متوسط للوزن فقط ولا تسبب مثبطات الجليكوسيديز والاميليز عملياً أي فقد في الوزن. وجد من المدهش الآن أن الاستخدام المتحد لمثبط الجليكوسيديز والاميليز ومثبط الليبيز تؤدي إلى فقد جوهري في الوزن أكبر منه في حالة العلاج الوحيد. يتم شرح هذا في الاختبار التالي:

يتم تنفيذ هذا الاختبار في فترتين اختبار على اثنين متطوعين (أ وب). تم تعيين متوسط كميات السعرات اليومية 2560 كيلو سعر بالنسبة إلى أ، و 1850 كيلو سعر بالنسبة إلى ب في محاولة مبدئية لا يأخذ المتطوعون خلالها أي علاج. تم إعطاء المتطوعين 120 مجم من (S_2, S_3, S_5) - 5 -[(S)]- 2 -فورماميدو- 4 -مثيل فالريلوكسي]- 2 -هكسيل- 3 -هيدروكسي-هكساديكانويك، 1 ، 3 -حمض لاكتون المعروف أيضاً باسم رابع هيدروليبستاتين و 100 مجم من $O-4$ ، 6 -ثاني لاوكسي- 4 -[$(S_1) - (\alpha_1, \alpha_4, \beta_5, \alpha_6)$]- 6 ، 5 ، 3 -هيدروكسي- 3 -(هيدروكسي-مثيل)- 2 -سيكلوهكسين- 1 -يل] أمينو]- $D-\alpha$ -جليكوبير انوزيل- $(1 \leftarrow 4)$ -O- α -D-جليكوبير انوزيل- $(1 \leftarrow 4)$ -D-جلوكوز المعروف أيضاً بالاكاريوس عند وقت كل وجبة في تجربة أساسية تستمر خلال 14 سوم المتتاليين. طعام خاص لم يتم ملامسته وتم خفض فعاليته الفيزيائية إلى الحد الأدنى. هنا، كما في المحاولة المبدئية، تم تعيين متوسط كميات السعرات اليومية حيث 2185 كيلو سعر بالنسبة إلى أ و 2050 كيلو سعر بالنسبة إلى ب. يوضح الفقد في الوزن من الجدول التالي:

وزن الجسم		يوم المحاولة (التجربة)
ب	أ	
٨٨,٧	٧٤,١	١
٨٨,٥	٧٤,١	٢
٨٩,١	٧٤,٦	٣
٨٨,٠	٧٣,٩	٤
٨٨,٤	٧٣,٥	٥
٨٨,٢	٧٣,٣	٦
٨٧,٧	٧٣,٠	٧
٨٧,٨	٧٣,٦	٨
٨٧,٧	٧٣,٣	٩
٨٧,٤	٧٣,١	١٠
٨٧,٢	٧٢,٨	١١
٨٧,٥	٧٢,٤	١٢
٨٧,٢	٧٢,٤	١٣
٨٦,٤	٧٢,٢	١٤
٨٦,١	٧١,٩	١٥
٢,٦	٢,٤	فقد في الوزن

بالمقارنة مع النتيجة في الأعلى، متوسط فقد الوزن في المرضى في حالة العلاج الوحيد برابع هيدرو لبيستاتين (٣ × ١٢٠ مجم/يوم) في تجربة تستمر ١٢ أسبوع للعلاج الإرضائي المراقب هو ١,٨ كجم (بمعنى ٠,٣ كجم/ ١٤ يوم) (J.Int. السمنة ١٩٩٢، ١٦ (Suppl.1): ١٦، ملخص ٦٣).

٥ طبقاً للاختراع، يمكن أن يستخدم واحد على الأقل وليس أكثر من اثنين من مثبطات الجليكوسيديز والاميليز في شكل تركيبات صيدلية بالاتحاد مع مثبط الليبيز للاستخدام في وقت واحد، منفصلين، أو متباعدين زمنياً في معالجة السمنة.

يفضل استخدام O-٤، ٦- ثاني لا اوكسي-٤-[S١]-($\alpha 1$ ، $\alpha 4$ ، $\beta 5$ ، $\alpha 6$)-
 ٤، ٥، ٦- ثالث هيدروكسي-٣-(هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلوهكسين-١- يل [أمينو]-
 D- α - جليكوبيرانوزيل-(١ $\leftarrow$ ٤) D- α -O- جليكوبيرانوزيل-(١ $\leftarrow$ ٤). D- جلكوز
 المعروف بالاكاربوس و(S٢، 3S، 5S)-٥-(S)-٢- فورماميدو-٤- مثيل-
 ٥ فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون
 المعروف أيضاً باسم رابع هيدروليبستاتين.

يتم أخذ العناصر الفعالة عن طريق الفم في معالجة السمنة.

يمكن أن يتم أخذها يومياً في جرعات من حوالي ٠,٠٠٣ مجم إلى حوالي ٢٠
 مجم. ومن المفضل من حوالي ٠,٠١٥ مجم إلى ١٠ مجم، من مثبط جليكوسيديز ومثبط
 اميليز ومن حوالي ٠,١٥ إلى ٢٠ مجم، ومن المفضل من حوالي ٠,٥ مجم إلى ١٠ مجم
 من مثبط الليباز لكل كجم من وزن الجسم.

يمكن أن تدخل التركيبات، طبقاً للاختراع في أشكال جرعة صيدلية عيارية،
 على سبيل المثال، أنها مفيدة للاستعمال الفمى مع المادة المساعدة الصيدلية العادية، على
 سبيل المثال، مواد مساعدة خاملة عضوية أو غير عضوية، مثل، ماء، جيلاتين، لاكتوز،
 نشاء، استيرات ماغنسيوم، سليكات الماغنسيوم، صمغ، عديد جليكولات الالكيلين وأمثالهم.
 يمكن أن تستعمل التحضيرات الصيدلية في شكل صلب، على سبيل المثال، أقراص،
 كبسولات، أو في شكل سائل، على سبيل المثال، كالمحاليل، أو المستحلبات. يمكن أن
 تضاف المواد المساعدة صيدلياً وتشمل مواد حافظة، مثبتات، عوامل مبللة أو مستحلبة،
 أملاح تغير الضغط الاسموزى أو تعمل كمنظم. يمكن أن تحتوى المستحضرات الصيدلية
 أيضاً على مواد أخرى فعالة علاجياً.

من المناسب أن تحتوى أشكال الجرعة الصلبة مثل الأقراص والكبسولات لكل
 وحدة جرعة على حوالي ٠,٢ مجم إلى حوالي ١٠٠ مجم من مثبط الجليكوسيديز
 والاميليز و ١٠ مجم إلى ٢٠٠ مجم من مثبط الليباز.

بالإضافة إلى معالجة السمنة، يمكن أن تستخدم التركيبات أو اتحاد مادة فعالة،
 طبقاً للاختراع في معالجة ومنع الأمراض التي تحدث تكررأ مصاحبة للوزن العالى،
 مثل البول السكرى، رفع ضغط الدم، زيادة الدهن في الدم، وعرض مقاومة الأنسولين.

في حالة كل هذه الدلائل، يمكن أن تستخدم المواد الفعالة في مدى الجرعة المعطى بالأعلى، مع الجرعة الفردية معتمدة على طبيعة المرض الذي يعالج كما يعتمد على العمر وظروف المريض ويمكن أن يعين من خلال مطالعة أخصائي في الطب. يتم شرح الاختراع بتفصيل أكبر في الأمثلة التالية.

٥ الوصف التفصيلي:

تنتج التركيبات الصيدلانية في التركيب التالي بطريقة معروفة.

مثال أ

كبسولات جيلاتين لينة

٦٠ مجم	رباعي هيدروليبستاتين
٤٥٠ ميكرو لتر	سلسلة ثلاثي جليسيريد وسطية
٥٠ مجم	أكاربوس

مثال ب

١٠ كبسولات جيلاتين صلبة

٢٥ مجم	أكاربوس
٣٠ مجم	رباعي هيدروليبستاتين
٣٧ مجم	لاكتوز بللوري
٢٠ مجم	سليولوز ميكروبلوري
٨,٥ مجم	عديد فنيل عديد بيروليدون
٨,٥ مجم	كربوكسي مثيل نشا صوديوم
٤,٥ مجم	سليكات ماغنسيوم
١,٥ مجم	استرات ماغنسيوم
١٣٥ مجم	الوزن الكلي للكبسولة

مثال ج

أقراص

٢٥ مجم	أكاربوس
٣٠ مجم	رباعي هيدروليبستاتين
١١٨,٨ مجم	لاكتوز لا مائي
٣٠ مجم	سليروز ميكرو بلوري
١٠ مجم	عديد فنيل عديد بيروليدون
١٠ مجم	كربوكسي مثيل سليروز
١,٢ مجم	استرات الماغنسيوم
٢٢٥ مجم	وزن القرص

مثال د

أقراص لها تحرر مادة فعالة محكم وزيادة وقت وجودها في المعدة

٥٠ مجم	أكاربوس
٦٠ مجم	رباعي هيدروليبستاتين
٧٠ مجم	لاكتوز بودرة
٥٢,٥ مجم	هيدروكسي بروبيل مثيل سليروز
٧,٥ مجم	عديد فنيل عديد بيروليدون
٨ مجم	سليكات ماغنسيوم
١ مجم	استرات الماغنسيوم
١ مجم	حمض السليسيلك غروي
٢٥٠ مجم	وزن قلب القرص
٢,٥ مجم	هيدروكسي بروبيل مثيل سليروز
١,٢٥ مجم	سليكات ماغنسيوم
١,٢٥ مجم	ثني أكسيد التيتانيوم
٥ مجم	وزن الجزء الخارجي (المغلف)

مثال هـ

بودرة لإعادة التركيب

أكاربوس	١٠٠ مجم
رباعي هيدروليبستاتين	١٢٠ مجم
اثيل فانيلين	١٠ مجم
اسبارتام	٣٠ مجم
بودرة لبن منزوع الدسم مرشوشة	٤٧٤٠ مجم
الوزن الكلى	٥٠٠٠

يمكن أن تحضر صيغة الأمثال من أ- هـ بالطرق المعروفة.

تسلسل مدرج

٥ (١) معلومات عامة

(iii) عدد السلاسل: ٢

(٢) معلومات عن السلسلة المعرفة رقم ١

(i) مميزات السلسلة.

(أ) الطول : ٧٤ حمض أميني

(ب) النوع : حمض أميني

(ج) الجديلة: مفردة أو أحادية.

(د) الخصائص الهندسية: خطي

(ii) النوع الجزيئي : ببتيد

(iii) فرضي : لا

(iv) مضاد للإدراك : لا

(vi) المصدر الأصلي

(أ) كائن: استربتومييسيس تنديا

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : رابطة ثنائية الكبريت

(ب) الموقع : ٤٥٠٠٧٣

١٠

١٥

٢٠

(xi) وصف السلسلة: سلسلة معرفة رقم : ١

Asp Thr Thr Val Ser Glu Pro Ala Pro Ser Cys Val Thr Leu Tyr Glu
1 3 10 11
Ser Trp Arg Tyr Ser Glu Ala Asn Asn Gly Cys Ala Glu Thr Val Thr
20 25 30
Val Lys Val Val Tyr Glu Asp Asp Thr Glu Gly Leu Cys Tyr Ala Val
35 40 45
Ala Pro Gly Glu Ile Thr Thr Val Gly Asp Gly Tyr Ile Gly Ser His
50 55 60
Gly His Ala Arg Tyr Leu Ala Arg Cys Leu
65 70

(٢) معلومات عن السلسلة المعرفة رقم : ٢:

(i) مميزات السلسلة:

(أ) الطول : ٣٦ حمض أميني

٥

(ب) النوع : حمض أميني

(ج) الجديلة: ثنائية

(د) الخصائص الهندسية: كلاهما

(ii) النوع الجزيئي : بيتيد

(iii) فرضي : لا

١٠

(iv) مضاد للإدراك : لا

(v) نوع الجزء : N- طرفية.

(vi) المصدر الأصلي

(أ) كائن: استربتومييسيس ايروفاسينس

(ب) سلالة: FH ١٦٥٦

١٥

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : وصلات عرضية

(ب) الموقع : ٨٠٠٢٥

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : وصلات عرضية

٢٠

(ب) الموقع : ٩٠٠٢٦

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : بيتيد

(ب) الموقع : ١٠٠١٩

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : بيتيد

(ب) الموقع : ٢٠٠٠٣٦

(ix) المظهر

(أ) الاسم / المفتاح : وصلات عرضية

(ب) الموقع : ٢٠٠٠٣٦

(xi) وصف السلسلة: سلسلة معرفة رقم : ٢

٥

١٠

Ala Thr Gly Ser Pro Ala Phe Asp Ser Asp Ala Val Thr Val Val Val
1 5 10 15
Glu Tyr Glu Glu Phe Ser Glu Val Cys Cys Gly Asn Arg Val Asp Thr
20 25 30
Tyr Arg Trp Ser
35

عناصر الحماية

- ١ - التركيب الصيدلي الذي يتضمن على كمية مؤثرة من مثبط الليبيز و(أ)
- ٢ مثبط الجليكوسيداز، (ب) مثبط الاميليز أو (ج) مثبط الجليكوسيداز والاميليز،
- ٣ مع بعض مع حامل خامل.
- ١ - ٢ تركيب صيدلي طبقاً للعنصر ١، حيث به تتراوح الجرعة اليومية من
- ٢ مثبط الليبيز من ٠,١٥ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم والجرعة
- ٣ اليومية من مثبط الجليكوسيداز المذكور، مثبط الاميليز أو مثبط الجليكوسيداز
- ٤ ومثبط الاميليز تتراوح من ٠,٠٠٣ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم.
- ١ - ٣ تركيب صيدلي طبقاً للعنصر ١، في كل وحدة الجرعة الصلبة متضمن
- ٢ لكل وحدة جرعة من ١٠ إلى ٢٠٠ مجم من مثبط الليبيز، ومن ٠,٢ إلى ١٠٠
- ٣ مجم من مثبط الجليكوسيداز المذكور مثبط الاميليز أو مثبط الجليكوسيداز
- ٤ ومثبط الاميليز.
- ١ - ٤ تركيب صيدلي طبقاً للعنصر ٢، حيث به يتم اختيار مثبط الليبيز من
- ٢ المجموعة المكونة من (S٢، S٣، S٥) - (S) - ٥ - ٢ - فورماميد - ٤ - مثيل -
- ٣ فالريلوكسي - ٢ - هكسيل - ٣ - هيدروكسي - هكساديكانويك ١، ٣ - حمض
- ٤ لاكتون، (S٢، S٣، S٥، Z٧، Z١٠) - (S) - ٥ - فورماميدو - ٤ - مثيل
- ٥ فالريلوكسي - ٢ - هكسيل - ٣ - هيدروكسي - ٧، ١٠ - هكساديكادينويك ١، ٣ -
- ٦ حمض لاكتون، ١ - (ترانس) - ٤ - ايزوبيوتيل سيكلو هكسيل - ٢ - (فنييل
- ٧ سلفونيلوكسي) ايثانول، ٤ - مثيل بيريدين - ١ - حمض الكربوكسيليك - ٤ -
- ٨ فينوكسي فنييل استر، N - ٣ - كلورو - ٤ - (ثالث فلورو مثيل) فنييل - N' - ٣ -
- ٩ (ثالث فلورو مثيل) فنييل [يوربا، N - فورميل - L - فالين - (S) - ١ -] (S٢،
- ١٠ (S٣ - ٣ - هكسيل - ٤ - اوكزو - ٢ - اوكستانيل) مثيل [هكسيل استر، (S٢،

- ١١ ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧ - (S) - ٢ - ٣ - ٤ - ٥ - ٦ - ٧ - ٨ - ٩ - ١٠ - ١١ - ١٢ - ١٣ - ١٤ - ١٥ - ١٦ - ١٧
- ١٢ بروبيونيلوكسي] - ٢ - هكسيل - ٣ - هيدروكسي - ٧، ١٠ - هكساديكادينويك
- ١٣ لاكتون، (S٣، S٤) - ٤ - [E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S] - ٨ - هيدروكسي ١،
- ١٤ ٣، ٥، ٧، ٩ - خامس ميثيل - ٦ - اوكزو - ٣ - انديسنيل] - ٣ - ميثيل - ٢ -
- ١٥ اوكستانون، (S٣، S٤) - ٣ - اثيل - ٤ - [E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S] - ٨ -
- ١٦ هيدروكسي ١، ٣، ٥، ٧، ٩ - خامس ميثيل - ٦ - اوكزو - ٣ - انديسنيل] - ٢ -
- ١٧ اوكستانون، ١، ٦ - ثاني (O) - (كربامويل) سيكلو هكسانون اوكزيم) هكسان.

- ١ ٥ - تركيب صيدلي طبقاً للعنصر ٢، حيث به يكون ميثيل الليبيز (S٢، S٣،
- ٢ (S٥) - (S) - ٢ - فورماميد - ٤ - ميثيل - فالريلوكسي] - ٢ - هكسيل - ٣ -
- ٣ هيدروكسي - هكساديكانويك ١، ٣ - حمض لاكتون.

- ١ ٦ - طريقة لمعالجة السمعة التي تتضمن على إعطاء العائل المحتاج لتلك
- ٢ المعالجة كمية فعالة من ميثيل الليبيز (أ) ميثيل الجليكوسيديز، (ب) ميثيل
- ٣ الاميليز، (ج) أو ميثيل الجليكوسيديز والاميليز.

- ١ ٧ - طريقة لمعالجة السمعة التي تتضمن على إعطاء ميثيل الليبيزو (أ) ميثيل
- ٢ الجليكوسيديز، (ب) ميثيل الاميليز، أو (ج) ميثيل الجليكوسيديز والاميليز في
- ٣ طريقة وهم في وقت واحد، منفصلين أو متباعدين زمنياً.

- ١ ٨ - طريقة طبقاً للعنصر ٦، حيث به تكون الجرعة اليومية من ميثيل الليبيز
- ٢ من ٠,١٥ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم والجرعة اليومية من ميثيل
- ٣ الجليكوسيديز المذكور، ميثيل الاميليز، أو ميثيل الجليكوسيديز والاميليز تكون
- ٤ في مدى من ٠,٠٠٣ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم.

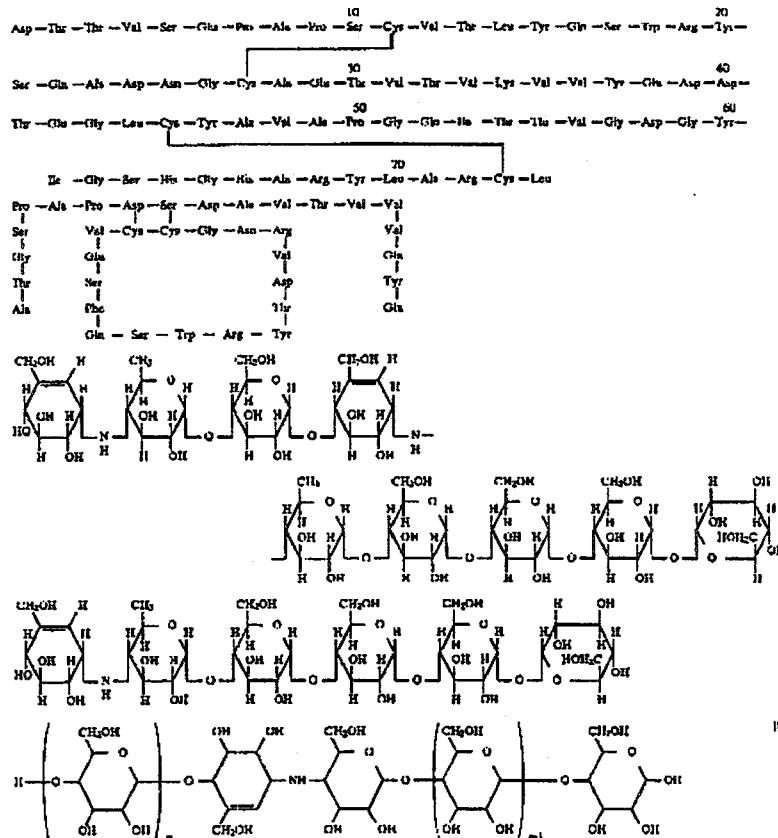
- ١ ٩ - طريقة طبقاً للعنصر ٦، حيث به ميثيل الليبيز، و(أ) ميثيل الجليكوسيديز

- ٢ (ب) مثبط الاميليز، أو (ج) يعطى مثبط الجليكوسيديز والاميليز في وحدة
٣ جرعة صلبة متضمنة لكل وحدة جرعة من ١٠ إلى ٢٠٠ مجم من مثبط
٤ الليبيز، و٠,٢ إلى ١٠٠ مجم من (أ) مثبط الجليكوسيديز، (ب) مثبط الاميليز،
٥ أو (ج) مثبط الجليكوسيديز والاميليز.

- ١ ١٠- طريقة طبقاً للعنصر ٧، حيث به يتم اختيار مثبط الليبيز من المجموعة
٢ المكونة من (S٢، S٣، S٥)-٥-(S)-٢- فورماميدو-٤- ميثيل-
٣ فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض
٤ لاكتون، (S٢، S٣، S٥، Z٧، Z١٠)-٥-(S)- فورماميدو-٤- ميثيل
٥ فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧، ١٠- هكساديكانويك ١، ٣-
٦ حمض لاكتون، ١-(ترانس)-٤- ايزوبيوتيل سيكلو هكسيل)-٢-(فنيـل
٧ سلفونيلوكسي) ايثانون، ٤- ميثيل بيريدين-١- حمض الكربوكسيليك ٤-
٨ فينووكسي فنيـل استر، N-٣- كلورو-٤-(ثالث فلورو ميثيل) فنيـل]-N'-٣-
٩ (ثالث فلورو ميثيل) فنيـل] يوريا، N- فورميل-L- فالين-(S)-١-]](S٢،
١٠ (S٣-٣- هكسيل-٤- او كزو-٢- او كستانيل] ميثيل] هكسيل استر، (S٢،
١١ (S٣، S٥، Z٧، Z١٠)-٥-(S)-٢- اسيتاميدو-٣- كربامويل
١٢ بروبيونيلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-٧، ١٠- هكساديكانويك
١٣ لاكتون، (S٣، S٤)-٤- [E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S]-٨- هيدروكسي ١،
١٤ ٣، ٥، ٧، ٩- خامس ميثيل-٦- او كزو-٣- اندسنيل]-٣- ميثيل-٢-
١٥ او كستانون، (S٣، S٤)-٣- اثيل-٤- [E، 9R، 8R، 7S، 5R، 1S]-٨-
١٦ هيدروكسي ١، ٣، ٥، ٧، ٩- خامس ميثيل-٦- او كزو-٣- اندسنيل]-٢-
١٧ او كستانون، ١، ٦- ثاني (O- (كربامويل) سيكلو هكسانون أو كزيم) هكسان.

- ١ ١١- تركيب صيدلي طبقاً للعنصر ٢، حيث به (أ) مثبط الجليكوسيديز، (ب)
٢ مثبط الاميليز أو (ج) يتم اختيار مثبط الجليكوسيديز والاميليز من المجموعة
٣ المحتوية على O-٤، ٦- ثاني او كسي-٤-]](S١-١، ٤، ٥، ٦)-٤،

- ۴ ۵، ۶- ثالث هیدروکسی-۳-(هیدروکسی مئیل)-۲- سیکلو هکسین-۱- یل [
- ۵ [امینو]-D-α- جلیکوبیرانوزیل-(۱←۴)-D-α-O- جلیکوبیرانوزیل-
- ۶ -D-(۱←۴)- جلوکوز، (S)۲، (R)۳، (S)۴، (S)۵- رابع هیدروکسی-N-
- ۷ [۲- هیدروکسی-۱-(هیدروکسی مئیل)- ائیل]-۵-(هیدروکسی مئیل)-۱(S)
- ۸ سیکلو هکسامین، او ۵- ثاني لا اوکسی-۱، ۵-(۲- هیدروکسی ائیل)
- ۹ ایمینو]-D- جلوستیتول، ۱، ۵- ثاني لا اوکسی-۱، ۵-[۲-(۴- ایتوکسی
- ۱۰ کربونیل فینوکسی) ائیل امینو-D- جلوستیتول، ۲، ۶- ثاني لا اوکسی-۲،
- ۱۱ ۶- امینو-۷-(D-β- جلیکوبیرانوزیل-D- جلیسرو-L- جلوبیتیتول، ۱،
- ۱۲ ۵- ثاني لا اوکسی-۱، ۵-(۶- لا اوکسی-۱-O- مئیل-D-α- جلیکو
- ۱۳ بیرانونز-۶- یل امینو)-D- جلوستیتول،



۱۴

- ١٥ حيث به m عبارة عن عدد صحيح من صفر إلى ٨، n عبارة عن عدد صحيح من ١ إلى ٨، و $m+n$ عبارة عن عدد صحيح من ١ إلى ٨،
- ١٦ ١، ٥، ٩، ١١، ١٤- خامس هيدروكسي-٣- ميثل-٨، ١٣- ثاني اوكزو-٥،
- ١٧ ٦، ٨، ١٣- رابع هيدروبنزو [a] نفثاسين-٢- حمض الكربوكسيليك، ١، ٢-
- ١٨ ثاني لا اوكسي-٢- $(S)^2$ ، $(S)^3$ ، $(R)^4$ - ثالث هيدروكسي-٥-(هيدروكسي ميثل)-٥- سيكلو هكسين-١-(S)- يل أمينو]-L- جليكوبيرانوزيل.
- ٢٠

- ١ ١٢- تركيب صيدلى طبقاً للعنصر ٢، حيث به (أ) مثبت الجليكوسيديز، (ب)
- ٢ مثبت الاميليز، أو (ج) مثبت الجليكويديز والاميليز عبارة عن O-٤، ٦-
- ٣ ثاني لا اوكسي-٤- $[[S1-(\alpha^6, \beta^5, \alpha^4, \alpha^1)]-\alpha^6]$ - ثالث
- ٤ هيدروكسي-٣-(هيدروكسي ميثل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو]- α -
- ٥ D- جليكوبيرانوزيل-(١ $\leftarrow$ ٤)-O- α -D- جليكوبيرانوزيل-(١ $\leftarrow$ ٤)-D-
- ٦ جلوكوز.

- ١ ١٣- طريقة طبقاً للعنصر ٧، حيث به (أ) مثبت الجليكوسيديز، (ب) مثبت
- ٢ الاميليز، أو (ج) يتم اختيار مثبت الجليكوسيديز والاميليز من المجموعة
- ٣ المكونة من O-٤، ٦- ثاني اوكسي-٤- $[[S1-(\alpha^6, \beta^5, \alpha^4, \alpha^1)]-\alpha^6]$ -
- ٤ ٥، ٦- ثالث هيدروكسي-٣-(هيدروكسي ميثل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل]
- ٥ أمينو]-D- α - جليكوبيرانوزيل-(١ $\leftarrow$ ٤)-O- α -D- جليكوبيرانوزيل-
- ٦ (١ $\leftarrow$ ٤)-D- جلوكوز، $(S)^2$ ، $(R)^3$ ، $(S)^4$ ، $(S)^5$ - رابع هيدروكسي-N-
- ٧ [٢- هيدروكسي-١-(هيدروكسي ميثل)- اثيل]-٥-(هيدروكسي ميثل)-١-(S)
- ٨ سيكلوهكسامين، أو ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-(٢- هيدروكسي اثيل)
- ٩ ايمينو]-D- جلوسيتول، ١، ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-[٢-٤)- ايثوكسي
- ١٠ كربونيل فينوكسي) اثيل امينو-D- جلوسيتول، ٢، ٦- ثاني لا اوكسي-٢،
- ١١ ٦- امينو-٧-(D- β - جليكوبيرانوزيل-D- جليسرول-L- جلوهبتيتول، ١،
- ١٢ ٥- ثاني لا اوكسي-١، ٥-(٦- لا اوكسي-O-١- ميثل-D- α - جليكو



١	١٤- طريقة طبقاً للعنصر ٧، حيث به (أ) مثبط الجليكوسيديز، (ب) مثبط
٢	الاميليز، أو (ج) مثبط الجليكوسيديز والاميليز عبارة عن O-٤، ٦- ثاني
٣	اوكسي-٤-[[S1-($\alpha 1$ ، $\alpha 4$ ، $\beta 5$ ، $\alpha 6$)]-٤، ٥، ٦- ثالث هيدروكسي-٣-
٤	(هيدروكسي ميثيل)-٢- سيكلو هكسين-١-يل] أمينو]-D- α -

- ٥ جليكوبيرونوزيل-D- α -O-(٤ $\leftarrow$ ١)-جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-
٦ جلوکوز.
- ١ ١٥- تركيب صيدلى الذي يتضمن على كمية مؤثرة من (S٢, S٣, S٥)-٥-
٢ [(S)-٢- فورماميدو-٤- مثيل- فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-
٣ هكساديكانويك ١, ٣- حمض لاكتون, O-٤, ٤- ٦- ثاني اوكسي-٤-[[S١]]-
٤ (١ α , ٤ α , ٥ β , ٦ α)-٤- ٦- ثالث هيدروكسي-٣- (هيدروكسي مثيل)-
٥ ٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو-D- α -جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-O-
٦ D- α -جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)- جلوکوز وحامل خامل.
- ١ ١٦- تركيب صيدلى طبقاً للعنصر ١٥, حيث به الجرعة اليومية من (S٢),
٢ (S٢, S٣)-٥-[(S)-٢- فورماميدو-٤- مثيل- فالريلوكسي]-٢- هكسيل-
٣ ٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١, ٣- حمض لاكتون, عبارة عن ١٥, ٠ إلى
٤ ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم والجرعة اليومية من O-٤, ٤- ٦- ثاني لا
٥ اوكسي-٤-[[S١]]-(١ α , ٤ α , ٥ β , ٦ α)-٤- ٦- ثالث هيدروكسي-٣-
٦ (هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو-D- α -
٧ جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-O- α -D-جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-
٨ جلوکوز عبارة عن ٣, ٠, ٠ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم.
- ١ ١٧- تركيب صيدلى طبقاً للعنصر ١٥, في شكل وحدة الجرعة الصلبة
٢ متضمن لكل وحدة جرعة من ١٠ إلى ٢٠٠ مجم من (S٢, S٣, S٥)-٥-
٣ [(S)-٢- فورماميدو-٤- مثيل- فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي-
٤ هكساديكانويك ١, ٣- حمض لاكتون, ومن ٢, ٠ إلى ١٠٠ مجم من O-٤,
٥ ٦- ثاني اوكسي-٤-[[S١]]-(١ α , ٤ α , ٥ β , ٦ α)-٤- ٦- ثالث
٦ هيدروكسي-٣- (هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو- α -
٧ D-جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-O- α -D-جليكوبيرونوزيل-D-(٤ $\leftarrow$ ١)-

- ٨ جلوكوز.
- ١ ١٨- طريقة لمعالجة السمّة التي تتضمن على إعطاء العائل المحتاج لهذه
- ٢ المعالجة كمية مؤثرة من (S٢، S٣، S٥)-٥-(S)-٢- فورماميد-٤- مثيل-
- ٣ فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض
- ٤ لاكتون، و-O-٤، ٦- ثاني اوكسي-٤-[[S١-(α١، α٤، β٥، α٦)]-٤-، ٥،
- ٥ ٦- ثالث هيدروكسي-٣-(هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل]
- ٦ أمينو]-D-α- جليكوبيرانوزيل-(١←٤)-D-α-O- جليكوبيرانوزيل-
- ٧ D-(١←٤)- جلوكوز.
- ١ ١٩- طريقة لمعالجة السمّة التي تتضمن على إعطاء العائل المحتاج لهذه
- ٢ المعالجة (S٢، S٣، S٥)-٥-(S)-٢- فورماميدو-٤- مثيل- فالريلوكسي]-
- ٣ ٢- هكسيل-٣- هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون و-O-٤،
- ٤ ٦- ثاني لا اوكسي-٤-[[S١-(α١، α٤، β٥، α٦)]-٤-، ٥، ٦- ثالث
- ٥ هيدروكسي-٣-(هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو]-α-
- ٦ D- جليكوبيرانوزيل-(١←٤)-D-α-O- جليكوبيرانوزيل-(١←٤)-D-
- ٧ جلوكوز في طريقة وهم في وقت واحد، منفصلين أو متباعدين زمنياً.
- ١ ٢٠- طريقة طبقاً للعنصر ١٨، حيث به الجرعة اليومية من (S٢، S٣،
- ٢ S٥)-٥-(S)-٢- فورماميد-٤- مثيل- فالريلوكسي]-٢- هكسيل-٣-
- ٣ هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون عبارة عن ١٥، ٠ إلى ٢٠
- ٤ مجم لكل كجم من وزن الجسم والجرعة اليومية من O-٤، ٦- ثاني لا
- ٥ اوكسي-٤-[[S١-(α١، α٤، β٥، α٦)]-٤-، ٥، ٦- ثالث هيدروكسي-٣-
- ٦ (هيدروكسي مثيل)-٢- سيكلو هكسين-١- يل] أمينو]-D-α-
- ٧ جليكوبيرانوزيل-(١←٤)-D-α-O- جليكوبيرانوزيل-(١←٤)-D-
- ٨ جلوكوز عبارة عن ٠،٠٠٣ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم.

- ١ ٢١- طريقة طبقاً للعنصر ١٨، حيث به (S٢، S٣، S٥) - (S) - ٢-
- ٢ فورماميد-٤- مثيل- فالريلوكسي- [٢- هكسيل- ٣- هيدروكسي-
- ٣ هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون و-O-٤، ٦- ثاني لاوكسي- [S١]-٤-
- ٤ (١٠، ٤، ٥، ٦- ثالث هيدروكسي- ٣- (هيدروكسي مثيل)-
- ٥ ٢- سيكلو هكسين- ١- يل [أمينو]-D-α- جليكوبيرانوزيل- (١-٤)-O-
- ٦ D-α- جليكوبيرانوزيل- (١-٤)-D- جلوكوز يتم تعيينه في وحدة جرعة
- ٧ صلبة متضمنة لكل وحدة جرعة من ١٠ إلى ٢٠٠ مجم من (S٢، S٣،
- ٨ (S٥) - (S) - ٢- فورماميد-٤- مثيل- فالريلوكسي- [٢- هكسيل- ٣-
- ٩ هيدروكسي- هكساديكانويك ١، ٣- حمض لاكتون و٠، ٢ إلى ١٠٠ مجم من
- ١٠ O-٤، ٦- ثاني لاوكسي- [S١]-٤- (١٠، ٤، ٥، ٦-
- ١١ ثالث هيدروكسي- ٣- (هيدروكسي مثيل)- ٢- سيكلو هكسين- ١- يل [أمينو]-
- ١٢ D-α- جليكوبيرانوزيل- (١-٤)-O- D-α- جليكوبيرانوزيل- (١-٤)-
- ١٣ D- جلوكوز.