



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35411 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/08; A61K 9/10; A61K 9/107; A61K 9/00; A61K 31/473; A61P 25/16**
- (43) Date de publication : **01.09.2014**

- 
- (21) N° Dépôt : **36727**
- (22) Date de Dépôt : **03.02.2014**
- (30) Données de Priorité : **11.07.2011 EP 11290320.8**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2012/002916 11.07.2012**
- (71) Demandeur(s) : **BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD., Newbury, Berkshire RG14 1JN (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **DEY, Michael ; RICHARD, Joel ; BARONNET, Marie-Madeleine ; MONDOLY, Nathalie ; BERTOCCHI, Laurent ; HARNETT, Jeremiah**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

- 
- (54) Titre : **NOUVELLE COMPOSITION THÉRAPEUTIQUE CONTENANT DE L'APOMORPHINE COMME PRINCIPE ACTIF**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant de l'apomorphine comme principe pharmaceutique actif, un co-solvant, un antioxydant et de l'eau ayant un pH supérieur à 4. Cette formulation pharmaceutique est appropriée pour une administration par voie parentérale pour le traitement de la maladie de Parkinson.

- أ -

(تركيبة علاجية جديدة تشتمل على أبومورفين كمكون فعال)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تشتمل على أبومورفين كمكون صيدلاني فعال ومذيب مشترك ومادة مضادة للأكسدة وماء لها رقم هيدروجيني أكبر من 4. تكون الصيغة الصيدلانية مناسبة للإعطاء عن طريق الفم لمعالجة مرض باركنسون.

5

10

15

(تركيبة علاجية جديدة تشتمل على أبومورفين كمكون فعال)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية في شكل محلول يحتوي على أبومورفين كمكون صيدلاني فعال، وعلى وجه الخصوص صيغة صيدلانية للإعطاء عن طريق الحقن. 5

الخلفية التقنية:

يكون أبومورفين مكون فعال صيدلاني يتم استخدامه لتقليل "حالات خارج النوبات" لدى المرضى الذي يعانون من مرض باركنسون المتقدم. ويتم تسويق هذه المحاليل لأبومورفين حالياً : محلول للتسريب تحت الجلد يتم تسويقه تمت العلامة التجارية لـ *APO-go@PFS*، محلول للحقن تحت الجلد المتقطع (الإعطاء في شكل بلعة) المسوق تحت العلامة التجارية أمبولات *Apo-go®* 10 ومحلول أبومورفين للحقن تحت الجلد المتقطع (الإعطاء في شكل بلعة) المسوق تحت العلامة التجارية *Apokyn®*. وتقدم هذه المحاليل الثلاثة المسوقة حالياً رقم هيدروجيني يتراوح من 3.0- 4.0.

على أية حال، تحت هذه الصيغ تفاعلات موقع الحقن. ومن ثم يتمثل الحذر الطبي لتسريبها في تغيير موقع الحقن كل 12 ساعة ويتمثل إعطاء البلعة في تدوير موقع الحقن. 15

أيضاً، قد يؤدي الحقن تحت الجلد للمكون الصيدلاني الفعال (API) المصاغ في ظروف حمضية إلى الترسب في الموضع والتحلل الكيميائي وفقاً للظروف الفسيولوجية والرقم الهيدروجيني. وقد تحت قيمة الرقم الهيدروجيني المنخفضة للصيغة بالإضافة إلى الترسب المحتمل وتحلل الدواء تحت الظروف الفسيولوجية تفاعلات موقع تحت الجلد المحلية في صورة إحمرار، تخريش، حالات تجميد

موضعي، وتكون عقد صغيرة والتي تكون مؤهلة ومسببة للمشكلات. وتكون هذه هي الحالة بصورة نمطية في أبومورفين عند إعطائه بالتسريب تحت الجلد (SC).

لزيادة التحمل الموضعي للعلاج، اكتشف مقدم الطلب صيغة جديدة ذات رقم هيدروجيني قريب من الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي الذي يتجنب الترسيب في الموضع، وزيادة الاستقرار الكيميائي للصيغة وتركيز الدواء المتزايد الذي يسمح بخفض الحجم القابل للحقن.

5

### الكشف عن الاختراع:

يتمثل هدف الاختراع الحالي في تركيبة صيدلانية في شكل محلول يشتمل على

(i) أبومورفين كمكون فعال،

(ii) مذيب مشترك قابل للمزج بالماء،

(iii) مادة مضادة للأكسدة، تحديداً مادة مضادة للأكسدة والتي تكون قابلة للذوبان في

10

الخليط الذي يتكون من أبومورفين ومذيب مشترك و

(iv) ماء،

حيث يكون الرقم الهيدروجيني للتركيبة أكبر من 4.

ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك يتم ذكر التعريفات التالية لتوضيح وتحديد معنى ونطاق

المصطلحات المتنوعة المستخدمة لوصف الاختراع هنا.

15

يشير مصطلح "مذيب مشترك" كما تم استخدامه هنا في الطلب الحالي إلى (أ) مذيب أو خليط

من المذيبات التي تسمح بتضمين المكون الفعال في التركيبة لإنتاج الجرعة المطلوبة في حجم

مناسب وتتطابق إمكانية الحقن المعايير، أو (ب) مادة صلبة قابلة للذوبان في الماء والتي تسمح

بإدخال المكون الفعال في التركيبة لإنتاج الجرعة المطلوبة في حجم مناسب وتطابق إمكانية الحقن المعايير.

يعني مصطلح "مادة مضادة للأكسدة" مركب مقبول صيدلانياً يشتمل على خواص مضادة للأكسدة لمنع التحلل التأكسدي للمادة الفعالة ومنع التحلل التأكسدي للسواغات

5 يشير مصطلح "مادة خافضة للتوتر السطحي" هنا إلى مركب أو سواغ بخواص فعالة للسطح، مستخدمة بصورة رئيسية في الصيغ الحالية لتحسين قابلية الذوبان المائي للمكون الفعال، المساعدة في حماية المادة الفعالة ضد التحلل والحد في أنبوب الاختيار من ترسيب المكون الفعال إذا لم يكن المذيب المشترك بمفرده كافياً.

10 يشير مصطلح "الرقم الهيدروجيني" كما تم استخدامه هنا إلى مركب أو سواغ مستخدم بصورة رئيسية لضبط الرقم الهيدروجيني للصيغة.

تشتمل التركيبة وفقاً للاختراع الحالي على أبومورفين في صورة مكون صيدلاني فعال (API) (أو مادة فعالة). وقد يكون أبومورفين API في شكل ملح أو قاعدة حر.

15 وفقاً للاختراع الحالي يفضل أن يكون أبومورفين في شكل ملح. ويفضل أن تكون أملاح أبومورفين التي يمكن استخدامها للاختراع أملاح مقبولة صيدلانياً للأحماض العضوية، مثل تلك لأحماض أسيتيك، ميثان سلفونيك، أريل سلفونيك، لاكتيك، سيتريك، طرطريك، سكسينيك، جلوتاميك، أسكوربيك، أو أملاح مقبولة صيدلانياً للأحماض غير العضوية، مثل تلك لأحماض هيدروكلوريك، هيدروبروميك، فسفوريك، سلجزيك، وأحماض النتريك.

وفقاً لنموذج مفضل آخر من الاختراع يكون أبومورفين في شكل قاعدة حرة.

وفقاً لنموذج مفضل آخر من الاختراع يكون أبومورفين في شكل ملح، ويفضل أن يكون أبومورفين في شكل أبومورفين هيدروكلوريد.

في تركيبة صيدلانية وفقاً للاختراع الحالي، يفضل أن تكون كمية أبومورفين كـمكون فعال بين 10 إلى 70 مجم/مل. وفي نموذج آخر، تكون كمية أبومورفين بين 10 إلى 65 مجم/مل. وفي نموذج مفضل آخر، يتم اختيار كمية أبومورفين كـمكون فعال من 10، 20، 30، 40، 50 و 60 مجم/مل.

تتضمن التركيبة وفقاً للاختراع الحالي على مذيب مشترك والذي يسمح بإنتاج معايير الحقن المتطلبة للتركيبة الصيدلانية. ويكون المذيب المشترك مذيب أو خليط من المذيبات أو مادة صلبة قابلة للذوبان في الماء. ويكون المذيب المشترك قابل للمزج بالماء (أي قابل للمزج على الأقل عند تركيز 5% في الماء عند 25°م) أو قابل للذوبان في الماء، على التوالي. وقد يتم اختياره على سبيل المثال من الكحول أو بوليول مثل مركبات ديول، تريول، منيتول، أو بولي إثير، أو خليط من ذلك. وعندما يكون المذيب المشترك الكحول، قد يتم اختياره على سبيل المثال من إيثانول، أيزوبروبانول. وعندما يكون المذيب المشترك بوليول، قد يكون على سبيل المثال ديول مثل بروبيلين جليكول، أو تريول مثل جليسيرول، أو قد يتضمن أكثر من 3 مجموعات هيدروكسيل مثل منيتول، مالتيتول، أو مشتقات سيكلو دكسترين مثل هيدروكسي بروبيل-β-سيكلو دكسترين (HPβCD) أو سلفوبويتيل-β-سيكلو دكسترين (SBβCD). وعندما يكون المذيب المشترك بولي إثير، قد يتم اختياره على سبيل المثال من بولي أوكسي إيثيلين جليكول أو مشتقات بولي أوكسي إيثيلين جليكول مثل بولي أوكسي إيثيلين جليكول 400، Cremophor®، Solutol® HS15.

في نموذج مفضل، يتم اختيار المذيب المشترك من الكحول أو بوليول أو بولي إثير أو خليط من ذلك، ويفضل بشكل أكثر من بوليول أو بولي إثير أو خليط من ذلك. وفي نموذج مفضل آخر، يتم اختيار المذيب المشترك من مركبات ديول، تريول، مشتقات سيكلو دكسترين، بولي إيثيلين جليكول ومشتقات بولي إيثيلين جليكول أو خليط من ذلك. وفي نموذج مفضل بشكل أكثر، يتم اختيار المذيب المشترك من برويلين جليكول، جليسيرول، هيدروكسي برويل- $\beta$ -سيكلو دكسترين (HP $\beta$ CD) أو سلفوبويتيل- $\beta$ -سيكلو دكسترين (SB $\beta$ CD) / مشتقات بولي إيثيلين جليكول أو خليط من ذلك.

5

في نموذج مفضل، تكون كمية المذيب المشترك بين 0.1 إلى 80 % (وزن: وزن) للتركيبية ويفضل بشكل أكثر بين 0.2 إلى 70 % (وزن: وزن).

تتضمن التركيبية وفقاً للاختراع الحالي أيضاً على مادة مضادة للأكسدة. ويفضل أن تكون المادة المضادة للأكسدة المذكورة في خليط يتكون من أبومورفين ومذيبات مشتركة. وقد يتم اختيارها على سبيل المثال من الأحماض وأملاحها، والفيتامينات والمشتقات، الأحماض الأمينية، مركبات السلفيت أو عوامل الكسح الجذرية الفينولية الحرة. وعندما تكون المادة المضادة للأكسدة حمض أو ملح من ذلك، قد يتم اختيارها على سبيل المثال من حمض أسكوربيك أو أملاحه مثل

10

صوديوم أسكورات، حمض أيزوأسكوربيك أو أملاحه مثل صوديوم أيزو أسكورات، حمض ستريك أو أملاحه مثل صوديوم سترات، حمض لاكتيك، حمض مالتيك. وعندما تكون المادة للأكسدة فيتامين أو مشتق فيتامين، قد يتم اختيارها على سبيل المثال من توكوفول (فيتامين E)، ريبوفلافين (فيتامين B2)، توكوفيرول-PEG-سكسينات (مشتق فيتامين)،، ترولوكس (مشتق فيتامين). وعندما تكون المادة المضادة للأكسدة حمض أميني، قد يتم اختيارها على سبيل المثال

15

سيسثين، تربتوفان، هستيدين، سيلينوسيسثين، N-أسيتيل سيسثين، تاورين، جلوتاثيون، وجلوتاثيون-جلوتاثيوم. وعندما تكون المادة المضادة للأكسدة سلفيت، قد يتم اختيارها على

20

سبيل المثال من صوديوم سلفيت، صوديوم ميتا سلفيت. وعندما تكون المادة المضادة للأكسدة مادة كاسحة جذرية فينولية حرة، قد يتم اختيارها على سبيل المثال من هيدروكسي تولوين معالج بيوتيل، بيوتيل هيدروكسيل أنيزول، حمض سيناميك.

5 في نموذج مفضل، يتم اختيار المادة المضادة للأكسدة من الأحماض وأملاحها، والفيتامينات ومشتقات الفيتامينات، الأحماض الأمينية، مركبات سلفيت، أو المواد الكاسحة الجذرية الفينولية الحرة ويفضل من الأحماض وأملاحها ومركبات السلفيت.

في نموذج مفضل بشكل أكثر، يتم اختيار المادة المضادة للأكسدة من حمض أسكوربيك وصوديوم ميتا باي سلفيت، ويفضل حمض أسكوربيك.

10 في نموذج مفضل آخر، تكون المادة المضادة للأكسدة حمض أسكوربيك وتكون النسبة (وزن: وزن) لأبومورفين/ المادة للأكسدة بين 1: 0.01 و 1: 3.0 ويفضل بين 1: 0.03 و 1: 2.0 ويفضل بشكل أكثر بين 1: 0.05 و 1: 0.50.

15 في نموذج مفضل آخر، تكون المادة المضادة للأكسدة صوديوم ميتا سلفيت وتكون نسبة (وزن: وزن) أبومورفين/ المادة المضادة للأكسدة بين 1: 0.01 و 1: 0.50 ويفضل بين 1: 0.03 و 1: 0.30، ويفضل بشكل أكثر بين 1: 0.09 و 1: 0.11. وفي نموذج مفضل أكثر تكون المادة المضادة للأكسدة صوديوم ميتا باي سلفيت وتكون النسبة (وزن: وزن) لأبومورفين / المادة للأكسدة 1: 0.10.

قد تحتوي التركيبة وفقاً للاختراع الحالي على مواد إضافة أخرى عادة ما تستخدم في هذه التركيبات الصيدلانية مثل مادة خافضة للتوتر السطحي، معدل الرقم الهيدروجيني.



قد تحتوي التركيبة وفقاً للاختراع الحالي على مادة خافضة للتوتر السطحي أو خليط من ذلك. وقد يتم اختيارها على سبيل المثال من عائلة الاسترات الدهنية لبولي أوكسي إيثيلين صوريبتان أو مشتقات بولي إيثيلين جليكول أو بولوكسامرات. وعندما تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي من عائلة الاسترات الدهنية لبولي أوكسي إيثيلين صوريبتان، قد يتم اختيارها على سبيل المثال من بولي أوكسي إيثيلين (80) صوريبتان مونوأولييات، بولي أوكسي إيثيلين (20) صوريبتان مونولاورات، بولي أوكسي إيثيلين (40) صوريبتان مونو بالميتات، بولي أوكسي إيثيلين (60) صوريبتان مونو ستيرات. وعندما تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي مشتق بولي إيثيلين جليكول، قد يتم اختيارها على سبيل المثال من الاسترات الدهنية لبولي إيثيلين جليكول مثل بولي إيثيلين جليكول 12 660 - هيدروكسي ستيرات (Solutol® HS 15) أو مشتقات زيت الخروع لبولي إيثيلين جليكول مثل Cremophor® ELP.

5

10

في نموذج مفضل، توجد المادة الخافضة للتوتر السطحي اختيارياً في التركيبة. وفي نموذج مفضل آخر، توجد المادة الخافضة للتوتر السطحي في التركيبة. وفي نموذج مفضل آخر، تشمل المادة الخافضة للتوتر السطحي الموجودة في التركيبة على اتران بين المواد الآلفة للماء - المواد الآلفة للدهون (HLB) بين 8 و 20 ويفضل بشكل أكثر بين 12 إلى 17.

في نموذج مفضل، توجد المادة الخافضة للتوتر السطحي في التركيبة وفقاً للاختراع الحالي ويتم اختيار المادة الخافضة للتوتر السطحي من عائلة الاسترات الدهنية لبولي أوكسي إيثيلين صوريبتان أو مشتقات بولي أوكسي جليكول أو بولوكسامرات. وفي نموذج مفضل بشكل أكثر، يتم اختيار المادة الخافضة للتوتر السطحي من بولي أوكسي إيثيلين (80) صوريبتان مونوأولييات، بولي أوكسي إيثيلين (20) صوريبتان مونولاورات، مشتقات زيت الخروع لبولي إيثيلين جليكول، ومشتق بولي إيثيلين جليكول ويفضل بشكل أكثر Cremophor® ELP أو بولي إيثيلين جليكول 12 665 -

15

20

هيدروكسي ستيرات (Solutol® HS 15).

في نموذج مفضل، يوجد المذيب المشترك في التركيبة وفقاً للاختراع الحالي وتكون نسبة أبومورفين:  
المذيب المشترك (وزن: وزن) في التركيبة بين 1:0.1 إلى 1:40 ويفضل بين 1:0.2 و 1:1:  
30.

يكون الرقم الهيدروجيني للتركيبة أكبر من 4. وفي نموذج مفضل، يكون الرقم الهيدروجيني للتركيبة  
بين 4 و 7 ويفضل بين 5 و 7. وفي نموذج مفضل بشكل أكثر، يكون الرقم الهيدروجيني  
للتركيبة بين 5.5 و 6.5. وفي نموذج مفضل بشكل أكثر، يتم اختيار الرقم الهيدروجيني للتركيبة  
من 5.8، 5.9، 6.0، 6.1، أو 6.2.

في نموذج مفضل، يوجد معدل الرقم الهيدروجيني اختيارياً في التركيبة. وفي نموذج آخر، يوجد  
معدل الرقم الهيدروجيني في التركيبة. وقد يتم اختيار معدل الرقم الهيدروجيني على سبيل المثال من  
هيدروكسيد الصوديوم، بيكربونات الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد المغنيسيوم  
وعند الضرورة أحماض مثل حمض هيدروكلوريك. 10

في نموذج مفضل، يوجد معدل الرقم الهيدروجيني في التركيبة ويتم اختياره من هيدروكسيد  
الصوديوم، بيكربونات الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم أو هيدروكسيد المغنيسيوم.

تكون التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي مناسبة لأن يتم إعطاؤها بمسار الحقن. وفي نموذج  
مفضل، يتم إعطاء تركيبة الاختراع الحالي بمسار تحت الجلد، ويفضل بواسطة التسريب تحت  
الجلد. 15

توضح التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي لزوجة منخفضة ويتم إعطاؤها بسهولة بواسطة  
مسار الحقن من خلال إبرة بمقياس 27 (G) ويفضل بشكل أكثر من خلال إبرة بمقياس 29.

قد يستفاد من التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي في العلاج لتقليل "حالات خارج النوبات" لدى المرضى الذي يعانون من مرض باركنسون المتقدم.

في نموذج مفضل، تستخدم تركيبة الاختراع الحالي كدواء يهدف إلى تقليل "حالات خارج النوبات" لدى المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون المتقدم.

5 يتعلق الاختراع الحالي أيضاً باستخدام التركيبة وفقاً للاختراع في صورة محلول الحقن وتحديدًا كمحلول الحقن في علاج مرض باركنسون.

أيضاً يتعلق الاختراع بعملية لتحضير تركيبة صيدلانية كما تم وصفه أعلاه، ويتم تحديد العملية المذكورة بواسطة الخطوات التالية مع الترتيب أدناه:

- يتم وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي الاختيارية ثم المذيب المشترك في نفس الحاوية؛

10 - يتم وزن المادة المضادة للأكسدة (بمفردها) وإذابتها في ماء منزوع الغاز؛

- تتم إضافة المحلول المضاد للأكسدة إلى المذيب المشترك بمفرده أو إلى خليط من المذيب المشترك مع المادة الخافضة للتوتر السطحي تحت الرج؛

- تتم إضافة كمية الماء منزوع الغاز ثم يتم ضبط المحلول عند حوالي رقم هيدروجيني يبلغ  $7.5 \pm 0.5$  ويفضل بشكل أكثر قريب من رقم هيدروجيني 7؛

15 - يتم وزن أبومورفين وإدخاله إلى المحلول السابق ورجه حتى يحدث الذوبان الكلي؛

- يتم التحكم في الرقم الهيدروجيني وضبطه عند الضرورة وفقاً لقيم الرقم الهيدروجيني المطلوبة في نطاق رقم هيدروجيني 4-7، ويفضل 5-7، باستخدام معدل الرقم الهيدروجيني؛

- أخيراً، تتم إضافة الكمية الباقية للماء منزوع الغاز للوصول إلى الحجم المطلوب.

يفضل أن تتم وقاية المحلول من الضوء. ويتم إنتاج الماء منزوع الغاز مسبقاً بواسطة تدوير وإنتاج غاز النيتروجين الجاف في فقاعات في المحلول لمدة 30 دقيقة على الأقل، ويتم رصد مستوى الأكسجين في المحلول باستخدام أوكسي مقياس التأكسج.

ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك، تشتمل كافة المصطلحات الفنية والعلمية المستخدمة هنا على نفس المعنى كما تم فهمه بصورة عامة بواسطة المتخصص في المجال المرتبط بالاختراع.

5 يتم تقديم الأمثلة التالية لتوضيح الإجراءات السابقة وينبغي ألا تعتبر أنه تقيد من نطاق الاختراع.

### الجزء التجريبي.

المثال 1: تحضير محلول أبومورفين هيدروكلوريد عند 40 مجم/ مل، برويلين جليكول (PG) (45%)، حمض أسكوربيك (AA) (0.4%)، المادة الخافضة للتوتر السطحي بولي سوربات (0.3%)، رقم هيدروجيني 6

10 يتم تصنيع 100 مل من محلول أبومورفين هيدروكلوريد في 40 مجم/ مل وفقاً للعملية التالية:

- يتم وزن 0.3 من PS80 في قارورة. وتتم إضافة 45.0 جم من PG في القارورة التي تحتوي على PS80؛

- في كأس، يتم وزن 0.4 جم من AA أو 0.4 من صوديوم أسكورات. وتتم إضافة 5

15 جم من الماء منزوع الغاز للحقن (WFI) إلى AA أو صوديوم أسكورات وتتم إذابة AA أو صوديوم أسكورات في الماء منزوع الغاز تحت التقليب المغناطيسي؛

- تتم إضافة محلول حمض أسكوربيك في القارورة التي تحتوي على PG و PS80؛

يتم شطف الكأس الذي يحتوي على محلول AA بـ 5 جم من WFI منزوع الغاز. وتتم إضافة هذا الـ WFI للشطف إلى القارورة التي تحتوي على PG، PS80 و AA. وتتم مجانسة المحلول تحت التقليب المغناطيسي.

5 - تتم إضافة 30 جم من WFI منزوع الغاز في القارورة التي تحتوي على PG، PS80 و AA وتتم مجانسة المحلول تحت التقليب المغناطيسي. ويتم بعد ذلك ضبط الرقم الهيدروجيني عند  $7.5 \pm 0.5$  باستخدام محلول NaOH 1 مولار (ليكون أقرب ما يمكن من الرقم الهيدروجيني 7.0)؛

10 - يتم وزن 4 جم من أبومورفين هيدروكلوريد في قارورة زجاجية. ويتم إدخال أبومورفين هيدروكلوريد في القارورة التي تحتوي على الناقل المضبوط عند رقم هيدروجيني 7.0. ويتم شطف القارورة الزجاجية التي تحتوي على أبومورفين هيدروكلوريد بـ 3 جم من WFI منزوع الغاز. وتتم إضافة WFI للشطف إلى محلول أبومورفين. وتتم إذابة أبومورفين هيدروكلوريد تحت التقليب المغناطيسي حتى الذوبان الكامل لأبومورفين هيدروكلوريد.

- يتم بعد ذلك الرقم الهيدروجيني لمحلول أبومورفين عند رقم هيدروجيني  $6.0 \pm 0.2$  باستخدام محلول NaOH 0.1 مولار؛

15 - يتم الاحتفاظ بمحلول أبومورفين هيدروكلوريد تحت التقليب المغناطيسي أثناء إدخال محلول NaOH 0.1 مولار.

- تتم إضافة WFI منزوع الغاز إلى محلول أبومورفين هيدروكلوريد للوصول إلى الوزن النهائي لـ 104.8 جم من محلول أبومورفين هيدروكلوريد.

- يتم تجانس محلول أبومورفين هيدروكلوريد تحت التقليب المغناطيسي ويتم فحص الرقم الهيدروجيني النهائي.

**المثال 2:** دراسة استقرار محاليل أبومورفين عند 30 مجم/مل و 40 مجم/مل

تم تحليل محتوى أبومورفين والشوائب باستخدام طرق HPLC. وتكون خصائص طريقة HPLC المستخدمة لتحديد محتوى أبومورفين كما يلي:

5

معدات HPLC : Alliance 2695 Waters

العمود: YMC ODS-A 5 ميكرومتر، 46 x 150 مم، A200

الطور المتحرك: محلول منظم 750 مل: 0.03 مولار  $K_2HPO_4$  رقم

هيدروجيني 3 250 مل من ميثانول 0.75 جم من حمض L- طرطريك

المذيب للتخفيف: 0.1 % من صوديوم ميتا باي سلفيت (SM) 0.1 10

مولار HCl الرش بالهليوم لمدة 30 دقيقة على الأقل

معدل التدفق: 1 مل/دقيقة

الكشف: UV عند 210 نانو متر

زمن التشغيل: 20 دقيقة

درجة الحرارة: العمود: المحيطة - Carousel: 5 م 15

محلول معياري: 0.05 مجم/مل

حجم الحقن: 25 ميكرو لتر

زمن الاحتجاز : ~ 8.5 دقيقة

تكون خصائص طريقة HPLC المستخدمة لتحديد شوائب أبومورفين كما يلي:

معدات HPLC : Alliance 2695 Waters

العمود: YMC ODS-A 5 ميكرومتر، 46 x 150 مم، A200

5 الطور المتنقل : محلول منظم 875 مل: 0.01 مولار  $K_2HPO_4$  رقم

هيدروجيني 3 125 مل من ميثانول 0.75 جم من حمض L- طرطريك

المذيب للتخفيف: 0.1 SM % 0.1 مولار HCl الرش بالهليوم لمدة 30

دقيقة على الأقل

معدل التدفق : 1 مل/ دقيقة

10 الكشف : UV عند 273 نانو متر

زمن التشغيل: 110 دقيقة

درجة الحرارة : العمود: المحيطة - Carousel : 5 م

محلول معياري : 0.0025 مجم/ مل

حجم الحقن: 20 ميكرو لتر

15 زمن الاحتجاز : أورثوكوينون: ~ 10 دقيقة، الشوائب A2: ~

27 دقيقة، الشوائب A1: ~ 28 دقيقة، أبومورفين: ~ 35 دقيقة

يكون محتوى الشوائب الذي تم تحديده بواسطة حساب المساحة تحت المنحنى المعايير المستخدمة لتقييم استقرار النماذج الأولية.

تم تقييم درجة الألوان باستخدام اختيار ألوان Eur.Pharmacopoeia.

تجب الإشارة إلى أن درجات الألوان (من 1 إلى 7) تكون متناسبة عكسياً مع شدة الألوان، أي يعني 7 محلول مائي بلا ألوان، بينما يعني 1 محلول ملون بدرجة عالية. وتكون المواد والنسب المستخدمة لهذا الاختبار محاليل مرجعية ملونة تم تحضيرها وفقاً لـ Eur.Pharmacopoeia.

يتم ذكر كل صيغة أدناه (1 إلى 6) وبيانات استقرارها الداعمة في الجدول التالي 1.

الصيغة 1: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.2 % PS80، 0.3 % SM، رقم هيدروجيني 6.0

الصيغة 2: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.2 % PS80، 0.3 % AA، رقم هيدروجيني 6.0 10

الصيغة 3: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.3 % AA، رقم هيدروجيني 6.0

الصيغة 4: 40 مجم/ مل أبومورفين، 45 % PG، 0.4 % AA، رقم هيدروجيني 6.0

الصيغة 5: 40 مجم/ مل أبومورفين، 45 % PG، 0.3 % PS80، 0.4 % AA، رقم هيدروجيني 6.0 15

الصيغة 6: 30 مجم/ مل أبومورفين، 20 % HPBCD، 0.2 % PS80، 0.3 % SM، رقم هيدروجيني 6.0



(PG: برويلين جليكول، PS 80، بولي سوريات 80، HPBCD، هيدروبروبيل  $\beta$  سيكلو

دكسترين، SM: صوديوم ميتا باي سلفيت، AA: حمض أسكوربيك).

تكون عناوين العمود للجداول ما يلي:

. رقم هيدروجيني.

5 . درجة التلون الملحوظة لـ "لون"

. محتوى أبومورفين المشار إليه بـ "محتوى Est (مجم/مل)، حيث تم إنتاج البيانات دون استخدام

المعيار المرجعي لأبومورفين.

إجمالي الشوائب المشار إليها بـ "إجمالي الشوائب (%)"

الجدول 1

إجمالي الشوائب (%)			محتوى Est (مجم/مل)			اللون			الرقم الهيدروجيني			الاختبار الفيصل
3	3	T0	3	3	T0	3 شهور (40 م)	3 شهور (25 م)	T0	3	3	T0	
0.1<	0.1<	< 0.1	28.9	29.0	29.9	JV2<	B1<	B4<	5.5	5.7	6.0	1
0.1<	0.1<	< 0.1	30.1	30.3	29.2	< B3	< J3	< J4	6.0	6.0	6.1	2
0.1<	0.1<	< 0.1	30.1	30.2	30.4	< B3	< J3	< J4	6.0	6.0	6.1	3
0.1<	0.1<	<	39.9	40.1	40.	< B3	< J3	< J4	6.1	6.1	6.	4

		0.1			7						0	
0.1 <	0.1 <	<	39.9	39.7	40.	< B3	< B3	< J4	6.1	6.1	6.	5
		0.1			5						0	
0.8	0.2	<	30.3	31.0	30.	< RY1	R3/RY 3	GY6	5.7	5.8	6.	6
		0.1			8						0	

### المثال 3 : الاختبار في الجسم الحي

تم تقييم السمة الحركية الدوائية (PK) للنماذج الأولية المختارة في الجرذان. وتم استخدام خمسة جرذان مقنية لكل نموذج أولي. وتلقت الحيوانات حقن تحت الجلد للصبغة بجرعة 1 مجم/كجم في موقع الحقن الأول، وحقن تحت الجلد للناقل المطابق في موقع حقن ثاني وحقن تحت الجلد لمحلول ملحي في موقع حقن ثالث. وتتراوح الأحجام المحقونة بين 0.03 إلى 0.2 مل/كجم بناءً على تركيز الصبغة (0.5 إلى 30 مجم/مل). وتم تجميع عينات الدم لفترة 3 ساعات. وتم تحديد تراكيز البلازما بواسطة HPLC-MS/MS وتم حساب متغيرات PK.

لتقييم التحمل الموضوعي للصبغ المختبرة، تم تجميع أنسجة من 3 مواقع للحقن من كل جرذ وفحصها بواسطة متخصصين في علم التشريح. وترجع الدرجات من صفر إلى 4 (صفر: لا تأثير، 1: تأثير محدود، 2: تأثير طفيف، 3: تأثير معتدل، 4: تأثير شديد) لكل قطاع وتم استنتاج التحمل.

تم إعطاء الصبغ كما يلي للجرذان (الحقن بالبلعة):

المرجع : Apo-go® PES 5 مجم/مل، رقم هيدروجيني 3.3

الاختبار 1: 29.12 مجم/مل أبومورفين، 20 % SBβCD، 0.3 % SM، رقم هيدروجيني

الاختبار 2: 10 مجم/ مل أبومورفين، 0.2 % PS 80، 0.1 % SM، رقم هيدروجيني 4.2

الاختبار 3: 29.36 مجم/ مل أبومورفين، 0.2 % PS 80، 30 % PG، 0.3 % SM رقم

هيدروجيني 6.0

الاختبار 4: 29.36 مجم/ مل أبومورفين، 20 % HPβCD، 0.2 % PS 80، 0.3 % SM

رقم هيدروجيني 5.9

5

الاختبار 5: 29.6 مجم/ مل أبومورفين، 0.2 % PS 80، 30 % PG، 0.3 % SM رقم

هيدروجيني 4.1

(PG: برويلين جليكول، PS 80: بولي سوربات 80، SBβCD، سلفوبيوتيل إثير β سيكلو

دكسترين، HPβCD، هيدروكسي برويل β سيكلو دكسترين، SM: صوديوم ميتا باي سلفيت)

تمت مقارنة هذه الأنماط الأولية المختارة مع المحلول المرجعي (APO-go®) فيما يتعلق بسمة PK

10

والتحمل الموضوعي.

### وصف مختصر للأشكال:

شكل رقم (1) : (تفاصيل طور الامتصاص للصيغ المختبرة (1 مجم/ كجم، SC في الجرذان)

عبارة عن سمة بلازما أبومورفين عبر الدقائق الـ 14 الأولى لإنتاج متغيرات PK لطور الامتصاص.

شكل رقم (2) (سمات PK للصيغ المختبرة (1 مجم/ كجم، SC في الجرذان) عبارة عن سمة

15

البلازما الكلية لأبومورفين عبر فترة 3 ساعات.

### الوصف التفصيلي للاختراع:

يتم تقديم متغيرات PK لهذه الصيغ المختبرة في الجرذان (1 مجم/ كجم - SC) في الجدول 2.

## الجدول 2

الاختبار 5	الاختبار 4	الاختبار 3	الاختبار 2	الاختبار 1	APO-go®	المتغير
29.4	29.4	29.4	10.0	29.1	5.0	التركيز (مجم/مل)
4.1	5.9	6.0	4.2	5.9	3.3	الرقم الهيدروجيني
182	357	191	211	150	242	Cmax (نانوجرام/ مل)
9	5	4	4	11	5	Tmax (دقيقة)
113	136	85	99	98	104	AUC (نانوجرام. ساعة/ مل)
108	130	82	95	94	المرجع	الإتاحة الحيوية (%)

Cmax: القيمة القصوى لتركيز أبومورفين في مصل الجرذان.

Tmax. الزمن بعد الإعطاء لتركيز أبومورفين للوصول إلى القيمة Cmax.

AUC. المساحة تحت منحنى سمة PK مقابل الزمن.

كان إجمالي تعرض أبومورفين للصيغ المختبرة أعلاه متشابهاً تماماً فيما يتعلق بالمرجع ولا يمكن رصد فروق PK رئيسية للصيغ المختبرة الخمسة، والتي تكون أكثر تركيزاً إلى حد كبير من صيغة APO-go® المرجعية. وبالتالي يوضح منها سمة مقبولة من وجهة نظر PK.

المثال 4: التحمل الموضعي

5 يتم تقديم نتائج التحمل الموضعي للصيغ المختبرة في الجرذان (1 مجم / كجم - SC) في الجدول 3.

الجدول 3.

الاختبار	الاختبار	الاختبار	الاختبار	الاختبار	APO-go®	المتغير
5	4	3	2	1		
29.4	29.4	29.4	10.0	29.1	5.0	التركيز (مجم / مل)
4.1	5.9	6.0	4.2	5.9	3.3	الرقم الهيدروجيني
3.2	3.0	2.3	3.7	2.4	2.7	درجة
0.8	0.2	0.3	0.5	0.6	0.3	التحمل
						دواء
						إرضائي

ملحوظة: كان تسجيل التحمل للمحلول الملحي 0.1.

10 يتم رصد نفس مستوى التحمل عن مرجع Apo-go® لصيغ الاختبار الخمسة، والتي تشتمل على تركيز من 2 إلى 6 مرات على نحو أعلى من المرجع (من 10 إلى 30 مجم / مل لصيغة الاختبار مقابل 5 مجم / مل للمرجع).

أيضاً، باستخدام الصيغة وفقاً للاختراع الحالي، سيكون المرضى قادرين على تلقي علاج أفضل على أساس حجم الحقن الأقل بستة أضعاف، صيغة عند رقم هيدروجيني مقبول فسيولوجياً بشكل أكثر وصيغة تتجه إلى أن تكون أكثر تحملاً من مرجع APO-go®.

المثال 5: التسريب تحت الجلد لمدة 14 يوم في الاختبار للجسم الحي

5 تم تقييم سمة PK في الأنماط الأولية المختارة في الجرذان. وتم زرع مضخات دقيقة تحت الجلد في 6 جرذان لكل نمط أولي. وتم زرع المضخات الدقيقة تحت الجلد في منطقة أسفل الظهر للتسريب المتصل في المنطقة الكتفية. وتلقت الحيوانات تسريب تحت الجلد للصيغة بجرعة 6 مجم/كجم/يوم (0.3 مجم/كجم/ساعة) لصيغ أبومورفين المناسبة للحيوانات عبر فترة 20 ساعة/يوم لمدة 14 يوم. وتم تجميع عينات الدم في النقطة الزمنية التالية:

10 - اليوم 1 في الساعة صفر، الساعة 6 بعد بدء التسريب و 20 ساعة بعد بدء التسريب (SOI)،

- اليوم 7 الساعة 20 بعد بدء التسريب (SOI)،

- اليوم 15 في الساعة صفر، الساعة 20 بعد بدء التسريب (SOI).

تم تحديد تركيزات البلازما بواسطة طريقة HPLC-ESI-MS/MS وتم حساب متغيرات PK.

15 لتقييم التحمل الموضعي للصيغ المختبرة، تم تجميع أنسجة من موقع الحقن من كل جرذ وفحصها بواسطة متخصصين في علم التشريح. وترجع الدرجات من صفر إلى 4 (صفر: لا تأثير، 1: تأثير محدود، 2: تأثير طفيف، 3: تأثير معتدل، 4: تأثير شديد) لكل قطاع وتم استنتاج التحمل.

تم إعطاء الصيغ كما يلي للجرذان (الحقن بالتسريب):

الاختبار 1 (المرجع) : Apo-go® PES 5 مجم/ مل، رقم هيدروجيني 3.3

الاختبار 2: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.2 PS 80، 0.3 % SM، رقم هيدروجيني

6.0

الاختبار 3: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.2 % PS 80، 0.3 % AA رقم

5.8 هيدروجيني 5

الاختبار 4: 30 مجم/ مل أبومورفين، 35 % PG، 0.3 % AA رقم هيدروجيني 5.9

الاختبار 5: 40 مجم/ مل أبومورفين، 45 % PG، 0.4 % AA رقم هيدروجيني 5.9.

الاختبار 6: 40 مجم/ مل أبومورفين، 45 % PG، 0.3 % PS 80، 0.4 % AA رقم

5.9 هيدروجيني

10 (PG: برويلين جليكول، PS 80: بولي سوريات 80، SM: صوديوم ميتا باي سلفيت، AA:

حمض أسكوربيك)

تمت مقارنة هذه الأنماط الأولية المختارة مع المحلول المرجعي (Apo-go®، الاختبار 1) فيما يتعلق

بسمة PK والتحمل الموضوعي.

يتم تقديم متغيرات PK لهذه الصيغ المختبرة في الجرذان (6 مجم/ كجم/ يوم- التسريب المتصل

15 (SC) بعد اليوم 1، 7 و 14 في الجدول 4.

الجدول 4

المتغير	الاختبار 1 (المرجع)	الاختبار 2	الاختبار 3	الاختبار 4	الاختبار 5	الاختبار 6

37.2	39.5	30.4	29.6	28.9	4.58	التركيز (مجم / مل)
5.9	5.9	5.9	5.8	6.0	3.3	الرقم الهيدروجيني
10.02	13.51	12.19	13.43	17.16	121.95	$C_{maxes}$ (نانوجرام/ مل) في اليوم 1
9.25	7.17	11.53	9.79	13.01	10.35	$C_{maxss}$ (نانوجرام/ مل) في اليوم 7
9.54	2.76	7.30	8.73	9.68	15.21	$C_{maxss}$ (نانوجرام/ مل) في اليوم 14

يكون  $C_{maxss}$  التركيز الأقصى لأبومورفين في البلازما في الظروف المستقرة. وتم حساب القيم في اليوم 1 كمتوسط كافة قيم التركيز الناتجة عند 6 و 20 ساعة بعد بدء التسريب (SOI) (نقطتين زمنتين للعينة). وفي يوم التسريب السابع، يكون  $C_{maxss}$  متوسط كافة قيم التركيز في اليوم 7 (نقطة زمنية أحادية للعينة). وفي يوم التسريب الرابع عشر، يكون متوسط كافة قيم التركيز في الساعة 20 بعد SOI أي في نهاية التسريب (EOI) (نقطة زمنية أحادية للعينة).

5

كانت بيانات تعريض أبومورفين للصيغ المختبرة السابقة متشابهة مع المرجع.

يتم تقديم متغيرات PK لهذا الصيغ المختبرة في الجرذان (6 مجم / كجم / يوم - التسريب المتصل

(SC) في اليوم 14 في الجدول 5.



الاختبار 6	الاختبار 5	الاختبار 4	الاختبار 3	الاختبار 2	الاختبار 1 (المرجع)	المتغير
37.2	39.5	30.4	29.6	28.9	4.58	التركيز (مجم/مل)
5.9	5.9	5.9	5.8	6.0	3.3	الرقم الهيدروجيني
9.54	2.76	7.30	8.73	9.68	15.2	$C_{maxss}$ (نانوجرام/ مل) في اليوم 14
173	75	183	178	210	277	AUC (نانوجرام. ساعة/ مل)

يتطابق  $C_{maxss}$  مع متوسط التركيز الناتج بعد الساعة 20 بعد SOI.

لا يمكن رصد فروق PK رئيسية لصيغة الاختبار الخمسة. وبالتالي توضح كافة صيغ الاختبار سمة مقبولة من منظور PK.

المثال 6: التحمل الموضعي في تجربة التسريب تحت الجلد لمدة 14 يوم

5 يتم تقديم التحمل الموضعي للصبغ المختبرة في التسريب تحت الجلد عبر الساعة 20/اليوم في الجرذان عند 6 مجم/كجم/يوم في الجدول 6. وتم تحديد تسجيل التحميل في اليوم الرابع عشر من التسريب، أي عند EOI.

الجدول 6

الاختبار 6	الاختبار 5	الاختبار 4	الاختبار 3	الاختبار 2	الاختبار 1	المتغير
------------	------------	------------	------------	------------	------------	---------

					(المرجع)	
37.2	39.5	30.4	29.6	28.9	4.58	التركيز (مجم / مل)
5.9	5.9	5.9	5.8	6.0	3.3	الرقم الهيدروجيني
2.6	2.4	2.7	2.3	2.8	3.0	درجة التحمل

تم إنتاج نفس مستوى التحمل عن المرجع Apo-Go® (الجدول 1) مع صيغ الاختبار التي توضح تركيز أعلى 6 إلى 8 مرات.

أيضاً، باستخدام الصيغة وفقاً للاختراع الحالي، سيكون المرضى قادرين على تلقي علاج أفضل على أساس حجم حقن أقل من 6 إلى 8 مرات، صيغة عند رقم هيدروجيني مقبول فسيولوجياً أكثر والتي تتجه إلى أن تكون أكثر تحملاً من مرجع Apo-go®.

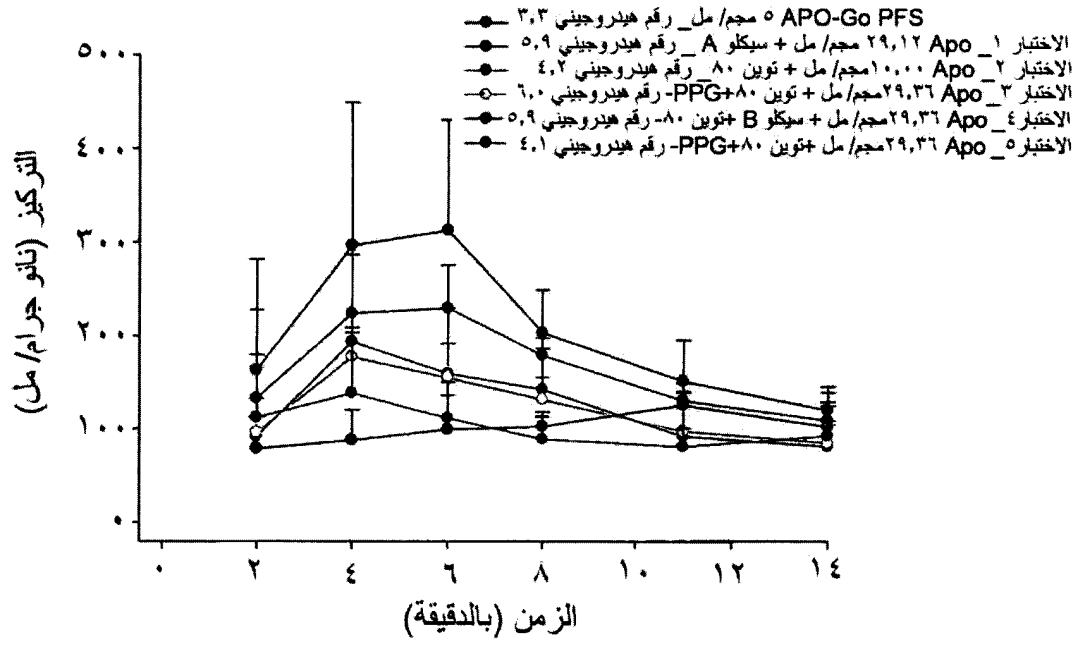
### عناصر الحماية

- |   |  |
|---|--|
| 1 | 1- تركيبة صيدلانية في شكل محلول تشتمل على  |
| 2 | (i) أبومورفين كمكون فعال،  |
| 3 | (ii) مذيب مشترك قابل للمزج بالماء،   |
| 4 | (iii) مادة مضادة للأكسدة،  |
| 5 | (iv) ماء،  |
| 6 | حيث يكون الرقم الهيدروجيني للتركيب أكبر من 4.  |
| 1 | 2- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث تكون كمية المكون الفعال بين 10 تقريباً إلى 70  |
| 2 | بجم/ مل، ويفضل بين 10 - 65 بجم/ مل.  |
| 1 | 3- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون كمية المذيب المشترك بمفرده  |
| 2 | أو في خليط من ذلك بين 0.1 إلى 80 % ويفضل بشكل أكثر أن يتم اختيارها بين 0.2           |
| 3 | إلى 70 %.  |
| 1 | 4- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يتم اختيار المذيب المشترك من      |
| 2 | الكحول أو بوليول أو بولي إثير أو خليط من ذلك، ويفضل من مركبات بوليول وبولي إثير أو   |
| 3 | خليط من ذلك.   |
| 1 | 5- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يتم اختيار المذيب المشترك من      |
| 2 | مركبات دايول، ترايول، مشتقات سيكلو دكسترين، مركبات بولي إيثيلين جليكول ومشتقات       |
| 3 | بولي إيثيلين جليكول أو خليط من ذلك.  |
| 1 | 6- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يتم اختيار المادة المضادة للأكسدة |
| 2 | من الأحماض وأملاحها، الفيتامينات ومشتقات الفيتامينات، الأحماض الأمينية، مركبات       |
| 3 | سلفيت أو المواد الكاسحة الجذرية الفينولية الحرة، ويفضل من الأحماض وأملاحها ومركبات   |

- 4 السلفيت.
- 1 7- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يتم اختيار المادة المضادة للأكسدة
- 2 من حمض أسكوربيك و صوديوم ميتا باي سلفيت.
- 1 8- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث توجد المادة الخافضة للتوتر السطحي
- 2 اختيارياً في التركيبة.
- 1 9- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 8 حيث توجد المادة الخافضة للتوتر السطحي في التركيبة.
- 1 10- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 9 حيث تشمل المادة الخافضة للتوتر السطحي على HLB
- 2 بين 8 و 20 ويفضل بين 12 إلى 17.
- 1 11- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 9 أو 10 حيث يتم اختيار المادة الخافضة للتوتر السطحي
- 2 من استر (استرات) دهنية لبولي أوكسي إيثيلين صوريبتان أو مشتقات بولي إيثيلين جليكول أو
- 3 بولوكسامرات.
- 1 12- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون نسبة أبومورفين: المذيب
- 2 المشترك (وزن: وزن) بين 0.1 : 1 إلى 40 : 1 ويفضل بين 0.2 : 1 و 30 : 1.
- 1 13- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يكون الرقم الهيدروجيني للتركيبة بين
- 2 4 و 7، ويفضل بين 5 و 7.
- 1 14- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة حيث يوجد معدل الرقم الهيدروجيني في
- 2 التركيبة.
- 1 15- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية 14 حيث يتم اختيار معدل الرقم الهيدروجيني من
- 2 هيدروكسيد الصوديوم، بيكربونات الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم أو هيدروكسيد
- 3 المغنيسيوم.
- 1 16- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة والتي تكون مناسبة لأن يتم إعطاءها

- 2 بالمسار بالحقن، ويفضل بمسار تحت الجلد، ويفضل بشكل أكثر أن يتم إعطاءها بالتسريب
- 3 تحت الجلد.
- 1 17- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1 إلى 16 للاستخدام في صورة دواء
- 2 يهدف إلى تقليل "حالات خارج النوبة" للمرضى الذي يعانون من مرض باركنسون المتقدم.
- 1 18- استخدام التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1 إلى 16 في صورة محلول
- 2 الحقن، وتحديداً كمحلول الحقن في علاج مرض باركنسون.
- 1 19- عملية لتصنيع تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1 إلى 16، ويتم تحديد
- 2 العملية المذكورة بواسطة الخطوات التالية مع الترتيب أدناه:
- 3 (i) يتم وزن المادة الخافضة للتوتر السطحي الاختيارية ثم المذيب المشترك في نفس الحاوية؛
- 4 (ii) يتم وزن المادة المضادة للأكسدة (بمفردها) وإذابتها في ماء منزوع الغاز؛
- 5 (iii) تتم إضافة المحلول المضاد للأكسدة إلى المذيب المشترك بمفرده أو إلى خليط من المذيب
- 6 المشترك مع المادة الخافضة للتوتر السطحي مع الرج؛
- 7 (iv) تتم إضافة كمية الماء منزوع الغاز ثم يتم ضبط المحلول عند حوالي رقم هيدروجيني يبلغ
- 8  $0.5 \pm 7.5$  ويفضل بشكل أكثر قريب من رقم هيدروجيني 7؛
- 9 (v) يتم وزن أبومورفين وإدخاله إلى المحلول السابق ورجه حتى يحدث الذوبان الكلي؛
- 10 (vi) يتم التحكم في الرقم الهيدروجيني وضبطه عند الضرورة وفقاً لقيم الرقم الهيدروجيني كما تم
- 11 تحديدها في عنصر الحماية 13، باستخدام معدل الرقم الهيدروجيني؛
- 12 (vii) أخيراً، تتم إضافة الكمية الباقية للماء منزوع الغاز للوصول إلى الحجم المطلوب.

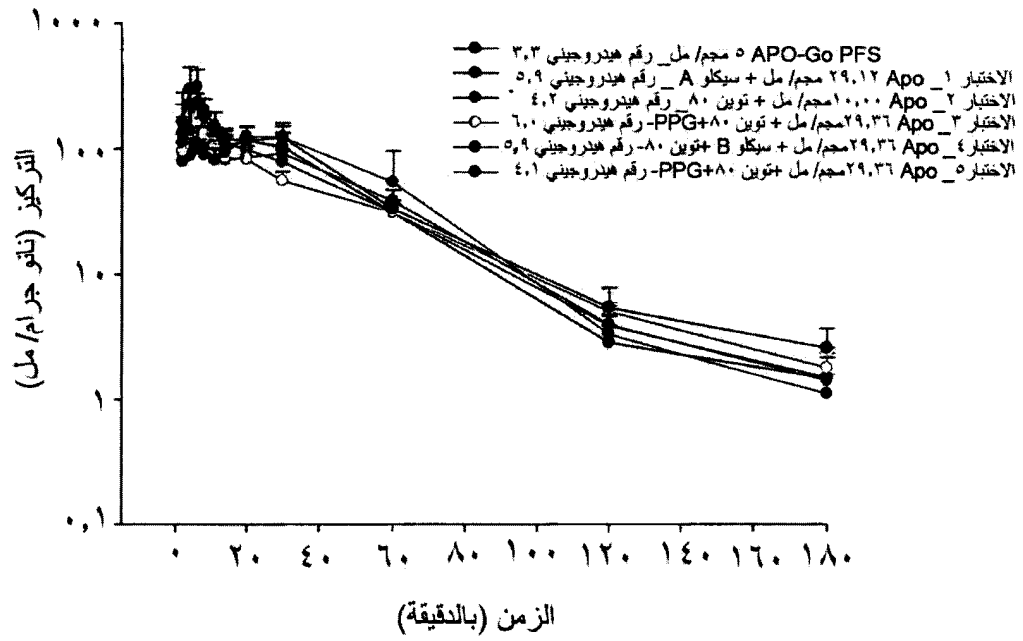
٢/١



شكل ١

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

٢/٢



شكل ٢

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