

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33003 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/13; A61K 9/08**  
(43) Date de publication : **02.01.2012**

---

(21) N° Dépôt : **34064**  
(22) Date de Dépôt : **29.07.2011**  
(30) Données de Priorité : **21.04.2009 EP 09290298.0**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2010/051573 12.04.2010**  
(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne Billancourt (FR)**  
(72) Inventeur(s) : **CHAUMONT, Christine ; CORDOLIANI, Jean-François ; LEVERD, Elie ; MUGUET, Valérie**  
(74) Mandataire : **SMAS INTELLECTUAL PROPERTY**

---

(54) Titre : **SOLUTIONS PEDIATRIQUES COMPRENANT UN BETABLOQUANT**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur des solutions non alcoolisées aqueuses comprenant un bétabloquant, un édulcorant de type non sucre et étant sensiblement exemptes d'un agent conservateur aromatique. Les solutions de la présente invention sont particulièrement adaptées pour une utilisation pédiatrique.

## محاليل تستخدم في علاج الأطفال تشتمل على مُحصر المستقبل بيتا

### الملخص

يتعلق الاختراع الراهن بمحاليل مائية غير كحولية تشتمل على محصر المستقبل بيتا، ومحلي غير سكري، وتكون هذه المحاليل خالية جوهرياً من المواد الحافظة العطرية. حيث تكون المحاليل وفقاً للاختراع الراهن ملائمة تحديداً لعلاج الأطفال.

بسم الله الرحمن الرحيم

33003  
02 JAN 2012

## محاليل تستخدم في علاج الأطفال تشتمل على محصر المستقبل بيتا

## مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بمحاليل صيدلانية وأكثر تحديداً بمحاليل لعلاج الأطفال تشتمل على محصر المستقبل بيتا مثل بروبرانولول أو ملح منه مقبول صيدلياً.

## خلفية الاختراع

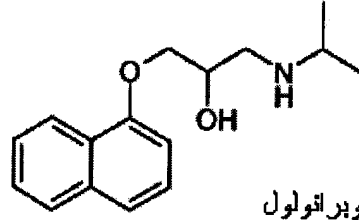
5 يلاحظ الورم الوعائي (IH) الشعري الطفلي، في الأطفال عموماً في الجلد والكبد، ويعتبر من أورام الأنسجة الرخوة الأكثر شيوعاً في 4 إلى 10% من الأطفال تحت عمر السنة الواحدة. وعلى الرغم من تقدمه الحميد المحدود ذاتياً، يكون IH الشائع، مسئولاً في حالات نادرة خلال طوره التكاثري عن مضاعفات موضعية مثل التقرح أو النزيف ومن ناحية أخرى يمكن أن يُتلف في بعض الحالات وظائف حيوية أو حسية خاصة إذا وجد على المسلك الهوائي العلوي والمناطق الحجاجية على الترتيب. 10

وفي حين أن فهم نمو وتطور IH ما يزال مسألة قيد البحث، إلا أنه وجد على الرغم من ذلك طريقة معالجة بديلة للكورتيكوستيرويدات، الفكريستين أو الإنترفيرون ألفا-1 أو 2 الفموية، وبالتالي تجنب التأثيرات الجانبية التي تقيد معالجة المرضى صغار السن. ولأن المرضى هم إما رضع أو أطفال صغار السن فإن تحمل المرضى للعلاج يعد مسألة في غاية الأهمية. 15

وكما ذكر في المرجع *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*, N. Engl. J. Chem. (2008) 358; 24: 2649-51 باسم سي ليوت-لابريز ومعاونيه لوحظ وتم الكشف عن أن محصرات المستقبل بيتا، على سبيل المثال البروبرانولول، يمكن استخدامها بفعالية للتحكم وحتى في معالجة نمو IH.

20 ويمثل البروبرانولول، (1-أيزوبروبيل أمينو)-3-نفتالينيلوكسي (1)) بروبانول (2)، محصر مستقبل بيتا جيد التحمل غير انتقائي يستخدم عادة في الأطفال صغار السن عند ظهور أعراض مرض قلبي كما تم الكشف عنه في نشرات عديدة على سبيل المثال في *Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome*, Eur Heart J. 2004, 25:1405-11 باسم فيلين ومعاونيه، *Effect of beta-blockade on symptomatic*

*dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. J. Perinatol 1998; 18:38-44*  
 فيرتز ومعاونيه، و *Hypertension in neonates causes and treatments, J Perinat Neonatal Nurs, 2003; 17:65-74* باسم كيلين كيه.



5

ويتوفر البروبراتولول تحديداً في السوق بتركيبات مختلفة في المنتج سيبرول (علامة تجارية مسجلة)، المنتج أفلوكارديل (علامة تجارية مسجلة) أو محلول للشرب من روكسان لابوراتوريز. ومع ذلك، فإن المحاليل الموجودة غير ملائمة للاستخدام في علاج الأطفال، فعلى سبيل المثال، يحتوي محلول روكسان لابوراتوريز على كحول (بنسبة 0.6%) الأمر الذي يعتبر ساماً للمرضى صغار السن.

وتم سابقاً الكشف عن محاليل مائية مختلفة تحتوي على البروبراتولول. فعلى سبيل المثال في براءة الاختراع الفرنسية رقم 2688405، تم تحضير تركيبات إطلاق طويل الأمد لتناول محصرات مستقبل البيتا مثل البروبراتولول عن طريق الفم مع متعددات السكريد تشتمل أيضاً على مادة حافظة مثل مركبات البارابن. وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 4600708 عن تركيبات لجرع علاجية سائلة من هيدروكلوريد البروبراتولول تحتوي على ليستين، وتحتوي كل الأمثلة التي تم الكشف عنها على مثيل- وبروبيل بارابن. وتكشف براءة الاختراع الأوروبية رقم 732064 عن عامل تخفيف طعم المرارة يشتمل على إستر أحادي أو ثنائي الغليسريد مع ملح حمض متعدد الكربوكسيليك. ويتم عادة إخفاء طعم هيدروكلوريد البروبراتولول في محلول سائل ولكنه يشتمل أيضاً من ناحية أخرى على سواغ مركبات بيوتيل- بارابن. ولا تكون المواد الحافظة من هذا القبيل ملائمة في علاج الأطفال.

ويعرف أيضاً محاليل مرتجلة من البروبراتولول. ويتم تحضيرها عن طريق إذابة ألواح مسحوقة من البروبراتولول في محاليل مائية مع مواد حافظة مثل مركبات بارابن أو مواد حافظة من النوع العطري. وفي الواقع، فإنه ينصح باستخدامها حسبما أوصي به في المرجع

وتكون محاليل *Extemporaneous formulations of Oral Liquids, a guide* باسم دي وودس. ومرجلة أخرى للإعطاء الفموي من البروبرانولول على شكل شراب يكون أساسها سواغ من السكروز، والذي لا يمكن أن يلائم المرضى صغار السن. ويمكن إيجاد شراب من هذا القبيل على سبيل المثال في *Formulation in Pharmacy Practice 2<sup>nd</sup> ed* (www.pharminfotech.co.nz), أو في " *Stability of Propranolol Hydrochloride Suspension and solution compounded from injection or tablets*", Am. J. of Hospital Pharmacy, 44:360-361 (1987) باسم في داس جيوبتا.

5

ومن ناحية أخرى، على الرغم من وجود تركيبات عديدة لمحصرات مستقبل بيتا في التقنية، إلا أنه لا يصلح أيها للمرضى الأطفال وذلك لاحتوائها على سواغات كحولية أو مواد حافظة عطرية مثل كحول البنزيل الذي يتطلب استخدامه تقدير حذر في المرضى الذين لا تتجاوز أعمارهم الثلاث سنوات. وعلاوة على ذلك، فقد تم إثبات أن حمض البنزويك، بنزوات الصوديوم وبنزوات البوتاسيوم قد تزيد من خطر اليرقان في حديثي الولادة. وعلى نحو مشابه، ينبغي استبعاد الإيثانول. وبالتالي، نظراً لأن المواد الحافظة العطرية والسواغات الكحولية لا ينبغي إعطاؤها إلى حديثي الولادة والرضع صغار السن لأن عمليات الأيض لديهم غير ناضجة، هناك دائماً حاجة إلى تزويد تراكيب أو تركيبات آمنة ومناسبة لإعطاء الأطفال محصرات المستقبل بيتا.

10

15

### الكشف عن الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن، وفقاً لأحد الأوجه، بمحلول مائي خالٍ من كحول الإيثيل يشتمل على محصر المستقبل بيتا، محلي غير سكري ويكون خالياً جوهرياً من مادة حافظة عطرية. ووفقاً لأحد التجسيديات، يتم اختيار المحلي غير السكري الواحد على الأقل من السكرين، أملاح السكرين، سكرين الصوديوم، سكرين الكالسيوم، السكرالوز، أسيتوسولفام، ستيفيوزايد، ستيفول، مانيتول، إريثريتول، لاكتيتول، مالتيتول، أليتام، ميراكبولين، مونيلين، ثوماتين، ومخاليط منها، ويختار على سبيل المثال سكرين الصوديوم.

20

ووفقاً لأحد التجسيديات. يتراوح مقدار المحلي غير السكري من 0.05 إلى 0.5٪ وزن/حجم.

25

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتم اختيار محصر المستقبل بيتا الواحد على الأقل من محصر المستقبل بيتا غير الانتقائي، على سبيل المثال من ألبرينولول، بيوسيندولول، كارتولول، كارفيدولول، لابيتالول، ليفوبونولول، ميدروكسالول، ميبندولول، متيبرانولول، نادولول،

أكسبرينولول، بنبتوتولول، بندولول، بروبافينون، بروبرانولول، سوتالول، تيمولول، وأملاح منها مقبولة صيدلياً، على سبيل المثال البروبرانولول أو ملح منه مقبول صيدلياً.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتراوح مقدار محصر المستقبل بيتا من 0.01 إلى 5% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.01 إلى 1% وزن/حجم.

5 ووفقاً لأحد التجسيديات، يشتمل المحلول المائي أيضاً على عامل منكه واحد على الأقل و/أو عامل زيادة اللزوجة واحد على الأقل.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتم اختيار عامل الحفظ غير العطري الواحد على الأقل من كلوروبوتانول، حمض البروبيونيك أو أملاح منها مقبولة صيدلياً، حمض سوربيك أو أملاح منه مقبولة صيدلياً، ومخاليط منها على سبيل المثال بمقادير تتراوح من صفر إلى 1% وزن/حجم، من 0.01 إلى 0.1% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من صفر إلى 0.5% وزن/حجم.

10 ووفقاً لأحد التجسيديات، يتم اختيار العامل المنكه الواحد على الأقل من أي من نكهات الكرز، الليمون، الليم، المندارين، البرتقال، اليوسفي، النعناع، الفراولة، الموز، الكراميل، العرق سوس، الباشن فروت، الخوخ، التوت، حلوى مشكلة، الجريب فروت، الفانيليا، الكريمة، الشوكولا، العنب أو مخاليط منها، على سبيل المثال يتم اختيارها من نكهة الفانيليا والفراولة، بمقدار يتراوح على سبيل المثال من صفر إلى 5% وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 1 وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 0.5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05% إلى 0.5% وزن/حجم.

15 ووفقاً لأحد التجسيديات، تكون النكهة هي فانيليا بمقدار يتراوح من 0.01 إلى 0.5% وزن/حجم.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتم اختيار عامل زيادة اللزوجة الواحد على الأقل من مشتقات

20 السليلوز، هيدروكسي إيثيل سليلوز، هيدروكسي بروبيل سليلوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز، أو ميثيل سليلوز، مركبات بولوكسمر، الصمغ، صمغ الغوار، صمغ الكثيراء، صمغ الآفاقيا، صمغ زانثان، صمغ الجيلان، مشتقات ألجينية، حمض ألجيني، ألجينات الصوديوم، متعدد فينيل بيروليدون، السيلكات، بنتونيت، لابونيت، فيغم وتحديد أكثر مركبات بولوكسمر غير أيونية، متعدد فينيل بيروليدون وإيثرات السليلوز، على سبيل المثال هيدروكسي إيثيل سليلوز، ويكون بمقدار يتراوح من صفر إلى 15% وزن/حجم، مثلاً من 0.1 إلى 10% وزن/حجم، مثلاً من 0.1 إلى 5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.1 إلى 0.5% وزن/حجم.

ووفقاً لجانب آخر، يتعلق الاختراع الراهن بمحلول مائي غير كحولي، على سبيل المثال محلول خال من كحول الإيثيل يشتمل على محصر المستقبل بيتا، محلي (محلّيات) غير سكري،

عامل (عوامل) منكهة، ومادة (مواد) حافظة غير عطرية بمقدار يصل إلى 1٪ وزن/حجم واختيارياً عامل (عوامل) زيادة اللزوجة.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتراوح مقدار محصر المستقبل بيتا من 0.01 إلى 20٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.05 إلى 10٪ وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 5٪ وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم، من 0.01 إلى 5٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم، ويتراوح مقدار المادة الحافظة غير العطرية من صفر إلى 1٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.01 إلى 0.1٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من صفر إلى 0.5٪ وزن/حجم، ويتراوح مقدار المحلي غير السكري الواحد على الأقل من 0.01 إلى 5٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.05 إلى 1٪ وزن/حجم، مثلاً من 0.05 إلى 0.5٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05 إلى 0.2٪ وزن/حجم، ويتراوح مقدار العامل المنكه الواحد على الأقل من صفر إلى 5٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.05 إلى 1٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05 إلى 0.5٪ وزن/حجم، ويتراوح مقدار عامل زيادة اللزوجة الواحد على الأقل من صفر إلى 15٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.1 إلى 10٪ وزن/حجم، مثلاً من 0.1 إلى 5٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.1 إلى 0.5٪ وزن/حجم.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يكون محصر المستقبل بيتا عبارة عن هيدروكلوريد البروبرانولول بمقدار يبلغ 0.428٪ أو 0.57٪ وزن/حجم. ويكون المحلي الواحد على الأقل عبارة عن سكرين الصوديوم بمقدار يبلغ 0.15٪ وزن/حجم، ويكون العامل المنكه الواحد على الأقل عبارة عن خليط من نكهتي الفانيليا والفراولة بمقدار يبلغ 0.32٪ وزن/حجم، ويكون عامل زيادة اللزوجة الواحد على الأقل عبارة عن هيدروكسي إيثيل سليلوز بمقدار يبلغ 0.35٪ وزن/حجم، ويشتمل بشكل اختياري على بروبونات الصوديوم بمقدار يبلغ 0.10٪ وزن/حجم.

ووفقاً لأحد تجسيديات الاختراع الراهن. يشتمل المحلول أيضاً على عامل أو محلول منظم لدرجة الحموضة، وتتراوح درجة الحموضة بين 2 و 6، على سبيل المثال بين 2 و 5.5، مثلاً بين 3.0 و 5.0، مثلاً بين 2.0 و 5 على سبيل المثال بين 2.5 و 4.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتراوح مقدار البروبرانولول من 0.250 إلى 1٪ وزن/حجم والفانيليا من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم ولا يحتوي المحلول على مادة حافظة.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يتراوح مقدار البروبرانولول من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.250 إلى 1٪ وزن/حجم ويتراوح مقدار العامل المنكه الواحد على الأقل من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم ويحتوي المحلول على مادة حافظة بمقدار يتراوح من 0.01 إلى

0.1% وزن/حجم، على سبيل المثال كلوروبيوناتول أو بروبيونات الصوديوم بمقدار يبلغ مثلاً 0.025, 0.05, 0.075% وزن/حجم.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يكون المحلول متعدد الاستخدامات.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يكون المحلول مناسباً للإعطاء الفموي.

5 ووفقاً لوجه آخر، يتعلق الاختراع الراهن بعملية لتحضير المحاليل المائية وفقاً

للاختراع، تتضمن خطوة إذابة محصر مستقبل بيتا في مذيب، على سبيل المثال الماء.

ووفقاً لوجه آخر، يتعلق الاختراع الراهن بمحلول وفقاً للاختراع يستخدم كعلاج في

معالجة الأورام الوعائية، على سبيل المثال الأورام الوعائية الشعرية مثلاً الأورام الوعائية الشعرية الطفلية.

10 ولتركيبة الاختراع الراهن فائدة مثيرة للدهشة حيث عند استخدام محصر المستقبل بيتا

من البروبرانولول، يمكن تجنب إضافة أي مادة مضافة أخرى. ويعرف من *Ophthalmic Res.* 277-279, 15 باسم تاكاهاشي ومعاونه، المنشور عام 1983 أن البروبرانولول هو فقط الذي له

تأثير مضاد للجراثيم بأقل تركيز مثبط يبلغ 0.1% في نمو العصوية الرقيقة و 0.05% في

العنقودية الذهبية واللاشريكية القولونية. ولا يكون للتيمولول والبيفونولول هذا التأثير المضاد

15 للجراثيم.

ووفقاً لتجسيد آخر، يتعلق الاختراع الراهن باستخدام البروبرانولول كمادة حافظة.

ووفقاً لتجسيد آخر، يتعلق الاختراع الراهن باستخدام البروبرانولول مع نكهة الفانيليا

كمادة حافظة.

ووفقاً لوجه آخر، يتعلق الاختراع الراهن بأداة تشتمل على وعاء وأنبوبة مص مدرجة

20 أو محقنة فموية تشير إلى الجرعات بالاعتماد على وزن جسم المريض، تحتوي على محلول

الاختراع.

ووفقاً لأحد التجسيديات، يكون التدرج كل 0.1 مل.

### الوصف التفصيلي

وجد على نحو مثير للدهشة أن محصرات المستقبل بيتا مثل البروبرانولول تزود مفعولاً

25 حافظاً يمكن استخدامه في التركيبات المعدة لمعالجة الأطفال المرضى. وبينما ينبغي استثناء

المواد الحافظة العطرية التقليدية من المنتجات المستخدمة في علاج الأطفال بسبب تأثيراتها

السامة على عمليات الأيض غير الناضجة لديهم، ينبغي أن تلبى هذه المنتجات أيضاً متطلبات

عملية الحفظ ضد تكاثر الكائنات الحية الدقيقة. ويتحقق هذا في الاختراع الراهن، بالاعتماد على



الاكتشاف المذهل المتمثل في أن محصرات مستقبل البيتا مثل البروبرانولول تزود خصائص الحفظ والثبات للمحاليل المائية المناسبة للإعطاء الفموي للمرضى صغار السن. وتكون المحاليل وفقاً للاختراع الراهن مقبولة صيدلياً ويتم تعديلها تحديداً لاستخدامات متعددة، بقابلية تخزين ملائمة.

- 5 ويتمثل الاستخدام الأكثر فائدة في معالجة الورم الوعائي الطفلي. ويقصد بمصطلح "مقبول صيدلياً" مادة غير بيولوجية أو من ناحية أخرى غير مرغوبة، على سبيل المثال، يمكن دمج المادة في جرعة وفقاً للاختراع دون التسبب بتأثيرات بيولوجية غير مرغوبة أو التفاعل بطريقة ضارة بالصحة مع أي من المكونات الأخرى لتركيب الجرعة. ووفقاً لأحد التجسيديت، يتعلق الاختراع الراهن بمحلول مائي من محصر المستقبل بيتا مثل البروبرانولول، الخالي جوهرياً من الكحول والمواد الحافظة العطرية.
- 10 وعلى النحو الوارد في توصيات بحث لجنة المنتجات الدوائية للاستخدامات البشرية في EMEA (2005/194810/PEG/CHMP/EMEA)، في أن الإعطاء الفموي يستخدم عادة في علاج الأطفال، وتكون التركيبات السائلة مناسبة أكثر لإعطائها للرضع صغار السن غير القادرين على ابتلاع الكبسولات أو الأقراص.
- 15 وتشتمل المحاليل المائية من هذا القبيل أيضاً على معلقات أو مستحلبات تقع ضمن نطاق الاختراع الراهن. ويمكن استعمالها عن طريق التقطير، الرش، البخ في فم المريض، أو خلطه مع الحليب أو عصير الفاكهة قبل الإعطاء.
- 20 ويشير المصطلح "محصرات المستقبل بيتا" إلى عامل حصر المستقبل بيتا، عامل حصر المستقبل الأدريني البيتاوي، عامل حصر بيتا، أو أي تسميات تشير إلى مادة كيميائية تثبط ارتباط ناهضات طبيعية أو اصطناعية، مع مستقبلات أدرينية بيتاوية من أي نوع (بيتا-1، بيتا-2، بيتا-3، أو غيرها).
- 25 ووفقاً للاختراع الراهن قد يكون محصر المستقبل بيتا عبارة عن محصر مستقبل بيتا غير انتقائي، محصر مستقبل بيتا انتقائي نحو بيتا-1، خليط من ضادات أدرينية ألفا-1/بيتا، محصر مستقبل بيتا انتقائي نحو بيتا-2. وقد يكون أيضاً خليط من اثنين أو أكثر من محصرات المستقبل بيتا.
- فعلى سبيل المثال، تكون التركيبات ضمن نطاق الاختراع الراهن أكثر ملائمة لمحصر المستقبل بيتا غير الانتقائي، مثل ألبرينولول، بوسيندولول، كارتيولول، كارفيدولول، لابييتالول، ليفوبونولول، ميدروكسالول، ميبيندولول، متيبرانولول، نادولول، أكسبرينولول، بنوتولول،

بندولول، بروبافينون، بروبرانولول، سوتالول، تيمولول.

فعلى سبيل المثال يكون محصر المستقبل بيتا هو البروبرانولول والذي قد يتواجد في صورة L-بروبرانولول أو D-بروبرانولول، أو راسيمات، أو في صورة ملح من أملاحها المقبولة صيدلياً مثل ملح الهيدروكلوريد.

5 ويتراوح مقدار محصر المستقبل بيتا المستخدم في المحلول من 0.01 إلى 20% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.01 إلى 5% وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 1% وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 0.5% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.05 إلى 10% وزن/حجم، مثلاً من 0.1 إلى 5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.1 إلى 1% وزن/حجم.

10 وقد تحتوي المحاليل المائية وفقاً للاختراع أيضاً على محلول منظم من أجل تزويد درجة حموضة ملائمة لمحلول محصر المستقبل بيتا. فعلى سبيل المثال قد تتراوح درجة الحموضة الملائمة للبروبرانولول من حوالي 2 إلى 6، على سبيل المثال من 2 إلى 5.5، مثلاً من 2 إلى 5، مثلاً من 2.5 إلى 4، مثلاً من 3.0 إلى 5.0، يتم الحصول عليها من استخدام عامل منظم مناسب مثل الأحماض المعدنية مثلاً حمض الهيدروكلوريك أو الأحماض العضوية مثلاً حمض الستريك، أو مخاليط منظمة مثل حمض الستريك/سترات الصوديوم، حمض أسيتيك/أسيتات الصوديوم. 15

ويرتكز الاختراع الراهن على اكتشاف مدهش وغير متوقع يتمثل في أن المحاليل المائية التي تشمل على محصر المستقبل بيتا مثل البروبرانولول قد تكون خالية من الكحول والمواد الحافظة العطرية على الرغم من استخدام هذه التراكيب صيدلياً. وتحديداً، يزود الاختراع الراهن محاليل مائية من محصرات المستقبل بيتا مثل البروبرانولول الخالية جوهرياً من المواد الحافظة والكحول. وتكون هذه المحاليل مناسبة لاستخدامات عديدة، أي يمكن تخزين المحاليل بين 20 خطوات إعطاء مختلفة حيث ينبغي إعادة الإعطاء، على سبيل المثال مرة أو مرتين يومياً.

ولأن المنتجات الخاصة بمعالجة الأطفال تستخدم في معالجة المرضى ذوي المناعة المحدودة، يتم أخذ كافة الإجراءات الوقائية من أجل تجنب أي عدوى بكتيرية. وبالتالي فمن المدهش تحديداً أن المحاليل المائية الخالية جوهرياً من المواد الحافظة العطرية (وفي بعض الحالات خالية جوهرياً من المواد الحافظة بحد ذاتها) والكحول يمكن حفظها بشكل آمن وإعطائها بشكل ملائم للرضع. 25

ويشمل المصطلح "مادة حافظة عطرية" (إلى جانب محصر المستقبل بيتا)، على أي مادة تضاف عادة لتجنب نمو الكائنات الحية الدقيقة أو تجنب التفاعلات الجانبية غير المرغوبة. ومن

الأمثلة على المواد الحافظة التقليدية مركبات كلوريد بنزالكونيوم، كلوريد بنزوثيونوم، حمض البنزويك، كحول البنزيل، كلوريد ستيل بيريدينيوم، فنوكسي إيثانول، كريسول، فنول، كحول فنيل إيثيل، أسيتات أو نترات فنيل الزئبق، بنزوات الصوديوم، تيمروزال، ثيمول أو مركبات البارابين مثلاً مثل بارابين، إيثيل بارابين، بروبيل بارابين، بيوتيل بارابين، وأيزوبيوتيل بارابين.

ويشير المصطلح "كحولي" إلى كحولات على سبيل المثال الإيثانول.

5

وبتجنب المواد الحافظة العطرية، قد تشمل المحاليل المائية وفقاً للاختراع الراهن على مواد حافظة آمنة للأطفال. وهذا يتضمن على سبيل المثال استخدام كلوروبيوتانول، حمض الأسيتيك منزوع الهيدروجين، أسيتات الصوديوم منزوعة الهيدروجين، حمض البروبيونيك، ملح البروبيونات، مثلاً بروبيونات الصوديوم أو بروبيونات البوتاسيوم، حمض السوربيك، ملح السوربات مثلاً سوربات البوتاسيوم أو سوربات الصوديوم، أو مخاليط منها. ونموذجياً، يتراوح المقدار المناسب من المادة الحافظة غير العطرية في المحلول المائي من صفر إلى 1٪ وزن/حجم، مثلاً من صفر إلى 0.01 ٪ وزن/حجم، من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 0.1٪ وزن/حجم.

10

ويشير المصطلح "خال جوهرياً" إلى أن المحاليل ضمن نطاق الاختراع الراهن ينبغي أن تكون خالية من المواد الحافظة العطرية على النحو الممكن عملياً وواقعياً. وهذا يشمل بشكل ملحوظ التراكيب التي تشمل على أقل من 0.01٪ وزن/حجم من المركب المقصود. وتبقى التراكيب وفقاً للاختراع ثابتة، محفوظة من التلوث وبالتالي تكون مناسبة لعلاج الأطفال.

15

وتشمل المحاليل المائية وفقاً للاختراع أيضاً على محلي واحد أو أكثر يكون تحديداً غير سكري. ويتم دمجها في التركيبة من أجل تحسين مذاق الجرعة وتزويد تراكيب تكون صالحة للأكل للمرضى صغار السن. وتعمل المحليات بشكل ملحوظ على إخفاء طعم المرارة والتأثير غير السار للبروبرانولول.

20

وفي الواقع، يمكن للمرضى الأطفال ملاحظة المحليات منذ السنوات الأولى وأيضاً ملاحظة طعم المحلي في خليط وتقدير قوة أو درجة المحلي.

ويمكن استخدام أي محلي غير سكري اصطناعي أو عضوي إلى جانب تلك التي تكون غير مناسبة للمنتجات المستخدمة في علاج الأطفال. ويشمل المصطلح "محلي سكري" مركبات سكرية أحادية أو مركبات السكرية الثنائية مثلاً سكروز، فركتوز، غلوكوز أو دكستروز. ويعتبر السكر، المحلي الأكثر شيوعاً، سكري ثنائي يتحلماً في الأمعاء إلى فركتوز وغلوكوز أحادي

25

سكريد قابل للامتصاص.

ويشمل المصطلح "غير سكري" محليات اصطناعية قليلة السعرات الحرارية، على سبيل المثال، السكرين، أملاح السكرين، على سبيل المثال، سكرين الصوديوم، سكرين الكالسيوم، سكرالوز، أسيتوسولفام بوتاسيوم، ستيفيوزايد، ستيفيول، مانيتول، إريثريتول، لاكتيتول، مالتيتول، أليتام، ميراكبولين، مونيلين وثوماتين.

5

وتفضل المحليات غير السكرية في الاختراع الراهن وذلك لاحتمال إصابة بعض المرضى بعدم التحمل الوراثي للفركتوز أو بمرض السكري، بينما ثبت أن السكروز يسبب انخفاض في درجة حموضة اللويحة السنية، ذوبان مينا الأسنان، وزيادة تسوس الأسنان. ولوحظ أيضاً أن الفركتوز يسبب تأثيراً مسهلاً عند الجرعات العالية. ويعتبر السكرين أفضل المحليات غير السكرية على سبيل المثال سكرين الصوديوم أو ملح الكالسيوم.

10

ويفضل استثناء الأسبارتام، الزيليتول والسوربيتول من المحاليل الحالية. حيث يسبب كل من الزيليتول والسوربيتول إسهال تناضحي ويتحلل السوربيتول إلى فركتوز وبالتالي هناك خطر على المرضى المصابين بعدم التحمل الوراثي للفركتوز وهبوط سكر الدم. وقد يكون الأسبارتام ضاراً للمرضى المصابين بالفينيل كيتونيوريا ويمنع استخدامه عادة في المرضى المصابين بمرض متحمي صبغي جسدي متجانس اللواقح. وبناء على ذلك، يفضل استثناء هذه المركبات من الاختراع الراهن.

15

وينبغي إضافة المحلي بمقدار يحقق توصيات السلامة وفي نفس الوقت يعمل على إخفاء الطعم ولكن بأقل كمية كافية بحيث لا يزيد الطعم المر المعروف، كما هو الحال في السكرين. وقد يتراوح مقدار المحلي نموذجياً من 0.01 إلى 5٪ وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.05 إلى 1٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05 إلى 0.5٪ وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05 إلى 0.2٪ وزن/حجم.

20

وفي تجسيديات محددة، قد يشتمل الاختراع الراهن أيضاً على منكهات تقيد في تحسين إمكانية قبول الأطفال للتركيب، وتقيد أيضاً في إخفاء طعم سواغات أخرى في التركيب. ويعتمد نوع ومقدار النكهة على عوامل اجتماعية وثقافية، مثلاً اختيار الطعام للأطفال من قبل البالغين الذي قد يؤثر على تفضيلات النكهة من قبل الأطفال.

25

وقد تكون النكهات المناسبة عضوية أو اصطناعية من صنف غذائي مصدق عليه من قبل المصنّع وتم الموافقة عليه من قبل السلطات التنظيمية المختصة بحيث يلائم التجسيد الراهن. ومن الأمثلة على النكهات الملائمة، الكرز، الليمون، الليم، المندارين، البرتقال، اليوسفي،

النعناع، الفراولة، الموز، الكاراميل، العرق سوس، الباشن فروت، الخوخ، التوت، حلوى مشكلة، الجريب فروت، الفانيليا، الكريمة، الشوكولا، العنب أو مخاليط منها.

ومع الأخذ بعين الاعتبار الطعم المر لمحصرات المستقبل بيتا، وأكثر تحديداً للبروبرانولول، فإنه يفضل نكهات الفاكهة الحمراء أو الصفراء وكذلك الشوكولا، الفانيليا، الكاراميل. 5

فعلى سبيل المثال، يبدو أن نكهات الفاكهة والفانيليا مقبولة بشكل خاص من قبل المرضى. وعلاوة على ذلك، لوحظ أن لنكهة الفانيليا مفعولاً مماثل للمواد الحافظة كما أنها تحسن حلاوة التركيبة، في حين تكون الفراولة مناسبة تحديداً لإخفاء مرارة محصر المستقبل بيتا مثل البروبرانولول.

وقد يتراوح مقدار العوامل المنكهة نموذجياً من صفر إلى 5% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.01 إلى 1 وزن/حجم، مثلاً من 0.01 إلى 0.5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.05 إلى 1% وزن/حجم مثلاً من 0.05 إلى 0.5% وزن/حجم. 10

وينبغي ملاحظة أن بعض العوامل المنكهة قد تذوب في غليكول بروبيلين. ولا ينبغي إعطاء مستويات مرتفعة من غليكول بروبيلين للمرضى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 4 سنوات (2005/194810/PEG/CHMP/EMA). ووفقاً للاختراع الراهن، تزود العوامل المنكهة مقداراً من غليكول بروبيلين أقل من هذا المستوى. على سبيل المثال، يكون مقدار غليكول البروبيلين الذي يبلغ 0.23% وزن/حجم مقبولاً للمرضى الأطفال ويتم الحصول عليه عن طريق استخدام نكهات الفراولة والفانيليا بمقدار 0.11% وزن/حجم و 0.21% وزن/حجم بالترتيب، كما نوقش في التركيبات في المثال 1. 15

ووفقاً لتجسيد آخر، قد تشمل تراكيب الاختراع الراهن أيضاً على عامل زيادة للزوجية من أجل تحسين استساغة المحلول، المستحلب أو المعلق. وقد يكون السائل الكثيف مناسباً وملائماً تحديداً لإعطائه للرضع لتجنب انسكاب المحاليل، وعلاوة على ذلك، لها فائدة تتمثل في تسهيل نقل المحلول خارج الوعاء عند استخدام أنبوبة مص مدرجة أو محقنة فموية. 20

ومن الأمثلة على عوامل تكثيف القوام التي يمكن استخدامها في الاختراع الراهن مشتقات السليلوز مثل هيدروكسي إثيل سليلوز، هيدروكسي بروبيل سليلوز، هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز، مثيل سليلوز، صمغ، صمغ الغوار، صمغ الكثيراء، صمغ الآفاقيا، صمغ زانثان، صمغ الجيلان، مشتقات ألجينية، حمض ألجيني، ألجينات الصوديوم، متعدد فينيل بيريوليدون، سيلكات، بنتونيت، لابونيت، فيغم. ويمكن أيضاً أن يكون لمركبات البولوكسمر خصائص تعمل 25

على تكثيف القوام. ويمثل هيدروكسي إيثيل سليلوز عامل زيادة اللزوجة الأفضل نظراً لكونه مناسباً تحديداً للمحاليل المائية.

ونموذجياً قد يتراوح مقدار عامل زيادة اللزوجة من صفر إلى 15% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.1 إلى 10% وزن/حجم، مثلاً من 0.1 على 5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من 0.1 إلى 0.5 وزن/حجم.

5

ويمكن أن تشتمل التراكيب وفقاً للاختراع الراهن أيضاً على أي سواغ آخر يمكن أن يكون مناسباً للاستخدام صيدلياً. وهذا يشمل على سبيل المثال، عوامل تعزيز قابلية الذوبان، محاليل منظمة، عوامل ملونة، مستحلبات، ومذيبيات. ويمكن الحصول على المزيد من الأمثلة على سواغات ومحاليل منظمة تقليدية يمكن للشخص المتمرس في التقنية أخذها بعين الاعتبار في *Handbook of Pharmaceutical Excipients'*; Ed. A.H. Kibbe, 3<sup>rd</sup> Ed., American Pharmaceutical Association, USA and Pharmaceutical Press UK, 2000، حيث تم دمج التعاليم المذكورة في المرجع هنا للرجوع إليها.

10

ويمكن تحضير التراكيب والتركيبات ضمن نطاق الاختراع بسهولة بواسطة عمليات تقليدية، تتطلب إذابة محصر مستقبل بيتا واحد على الأقل مثلاً بروبرانولول في مذيب مناسب على سبيل المثال ماء منقى.

15

وقد يتم إجراء العمليات المناسبة بشكل أكثر سهولة وفقاً لمعايير الجودة المعرفة على سبيل المثال في Note for Guidance on process for validation (99/598/CVMP/EMA) وفي الملحق II من Note for Guidance on process validation (99/848/QWP/CHMP) من أجل المصادقة على عملية التصنيع من خلال تصريح تسويق.

ووفقاً لوجه آخر، يتعلق الاختراع أيضاً بأداة تشتمل على وعاء يحتوي على محاليل مائية وفقاً للاختراع وأنبوبة مص مقسمة أو مدرجة أو محقنة فموية تشير إلى الجرعات بالاعتماد على وزن جسم المريض. وتشير أنبوبة المص على سبيل المثال إلى الجرعات بالاعتماد على وزن المريض. وتستخدم هذه الأداة في تخزين وتقديم جرعة بشكل مناسب من السائل في التجويف الشدقي للطفل.

20

وتكون المادة البلاستيكية ملائمة تحديداً لأنبوبة المص. ونظراً لصعوبة تقدير الجرعة المناسبة التي ينبغي إعطاؤها دون الوقوع في مخاطر فرط الجرعة (وخاصة في حالة كانت المادة الفعالة هي محصر المستقبل بيتا)، يزود هذا الوعاء وأنبوبة المص المدرجة مؤشرات بصرية تمكن من الحصول على الجرعة تماماً بالاعتماد على وزن المريض.

25

ويمكن أن يكون الوعاء عبارة عن قارورة مصنوعة من البلاستيك أو الزجاج، على سبيل المثال زجاج كهربائي اللون لتجنب التحلل غير الضروري بفعل الضوء لمحصر المستقبل بيتاً أثناء التخزين.

ولأن المنتج خاص بالمرضى الأطفال، ينبغي من الناحية المثالية أن يكون الوعاء مغلقاً بقل الأطفال من أجل جعل محتوى الوعاء متعذر الحصول عليه من قبل الأطفال الرضع.

#### المثال 1: محاليل مائية ضمن نطاق الاختراع الراهن

4	3	2	1	
0.57 غم	0.57 غم	0.285 غم	0.143 غم	هيدروكلوريد بروبرانولول
0.50 غم	0.50 غم	0.250 غم	0.125 غم	مكافئ منها بروبرانولول
0.35 غم		0.35 غم		هيدروكسي إيثيل سليلوز
0.15 غم		0.15 غم		سكرين الصوديوم
-		0.10 غم		بروبيونات الصوديوم
0.11 غم		0.11 غم		نكهة الفراولة
0.21 غم		0.21 غم		نكهة الفانيليا
0.23 غم		0.23 غم		غليكول بروبيلين من النكهات
3=pH		3=pH		حمض الستريك أحادي الإماهة
كمية كافية للحصول على 100 مل		كمية كافية للحصول على 100 مل		ماء منقى

تم تحضير المحاليل عن طريق وضع معظم مقدار الماء المنقى الضروري في حوض من فولاذ لا يصدأ مناسب. وتم أثناء التقليب إضافة المكونات التالية وإذابتها: أ: هيدروكسي إيثيل سليلوز، ب: سكرين الصوديوم، ج: هيدروكلوريد البروبرانولول، د: نكهة الفراولة، هـ: نكهة الفانيليا. ثم تم ضبط درجة الحموضة للمحلول إلى القيمة 3 باستخدام محلول مائي من حمض الستريك أحادي الإماهة. وفي النهاية، وصل حجم الكتلة إلى الحجم النهائي عن طريق استخدام المقدار المتبقي من الماء والخلط الجيد.

وما أن يتم الترشيح، يمكن تعبئة المحاليل المحضرة في قوارير من زجاج كهربائي اللون وإغلاقها بقل الأطفال.

#### المثال 2: بيانات تتعلق بالأحياء الدقيقة

تم اختبار التركيبات التالية على سلالات مختلفة لتحديد نشاط ومقاومة الكائنات الحية الدقيقة

المكونات	المحلول أ	المحلول ب	المحلول هـ
		100 مل	

0.50 غم	0.50 غم	0.50 غم	هيدروكلوريد البروبرانولول
0.35 غم	0.35 غم	0.35 غم	هيدروكسي إيثيل سليولوز مثلاً Natrosol HHX250
0.15 غم	0.15 غم	0.15 غم	سكرين الصوديوم
0.5 غم (فراولة)	0.5 غم (كراميل/فانيلا)	0.5 غم (فانيلا)	نكهة أليفة للماء
كمية كافية للحصول على 3.00 =pH	كمية كافية للحصول على 3.00 =pH	كمية كافية للحصول على 5.00 =pH	حمض الستريك أحادي الإماهة
لا يوجد	مثل برابن 0.1 غم	لا يوجد	مادة حافظة
كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل	ماء منقى

وفي الاختبارات التالية، تم تلقيح منتجات الاختبار بـ 200 ميكرومل من كل سلالة اختبار مخففة في ملح تربتون. وتم إجراء إحصاء للأحياء الدقيقة في اليوم صفر، 14 و 28، وبعد ذلك تم معادلة العينات في 9 مل من محلول معادلة (لمدة 10 دقائق) يحتوي على توين 80 (10%)، لستين (2%)، ثيوكبريتات الصابونين (0.5%) ماء مقطر ومعقم، ونُقل 1 مل من هذا الخليط المعادل في أطباق بتري وتمت تعطيبتها بـ 15 مل من وسط من أغار (وسط يرتكز على أجار تربتيكيز الصويا في حالة البكتيريا الهوائية ووسط يرتكز على أجار سابورود الكستروز في حالة الخمائر والعفن). وأجري الإحصاء بعد مدة حضانة تتراوح من 24-48 ساعة عند درجة حرارة  $32.5 \pm 2.5$ °م للبكتيريا الهوائية، ومن 48-72 ساعة عند درجة حرارة  $22.5 \pm 2.5$ °م للخمائر والعفن. وتشير النتائج التالية في كل محلول اختبار إلى عدد وحدات المستعمرة المشكلة لكل 1 مل، أي CFU/مل من منتج الاختبار ومقدار الاختزال (لوغاريتمياً) بالمقارنة مع عدد الكائنات الحية الدقيقة المدخلة في مادة التلقيح. وتم التعبير عن النتائج في الجدول التالي بوحدة CFU/مل من منتج الاختبار وعلى شكل اختزال لوغاريتمي.

5

10

15

وتم إخضاع جميع العينات التي تم اختبارها إلى اختبار مع الكائنات الحية الدقيقة التالية: العنقودية الذهبية، الزائفة الزنجارية، اللاشريكية القولونية، المبيضة البيضاء، والرشاشية السوداء.

وفي كل محلول اختبار، تشير النتائج إلى عدد الكائنات الحية الدقيقة المستردة من كل من السلالات المختلفة، وكذلك مقدار الاختزال (لوغاريتمياً) بالمقارنة مع عدد الكائنات الحية الدقيقة التي تم إدخالها إلى مادة التلقيح. ونموذجياً، يشير الاختزال الذي يتراوح من  $< 4.7$  لوغاريتم أو أكثر إلى الاختفاء الكامل للكائنات الحية الدقيقة، بسبب حساسية الغطاء الخارجي.



المحلل أ

السلالة	مادة التلقيح	اليوم صفر	اليوم 14		اليوم 28		وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي
			< 5	> 10	< 5	> 10	
العنقودية الذهبية	<sup>5</sup> 10×9.8	<sup>6</sup> 10×1	< 5	> 10	< 5	> 10	+
الزائفة الزنجارية	<sup>5</sup> 10×5	> 10	< 4.7	> 10	< 4.7	> 10	+
لاشريكية قولونية	<sup>6</sup> 10×1.3	<sup>5</sup> 10×2.8	< 5	> 10	< 5	> 10	+
المبيضة البيضاء	<sup>5</sup> 10×0.9	<sup>5</sup> 10×1.7	< 4	> 10	< 4	> 10	+
الرشاشية السوداء	<sup>5</sup> 10×1.3	<sup>5</sup> 10×2.9	<sup>3</sup> 10×6.8	< 1.3	<sup>3</sup> 10×5.3	< 1.4	+

المحلل ب

السلالة	مادة التلقيح	اليوم صفر	اليوم 14		اليوم 28		وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي
			< 5	> 10	< 5	> 10	
العنقودية الذهبية	<sup>5</sup> 10×9.8	<sup>6</sup> 10×8.6	< 5	> 10	< 5	> 10	+
الزائفة الزنجارية	<sup>5</sup> 10×5	> 10	< 4.7	> 10	< 4.7	> 10	+
لاشريكية قولونية	<sup>6</sup> 10×1.3	<sup>5</sup> 10×8.5	< 5	> 10	< 5	> 10	+
المبيضة البيضاء	<sup>5</sup> 10×0.9	<sup>5</sup> 10×1.3	< 4	> 10	< 4	> 10	+
الرشاشية السوداء	<sup>5</sup> 10×1.3	<sup>5</sup> 10×3.4	<sup>3</sup> 10×4.1	< 1.5	<sup>3</sup> 10×1.8	< 1.9	+

5 المحلل هـ

السلالة	اختزال لوغار يتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغار يتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي
العنقودية الذهبية	< 5 لو	< 5 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	< 4.7 لو	< 4.7 لو	+	+
لاشريكية قولونية	< 5 لو	< 5 لو	+	+
المبيضة البيضاء	< 4 لو	< 4 لو	+	+
الرشاشية السوداء	2 لو	0.4 لو	-	+

المعايير الموصى بها (دستور الأدوية الأوروبي، الطبعة السادسة (2008) (الفصل 5-1-3) للتركيبات الفموية.

اليوم صفر + 28 يوم	اليوم صفر + 14 يوم	
لا يوجد زيادة	3 لو	بكتيريا
	1 لو	عفن وخميرة

10 المعايير الموصى بها (دستور الأدوية الأمريكي) للتركيبات الفموية

اليوم صفر + 28 يوم	اليوم صفر + 14 يوم	
لا يوجد زيادة	1 لو	بكتيريا
	لا يوجد زيادة	عفن وخميرة

وبالتالي، يتضح من المعايير الموصى بها (دستور الأدوية الأوروبي الفصل 5-1-3) فيما يتعلق بالتركيبات الفموية أن التركيبات وفقاً للاختراع تبقى متكيفة مع تطور الكائنات الحية الدقيقة. ولا تحقق التركيبة بنكهة الفراولة كعامل منكه وحيد بتركيز وفقاً للمثال الراهن متطلبات الاختبار وفقاً لمعايير الدستور الأوروبي (الفصل 5-1-3) للاستخدام عن طريق الفم. 5

المثال 3: بالاعتماد على تحاليل مماثلة للمثال 2، يظهر مفعول البروبرانولول كمادة حافظة عن طريق اختبار التراكيب التالية، المحلول جـ والمحلول د، مع السلالات السابقة.

المكونات	لـ 100 مل	المحلول جـ
هيدروكلوريد البروبرانولول	غفل (لا يحتوي على هيدروكلوريد البروبرانولول)	المحلول د
هيدروكسي إيثيل سليولوز مثلاً Natrosol HHX250	0.35 غم	0.50 غم
نكهة أليفة للماء	0.11 غم فراولة	0.11 غم فراولة
سكرين الصوديوم	0.21 غم فانيليا	0.21 غم فانيليا
مادة حافظة	0.15	0.15
حمض الستريك أحادي الإماهة	لا يوجد	لا يوجد
ماء منقى	كمية كافية للحصول على pH=2.84 أو 3.0	كمية كافية للحصول على pH=3.0
	كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل

المحلول جـ

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغاريتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي
العنقودية الذهبية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	<4.8 لو	<4.8 لو	+	+
لاشريكية قولونية	<5 لو	<5 لو	+	+
المبيضة البيضاء	1.6 لو	1.6 لو	+	+
الرشاشية السوداء	0.6 لو	1.5 لو	-	+

المحلول د:

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد	اختزال لوغاريتمي بعد	وفقاً لمعايير دستور	وفقاً لمعايير دستور
---------	----------------------	----------------------	---------------------	---------------------

الأدوية الأمريكية	الأدوية الأوروبية	28 يوم	14 يوم	
+	+	<4.9 لو	<4.9 لو	العنقودية الذهبية
+	+	<4.8 لو	<4.8 لو	الزائفة الزنجارية
+	+	<5 لو	<5 لو	لاشريكية قولونية
+	+	<4.9 لو	<4.9 لو	المبيضة البيضاء
+	+	2.6 لو	3.2 لو	الرشاشية السوداء

وتشير النتائج إلى أن التركيبة التي تحتوي على غفل ولا تحتوي على مادة حافظة غير مقبولة وفقاً لأي من توصيات دستور الأدوية الأمريكي والأوروبي بعد 14 يوم و 28 يوم. في حين يلبي التركيب الذي يحتوي على البروبرانولول، على سبيل المثال 0.50 غم/100 مل دون مواد حافظة، هذه المعايير حتى بعد 28 يوم.

5 وتشير النتائج في كل محلول تم اختباره إلى مقدار الاختزال (لوغاريتمياً) بالمقارنة مع عدد الكائنات الحية الدقيقة التي تم إدخالها إلى مادة التلقيح.  
المثال 4: بالاعتماد على تحليلات مماثلة للمثال 2، يظهر مفعول البروبرانولول بنسبة 0.125% كمادة حافظة.

المحلول ز	المحلول و	
0.125 غم من البروبرانولول	0.125 غم	0 143 غم هيدروكلوريد البروبرانولول مكافئ منها بروبرانولول
0.35 غم	0.35 غم	هيدروكسي إيثيل سليلوز مثلاً Natrosol HHX250
0.15 غم	0.15 غم	سكرين الصوديوم
0.11 غم فراولة 0.21 غم فانيلا	0.11 غم فراولة 0.21 غم فانيلا	نكهة أليفة للماء
0.1 غم	لا يوجد	مادة حافظة، مثلاً بروبيونات
كمية كافية للحصول على 3.07=pH	كمية كافية للحصول على 3.0=pH	حمض الستريك أحادي الإماهة
كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل	ماء منقى

10 المحلول و

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغاريتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبية
العنقودية الذهبية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	<4.8 لو	<4.8 لو	+	+
لاشريكية قولونية	<5 لو	<5 لو	+	+

+	+	<4.9 لو	3.4 لو	المبيضة البيضاء
+	-	0.3 لو	0.7 لو	الرشاشية السوداء

المحلول ز

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغاريتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي
العنقودية الذهبية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	<4.8 لو	<4.8 لو	+	+
لاشريكية قولونية	<5 لو	<5 لو	+	+
المبيضة البيضاء	<4.5 لو	<4.5 لو	+	+
الرشاشية السوداء	<4.5 لو	<4.5 لو	+	+

وتشير النتائج إلى أن المحلول و دون مادة حافظة غير مقبول وفقاً لتوصيات الدستور

الأوروبي بعد 14 و 28 يوم.

5 المثال 5: بالاعتماد على التحليلات في المثال 2, يظهر مفعول البروبرانولول بالنسب 0.250 و

0.375% كمادة حافظة.

المحلول ح	المحلول ط	
هيدروكلوريد البروبرانولول	0.285 غم	0.428 غم
مكافئ منها بروبرانولول	0.250 غم	0.375
سكرين الصوديوم	0.15 غم	0.15 غم
نكهة أليفة للماء	0.11 غم فراولة	0.11 غم فراولة
	0.21 غم فانيلا	0.21 غم فانيلا
مادة حافظة, مثلاً بروبيونات	لا يوجد	لا يوجد
حمض الستريك أحادي الإماهة	كمية كافية للحصول على pH=3.0	كمية كافية للحصول على pH=3.07
ماء منقى	كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل

المحلول ح

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغاريتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي
العنقودية الذهبية	<5 لو	<5 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
لاشريكية قولونية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
المبيضة البيضاء	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
الرشاشية السوداء	1.6 لو	2.2 لو	+	+

السلالة	اختزال لوغاريتمي بعد 14 يوم	اختزال لوغاريتمي بعد 28 يوم	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي	وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأمريكي
العنقودية الذهبية	<5 لو	<5 لو	+	+
الزائفة الزنجارية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
لاشريكية قولونية	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
المبيضة البيضاء	<4.9 لو	<4.9 لو	+	+
الرشاشية السوداء	1.9 لو	2.5 لو	+	+

وتشير النتائج إلى أن المحلول ح والمحلول ط دون مادة حافظة مقبولين وفقاً لتوصيات الدستور الأوروبي بعد 14 يوم و 28 يوم.

المثال 6: بالاعتماد على التحليلات في المثال 2, يظهر مفعول البروبرانولول بنسبة 0.375% 5 كمادة حافظة مع أو بدون مادة حافظة عند وجود هيدروكسي إيثيل سليلوز.

المحلول ل	المحلول ك	
0.375 غم	0.375 غم	0 143 غم هيدروكلوريد البروبرانولول مكافئ منها بروبرانولول
0.35	0.35 غم	هيدروكسي إيثيل سليلوز مثلاً Natrosol HHX250
0.15 غم	0.15 غم	سكرين الصوديوم
0.11 غم فراولة 0.21 غم فانिला	0.11 غم فراولة 0.21 غم فانिला	نكهة أليفة للماء
0.1	لا يوجد	مادة حافظة, مثلاً بروبيونات
كمية كافية للحصول على pH يتراوح من 2-6	كمية كافية للحصول على pH يتراوح من 2-6	حمض الستريك أحادي الإماهة
كمية كافية للحصول على 100 مل	كمية كافية للحصول على 100 مل	ماء منقى

المثال 7: بالاعتماد على تحليلات مماثلة للمثال 2, يظهر مفعول البروبرانولول بنسبة 0.375% كمادة حافظة مع تراكيز مختلفة من المواد الحافظة على سبيل المثال 0.025, 0.05, 0.075%؛ على سبيل المثال من البروبيونات.

المثال 8: اختبار طبيعي متعدد الاستخدامات

تم اختبار المحلول د كالتالي: تم إدخال ونقع أنبوبة مص في قارورة تحتوي على محلول الاختراع. ثم غسلت أنبوبة المص باستخدام ماء الحنفية وتركت على الطاولة للاستخدام التالي. أجريت هذه العملية مرتين في اليوم على مدى شهر. وفي مثال مماثل, أجري الاستخدام بأنبوبة

- مص ملوثة. وكلا الاستخدامين يحققان معايير دستور الأدوية.
- تم إجراء هذا الاختبار لمحاكاة ظروف الحياة الحقيقية عند استخدام المحلول وفقاً للاختراع. تستخدم أنبوبة المص لقياس مقدار الجرعة المراد إعطاؤها للمريض، ويتم إعطاء المقدار المذكور بشكل اختياري مباشرة في فم المريض واختيارياً بعد الاستخدام المذكور يتم ترك أنبوبة المص على الطاولة دون خطوة الغسل. ويحاكي هذا الاختبار أيضاً الحالة التي تكون فيها أنبوبة المص ملوثة بالكائنات الحية الدقيقة أثناء استخدامها، فلا يتم غسلها ويتم إدخالها مرة ثانية في المحلول. فيلوث المحلول بالتالي بالكائنات الحية الدقيقة.
- ويشير الاختبار الراهن وفقاً للمثال 8 الذي يحقق معايير دستور الأدوية بالتالي إلى أن المحلول وفقاً للاختراع هو محلول متعدد الاستخدام، على سبيل المثال إلى ما يقرب 100 مرة.
- المثال 9: بروتوكول طبي** 10
- (1) التشخيص والمعايير للإدراج في الدراسة: يكون الشخص مؤهل لإجراء الاختبار إذا كان يحقق/تحقق جميع المعايير التالية:
- (أ) يتم الحصول على كتب موافقة للمشاركة في الدراسة وإذن استخدام صور الشخص الخاضع للدراسة من ولي (أولياء) الأمر القانونيين للشخص الخاضع للدراسة قبل القيام بأي من إجراءات الدراسة، 15
- (ب) يتراوح عمر الشخص الخاضع للدراسة من 35 إلى 150 يوم، متضمناً، عند الإدراج،
- (ج) ظهور ورم وعائي طفلي (IH) بتكاثر وجهي، على سبيل المثال، IH بتكاثر وجهي كبير، يبلغ أكبر قطر له 1.5 سم على الأقل مما يتطلب علاج جهازي.
- (2) نمط الإعطاء: الإعطاء لمحلول البروبرانولول الفموي وفقاً للمثال 1 أعلاه، يتم إعطاء التركيبة 1، 2 و 3 وفقاً للمثال 1 مرتين يومياً (صباحاً وفي وقت متأخر من بعد الظهر) لمدة 3 أشهر أو 6 أشهر.
- (3) خطوات المعايرة: في اليوم صفر 1 ملغم/كغم/يوم، في اليوم السابع تزيد إلى 2 ملغم/كغم/يوم (وفقاً لفرع الاختبار الذي يتطلب إعطاء 3 ملغم/كغم/يوم)، في اليوم الرابع عشر تزيد إلى 3 ملغم/كغم/يوم (وفقاً لفرع الاختبار الذي يتطلب إعطاء 3 ملغم/كغم/يوم)
- (4) مدة العلاج: يتم إعطاء البروبرانولول لمدة 3 أو 6 أشهر، بالاعتماد على النظام المحدد. 25
- (5) معايير التقييم: تتمثل معايير الفعالية الأولية في تطور IH المستهدف من القيمة القاعدية إلى
- .W24

عناصر الحماية

- 1- 1 محلول مائي خالٍ من كحول الإيثيل يشتمل على محصر المستقبل بيتا، محلي غير سكري  
2 2 وخالٍ جوهرياً من مادة حافظة عطرية.
- 2- 1 المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم اختيار محصر المستقبل بيتا الواحد على  
2 الأقل من محصر المستقبل بيتا غير الانتقائي، على سبيل المثال من ألبرينولول،  
3 بيوسيندولول، كارتيلولول، كارفيديلول، لابيثالول، ليفوبونولول، ميدروكسالول، ميبيدولول،  
4 متيبرانولول، نادولول، أكسبرينولول، بنبوتولول، بندولول، بروبافينون، بروبرانولول،  
5 سوتالول، تيمولول، وأملاح منها مقبولة صيدلياً، وعلى سبيل المثال بروبرانولول أو ملح  
6 منه مقبول صيدلياً، ويوجد بمقدار يتراوح من 0.01 إلى 5٪ وزن/حجم، على سبيل المثال  
7 من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم.
- 3- 1 المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، يشتمل أيضاً على عامل منكه واحد على  
2 الأقل و/أو عامل زيادة لزوجة واحد على الأقل.
- 4- 1 المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث يتم اختيار العامل المنكه الواحد على الأقل  
2 من أي من النكهات التالية الكرز، الليمون، الليم، المندارين، البرتقال، اليوسفي، النعناع،  
3 الفراولة، الموز، الكاراميل، عرق السوس، الباشن فروت، الخوخ، التوت، حلوى مشكلة،  
4 جريب فروت، فانيلا، كريمة، شوكولا، العنب أو خليط منها، على سبيل المثال من نكهتي  
5 الفانيلا والفراولة، ويوجد بمقدار يتراوح من صفر إلى 5٪ وزن/حجم، على سبيل المثال  
6 من 0.01 إلى 1 وزن/حجم، وعلى سبيل المثال من 0.01 إلى 0.5٪ وزن/حجم.
- 5- 1 المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث يكون العامل المنكه الواحد على الأقل عبارة  
2 عن فانيلا بمقدار يتراوح من 0.01 إلى 0.5٪ وزن/حجم.
- 6- 1 المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 4 أو 5، حيث يتم اختيار عامل زيادة اللزوجة الواحد  
2 على الأقل من مشتقات السليلوز، هيدروكسي إيثيل سليلوز، هيدروكسي بروبييل سليلوز،

✓

- 3 هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز، أو مثيل سليلوز، مركبات بولوكسمر، الصمغ، صمغ  
4 الغوار، صمغ الكثيراء، صمغ الآفاقيا، صمغ زانثان، صمغ الجيلان، مشتقات ألجينية،  
5 حمض ألجيني، ألجينات الصوديوم، متعدد فينيل بيروليدون، السيلكات، بنتونيت، لابونيت،  
6 فيغم وتحديدأ أكثر مركبات بولوكسمر غير أيونية، متعدد فينيل بيروليدون وإيثرات  
7 السليلوز، بمقدار يتراوح من صفر إلى 15% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.1 إلى  
8 10% وزن/حجم، على سبيل المثال من 0.1 إلى 5% وزن/حجم وعلى سبيل المثال من  
9 0.1 إلى 0.5 وزن/حجم.
- 1 -7- المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 6 حيث يكون عامل زيادة للزوجة الواحد على الأقل  
2 عبارة عن هيدروكسي إثيل سليلوز.
- 1 -8- المحلول المائي وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، حيث يشتمل أيضاً على مادة  
2 حافظة غير عطرية بمقدار يتراوح من 0.01 إلى 1% وزن/حجم.
- 1 -9- المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث يتم اختيار المادة الحافظة غير العطرية من  
2 كلوروبوتانول، حمض البروبيونيك، وأملاح مقبولة صيدلياً من حمض السوربيك، ومخاليط  
3 منها.
- 1 -10- المحلول وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 9، حيث يشتمل أيضاً على عامل منظم  
2 أو محلول منظم لدرجة الحموضة.
- 1 -11- المحلول وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث تتراوح درجة الحموضة من 2 إلى 6، على  
2 سبيل المثال من 2 إلى 5.5، على سبيل المثال من 3.0 إلى 5.0، مثلاً من 2.0 إلى 5.0،  
3 مثلاً من 2.5 إلى 4.
- 1 -12- المحلول المائي وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 11، حيث يتم اختيار المحلي  
2 غير السكري الواحد على الأقل من السكرين، أملاح السكرين، سكرين الصوديوم، سكرين  
3 الكالسيوم، السكر الوز، أسيتوسولفام، ستيفوزايد، ستيفبول، المانيتول، إريثريتول، لاكتيتول،



- 4 مالتيتول، أليتام، ميرაკيولين، مونيلين، ثوماتين، وخليط منها، ويختار على سبيل المثال
- 5 سكرين الصوديوم، بمقدار يتراوح من 0.05 إلى 0.5٪ وزن/حجم.
- 1 13- المحلول المائي وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث يتراوح مقدار البروبرانولول من 0.250
- 2 إلى 1٪ وزن/حجم ومقدار الفانيلا من 0.01 إلى 1٪ وزن/حجم، ولا يحتوي المحلول
- 3 المائي المذكور على مادة حافظة.
- 1 14- التركيب وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 13، حيث يكون محصر المستقبل بيتا
- 2 عبارة عن هيدروكلوريد بروبرانولول بمقدار يبلغ 0.428 أو 0.57٪ وزن/حجم، ويكون
- 3 المحلي الواحد على الأقل عبارة عن سكرين بمقدار يبلغ 0.15٪ وزن/حجم، ويكون العامل
- 4 المنكه الواحد على الأقل عبارة عن خليط من نكهتي الفانيلا والفراولة بمقدار يبلغ 0.32٪
- 5 وزن/حجم ويكون عامل زيادة اللزوجة الواحد على الأقل عبارة عن هيدروكسي إثيل
- 6 سليولوز بمقدار يبلغ 0.35٪ وزن/حجم، وحيث يشتمل بشكل إضافي على بروبونات
- 7 الصوديوم بمقدار يبلغ 0.10٪ وزن/حجم.
- 1 15- المحلول وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 14، حيث يكون المحلول متعدد
- 2 الاستخدامات.
- 1 16- المحلول وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 15، حيث يستخدم كدواء في معالجة
- 2 الورم الوعائي، على سبيل المثال الورم الوعائي الشعري، مثلاً الورم الوعائي الشعري
- 3 الطفلي.
- 1 17- عملية لتحضير محاليل مائية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 16، تتضمن خطوة
- 2 إذابة محصر المستقبل بيتا في مذيب، على سبيل المثال الماء.
- 1 18- أداة تشتمل على وعاء وأنبوبة مص مدرجة أو محقنة فموية تشير إلى مقدار الجرعات
- 2 بالاعتماد على وزن المريض، تحتوي على المحلول وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1
- 3 إلى 16.

1 19- الأداة وفقاً لعنصر الحماية 18, حيث يكون التدرج كل 0.1 مل.

1 20- استخدام البروبرانولول كمادة حافظة.

1 21- استخدام البروبرانولول ونكهة الفانيليا كمادة حافظة.