



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34368 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; C07D 401/14; A61K 31/497; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **03.07.2013**

- 
- (21) N° Dépôt : **35546**
- (22) Date de Dépôt : **07.01.2013**
- (30) Données de Priorité : **11.06.2010 KR 10-2010-0055549**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2011/004271 10.06.2011**
- (71) Demandeur(s) :
- **HANMI SCIENCE CO., LTD., 550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813 (KR)**
  - **HANMI SCIENCE CO., LTD., 550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Yong Il ; KIM, Kyeong Soo ; JANG, Ki Young ; KIM, Yo Han ; PARK, Jae Hyun ; WOO, Jong Soo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN DÉRIVÉ D'AMIDE OU SON SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**
- (57) Abrégé : La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant un dérivé d'amide ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et un additif acide. Cette composition, grâce à une stabilité améliorée même après un stockage à long terme, est appropriée pour inhiber la croissance de cellules cancéreuses.

- أ -

(تركيبية صيدلانية مشتملة على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية صيدلانية على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومادة إضافة حمضية. تكون هذه التركيبية، بسبب الثبات المحسن حتى بعد التخزين طويل المدى، مناسبة لتثبيط النمو لخلايا السرطان.

(تركيبة صيدلانية مشتملة على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه)الوصف الكاملالمجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية مشتملة على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه بثبات تخزين محسن. 5

الخلفية التقنية:

- يوجد الكثير من أنظمة تحويل طاقة إشارة في خلايا والتي يتم وظيفياً توصيلها إلى بعضها البعض للتحكم في تكاثر، ونمو، وفناء الخلايا (Kaelin, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:689). يسبب انهيار نظام التحكم داخل الخلية بواسطة العوامل الجينية أو البيئية تكاثر غير طبيعي أو تدمير إشارة تحويل الطاقة المؤدية إلى توليد خلية ورم (Hanahan and Weinberg, Cell, 2000, 100:57). 10
- تلعب إنزيمات كينيز التيروسين البروتيني أدوار هامة في تحويل طاقة إشارة داخل خلية مثل هذه (Melnikova and Golden, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3:993)، وقد يتم كثيراً ملاحظة تعبيرها أو تحويلها غير العادي في خلايا السرطان. يكون إنزيم تيروسين بروتيني عبارة عن إنزيم والذي يحفز نقل مجموعة فوسفات من ATP إلى تيروسين على مواد بروتين. تعمل الكثير من بروتينات مستقبل عامل نمو كإنزيم كينيز تيروسين لنقل إشارات خلوية. يكون التفاعل بين عوامل النمو ومستقبلاتها أساساً للتحكم في العادي في النمو الخلوي، ولكن تحويل الطاقة في طاقة الإشارة غير العادي المسبب بواسطة التحويل أو فرط التعبير لمثل هذه المستقبلات تحت في الغالب خلايا الورم وأنواع السرطان. 15
- لقد تم تصنيف إنزيمات كينيز التيروسين البروتيني إلى الكثير من العائلات طبقاً لأنواع عامل النمو لها، وعامل نمو الخلية الظهاري (EGF) وإنزيم كينيز تيروسين لمستقبل EGF الخاص بها (EGFR)، وبصفة خاصة، ولقد تم بصورة مكثفة دراستها (Hynes and Lane, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:341). يتم تكوين كينيز تيروسين EGFR، بروتين عبر الغشاء، من مستقبل وكينيز تيروسين، ويوصل إشارات خارج الخلية إلى نواة الخلية خلال الغشاء الخلوي. يتم تصنيف كينيز 20

تيروسين EGFR، على أساس خصائصها البنائية، إلى EGFR (Erb-B1) و Erb-B2 و Erb-B3 و Erb-B4، يمكن أن تكوّن كل منها معقد توصيل إشارة متجانسة الوحدة أو غير متجانسة الوحدة سوياً مع أنواع فرعية أخرى. لقد تم التقرير أنه قد يؤدي التعبير المفرط لاثنين أو أكثر من وحدات غير متجانسة مثل هذه في أمراض خبيثة إلى تحوير تبادلي زائد. تتم في الغالب ملاحظة فرط تعبيرات مثل هذه في أورام خبيثة.

5 يشبط جفتينيب أو إرلوتينيب، مطور على هيئة جزيئات صغيرة لتثبيط إنزيمات كينيز تيروسين EGFR، انتقائياً وبصورة عكسية EGFR (Erb-B1)، نوع فرعي من EGFR، ولقد تم استخدامه كعامل معالجة لسرطانة رئة لخلية غير صغيرة (NSCLC)، يشبط لاباتينيب، مصدق به كعامل علاج لسرطان ثدي بواسطة هيئة الطعام والعقار الأمريكية (FDA) في 2007، بصورة عكسية كلا Erb-B1 و Erb-B2 من بين الأنواع الفرعية من EGFR.

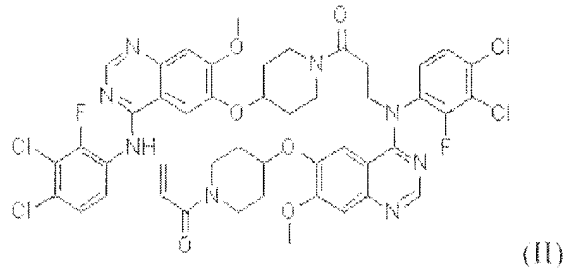
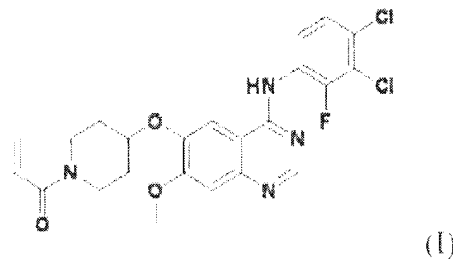
10 أيضاً، تكون الكثير من العقاقير لتثبيط إنزيمات كينيز التيروسين EGFR، على سبيل المثال، مشبطات غير قابلة للعكس مثل كانرتينيب، و HKI-272 و BIBW-2992 و PF00299804، ومشبطات قابلة للعكس مثل AEE-788 و CP24714 و ARRY334543 و AV-412، حالياً تحت تجارب إكلينيكية. يتم تطوير هذه المشبطات لتثبيط بصورة انتقائية Erb-B2، بصورة مترامنة نوعين فرعيين من EGFR بما في ذلك Erb-B1، أو EGFR ومستقبلات أخرى.

15 من نتائج الاختبار الإكلينيكي لعلاج NSCLC، أظهرت هذه المشبطات غير القابلة للعكس نشاط عقار محسن بالمقارنة مع المشبطات التقليدية القابلة للعكس. على أي حال، لا توفر مثل هذه العقاقير آثار علاجية كبيرة إلى مرضى يعانون من سرطان مقاوم للعقار.

20 لذلك، فلقد وجدت حاجة مستمرة لتطوير عقار جديد فعال في معالجة مثل هذا السرطان المقاوم بالمقارنة مع المشبطات التقليدية غير القابلة للعكس بينما لا تسبب آثار جانبية عكسية. طبقاً للحاجة، طور المخترعون الحاليون مركب جديد والذي يشبط بصورة انتقائية وفعالة نمو خلايا السرطان وتطوير مقاومة العقار المحدث بواسطة التحويرات EGFR و EGFR بدون آثار جانبية،

كما هو مكشوف عنه في نشرة البراءة الكورية المفتوحة رقم 2008-0107294.

لقد تم أيضاً طور المخترعون الحاليون أيضاً صور مختلفة من صيغة مشتتة على 1- (4) - (4) - (3)، 4- داي كلورو - 2- فلورو فينيل أمينو) - 7- ميثوكسي كينازولين - 6- يل أوكسي) بيريدين - 1- يل) بروب - 2- ين - ون من الصيغة (I) المكشوف عنه في نشرة البراءة الكورية المفتوحة رقم 2008 - 0107294 كمكون فعال. على أي حال، أحدثت الصيغة المخضرة بواسطة استخدام الإضافات المقبولة صيدلانياً التقليدية كمية منخفضة من المركب وسهلت صياغة مركب من الصيغة (II) (شائية E) أثناء فترة تخزين.



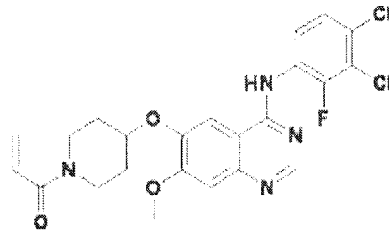
يكون نقاء المكون الفعال عامل هام لتحضير تركيبية صيدلانية آمنة وفعالة. بصفة خاصة، يتم تطلب عقاقير مضادة للسرطان مطبقة على المرضى المعانين من سرطان بجهاز مناعي ضعيف جداً للاهتمام على مكون فعال بنقاء أقصى. قد تسبب شوائب لعقار مثل منتجات متحللة من منتج العقار النهائي المحدث بواسطة عوامل بيئية مختلفة مثل درجة الحرارة والرطوبة والضوء بالإضافة إلى شوائب قادرة على أن تتم إزالتها في عملية التحضير للمكون الفعال آثار جانبية مختلفة إلى المرضى الذين تتم معالجتهم.

بذلك، فلقد حاول المخترعون الحاليون تحسين حالات ثبات مركب الصيغة (I) بواسطة تثبيط تكوين أي شوائب، ووجدوا أن تكون إضافة حمضية فعالة في تحسين حالات ثبات المكون الفعال الإبداعي.

الكشف عن الاختراع:

يعتبر هدف الاختراع الحالي هو توفير تركيبة صيدلانية مشتملة على مشتق أميد أو ملح مقبول صيدلانياً منه بثبات تخزين محسن.

طبقاً لإحدى سمات الاختراع الحالي، يتم توفير تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وإضافة حمضية:



(I)

5

### وصف الأشكال والرسومات:

سوف يصبح السابق وأهداف ومعالم أخرى للاختراع الحالي واضحة من الوصف التالي للاختراع، عند أخذه في علاقة مع الرسومات المرفقة، والتي تبين على الترتيب:

**شكل 1:** حالات الثبات في درجة 60°م للصيغ المحضرة طبقاً للأمثلة 1 إلى 7، والمثال المقارن 1؛

و

10

**شكل 2:** حالات الثبات للصيغ طبقاً لكمية الإضافة الحمضية؛ و

**شكل 3:** حالات الثبات في درجة 60°م للصيغ المحضرة طبقاً للمثال رقم 1، والأمثلة المقارنة أرقام

2 إلى 5؛ و

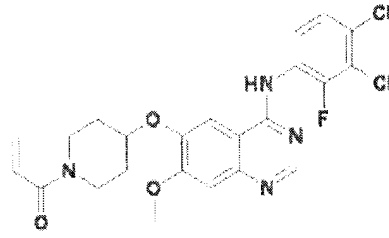
**شكل 3:** حالات الثبات في درجة 60°م للصيغ المحضرة طبقاً للأمثلة رقم 11 و 12، والمثال

المقارن رقم 6.

15

### الوصف التفصيلي للاختراع:

يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وإضافة حمضية:



(I)

يمكن أن تحسن التركيبة الصيدلانية طبقاً للاختراع ثبات المكون الفعال بواسطة استخدام إضافة حمضية ومنع تكوين شائبة. تبين التركيبة الصيدلانية المشتتة على مركب من الصيغة (I) كالمكون الفعال ثبات منخفض بسبب الشوائب المكونة أثناء فترة التخزين. على أي حال، يمكن أن تثبط التركيبة الصيدلانية الإبداعية المحضرة بواسطة استخدام إضافة حمضية بصورة أكثر فعالية تكوين الشائبة بالمقارنة مع تركيبة صيدلانية محضرة بواسطة خفض محتويات الماء، أو إضافة سواغ أو مثبت خاص في عملية التحضير.

يتم بالتفصيل شرح كل مكون للتركيبة الصيدلانية كما يلي.

### (1) المكون الفعال

10 يكون المكون الفعال المستخدم في التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي عبارة عن 1- (4) - (4) - (3)، 4- داي كلورو - 2- فلورو فينيل أمينو - 7- ميثوكسي كينازولين - 6- يل أوكسي بيريدين - 1- يل) بروب - 2- ين - ون من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

يمكن أن يتم الكشف عن مركب الصيغة (I) كمركب جديد والذي يمكن أن يثبط بصورة انتقائية وفعالة نمو خلايا السرطان وتطوير مقاومة العقار المحدث بواسطة التحويرات EGFR و EGFR،

15 بينما لا يسبب آثار جانبية عكسية (راجع نشرة البراءة الكورية المفتوحة رقم 2008-0107294).

في الاختراع الحالي، تشتمل الأملاح المقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال وليس الحصر، على ملح إضافة حمض لحمض غير عضوي أو حمض عضوي، أو ملح معدن. بصورة مفضلة، قد يشتمل ملح إضافة الحمض غير العضوي على أملاح حمض هيدروكلوريك، أو حمض فوسفوريك، أو حمض كبريتيك، أو حمض داي كبريتيك؛ وقد يشتمل ملح إضافة الحمض العضوي على أملاح

20

حمض مالبيك، أو حمض ماليك، أو حمض سيتريك، أو حمض فيوماريك، أو حمض بيسيكليك؛ وقد يشتمل أملاح المعدن على ملح كالسيوم، أو ملح صوديوم، أو ملح مغنيسيوم، أو ملح سترونتيوم، أو ملح بوتاسيوم.

قد يتم الاشتغال على كمية تتراوح من 0.1 مجم إلى 1000 مجم من المكون الفعال للاختراع الحالي في التركيبة لكل وحدة صياغة واحدة. 5

### (2) الإضافة الحمضية

قد تكون الإضافة الحمضية المستخدمة في التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي واحدة على الأقل مختارة من المجموعة المكونة من (1) حمض  $C_{2-20}$  عضوي أو حمض دهني به مجموعة COOH أو مجموعة  $SO_3H$ ؛ و(2) حمض غير عضوي مختار من المجموعة المكونة من حمض فوسفوريك وحمض كبريتيك وحمض بوريك وخليط منها؛ و(3) أي مادة تظهر رقم هيدروجيني 1 إلى 6 عند إذابتها أو تشتيتها في ماء بتركيز من 1 إلى 5% (وزن/حجم) كسواغ مقبول صيدلانياً. 10

بالتحديد، قد تشتمل أمثلة الإضافة الحمضية بما مجموعة COOH، على سبيل المثال وليس الحصر، حمض أسيتيك أو حمض أدبيك أو حمض سيتريك أو حمض أسكوربيك أو حمض إريثوريك أو حمض لاكتيك أو حمض بروبيونيك أو حمض طرطريك أو حمض فيوماريك أو حمض فورميك أو حمض أوكساليك أو حمض كامسيليك أو ماليك أو ماليك أو إديسيليك أو بالميتيك أو حمض ستباريك. 15

قد تشتمل أمثلة المادة المظهرة الرقم الهيدروجيني 1 إلى 5% (وزن/حجم)، على سبيل المثال وليس الحصر، حمض أرجينيك أو  $SiO_2$ .

في التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي، قد يتم استخدام الإضافة الحمضية بكمية تتراوح من 0.1 إلى 100 جزء بالوزن، ومن المفضل 0.25 إلى 50 جزء بالوزن، على أساس 1 جزء بالوزن من مركب الصيغة (I). 20

قد تتم إضافة الإضافة الحمضية أثناء عملية تحبيب رطبة أو جافة من مركب الصيغة (I) وسواغ مقبول صيدلانياً (على سبيل المثال، مادة مفككة ومادة زالقة ومادة مخففة وما شابه ذلك)، أو



حتى بعد عملية التحبيب. أيضاً، قد تتم إضافتها إلى خليط من مركب الصيغة (I) وسواغ مقبول صيدلانياً لكبس مباشر أو ملء كبسولة.

### (3) مكونات أخرى

- 5 قد تشتمل التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي أيضاً سواغ واحد على الأقل مختار من مادة مخففة، ومادة رابطة، ومادة مفككة، ومادة زالقة. قد تشتمل أمثلة المادة المخففة على سيلولوز دقيق التبلر ولاكتوز ومانيتول وفوسفات كالسيوم وما شابه ذلك؛ وقد تشتمل أمثلة المادة الرابطة على بوفيدون وهيدروكسي بروبييل سيلولوز وهيدروكسي بروبييل ميثيل سيلولوز وكحول بولي فينيل وكربوكسي ميثيل سيلولوز صوديوم وما شابه ذلك؛ وقد تشتمل أمثلة المادة المفككة على كروسبوفيدون وكروسكراميلوز صوديوم وجليكولات نشا صوديوم وما شابه ذلك؛ وقد تشتمل أمثلة المادة الزالقة على ستيرات مغنيسيوم وستيرات كالسيوم وفيومارات ستايريل صوديوم وما شابه ذلك.
- 10 بصورة مفضلة، قد يتم استخدام المادة المخففة بكمية تتراوح من 20 إلى 80% بالوزن، وقد يتم استخدام المادة الرابطة بكمية تتراوح من 1 إلى 10% بالوزن، وقد يتم استخدام المادة المفككة بكمية تتراوح من 1 إلى 30% بالوزن، وقد يتم استخدام المادة الزالقة بكمية تتراوح من 0.5 إلى 5% بالوزن، على أساس الوزن الكلي من التركيبة.
- 15 يمكن أن تتم صياغة التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي للإعطاء عن طريق الفم. قد تشتمل أمثلة أمثلة للصيغة للإعطاء عن طريق الفم على مساحيق أو قرص أو كبسولة أو حبيبات أو شراب، ومن المفضل قرص أو كبسولة، ولكن لا يتم تحديدها إليها.
- 20 قد يتم تغليف التركيبة الصيدلانية للاختراع الحالي بمادة تغليف لمنع أن يتم تلامس التركيبة مع يد أو جلد مستخدم. قد تشتمل مادة التغليف المستخدمة في الاختراع الحالي على مادة تغليف إطلاق سريع مثل هيدروكسي بروبييل سيلولوز وهيدروكسي بروبييل ميثيل سيلولوز وكحول بولي فينيل ووبوليمر طعم كحول بولي فينيل - بولي إيثيلين جليكول (Kollicoat IR, BASF) وما شابه ذلك؛ ومادة تغليف معوية معوية مثل بوليمر مشترك (ميثا) أكريلات (Eudragit, EVONIK)،

وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز فثالات ووسيليلوز أسيتات فثالات وما شابه ذلك؛ ومادة تغليف إطلاق متواصل مثل أسيتات سيليلوز وإيثيل سيليلوز وبولي فينيل أسيتات وما شابه ذلك. قد يتم استخدام مادة التغليف بكمية تتراوح من 1 إلى 50% بالوزن، ومن المفضل 1 إلى 30% بالوزن، على أساس القلب غير المغلف.

مثال

5

يتم القصد بالأمثلة التالية لتوضيح الاختراع الحالي إضافياً بدون تحديد مجاله.

### الأمثلة 1 إلى 7: تحضير قرص مشتمل على مواد إضافة حمضية

طبقاً للتركيب المشروحة في جدول 1، تم تحضير قرص به مركب الصيغة (I) بواسطة استخدام مركب

الصيغة (I) (Hanmi Pharm. Co., Ltd., Korea) ومانيتول، وبوفيدون (BASF, Germany)،

10 وكروسوبوفيدون (BASF, Germany)، وستيارات مغنيسيوم وإضافة حمضية واحدة أو أكثر مثل حمض

سيتريك وحمض إريثوريك وحمض فوسفوريك وحمض ألجنيك وحمض ستياريك وثاني أكسيد

سيليكون. تمت إذابة مواد إضافة حمضية (حمض سيتريك وحمض فوسفوريك) مضافة إلى تركيبة حبة

رطبة أو تشتيتها في ماء، محلول الربط. تم نخل مواد إضافة حمضية خلال 30 مش، عندما تتم

إضافتها بعد تحبيب أو إضافتها إلى خليط لكبس مباشر. تم تحضير كل من أقراص الأمثلة 1 إلى 7

15 إلى قرص بصلابة 6 إلى 12 كيلو بوند بواسطة استخدام ماكينة أقراص.

### جدول 1

الأمثلة							مركب الصيغة (I)	الخليط	حبة
7	6	5	4	3	2	1			
8	8	8	8	8	8	8	مركب الصيغة (I)	محلول	رطبة
98	98	98	98	98	98	98	مانيتول		
3	3	3	3	3	3	3	بوفيدون	الربط	
			-	-	10	-	حمض سيتريك		
				10			حمض فوسفوريك		

20	20	20	20	20	20	20	ماء مقطر	
79	79	79	79	79	79	79	مانيتول	الخليط
10	10	10	10	10	10	10	كروسبوفيدون	
-	-	-	-	-	-	10	حمض سيتريك	
-	-	-	10	-	-	-	حمض إريثوريك	
5	5	10	-	-	-	-	حمض ألجينيك	
-	5	-	-	-	-	-	حمض ستياريك	
5	-	-	-	-	-	-	ثاني أكسيد سيليكون	
2	2	2	2	2	2	2	ستيارات مغنيسيوم	الخليط النهائي
210	210	210	210	210	210	210	الوزن الكلي باستبعاد الماء المقطر	

الأمثلة 8 إلى 10: تحضير قرص مشتمل على كميات مختلفة من إضافة حمضية

طبقاً للتركيبة المشروحة في جدول 2، تم تحضير كل من الأقراص للأمثلة 8 إلى 10 على أساس إجراء المثال 1 ماعدا استخدام حمض سيتريك، كإضافة حمضية، بكميات مختلفة.

جدول 2

5

الأمثلة			مركب الصيغة (I)	الخليط	حبة
10	9	8			
8	8	8	مانيتول	محلول	رطوبة
98	98	98	بوفيدون		
3	3	3	ماء مقطر	الربط	
20	20	20			

79	79	79	مانيتول	الخليط
10	10	10	كروسبوفيدون	
20	5	2	حمض سيتريك	
2	2	2	ستيارات مغنيسيوم	الخليط النهائي
220	205	202	الوزن الكلي باستبعاد الماء المقطر	

الأمثلة المقارنة 1 إلى 5: تحضير قرص مشتمل على مضاد أكسدة غير حمضي أو مثبت

### قاعدي

طبقاً للتركيب المشروحة في جدول 3، تم تحضير قرص للأمثلة المقارنة 1 على أساس إجراء المثال رقم 1 بدون استخدام أي إضافة حمضية. إضافياً، طبقاً للتركيب المشروحة في جدول 3، تم تحضير كل من الأقراص للأمثلة المقارنة 2 إلى 5 على أساس إجراء المثال رقم 1 ماعداً أنه، بدلاً من استخدام إضافة حمضية، تم استخدام هيدروكسي تولوين معالج بواسطة بيوتيل (BHT) أو توكوفيرول مضاد أكسدة غير حمضي، أو كربونات (CaCO<sub>3</sub>) أو تم استخدام ميجلومين كمثبت قاعدي.

### جدول 3

الأمثلة المقارنة					مركب الصيغة (1)	الخليط	حبة رطبة ربط
5	4	3	2	1			
8	8	8	8	8	مانتول	محلول ربط	
98	98	98	98	98	بوفيدون		
3	3	3	3	3	توكوفيرول		
-	-	-	10	-	ماء مقطر		
20	20	20	20	20	مانيتول	الخليط	
79	79	79	79	79	كروسبوفيدون		
10	10	10	10	10			

-	-	1	-	-	BHT	
-	10	-	-	-	كربونات كالسيوم	
10	-	-	-	-	مجلومين	
2	2	2	2	2	ستيارات مغنيسيوم	الخليط النهائي
210	210	201	210	200		الوزن الكلي باستبعاد الماء المقطر

الأمثلة 11 و 12، والمثال المقارن رقم 6: تحضير كبسولة

طبقاً للتركيبية المشروحة في جدول 4، تم نخل مركب الصيغة (I) والسواغات خلال 30 مش وعندئذ خلطة. تم تعبئة خليط محتوي على 8 مجم من مركب الصيغة (I) إلى كبسولة بحجم رقم صفر لتحضير كل من الكبسولات للأمثلة 11 و 12. تم تحضير كبسولة المثال المقارن على أساس إجراء المثال رقم 11 بدون إضافة أي إضافة حمضية.

5

جدول 4

مثال رقم 6	مثال رقم 12	مثال رقم 11	
8	8	8	مركب الصيغة (I)
97	97	97	مانيتول
3	3	3	بوفيدون
10	10	10	كروسبوفيدون
-	-	10	حمض سترات
-	10	-	حمض إريثوربيك
2	2	2	ستيارات مغنيسيوم
120	130	130	الوزن الكلي للخليط

### المثال التجريبي رقم 1: تقييم ثبات التخزين لكل من الصيغ للأمثلة والأمثلة المقارنة

من أجل تقييم ثبات تخزين الصيغ المحتوية على مركب الصيغة (I) المخضرة طبقاً للأمثلة 1 إلى 12 والأمثلة المقارنة 1 إلى 6، تم قياس مركب الصيغة (II) (شائبة E)، كمنتج تحليل رئيسي. تمت تعبئة كل من الصيغ مع 1 جرام جل سيليكيا في قارورة HDPE، وتخزينه في غرفة (60 م) وتم قياس كمية الشائبة E أربعة وثمانية أسابيع فيما بعد. يتم بيان النتائج في الجداول 5 إلى 7 والأشكال 1 إلى 4.

5

#### جدول 5

الأمثلة										
10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
0.0 2	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	البداية (صفر أسبوع)
0.0 5	0.19	0.30	0.18	0.15	0.13	0.07	0.04	0.05	0.06	4 أسابيع (60 م)
0.0 7	0.29	0.40	0.29	0.26	0.20	0.10	0.06	0.07	0.08	8 أسابيع (60 م)

#### جدول 6

مثال مقارن					
5	4	3	2	1	
0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	البداية (صفر أسبوع)
1.14	1.09	0.44	0.45	0.45	4 أسابيع (60 م)
2.32	1.98	0.61	0.63	0.88	8 أسابيع (60 م)

#### جدول 7

مثال مقارن 6	مثال 12	مثال 11	
0.02	0.02	0.02	البداية (صفر أسبوع)

0.49	0.07	0.07	4 أسابيع (60 م)
0.96	0.11	0.10	8 أسابيع (60 م)

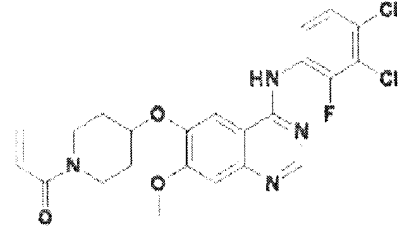
كما هو مبين في الجدول 5 إلى 7 والأشكال 1 إلى 4، تم خفض إنتاج شائبة E حوالي 4 إلى 10 مرات أو أكثر، وبذلك تم تحسين ثبات التخزين للصبغ المحتوية على مركب الصيغة (I) بواسطة إضافة إضافة حمضية واحدة أو أكثر إلى الصبغ. طبقاً لتوجيهات المؤتمر الدولي توافق المطالب الفنية لتسجيل المواد الصيدلانية للاستخدام البشري (ICH)، يتم وصف حدود الشوائب غير المعروفة بصورة مناظرة على هيئة 0.2% و 0.5%. بهذا الخصوص، يمكن أن تحسن إضافة إضافة حمضية واحدة أو أكثر ثبات الأقراص والكبسولات المحتوية على مركب الصيغة (I)، ويمكن أن يتم توقع ثبات تخزين ممتاز.

على أي حال، لم يحسن مضاد أكسدة غير حمضي (BIIT أو توكوفيرول) أو مثبت قاعدي (كربونات كالسيوم (CaCO<sub>3</sub>) أو مجلومين)، مستخدمة بصورة شائعة كمثبت صيدلاني، الثبات أو كان له تأثيرات غير مرغوبة على الثبات.

بينما قد تم شرح الاختراع بالنسبة إلى النماذج المحددة السابقة، فإنه يجب أن يتم إدراك أنه قد يتم عمل تعديلات وتغييرات مختلفة إلى الاختراع بواسطة ذوي المهارة في المجال والتي تقع أيضاً كلها داخل مجال الاختراع كما هو معين بواسطة عناصر الحماية الملحقه.

### عناصر الحماية

1- تركيبة صيدلانية مشتملة على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه؛ وإضافة حمضية:



(I)

2- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث يكون الملح المقبول صيدلانياً عبارة عن ملح حمض غير عضوي، أو ملح حمض عضوي، أو ملح معدن.

3- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (2)، حيث يكون ملح الحمض غير العضوي عبارة عن ملح حمض هيدروكلوريك، أو حمض فوسفوريك، أو حمض كبريتيك، أو حمض داي كبريتيك؛ ويكون ملح إضافة الحمض العضوي عبارة عن ملح حمض ماليك، أو حمض ماليك، أو حمض سيتريك، أو حمض فيوماريك، أو حمض بيسيكليك، أو حمض كامسيليك، أو إديسيكيليك؛ ويكون الملح المعدن عبارة عن ملح كالسيوم، أو ملح صوديوم، أو ملح مغنيسيوم، أو ملح سترونتيوم، أو ملح بوتاسيوم.

4- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث يتم اختيار الإضافة الحمضية من المجموعة المكونة من حمض  $C_{2-20}$  عضوي أو حمض دهني به مجموعة  $COOH$  أو مجموعة  $SO_3H$ ؛ وحمض غير عضوي مختار من حمض فوسفوريك، وحمض كبريتيك وحمض بوريك؛ وخليط منها.

5- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (4)، حيث يتم اختيار الإضافة الحمضية من المجموعة المكونة من حمض أسيتيك وحمض أدبيك وحمض سيتريك وحمض أسكوربيك وحمض إريثوريك وحمض لاكتيك وحمض بروبيونيك وحمض طرطريك وحمض فيوماريك وحمض

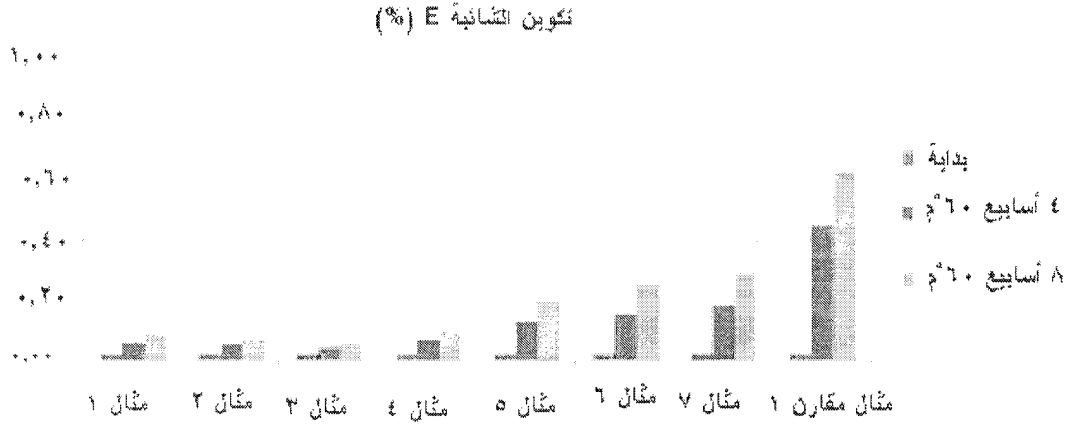


- 4 فورميك وحمض أوكساليك وحمض كامسيليك وحمض ماليك وحمض ماليك وحمض إديسيليك
- 5 وحمض بالميتيك وحمض ستباريك وخليط منها.
- 1 6- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث تكون الإضافة الحمضية عبارة عن
- 2 سواغ مقبول صيدلانياً يظهر رقم هيدروجيني 1 إلى 6 عند إذابته أو تشتيته في ماء بتركيز من
- 3 1 إلى 5% (وزن/حجم).
- 1 7- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (6)، حيث تكون الإضافة الحمضية عبارة عن
- 2 حمض أرجينيك أو  $\text{SiO}_2$ .
- 1 8- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث يتم الاحتواء على مركب الصيغة (I)
- 2 بكمية تتراوح من 0.1 مجم إلى 1000 مجم لكل 2 وحدة من التركيبة.
- 1 9- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث يتم الاحتواء على الإضافة الحمضية
- 2 بكمية تتراوح من 0.1 إلى 100 جزء بالوزن على أساس 1 جزء بالوزن من مركب الصيغة
- 3 (I).
- 1 10- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (9)، حيث يتم الاحتواء على الإضافة الحمضية
- 2 بكمية تتراوح من 0.25 إلى 50 جزء بالوزن على أساس 1 جزء بالوزن من مركب الصيغة
- 3 (I).
- 1 11- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث تتم صياغة التركيبة في صورة كبسولة
- 2 أو قرص.
- 1 12- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (1)، حيث تشتمل علاوة على ذلك على سواغ
- 2 مختار من المجموعة المكونة من مادة مخففة ومادة رابطة ومادة منفكة ومادة زائفة وخليط منها.
- 3
- 1 13- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (12)، حيث يتم الاحتواء على المادة المخففة

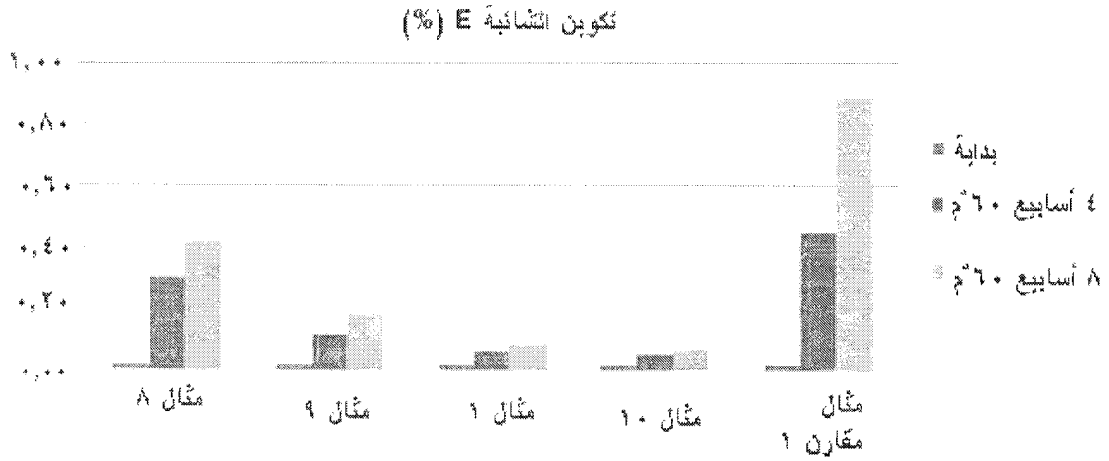
- 2 بكمية تتراوح من 20 إلى 80% بالوزن، أو يتم الاحتواء على المادة الرابطة بكمية من 1 إلى
- 3 10% بالوزن، أو يتم الاحتواء على المادة المفككة بكمية تتراوح من 1 إلى 30% بالوزن،
- 4 أو يتم الاحتواء على المادة الزالفة بكمية تتراوح من 0.5 إلى 5% بالوزن، على أساس الوزن
- 5 الكلي للتركيبة.
- 1 14- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (I)، والتي يتم تغليفها بمادة تغليف تحرير سريع،
- 2 أو بمادة تغليف معوية، أو مادة تغليف تحرير متواصل، أو خليط منها.
- 1 15- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (14)، حيث تكون مادة تغليف الإطلاق
- 2 السريع عبارة عن هيدروكسي بروبيل سيليلوز وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز وكحول بولي
- 3 فنيل ووبوليمر طعم كحول بولي فنيل- بولي إيثيلين جليكول أو خليط منها؛ وتكون مادة
- 4 التغليف المعوية معوية عبارة عن بوليمر مشترك (ميثا) أكريلات، أو هيدروكسي بروبيل ميثيل
- 5 سيليلوز فثالات أو سيليلوز أسيتات فثالات أو خليط منها؛ وتكون مادة تغليف الإطلاق
- 6 المتواصل عبارة عن أسيتات سيليلوز أو إيثيل سيليلوز أو بولي فنيل أسيتات أو خليط منها.
- 7
- 1 16- التركيبة الصيدلانية طبقاً لعصر الحماية (14)، حيث يتم استخدام مادة التغليف
- 2 بكمية تتراوح من 1 إلى 50% بالوزن، على أساس الوزن الكلي للقلب غير المغلف.

2/1

شكل ١



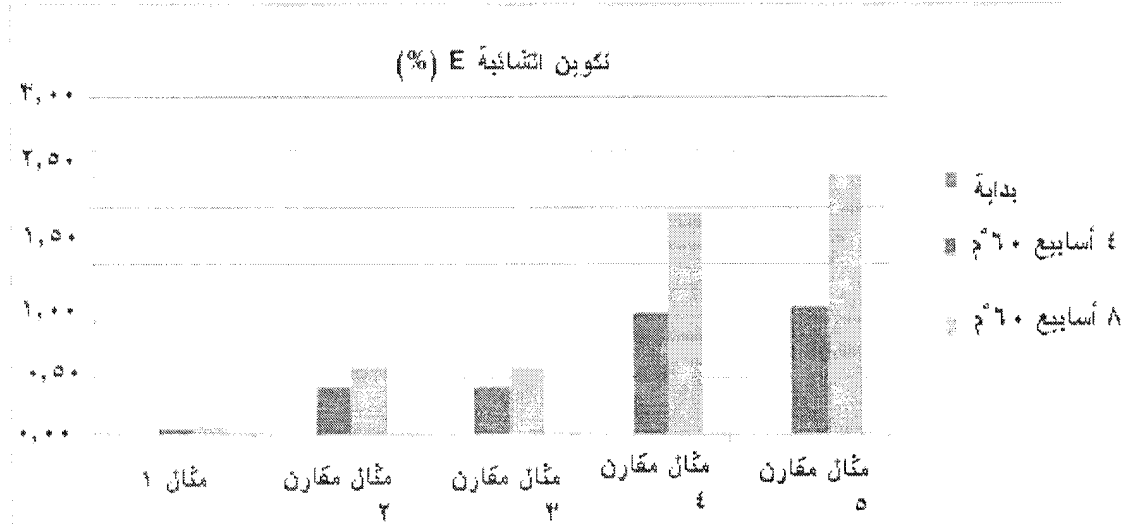
شكل ٢



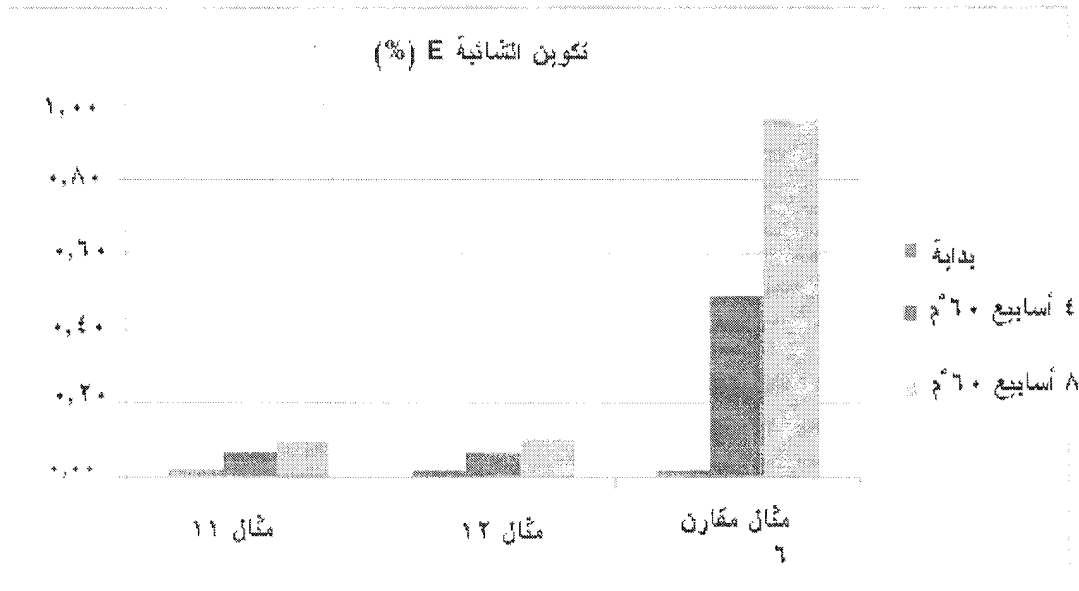
أصل		
اسم الطالب		
1	رقم النوحه	2
عدد اللوحات		
رقم الطيب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		

2/2

شكل ٣



شكل ٤



أصل		
اسم الطالب		
2	رقم اللوحة	2
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		