

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40657 B2**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/185; A61K 47/18;  
A61K 31/16; A61K 31/519;  
A61K 47/02; A61K 9/08;  
A61K 47/02**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **40657**
- (22) Date de Dépôt : **06.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **17.11.2014 KR 10-2014-0160225**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2015/011905 06.11.2015**
- (71) Demandeur(s) : **DONG-A ST CO., LTD, 64, Chenho-daero (Yongdu-dong) Dongdaemun-gu Seoul 130-823 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **SOHN, Mi-Won ; JANG, Sun-Woo ; WON, Dong-Han ; KIM, Yong-Min ; HWANG, Hyung-Don ; MIN, Dong-Hun**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE COMPRENANT DU PEMETREXED OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition d'une solution injectable prête à l'emploi comprenant du pemetrexed ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, comprenant : du pemetrexed ; du sulfite de sodium anhydre ; et de la N-acétyl-L-cystéine. Relativement à une utilisation en tant que préparation injectable, la composition d'une solution injectable prête à l'emploi comprenant le pemetrexed de la présente invention est appropriée pour une administration efficace de pemetrexed étant donné q

تركيبة صيدلانية مستقرة تشتمل على بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة من محلول قابل للحقن جاهز للاستخدام، يشتمل على بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، حيث تشتمل على بيميتريكسيد، كبريتيت صوديوم، و-N- أسيتيل -L- سيستين. بالنسبة للاستخدام على هيئة مستحضر قابل للحقن، تكون تركيبة محلول قابل للحقن جاهز للاستخدام تشتمل على بيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي مناسبة للإعطاء الفعال لبيميتريكسيد بما أن عملية صهر المكونات الرئيسية قبل الإعطاء لا تكون ضرورية، ويمكن استخدام التركيبة عن طريق تخفيفه فوراً في بيرفوسات. بالإضافة لذلك، لا تتغير خواص التركيبة حتى في التخزين طويل الأمد، ويتم تحسين الاستقرار الصيدلاني بشكل كبير عن طريق تثبيت مواد ذات صلة أقل من المعيار، بالتالي يمكن تخزين التركيبة في حالة مستحضر سائل. 10

تركيبة صيدلانية مستقرة تشتمل على بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه

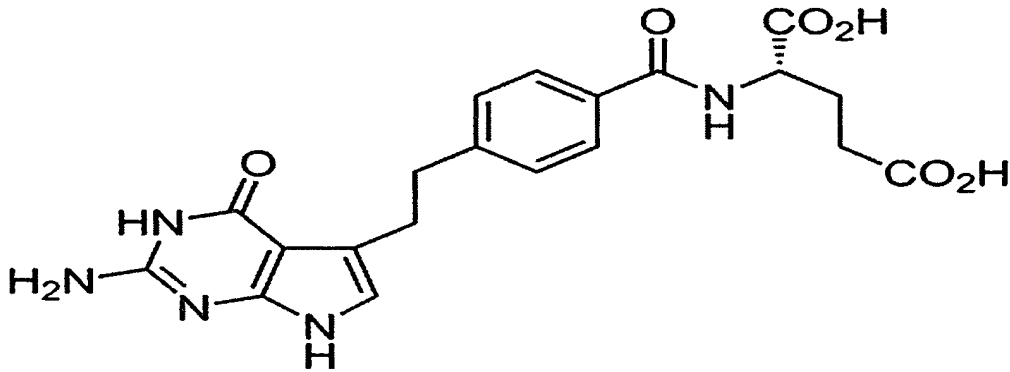
المجال التقني للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة من محلول للحقن جاهز للاستخدام يشتمل على بيميتريكسيد على هيئة مكون فعال. 5

الخلفية التقنية للاختراع

يكون البيميتريكسيد عبارة عن مركب 5-بيرولو [2، d-3] بيريميدين به استبدال، له صيغة تجريبية  $C_{20}H_{21}NC_5O_6$  حيث يكون معبّر عنه في الصيغة الكيميائية 1 أدناه، ويستخدم لمعالجة سرطان الرئة بالخلية غير الصغيرة على هيئة عقار مضاد لحمض الفوليك متعدد الأهداف بتأثير مضاد لحمض الفوليك ممتاز. 10

<الصيغة 1>



تكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 5,344,932 عن طرق تحضير لمشتقات ملح مضاد لحمض الفوليك يتضمن بيميتريكسيد، ويكشف منشور طلب براءة الاختراع الأوروبي رقم 0434426 عن مجموعة من مشتقات 4- هيدروكسي بيرولو [2، d-3] بيريميدين -L- جلوتاميك. 15

في نفس الوقت، يمكن استخدام بيميتريكسيد في دواء على هيئة أملاح مقبولة صيدلانياً منه و، من بينها، يتم بيع ملح بيميتريكسيد داي صوديوم باسم Eli Lilly and Company على هيئة حقنة Alimta® في صورة جرعة من حقنة مجففة بالتجميد. يتم إعطاء حقنة Alimta® لمريض بعد إعادة الإذابة والتخفيف باستخدام 0.9% محلول سالين إلى تركيز ملائم. 20

يتم تصنيف الحقن إلى حقن معاد تكوينها، حيث يمكن استخدامها بعد إذابة وتخفيف العقار المسحوق، والحقن الجاهزة للاستخدام، التي تكون مفيدة فوراً بدون الحاجة لإعادة التكوين. تكون الحقن المجففة بالتجميد عبارة عن حقن معاد تكوينها يمكن استخدامها بعد عمليات إعادة الذوبان

والتخفيف. ويعتبر ذلك مشكلة للتعرض الميكروبي أثناء تلك العملية ويمكن أن يكون خطير جداً على المرضى الذين يعتبرون تلك الحقنة عبارة عن حقنة بالوريد. بالتحديد في حالة حقنة Alimta®، توجد مشكلة أيضاً تتعلق بالتعرض للتلوث أثناء عمليات إعادة الإذابة والتخفيف بواسطة الصيادلة، الممرضات والأطباء، المسؤولين عن توزيع العقار المضاد للسرطان السام للخلية. لذلك يكون من الضروري تطوير محلول للحقن جاهز للاستخدام يتم تحسينه لتحضيره بشكل ملائم ويمكن أن يمنع التلوث الميكروبي ويمكن استخدامه بسهولة.

5

بما أن حقنة Alimta® المعاد تكوينها يكون لها مشكلة الاستقرار مع زيادة المواد الذات الصلة في المحلول المخفف على مدار فترة زمنية عند إعادة إذابة وتخفيف المواد المجففة بالتجميد بالحقنة، ويكون مفيد لفترة زمنية ثابتة فقط.

أيضاً، يكون للحقن المجففة بالتجميد، التي تكون عبارة عن حقن معاد تكوينها، عيوب الحاجة لعملية معقدة لتحضير ناتج تجفيف بالتجميد، تتطلب مرافق خاصة وتتطلب فترة تحضير طويلة. مع ذلك، يمكن أن تبسط الحقن الجاهزة للاستخدام عملية تحضير محلول حقنة سائلة جاهزة للاستخدام ويمكن تحضيره باستخدام مرافق مألوفة خلال فترة زمنية قصيرة.

10

يكشف المنشور الدولي لبراءة الاختراع الدولية رقم WO 01/56575 حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد تشتمل على مضاد للأكسدة وسواغ مقبول صيدلانياً. يكشف المنشور الدولي لبراءة الاختراع الدولية رقم WO13/179310 عن حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد تشتمل على مادة مثبتة. طلب براءة الاختراع الصيني رقم 1.907.284، طلب براءة الاختراع الصيني رقم 101.081.301، طلب براءة الاختراع الأوروبي رقم 2.666.463، وطلب براءة الاختراع الأوروبي رقم 2.612.655 تكشف عن تثبيت حقن سائلة تحتوي على بيميتريكسيد. مع ذلك، لم تثبت محاليل حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد الموضحة في منشورات طلب براءة الاختراع أعلاه أنها تحقق معيار حقن Alimta®، حيث يكون لها المادة ذات الصلة المستقلة داخل 0.2% ومادة ذات صلة إجمالية ضمن 1.5%. لذلك، لم تثبت المحاليل أعلاه أنها آمنة كمحاليل حقن جاهزة للاستخدام.

15

20

حتى يتم تطوير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد على هيئة حقنة جاهزة للاستخدام تكون قابلة للإعطاء لمريض فعلي، توجد حاجة لتقنية يمكن أن تحفظ بشكل مستقر المكون الرئيسي للمحلول أثناء فترة التخزين. بالتحديد، باستخدام مضاد للأكسدة واحد يمكن استخدامه في الحقنة، يكون من الصعب التأمين الكافي لاستقرار البيميتريكسيد في الحالة السائلة.

25

بالتالي، بالرغم من قيام مخترعي الاختراع الحالي بتنفيذ دراسة لتطوير التركيبة السائلة للحقنة المحتوية على البيميتريكسيد، إلا أنهم اكتشفوا أن التركيبة السائلة المحتوية على

البيميتريكسيد كمحلول للحقن جاهز للاستخدام تظهر تغيير طفيف جداً بالخواص، وبدون تغيير في الرقم الهيدروجيني وحفظ استقرار مادة ذات صلة مستقلة، المواد ذات الصلة الإجمالية، ومحتوى بيميتريكسيد أثناء فترة التخزين بسبب استقرار التخزين طويل الأمد المحسن بشكل كبير. بالتالي يتم تحقيق الاختراع الحالي.

5

### الكشف عن الاختراع

#### المشكلة التقنية

يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير تركيبة مستقرة من محلول للحقن جاهز للاستخدام يشتمل على بيميتريكسيد أو أملاح منه.

#### الحل التقني

10

حتى يتم تحقيق الهدف المذكورة أعلاه، يقدم الاختراع الحالي محلول للحقن جاهز للاستخدام يشتمل على بيميتريكسيد، كمكون فعال، كبريتيت صوديوم، وN-أسيتيل-L-سيستين. في هذه الوثيقة فيما يلي، سوف يتم وصف الاختراع الحالي بالتفصيل.

حتى يتم تحقيق الهدف المذكورة أعلاه، يجب أن تحقق تركيبة المحلول للحقن جاهزة للاستخدام المتطلبات التالية:

15

أولاً، يجب إذابة المكون الرئيسي بسهولة بحيث يمكن استخدامه بسهولة، و  
ثانياً، يمكن ضمان استقرار التركيبة، حيث بها يتم إذابة البيميتريكسيد.

تكون مواد التثبيت المستخدمة بشكل تقليدي لأدوية الحقن الجاهزة للاستخدام عبارة عن مركبات كبريتيد، إديتا EDTA، بروبييل جالات، توكوفيرول، تي بي جي اس TPGS، أحماض أمينية، أحماض عضوية من أحماض أسكوربيك، حمض سيتريك، كبريتيت، سيستين، بي اتش تي BHT، وبي اتش ايه BHA.

20

في الاختراع الحالي، عند إضافة أحد مواد التثبيت المختارة مما سبق إلى تركيبة سائلة تشتمل على بيميتريكسيد، يتم ملاحظة تغيير واضح في اللون أو زيادة مادة ذات صلة أثناء التخزين.

في الاختراع الحالي، يشتمل محلول الحقن الجاهز للاستخدام على بيميتريكسيد كمكون فعال وكبريتيت صوديوم وN-أسيتيل-L-سيستين على هيئة مواد التثبيت.

25

في الاختراع الحالي، يؤدي كبريتيت صوديوم وN-أسيتيل-L-سيستين إلى تحسين استقرار المكون الفعال، بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، عن طريق إذابة الأكسجين داخل التركيبة السائلة من خلال نشاط مضاد للأكسدة. بالتحديد، على النقيض من استخدام مضاد

- أكسدة واحد، لم يتم ملاحظة تغيير باللون وتكون زيادة معدل المادة ذات الصلة صغيرة جداً.
- تتضمن التركيبة السائلة وفقاً للاختراع الحالي على بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه بتركيز 1 إلى 100 مجم/ مل، وبشكل مفضل 10 إلى 80 مجم/ مل. تظهر حقنة جاهزة للاستخدام، تتضمن على تركيبة سائلة بتركيز بيميتريكسيد منخفض يبلغ 1 مجم/ مل أو أقل زيادة كبيرة من مادة ذات صلة أثناء التخزين. لا يمكن تحضير حقنة جاهزة للاستخدام، تتضمن على تركيبة سائلة بتركيز بيميتريكسيد عالي يبلغ 100 مجم/ مل أو أعلى، بدون تقنية إذابة خاصة بسبب حد قابلية الذوبان للبيميتريكسيد. وبالتالي يتم استثناءها من الاختراع الحالي.
- يمكن أن تتضمن التركيبة السائلة وفقاً للاختراع الحالي، لذلك، على بيميتريكسيد وكبريتيت صوديوم بنسبة تركيز مولارية 1: 0.002~0.1 وفي نفس الوقت تتضمن على بيميتريكسيد و-N-أسيتيل-L-سيستين بنسبة تركيز مولارية 1: 0.05~0.3. كما تم عرضه في الأمثلة أدناه. يظهر محلول للحقن جاهز للاستخدام، حيث تكون نسبة تركيز مولارية بيميتريكسيد، كبريتيت صوديوم و-N-أسيتيل-L-سيستين هي 1: 0.002~0.1: 0.05~0.3، عدم حوث تغيير بالخواص ويمكن أن يمنع التكوين الإجمالي والمواد ذات الصلة المستقلة إلى قيم أقل من المعيار. يمكن، أيضاً، أن تحفظ استقرار التخزين بتغيير قليل فقط بالمحتوى عند التخزين تحت ظروف 25 درجة مئوية، 60% رطوبة نسبية و40 درجة مئوية، 70% رطوبة نسبية.
- 15 وفقاً لذلك، يقدم الاختراع الحالي حقنة جاهزة للاستخدام تتضمن على بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، كمكون فعال، كبريتيت صوديوم و-N-أسيتيل-L-سيستين، بحيث يكون للحقنة استقرار تخزين ممتاز جداً ويمكن استخدامها بسهولة.
- أيضاً، يمكن أن تكون الأملاح المقبولة صيدلانياً أعلاه من بيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن أملاح إضافة حمض مشكلة بواسطة الأحماض الحرة free acids المقبولة صيدلانياً. يمكن أن تكون الأحماض الحرة أعلاه عبارة عن أحماض غير عضوية وعضوية. يمكن أن تكون الأحماض غير العضوية، بدون حصر، عبارة عن حمض هيدروكلوريك، حمض بروميك، حمض كبريتيك، حمض كبريتيك، وحمض فوسفوريك. يمكن أن تكون الأحماض العضوية، بدون حصر، عبارة عن حمض سيتريك، حمض أسيتيك، حمض مالبيك، حمض فيوماريك، جلوكوسان، حمض ميثان سلفوني، حمض جلوكونيك، حمض سكسينيك، حمض ترتريك، حمض 4-تولوين سلفونيك، حمض جالاكتورونيك، حمض إمبونيك، حمض جلوتاميك، وحمض أسبارتيك. أيضاً، يمكن أن تتضمن الأملاح المشتقة من القواعد الملائمة، بدون حصر، معادن قلوية، مثل صوديوم وبوتاسيوم، أو أملاح أرضية قلوية، مثل ماغنسيوم.
- 20 وفقاً للاختراع الحالي، تمت الإشارة إلى المركبات الراسيمية، الأيزومرات الضوئية،
- 25

متعددات الأشكال، الهيدرات، أو الذوابات بشكل مجمع بالبيميتريكسيد أعلاه أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منه. يمكن أن يتضمن البيميتريكسيد أعلاه أو الأملاح المقبولة صيدلانياً منه وفقاً للاختراع الحالي كمية متكافئة القياس أو غير متكافئة القياس من الماء المرتبطة به بواسطة قوى بين الجزيئات غير التساهمية.

5 وفقاً للاختراع الحالي، يمكن تحضير التركيبة أعلاه للحقنة التي تحتوي على محلول بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام مع ماء للحقن أو 0.9% محلول كلوريد صوديوم. يمكن أن تتضمن التركيبة أعلاه للحقنة التي تحتوي على محلول بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام أيضاً مواد حاملة مقبولة صيدلانياً، مواد تعديل الرقم الهيدروجيني، ومواد الإضافة المستخدمة بشكل مألوف.

10 تكون الحقنة التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي مستقرة لأنه لا يوجد أي تغيير بالخواص ومادة ذات صلة قليلة جداً عندما تكون مخزنة في الرقم الهيدروجيني يتراوح من 6.0 إلى 8.5.

أيضاً، وفقاً للاختراع الحالي، يمكن استخدام غاز مثل نيتروجين أو أرجون لاستبدال الأكسجين في الدورق عند تحضير الحقنة التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام. يمكن تجهيز الحقنة التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي باستخدام حاويات يمكن أن يعرفها المصنعين المألوفين لأدوية الحقن، التي يمكن أن تكون، على سبيل المثال، عبارة عن دوارق زجاجية، حقنات سابقة التعبئة، أمبولات، زجاجات، وزجاجة مرنة.

15 يمكن تحضير تركيبة الاختراع الحالي بسهولة من خلال العملية التالية:

(1) إضافة وبالكامل إذابة مادة تعديل الرقم الهيدروجيني بعد إذابة السواغات في ماء للحقن.

(2) تمت إذابة بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه في المحلول أعلاه.

(3) ملاً دورق زجاجي بعد تعقيم المحلول بالترشيح.

20

#### التأثيرات المميزة

يقدم الاختراع الحالي تركيبة الحقنة التي تحتوي على محلول بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام. تحفظ التركيبة بشكل ثابت المكون الفعّال، بيميتريكسيد أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه، مع تغيير قليل جداً بالمحتوى أثناء التخزين ويقدم مستحضرات حقن لا يكون بها تغيير بالخواص وتغير مادة ذات صلة قليلة.

25

أيضاً، يمكن استخدام الحقنة المحتوية على مستحضر البيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي بسهولة بالتالي يتم زيادة ملائمة الإطاء ويمكن منع خطر التلوث الميكروبي الذي يمكن أن يوجد بالمنتجات الطبية، التي تكون الحقنة.

### الوصف التفصيلي للاختراع

هنا فيما يلي، سوف يتم وصف الاختراع الحالي بالتفصيل باستخدام التجسيديات. مع ذلك، تكون التجسيديات والأمثلة التجريبية أدناه مجرد تمثيل للاختراع الحالي ولا يتقيد الاختراع الحالي بها.

5 <التجسيديات 1 إلى 10> تحضير الحقنة الجاهزة للاستخدام التي تحتوي على بيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي

يتم بالكامل إذابة D- مانيتول، كبريتيت صوديوم، وN- أسيتيل-L- سيستين الموضحة في الجدول 1 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية 10 بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 1 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7.5 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. تم تمييز الدورق المحكم كتجسيد مقابل من 1 إلى 10.

15 [الجدول 1]

(الوحدة: مجم)

المثال 5	المثال 4	المثال 3	المثال 2	المثال 1	
2500	2500	2500	2500	1250	بيميتريكسيد
2500	2500	2500	2500	1250	D- مانيتول
6	6	6	1.5	3	كبريتيت صوديوم
245	147	82	245	41	N- أسيتيل-L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

المثال 10	المثال 9	المثال 8	المثال 7	المثال 6	
7500	5000	5000	2500	2500	بيميتريكسيد
7500	5000	5000	2500	2500	D- مانيتول
18	50	12	63	25	كبريتيت صوديوم
246	294	163	49	82	N- أسيتيل-L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

9



<التجسيديات 11 إلى 12> تحضير الحقنة الجاهزة للاستخدام التي تحتوي على بيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي

تمت بالكامل إذابة D- مانيتول، كبريتيت صوديوم، وN- أسيتيل -L- سيستين الموضحة في الجدول 2 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 2 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل كل من الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى الرقم الهيدروجيني 6.0 والرقم الهيدروجيني 8.5 على التوالي وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. تم تمييز الدورق المحكم كتجسيد مقابل من 11 إلى 12. [الجدول 2]

(الوحدة: مجم)

المثال 12	المثال 11	
2500	2500	بيميتريكسيد
2500	2500	D- مانيتول
6	6	كبريتيت صوديوم
147	147	N- أسيتيل -L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

<المثال المقارن 1> تحضير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد لا تشمل على أي مادة مثبتة تمت إذابة D- مانيتول الموضحة في الجدول 3 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 3 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7.5 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. <الأمثلة المقارنة 2 إلى 11> تحضير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد تشمل على مادة مثبتة

تقليدية

9

تمت بالكامل إذابة كل من D- مانيتول، بروبييل جالات، هيدرات صوديوم سترات، حمض أسكوربيك، بيكربريتيت صوديوم، داي صوديوم إديتات هيدرات، بيوتيل هيدروكسي أنيسول، بيوتيل هيدروكسي تولوين، صوديوم ثيو كبريتات هيدرات، صوديوم بيرو كبريتيت، و-L- سيستين الموضحة في الجدول 3 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 3 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7.5 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. تم تمييز الدورق المحكم كمثال مقارن مقابل من 2 إلى 11.

<الأمثلة المقارنة 12 إلى 16> تحضير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد تشتمل على كبريتيت صوديوم فقط

تمت بالكامل إذابة D- مانيتول وكبريتيت صوديوم الموضحة في الجدول 3 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 3 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7.5 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. تم تمييز الدورق المحكم كمثال مقارن مقابل من 12 إلى 16.

<الأمثلة المقارنة 17 إلى 19> تحضير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد تشتمل على N- أسيتيل -L- سيستين فقط

تمت بالكامل إذابة D- مانيتول وN- أسيتيل -L- سيستين الموضحة في الجدول 3 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 3 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 7.5 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق. تم تمييز الدورق المحكم كمثال مقارن مقابل من 17 إلى 19.

<المثال المقارن 20> تحضير حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد برقم الهيدروجيني مختلف

تمت بالكامل إذابة D- مانيتول، كبريتيت صوديوم، وN- أسيتيل-L- سيستين الموضحة في الجدول 3 أدناه في 90 مل من ماء للحقن ووضع 0.5 ع حمض هيدروكلوريك أو 0.5 ع محلول هيدروكسيد صوديوم مائي لتعديل المحلول إلى الرقم الهيدروجيني 7.0. بعد الإذابة بالكامل لكمية بيميتريكسيد الموضحة في الجدول 3 مع إضافتها ببطء إلى المحلول، إضافة ماء للحقن إلى المحلول لتعديل حجمه الإجمالي إلى 100 مل. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى 5.0 وبعد ذلك ترشيحه باستخدام 0.22 ميكرو متر مرشح. بعد ملأ دورق زجاجي بالمحلول، يتم استبدال الأكسجين داخل الدورق بالنيتروجين وإحكام تغطية الدورق.

[الجدول 3]

(الوحدة: مجم)

المثال المقارن 4	المثال المقارن 3	المثال المقارن 2	المثال المقارن 1	
2500	2500	2500	2500	بيميتريكسيد
2500	2500	2500	2500	D- مانيتول
		2.5		بروبيل جالات
	1000			هيدرات صوديوم سيترات
75				حمض أسكوربيك
				بيكربيت صوديوم
				داي صوديوم إديتات هيدرات
				بيوتيل هيدروكسي أنيسول
				بيوتيل هيدروكسي تولوين
				صوديوم ثيو كبريتات هيدرات
				صوديوم بيرو كبريتات
				L- سيستين
				كبريتيت صوديوم
				N- أسيتيل-L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

10

المثال المقارن 8	المثال المقارن 7	المثال المقارن 6	المثال المقارن 5	
2500	2500	2500	2500	بيميتريكسيد

9

2500	2500	2500	2500	D- مانيتول
				بروبيل جالات
				هيدرات صوديوم سيترات
				حمض أسكوربيك
			2000	بيكربريتيت صوديوم
		500		داي صوديوم إديتات هيدرات
	0.5			بيوتيل هيدروكسي أنيسول
0.5				بيوتيل هيدروكسي تولوين
				صوديوم ثيو كبريتات هيدرات
				صوديوم بيرو كبريتيت
				L- سيستين
				كبريتيت صوديوم
				N- أسيتيل -L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

المثال المقارن 12	المثال المقارن 11	المثال المقارن 10	المثال المقارن 9	
2500	2500	2500	2500	بيميتريكسيد
2500	2500	2500	2500	D- مانيتول
				بروبيل جالات
				هيدرات صوديوم سيترات
				حمض أسكوربيك
				بيكربريتيت صوديوم
				داي صوديوم إديتات هيدرات
				بيوتيل هيدروكسي أنيسول
				بيوتيل هيدروكسي تولوين
			5	صوديوم ثيو كبريتات هيدرات
		2000		صوديوم بيرو كبريتيت
	1700			L- سيستين
3				كبريتيت صوديوم
				N- أسيتيل -L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl

كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

المثال المقارن 16	المثال المقارن 15	المثال المقارن 14	المثال المقارن 13	
5000	2500	2500	2500	بيميتر يكسيد
5000	2500	2500	2500	D- مانيتول
				بروبيل جالات
				هيدرات صوديوم سيترات
				حمض أسكوربيك
				بيكربريتيت صوديوم
				داي صوديوم إديتات هيدرات
				بيوتيل هيدروكسي أنيسول
				بيوتيل هيدروكسي تولوين
				صوديوم ثيو كبريتات هيدرات
				صوديوم بيرو كبريتيت
				L- سيستين
12	50	25	6	كبريتيت صوديوم
				N- أسيتيل L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

المثال المقارن 20	المثال المقارن 19	المثال المقارن 18	المثال المقارن 17	
2500	5000	2500	2500	بيميتر يكسيد
2500	5000	2500	2500	D- مانيتول
				بروبيل جالات
				هيدرات صوديوم سيترات
				حمض أسكوربيك
				بيكربريتيت صوديوم
				داي صوديوم إديتات هيدرات
				بيوتيل هيدروكسي أنيسول
				بيوتيل هيدروكسي تولوين

				صوديوم ثيو كبريتات هيدرات
				صوديوم بيرو كبريتيت
				L- سيستين
6				كبريتيت صوديوم
147	163	147	82	N- أسيتيل -L- سيستين
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع HCl
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	0.5 ع NaOH (مائي)
كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	كمية كافية	ماء للحقن

< المثال التجريبي 1 > نتائج ملاحظة تغيير بالخواص لحقنة سائلة تحتوي على

#### ببميتريكسيد

تكون خاصية الحقنة السائلة هي أحد العناصر المهمة في تحديد جودة المنتج. لذلك، تم ملاحظة خواص الحقن التي تحتوي على ببميتريكسيد الجاهزة للاستخدام المحضر في التجسيديات أعلاه والحقن السائلة التي تحتوي على ببميتريكسيد المحضر في الأمثلة المقارنة أعلاه وفقاً للاختراع الحالي بعد التخزين في ظروف 40 درجة مئوية و60 درجة مئوية. تم عرض الملاحظات في الجدول 4.

[الجدول 4]

1 شهر، 40 درجة مئوية	3 أسابيع، 60 درجة مئوية	البداية	المادة المثبتة	
			المثال	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 1
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 2
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 3
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 4
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 5
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 6
			أسيتيل -L- سيستين	
رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	كبريتيت صوديوم، N-	المثال 7
			أسيتيل -L- سيستين	

9

المثال 8	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال 9	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال 10	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال 11	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال 12	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 1	-	رائق، بلا لون	أخضر مائل للأصفرار ثقيل	أخضر مائل للأصفرار
المثال المقارن 2	بروبيل جالات	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر
المثال المقارن 3	هيدرات صوديوم سترات	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر
المثال المقارن 4	حمض أسكوربيك	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر
المثال المقارن 5	بيكربريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 6	داي صوديوم إديتات هيدرات	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر باهت
المثال المقارن 7	بيوتيل هيدروكسي أنيسول	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر
المثال المقارن 8	بيوتيل هيدروكسي تولوين	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر
المثال المقارن 9	صوديوم ثيو كبريتات هيدرات	رائق، بلا لون	أصفر باهت	رائق، بلا لون
المثال المقارن 10	صوديوم بيرو كبريتيت	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 11	L- سيستين	رائق، بلا لون	أصفر	أصفر باهت
المثال المقارن 12	كبريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 13	كبريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 14	كبريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 15	كبريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون

المثال المقارن 16	كبريتيت صوديوم	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون
المثال المقارن 17	N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	أصفر باهت	أصفر باهت
المثال المقارن 18	N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	أصفر باهت	أصفر باهت
المثال المقارن 19	N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	أصفر باهت	أصفر باهت
المثال المقارن 20	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون	رائق، بلا لون

تكون الحقنة المحتوية على البيميتريكسيد رائقة وبلا لون عند تحضيرها. مع ذلك، كما هي موضحة في الجدول 4، المثال المقارن 1، الذي لا يشتمل على أي مادة مثبتة، تظهر تغيير بالخواص بعد تخزينها في 60 درجة مئوية لمدة 3 أسابيع و40 درجة مئوية لمدة 1 شهر.

5 أيضاً، تظهر معظم المواد المثبتة المستخدمة في أدوية الحقن الجاهزة للاستخدام التقليدية تغيير بالخواص بعد التخزين في 60 درجة مئوية لمدة 3 أسابيع و40 درجة مئوية لمدة 1 شهر. بصورة أخرى، المثال المقارن 2 (بروبيل جالات)، المثال المقارن 3 (صوديوم سترات هيدرات)، المثال المقارن 4 (حمض أسكوربيك)، المثال المقارن 6 (داي صوديوم إندينات هيدرات)، المثال المقارن 7 (بيوتيل هيدروكسي أنيسول)، المثال المقارن 8 (بيوتيل هيدروكسي تولوين)، المثال المقارن 11 (L- سيستين)، والأمثلة المقارنة 17 إلى 19 (N- أسيتيل -L- سيستين) تغيير بالخواص بعد التخزين في 60 درجة مئوية لمدة 3 أسابيع و40 درجة مئوية لمدة 1 شهر.

10 مع ذلك، لا تظهر التجسيديات 1 إلى 12 (كبريتيت صوديوم + N- أسيتيل -L- سيستين)، وفقاً للاختراع الحالي، تغيير بالخواص في ظروف التخزين المذكورة أعلاه. لا يظهر المثال المقارن 5 (بيكربيتيت صوديوم)، المثال المقارن 10 (صوديوم بيرو كبريتيت)، الأمثلة المقارنة 12 إلى 16 (كبريتيت صوديوم)، والمثال المقارن 20 (كبريتيت صوديوم + N- أسيتيل -L- سيستين)، أيضاً، تغيير بالخواص في ظروف التخزين أعلاه. لا تظهر المثال المقارن 9 (صوديوم ثيو كبريتات هيدرات)، أيضاً، تغيير بالخواص بعد التخزين في 40 درجة مئوية لمدة 1 شهر.

15 في نفس الوقت، كما هي موضحة في الجدول 4، لا تظهر التجسيديات 1 إلى 12 وفقاً للاختراع الحالي، التي تتراوح في الرقم الهيدروجيني من 6.0 إلى 8.5، والمثال المقارن 20، الذي تم تحضيره باستخدام نفس التركيبة من التجسيد 4 ولكن يكون لها الرقم الهيدروجيني لـ 5.0، أي تغيير بالخواص. أيضاً، من بين الأمثلة المقارنة الأخرى ذات نفس الرقم الهيدروجيني، يظهر بعض منها تغيير بالخواص ولا يظهر البعض الآخر، بناءً على نوع المواد المثبتة. لذلك، يمكن أن



يتضح أن استقرار خاصية التركيبة السائلة للحقنة المحتوية على البيميتريكسيد لا يتأثر بواسطة الرقم الهيدروجيني. مع ذلك، كما في الاختراع الحالي، تظهر التركيبات السائلة للحقن التي تحتوي على بيميتريكسيد يتراوح من الرقم الهيدروجيني 5.0 إلى 8.5 استقرار في الخواص عند استخدام كبريتيت صوديوم و-N- أسيتيل -L- سيستين في توليفة على هيئة مواد التثبيت بالتركيبات.

5 لذلك، يتضح أن كبريتات الصوديوم أو كبريتيت صوديوم تكون عبارة عن مواد مثبتة لا تغير خاصية تركيبة السائل من الحقنة المحتوية على البيميتريكسيد.

أيضاً، تظهر الأمثلة المقارنة 17 إلى 19 (N- أسيتيل -L- سيستين)، التي تستخدم N- أسيتيل -L- سيستين فقط، تغيير بالخواص، حيث، تظهر التجسيديات 1 إلى 12 وفقاً للاختراع الحالي، التي تشتمل على كبريتيت صوديوم و-N- أسيتيل -L- سيستين في توليفة على هيئة مواد التثبيت، عدم وجود تغيير بالخواص، حيث يكون عبارة عن ظاهرة غير مسبوقة.

10 < المثال التجريبي 2 > نتائج تقييم استقرار المواد ذات الصلة الإجمالية في حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد

يتم تخزين الحقن الجاهزة للاستخدام التي تحتوي على بيميتريكسيد، المحضرة في التجسيديات أعلاه وفقاً للاختراع الحالي، والحقنة السائلة التي تحتوي على بيميتريكسيد، المحضر في الأمثلة المقارنة، في ظروف 60 درجة مئوية و40 درجة مئوية. يتم قياس المواد ذات الصلة الإجمالية وعرضها في الجدول 5. تم تقييم النتائج باستخدام حقنة Alimta® المتوفرة تجارياً كمياري، حيث يكون بها المواد ذات الصلة الإجمالية خلال 1.5%.

[الجدول 5]

مادة ذات صلة إجمالية 3 أشهر، 40 درجة مئوية (%)	مادة ذات صلة إجمالية 3 أسابيع، 60 درجة مئوية (%)	مادة البداية ذات الصلة الإجمالية (%)	مادة التثبيت	
			المثال	مادة التثبيت
0.92	0.91	0.37	المثال 1	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين
0.54	0.56	0.28	المثال 2	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين
0.64	0.34	0.05	المثال 3	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين
0.49	0.56	0.58	المثال 4	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين
0.92	0.63	0.15	المثال 5	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل -L- سيستين

9

1.16	0.72	0.44	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 6
0.97	0.85	0.49	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 7
0.92	0.38	0.32	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 8
0.98	0.64	0.56	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 9
0.68	0.32	0.22	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 10
0.75	0.58	0.47	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 11
0.71	0.61	0.49	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال 12
1.58	2.47	0.31	-	المثال المقارن 1
2.31	1.99	0.55	بروبيل جالات	المثال المقارن 2
1.93	0.93	0.35	هيدرات صوديوم سيترات	المثال المقارن 3
2.45	2.14	0.54	حمض أسكوربيك	المثال المقارن 4
2.66	1.58	1.24	بيكرينيت صوديوم	المثال المقارن 5
2.46	1.54	0.87	داي صوديوم إديتات هيدرات	المثال المقارن 6
2.13	1.78	0.41	بيوتيل هيدروكسي أنيسول	المثال المقارن 7
1.97	1.85	0.49	بيوتيل هيدروكسي تولوين	المثال المقارن 8
1.74	1.37	0.56	صوديوم ثيو كبريتات هيدرات	المثال المقارن 9
1.88	0.92	0.81	صوديوم بيرو كبريتيت	المثال المقارن 10
1.80	1.14	0.37	L- سيستين	المثال المقارن 11
2.10	1.84	0.27	كبريتيت صوديوم	المثال المقارن 12
1.30	0.66	0.36	كبريتيت صوديوم	المثال المقارن 13

1.66	0.54	0.42	كبريتيت صوديوم	المثال المقارن 14
1.95	0.81	0.59	كبريتيت صوديوم	المثال المقارن 15
1.11	0.59	0.41	كبريتيت صوديوم	المثال المقارن 16
1.24	1.55	0.33	N- أسيتيل -L- سيستين	المثال المقارن 17
1.19	1.31	0.27	N- أسيتيل -L- سيستين	المثال المقارن 18
0.94	1.20	0.32	N- أسيتيل -L- سيستين	المثال المقارن 19
1.01	0.90	0.65	كبريتيت صوديوم، N- أسيتيل - L- سيستين	المثال المقارن 20

إذا كانت المواد ذات الصلة الإجمالية المقاسة بمستحضر ضمن 1.5% في ظروف 60 درجة مئوية، حيث تكون عبارة عن ظروف حرارة خطيرة، يكون المستحضر مستقر في درجة حرارة عالية. لذلك، يعني ذلك أن المستحضر يمكن تخزينه بشكل مستقر تحت ظروف التخزين 5 طويل المدى (25 درجة مئوية 60% رطوبة نسبية) وظروف التخزين المعجلة (40 درجة مئوية 70% رطوبة نسبية) لمدة زمنية طويلة.

كما هو موضح في الجدول 5، تكون المواد ذات الصلة الإجمالية من المثال المقارن 1، حيث تكون عبارة عن الحقنة السائلة التي لا تشتمل على أي مادة مثبتة، فوق المعيار 1.5%. لذلك تتطلب الحقن السائلة التي تحتوي على بيميتريكسيد أن تحتوي على المواد المثبتة لمنع تكوين المواد ذات الصلة. 10

تكون جميع المواد ذات الصلة الإجمالية المقاسة في التجسيديات 1 إلى 12 (كبريتيت صوديوم وN- أسيتيل -L- سيستين)، وفقاً للاختراع الحالي، أقل من 1.5%. مع ذلك، من بين الأمثلة المقارنة، تظهر الأمثلة المقارنة 17 إلى 19 (N- أسيتيل -L- سيستين)، التي تعرض تغيير بالخواص بعد تخزينها في 60 درجة مئوية لمدة 3 أسابيع و40 درجة مئوية لمدة 1 شهر، نتائج مناقضة لبعضها البعض عن قياس المواد ذات الصلة الإجمالية. تكون 15 المواد ذات الصلة الإجمالية من الأمثلة المقارنة 18 إلى 19 (N- أسيتيل -L- سيستين) أقل من 1.5%، ولكن يكون المثال المقارن 17 (N- أسيتيل -L- سيستين) فوق 1.5% من المواد ذات الصلة الإجمالية. بصورة أخرى، يتم منع تكوين مواد ذات صلة من البيميتريكسيد بشكل متغير بناءً على تركيز N- أسيتيل -L- سيستين، ولكن لا يتم منع تغيير خاصية البيميتريكسيد داخل المحلول

باستخدام نفس تركيز N- أسيتيل -I- سيستين.

- 5 أيضاً، عند استخدام كبريتيت صوديوم (المثال المقارن 5)، صوديوم ثيو كبريتات (المثال المقارن 9)، صوديوم بيرو كبريتيت (المثال المقارن 10)، وكبريتيت الصوديوم غير المائية (الأمثلة المقارنة 12 إلى 16) منفردة على هيئة مواد مثبتة لتركيبية حقنة سائلة تحتوي على بيميتريكسيد، لا يحدث تغيير بالخواص في كل التركيبات أعلاه ولكن تختلف درجة المواد ذات الصلة الإجمالية المشكلة جداً عن بعضها البعض. بصورة أخرى، تظهر المواد ذات الصلة الإجمالية من الأمثلة المقارنة 13 و16 أقل من 1.5%، حيث تكون المواد ذات الصلة الإجمالية من المثال المقارن 5 (بيكربيتيت صوديوم)، المثال المقارن 9 (صوديوم ثيو كبريتات)، والمثال المقارن 10 (صوديوم بيرو كبريتيت) فوق 1.5%.
- 10 أيضاً، تكون المواد ذات الصلة الإجمالية من المواد المثبتة لمستحضر الحقن الجاهز للاستخدام التقليدي، حيث يكون هو المثال المقارن 2 (بروبيل جالات)، المثال المقارن 3 (حمض سينريك)، المثال المقارن 4 (حمض أسكوربيك)، المثال المقارن 6 (صوديوم إديتات)، المثال المقارن 7 (بيوتيل هيدروكسي أنيسول)، والمثال المقارن 8 (بيوتيل هيدروكسي تولوين)، أعلى من 1.5%.
- 15 في نفس الوقت، تكون المواد ذات الصلة الإجمالية من المثال المقارن 20، التي تم تحضيرها باستخدام نفس تركيبية التجسيد 4 وفقاً للاختراع الحالي والتعديل إلى الرقم الهيدروجيني 5.0، أقل من المعيار مثل نتائج الاختراع الحالي. لذلك، بالرغم من عدم فحص العلاقة بين الرقم الهيدروجيني وتكوين المواد ذات الصلة بوضوح، تكون التركيبات السائلة المحتوية على بيميتريكسيد وفقاً للاختراع الحالي في نطاق الرقم الهيدروجيني 6.0 إلى 8.5.
- 20 لذلك، يكون استخدام كبريتيت صوديوم وN- أسيتيل -I- سيستين في توليفة ضروري لمنع تكوين المواد ذات الصلة الإجمالية من التركيبية السائلة المحتوية على البيميتريكسيد. يمكن أن تمنع تركيبية الحقنة التي تحتوي على محلول بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي تكوين المواد ذات الصلة الإجمالية ضمن القيمة المعيارية في نطاق الرقم الهيدروجيني 6.0 إلى 8.5.
- 25 توضح التجسيديات، وفقاً للاختراع الحالي، كما هي موضحة في الأمثلة التجريبية 1 و2 أعلاه، درجة مفضلة من تغيير بالخواص وتشكل المواد ذات الصلة الإجمالية ضمن المعيار. هنا فيما يلي، يتم مقارنة الأمثلة المقارنة 12 إلى 16، التي تعرض كمية مقارنة من المواد ذات الصلة الإجمالية سوياً، بالتجسيديات وفقاً للاختراع الحالي للتحقق من درجة تكوين المادة ذات الصلة المستقلة وتقييم استقرار المادة ذات الصلة المستقلة من المحاليل مع تغيير نسبة البيميتريكسيد إلى كبريتيت صوديوم.

9

> المثال التجريبي 3 < تقييم استقرار مادة ذات صلة مستقلة من حقنة سائلة تحتوي على

بيميتريكسيد

تم قياس المواد ذات الصلة المستقلة من مستحضرات البيميتريكسيد السائلة المحضرة في التجسيديات أعلاه والأمثلة المقارنة مخزنة في ظروف 60 درجة مئوية و 4 درجة مئوية وعرضها في الجدول 6. تم تقييم النتائج باستخدام المادة ذات الصلة المستقلة من حقنة Alimta® المتوفرة تجارياً كمعيار، حيث تكون ضمن 0.2%.

[الجدول 6]

مادة ذات صلة مستقلة عند درجة حرارة نسبية 0.45 (%)			
2 أسبوع، 4 درجة مئوية	3 أسابيع، 60 درجة مئوية	البداية	
0.02	0.01	0.04	المثال 1
غير مكتشف	غير مكتشف	غير مكتشف	المثال 2
0.05	غير مكتشف	غير مكتشف	المثال 3
0.05	غير مكتشف	0.07	المثال 4
غير مكتشف	غير مكتشف	0.05	المثال 5
0.15	غير مكتشف	0.05	المثال 6
0.20	0.05	0.11	المثال 7
0.04	0.01	0.03	المثال 8
0.14	غير مكتشف	0.05	المثال 9
0.03	غير مكتشف	0.02	المثال 10
0.11	0.03	0.08	المثال 11
0.11	غير مكتشف	0.03	المثال 12
0.11	غير مكتشف	0.05	المثال المقارن 12

0.14	غير مكتشف	0.06	المثال المقارن 13
0.28	غير مكتشف	0.07	المثال المقارن 14
0.35	غير مكتشف	0.07	المثال المقارن 15
0.12	غير مكتشف	0.05	المثال المقارن 16

مادة ذات صلة مستقلة عند درجة حرارة نسبية 0.88 (%)			
2 أسبوع، 4 درجة مئوية	3 أسابيع، 60 درجة مئوية	البداية	
0.01	0.09	0.05	المثال 1
غير مكتشف	0.03	0.03	المثال 2
غير مكتشف	0.08	غير مكتشف	المثال 3
0.02	0.11	0.06	المثال 4
غير مكتشف	0.07	غير مكتشف	المثال 5
0.06	0.15	0.06	المثال 6
0.02	0.07	0.03	المثال 7
غير مكتشف	0.06	غير مكتشف	المثال 8
غير مكتشف	0.15	0.02	المثال 9
غير مكتشف	0.05	غير مكتشف	المثال 10
0.02	0.13	0.06	المثال 11
0.02	0.03	0.06	المثال 12

0.04	1.6	0.03	المثال المقارن 12
0.08	0.38	0.05	المثال المقارن 13
0.09	0.18	0.08	المثال المقارن 14
0.12	0.17	0.07	المثال المقارن 15
0.07	0.25	0.06	المثال المقارن 16

كما هو موضح في الجدول 6، تظهر الحقن السائلة التي تحتوي على بيميتريكسيد أنماط مختلفة من تكوين المادة ذات الصلة المستقلة بناءً على تركيز كبريتيت الصوديوم.

بصورة أخرى، عندما تكون نسب بيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم من الأمثلة المقارنة 12،

13، و16 أقل من 1:0.008، تزيد المادة ذات الصلة المستقلة عند درجة حرارة نسبية 0.88%

بشكل حاد في ظروف 60 درجة مئوية. مع ذلك، حتى بالرغم من أن نسب التركيز المولاري

لبيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم من التجسيديات 1 إلى 5، 8، و10 إلى 12، وفقاً للاختراع الحالي،

تكون أقل من 1:0.008، وبالتحديد، تكون تلك للتجسيد 2 هي 1:0.002، يتم حفظ الاستقرار

أثناء التخزين، على النقيض من الأمثلة المقارنة أعلاه، لأنه يتم استخدام كبريتيت صوديوم و-N-

أسيتيل -L- سيستين في توليفة. لذلك، يتم حفظ استقرار التجسيديات وفقاً للاختراع الحالي أثناء

التخزين بنسب بيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم تبلغ 1:0.002 أو أعلى. تكون نسبة التركيز

المولاري لبيميتريكسيد: N- أسيتيل -L- سيستين للمحاليل أعلاه هي 1:0.05~0.3.

أيضاً، كما تم توضيحه في الأمثلة المقارنة 14 و15، عندما تكون نسب بيميتريكسيد:

كبريتيت صوديوم فوق 1:0.034، تزيد المادة ذات الصلة المستقلة عند درجة حرارة نسبية

0.45% بشكل حاد في ظروف 4 درجة مئوية وتتجاوز 0.2%، حيث تكون عبارة عن قيمة

المعيار المستخدمة لتحديد استقرار الحقنة التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام. مع

ذلك، حتى بالرغم من أن نسب التركيز المولاري لبيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم من التجسيديات

6، 7، و9، وفقاً للاختراع الحالي، تكون 1: 0.034 أو أكثر و، بالتحديد، تكون نسبة التركيز المولاري لبيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم من التجسيد 7 هي 1: 0.085، يتم حفظ الاستقرار أثناء التخزين، على النقيض من الأمثلة المقارنة أعلاه، لأنه يتم استخدام كبريتيت صوديوم وN- أسيتيل-L- سيستين في توليفة. لذلك، حتى إذا كانت نسبة بيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم هي 1: 0.085، يتم حفظ استقرار التجسيد وفقاً للاختراع الحالي أثناء التخزين. تكون نسبة التركيز المولاري لبيميتريكسيد: N- أسيتيل-L- سيستين للمحاليل أعلاه هي 1: 0.05~0.3.

لذلك، حتى يتم تثبيت المادة ذات الصلة المستقلة بتركيبية الحقنة التي تحتوي على محلول بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام، يجب استخدام كبريتيت صوديوم وN- أسيتيل-L- سيستين في توليفة. كما تم عرضه في الأمثلة التجريبية أعلاه، عندما تكون نسب بيميتريكسيد: كبريتيت صوديوم: N- أسيتيل-L- سيستين هي 1: 0.002~0.1: 0.05~0.3، يتم التحكم بالمادة ذات الصلة المستقلة أقل من المعيار.

< المثال التجريبي 4 > تغيير المحتوى والاستقرار أثناء تخزين الحقن السائلة التي تحتوي على بيميتريكسيد

تم تقييم تغييرات محتوى الحقن التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام وفقاً للتجسيديات وفقاً للاختراع الحالي أثناء التخزين. بعد تخزين الحقن التي تحتوي على بيميتريكسيد المحضرة في التجسيديات 4، 11، و12، وفقاً للاختراع الحالي والحقن التي تحتوي على بيميتريكسيد المحضرة في الأمثلة المقارنة 1 و20 تحت ظروف التخزين الموضحة في الجدول 7 أدناه. يتم قياسها باستخدام طريقة تحليل المحتوى. تم عرض النتائج في الجدول 7 أدناه.

[الجدول 7]

محتوى البداية (%)	محتوى 3 شهور، 25 درجة مئوية (%)	محتوى 2 أسبوع، 4 درجة مئوية (%)	
100.5	100.4	100.5	المثال 4
99.6	100.1	99.9	المثال 11
100.3	100.3	100.3	المثال 12
99.8	98.7	99.7	المثال المقارن 1

9



75.6	90.1	100.5	المثال المقارن 20
------	------	-------	-------------------

كما هو موضح في الجدول 7، يتم حفظ محتويات المنتجات من التجسيديات 4، 11، و12، وفقاً للاختراع الحالي، أثناء التخزين بشكل مستقر. بينما، يعرض المثال المقارن 1 تغيير قليل جداً تحت ظروف تخزين 2 أسبوع، 4 درجة مئوية ولكن يعرض حوالي 1% تغيير المحتوى تحت 5 ظروف تخزين 3 شهور، 25 درجة مئوية. بالتحديد، يعرض المثال المقارن 20 حوالي 10% انخفاض في المحتوى تحت ظروف تخزين 3 شهور، 25 درجة مئوية ويظهر انخفاض أكبر تحت ظروف تخزين 2 أسبوع، 4 درجة مئوية.

أيضاً، لا تعرض التجسيديات 4، 11، و12، وفقاً للاختراع الحالي، أي تكوين للراسب أثناء التخزين، حيث، يظهر المثال المقارن 20، الذي يكون له نفس تركيبة التجسيد 4 ولكن يتم تعديله 10 إلى الرقم الهيدروجيني 5.0، راسب.

لذلك، لا تتغير الحقنة التي تحتوي على بيميتريكسيد الجاهزة للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي في المحتويات وحفظ استقرار قابلية الذوبان.

**[طلبات براءة اختراع]**

[عنصر الحماية 1] مركب بيميتريكسيد جاهز الاستخدام - يحتوي على محلول حقن يتكون من 1-100 ملغم/ لتر لكل وحدة من أشكال جرعات مركب بيميتريكسيد أو أشكال الملح المقبولة صيدلانياً منه، كأحد المكونات الفعالة وكبريتيت الصوديوم و N-أسيتيل-L-سديستين، حيث يتكون المركب من بيميتريكسيد وكبريتيت الصوديوم و N-أسيتيل-L-سديستين بنسبة مولارية تعادل 1: 0.002-0.1 : 0.05-3، وحيث تبلغ نسبة الأس الهيدروجيني لمحلول الحقن 6.0-8.5 :

[عنصر الحماية 2] عملية تحضير مركب بيميتريكسيد جاهز الاستخدام - تتضمن عملية حقن تشتمل على الخطوات الآتية:

- 1- تذويب سواغ يحتوي على كبريتيت الصوديوم و N-أسيتيل-L-سديستين في ماء للحقن أو محلول ملحي بنسبة مولارية لمركب البيميتريكسيد : كبريتيت الصوديوم و N-أسيتيل-L-سديستين تعادل 1 : 0.002-0.1 : 0.05-0.3 مع تعديل نسبة الأس الهيدروجيني للمحلول لتصبح قيمتها 7.0:
- 2- خلط وتذويب مركب البيميتريكسيد في المحلول الذي تم تحضيره في الخطوة 1 أعلاه وتعديل نسبة الأس الهيدروجيني للمحلول لتتراوح قيمتها من 6.0 إلى 8.5:
- 3- ترشيح المحلول الذي تم تحضيره في الخطوة 2:
- 4- ملئ قارورة بالمحلول الذي تم تحضيره في الخطوة 3 واستبدال النيتروجين الموجود في القارورة بالأوكسجين.

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR  
LA BREVETABILITE**

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 40657	Date de dépôt : 06/11/2015 Date d'entrée en phase nationale : 15/06/2017
Déposant : DONG-A ST CO., LTD	Date de priorité: 17/11/2014
Intitulé de l'invention : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE COMPRENANT DU PEMETREXED OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI	
<b>Classement de l'objet de la demande :</b> CIB : A61K31/519, A61K9/08, A61K47/18, A61K47/02 CPC : A61K31/16; A61K31/185; A61K31/519; A61K47/02; A61K47/18; A61K9/0019; A61K9/08	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :  Partie 1 : Considérations générales <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité  Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: Redouane TELLAA	Date d'établissement du rapport : 22/06/2021
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

**Partie 1 : Considérations générales****Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Revendications  
2
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
  - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

**Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité****Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1 - 2	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications 1 - 2	Oui
	Revendications aucune	Non
Application Industrielle	Revendications 1 - 2	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : KR20130122065

**1. Nouveauté**

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition pharmaceutique ou un procédé tels que décrits dans les revendications 1 et 2 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-2 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

## 2. Activité inventive

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche de l'objet de la présente demande, il décrit une préparation injectable liquide contenant de pemetrexed (1-100 mg/ml) ou son sel pharmaceutiquement acceptable, placée dans un récipient scellé. La dite préparation a un pH de 8,24 et contient un stabilisant de  $0,2 \times 10^{-5}$  M de sulfite de sodium et un support de sel pharmaceutiquement acceptable (revendications 1 et 6 ; l'exemple 6). La N-acétyl-L-cystéine est décrite comme un stabilisant à utiliser dans une préparation d'injection normale (paragraphe [0019] et exemple 8).

La présente demande diffère de D1 en ce qu'elle utilise du sulfite de sodium sec et contient du N-acétyl-L-cystéine.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition pharmaceutique alternative plus stable comprenant du pemetrexed.

La solution proposée dans la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

Les observations du déposant sont de nature à changer l'avis du rapport de recherche définitif, en effet, la composition avec les fractions telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande inhibe la formation d'impuretés totales et d'impuretés individuelles. L'agent stabilisant utilisé dans la présente demande est un mélange de sulfite de sodium sec et de N-acétyl-L-cystéine, l'état de la technique enseigne qu'il est difficile de stabiliser une solution injectable de pemetrexed par de la N-acétyl-L-cystéine, or, la solution de la présente demande, mène à l'inhibition de la formation d'impuretés globales à un niveau inférieur à 1,5% mais aussi à une réduction des impuretés individuelles à un niveau inférieur à 0,2%. Le tableau 6 de la présente demande démontre cet effet.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-2 implique une activité inventive l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

## 3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.