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

[11] **رقم البراءة:** ١٢٨١
[45] **تاريخ المنح :** ١٤٢٧/٠٨/٢٧هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/٠٩/٢٠م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** آنا لوندجرين، ماتس سوندجرين
[73] **مالك البراءة :** أسترا اكتيبولاج
عنوانه: سوديرتالجي، اس ١٥١ ٨٥، السويد
[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٩٩٢٠٠٥٧٣
[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٠/٠٦/٠٤ هـ
الموافق : ١٩٩٩/٠٩/١٤ م

[51] **التصنيف الدولي[٧] :**
Int. Cl.[7]:A61F 13/02

[56] **المراجع:**
براءة امريكية ٤٣٨١٧٧٩ ١٩٨٣/٠٥/٠٣م
براءة اوروبية ٠٣٩٠٢٤٤ ١٩٩٠/١٠/٠٣م

اسم الفاحص: مرزوق بن فلاح العفتان

[54] **اسم الاختراع:** ثبات محسن لمحاليل الحقن

[57] **الملخص:** عبوة أساسية تحتوى على مثبط للثرومبين يعتمد علـــى بيبتيـــد peptide-based thrombin inhibitors ذي وزن جزيئي منخفض تغلق بأحكام بسداده مطاطية أو غطاء من مطاط البرومو بيوتيل bromobutyl rubber .

١٧ عنصر حماية

ثبات محسن لمحاليل الحقن

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الإختراع الحالي بمحاليل مثبطة للثـرومبين thrombin inhibitors ذات وزن جزيئـي منخفض تحفظ في عبوات أساسية تحتوى على مكونات مطاطية ، مثل القنينات ، والزجاجـات ، والخراطيش cartridges ، والحقن المعبأه مسبقا . يتعلق أيضا الاختراع بالاستخدام الطبى لمحاليل مثبطات الثرومبين المخزنة تلك .

تخزن المحاليل المستخدمة للحقن من المواد الفعالة صيدلانيا عادة في عبوات اساسية مثل القنينات ، أو الزجاجات ، أو الخراطيش ، أو الحقن المعبأة مسبقا . يتم احكام غلـق العبـوات بواسـطة سدادات مطاطية أو أغطية . تحتوى المادة المطاطية المستخدمة عـادة علـى كلـورو بيوتيـل chlorobutyl. تتعرض محاليل مثبطات الثرومبين ذات الوزن الجزيئي المنخفض المخزنـة فـي قنينات ، وزجاجات ، وخراطيش ، و حقن معباة مسبقا والتي تغلق بأحكام بسدادات أو أغطية من مطاط كلورو بيوتيل لانحلال متزايد ، يؤدى الى تقليل مدة التخزين.

وصف عام للاختراع

من المدهش ، أنه قد وجد أن استخدام مادة مطاطية من البرومو بيوتيل bromobutyl بـدلا مـن الكلورو بيوتيل chlorobutyl يحسن الى حد بعيد ثبات مثبطات الثرومبين ذات الـوزن الجزيئـي المنخفض في المحلول .

يوفر الإختراع الحالي عبوة أساسية ، مثل قنينة ، أو زجاجة ، أو خرطوشة ، أو حقنة معبأة مسبقا تحتوى على محلول مثبط للثرومبين ذى وزن جزيئي منخفض للحقن ، تغلق بأحكـام بواسـطة سدادة مطاطية أو غطاء من مطاط برومو بيوتيل بدلا من مطاط كلورو بيوتيل .

يوفر أيضا الاختراع الحالي استخداما طبيا لمثبط الثرومبين هذا ، أو لأملاحه . تحفظ المحاليل في عبوات أساسية كما ذكر من قبل تغلق بأحكام بواسطة سدادات أو أغطية من البروموبيوتيل .

يوفر أيضا الإختراع الحالي محلول مائي للتعاطي عن طريق الحقن يشتمل على مثبط للثـرومبين يعتمد على بيبتيد ذى وزن جزيئي منخفض أو ملح منه ، له اس هيدروجيني [pH] يتراوح بين ٣ - ٨ ، ومن المفضل أس هيدروجيني ٥ تقريبا وتخزن في عبوة أساسـية ، مثـل قنينـة ، أو زجاجة ، أو خرطوشة ، أو حقنة معبأة مسبقا ، تغلق بأحكام بسدادة مطاطية أو غطاء من برومو بيوتيل .

تكون مثبطات الثرومبين المشار اليها في طلب البراءة هذا هي مثبطات ثرومبين تعتمد على بيبتيد ذى وزن جزيئي منخفض . سوف يفهم جيدا المصطلح "مثبطات ثرومبين تعتمد على بيبتيـد ذى وزن جزيئي منخفض" بواسطة المتمرسين في هذا الفن ليتضمـن مثبطـات الثرومبين ذات ١ - ٤ روابط بيبتيد ، و/أو لها وزن جزيئي أقل من ١٠٠٠ ، وتتضمن تلك المثبطات المذكورة بشكل عام ، وأكثر تفضيلا ، وبالتحديد في ورقة البحث الاستعراضى بواسطة كليـسون فـي Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411 بالإضافة الى تلك المنشورة في براءة الاختراع الامريكية رقم ٠٧٨ ، ٣٤٦، ٤ ، وطلبات البراءات الدولية أرقام WO ٩٧/٢٣٤٩٩ ، وWO ٩٧/٠٢٢٨٤ ، و WO ٩٧/٤٦٥٧٧ ، و WO ٩٨/٠١٤٢٢ ، و WO ٩٣/٠٥٠٦٩ ، وWO ٩٣/١١١٥٢ ، و WO ٩٥/٢٣٦٠٩ ، و WO ٩٥/٣٥٣٠٩ ، و WO ٩٦/٢٥٤٢٦ ، وWO ٩٤/٢٩٣٣٦ ، و WO ٩٣/١٨٠٦٠ ، و ٩٥/٠١١٦٨ ؛ وطلبات البراءات الأوروبية أرقـام ٥٩٦ ٦٢٣، و٧٨٠ ٦٤٨ ، و٢٣١ ٤٦٨ ، و ٠٤٦ ٥٥٩ ، و ٧٧٩ ٦٤١ ، و٣٩٠ ١٨٥، و٨٧٧ ٥٢٦ ، و ٥٢٥ ٥٤٢ ، و ٢١٢ ١٩٥ ، و ٠٠٢ ٣٦٢ ، و ٣٤٤ ٣٦٤ ، و١٦٧ ٥٣٠ ، و ٨٨١ ٢٩٣ ، و ٦٤٢ ٦٨٦ ، و ٣١٧ ٦٦٩ ، و ٤٥٩ ٦٠١ .

الوصف التفصيلي

تتضمن مثبطات الثرومبين المعتمدة على بيبتيد ذى وزن جزيئـي مـنخفض المفـضلة اولئـك المعروفين اجمالا كـ "جاترانات gatrans " تتضمن الجاترانات المحـددة التـي يمكـن ذكرهـا HOOC-CH_2-(R), Cha-Pic-Nag-H (والمعروفة كـ أينوجاتران inogatran ؛ أنظر طلب البراءة الدولية WO٩٣/١١١٥٢ وقائمـة المختـصرات بهـا) وHOOC-CH_2-(R), CgI-Aze-Pab-H

(والمعروفة كـ ميلاجاتران melagatran ؛ أنظر طلب البراءة الدولية WO ٩٤/٢٩٣٣٦ وقائمة المختصرات بها)

يتم انتقاء مثبط الثرومبين المفضل المعتمد على بيبتيد ذى وزن جزيئي منخفض الذي سيخزن في قنينات أو حقن زجاجية من مجموعة تتكون من أينوجـاتران inogatran (جليـسين ، N -[٢-[[[٣-[(أمينو أيمينو - ميثيل) امينو] بروبيل] أمينو] كاربونيل] -١- بيبريدينيل] -١-(سيكلوهكسيل ميثيـل)-٢- اوكـسوايثيل] - ، [٢ R -[[S ٢]]-) *(Glycine, N-[2-[2-[[[3-[(aminoimino-methyl)amino]propyl]amino]carbonyl]-1-piperidinyl]-1-(cyclohexylmethyl)-2-oxoethyl]-, [2R-[2S]]-)*

وميلاجاتران melagatran ، (جليسين ، N -[٢- [[[[٤-(أمينو أيمينو ميثيـل) فينيـل] - ميثيل] أمينو] كاربونيل] -١- ازيتيدينيل -١- سيكلوهكسيل -٢- اوكـسو ايثيـل] - ،[R٢ - [S٢]]-) *(Glycine, N-[2-[2-[[[[4 (aminoiminomethyl)phenyl]-methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-1-cyclohexyl-2-oxoethyl]-, [2R-[2S]]-)*

ومركب A ، (جليسين ، N -[١-سيكلوهكسيل -٢- [٢-[[[[٤-[(هيدروكسي ايمينـو) أمينـو ميثيل] فينيل] ميثيل] امينو] كاربونيل] -١- أزيتيدينيل] -٢- أوكسو أيثيل] - ، ايثيـل اسـتر ، [S- [(S* ، R*)]-) *(Glycine, N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]-phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-2-oxoethyl]-, ethyl ester, [S-(R*, S*)]-)* .

في أحدى نماذج الإختراع تكون محاليل مثبط الثرومبين (يفضل ميلاجاتران) للحقن محاليل مائية ويتم حفظهم في عبوات أساسية مثل القنينات ، أو الزجاجات ، أو الخراطيش أو حقن معبأة مسبقا لها سدادات مطاطية أو أغطية من بروموبيوتيل .

في نموذج أخر للإختراع ، يكون مثبط الثرومبين للحقن في محلول مائي مع اضافة هيدروكـسي - بروبيل - β - سيكلوديكسترين (HPβCD) .

يكون تركيز مثبط الثرومبين من ٠,٠٠١ - ١٠٠مجم/مل ، ويفضل ٢,٥ - ٢٠مجم/مل.

الأمثلة العملية

الاسلوب التحليلي

كروماتوجراف السائل (LC) لكافة التحاليل

تم استخدام المعدة والمتغيرات التالية في تحليل ميلاجاتران في المحلول .

معدل التدفق	١مل /دقيقة
الطول الموجى	٢٣٧ نانومتر
حجم الحقن	٢٠ ميكرولتر
عمود التحليل	واترز سيميترى C_8 ، ٣,٩ × ١٥٠مم
العمود الواقى	واترز سيميترى C_8 ، ٢٢× ١٥٠مم
الطور المتحرك	٢٠% (حجم/حجم) اسيتونيتريل في محلول فوسفات منظم، اس هيدروجيني [pH]، مع ٤,٦ ملي مولار حمض اوكتان سلفونيك .

التقييم

تم تمثيل النتائج في جداول كتحلل كلى لميلاجاتران . يعنى هذا اشتمالها على كافة المنتجات الثانوية وتمثيلها كنسبة مساحة من ميلاجاتران .

مثال رقم ١

يبين هذا المثال مقارنة ميلاجاتران في محلول HPβCD في حقن معبأة مسبقا (١مل) لها أغطية مطاطية من بروموبيوتيل وكلوروبيوتيل ، على الترتيب . تم تخزين الحقن عند ٤، و٢٥، و ٥٠°م لمدة حتى ٦ شهور .

كان محلول ميلاجاتران يتلامس مباشرة مع مواد مطاطية مختلفة .

تصنيع العينات

٢,٥مجم/مل ميلاجاتران، في محلول مائي HPβCD(٤٠%وزن /وزن)، pH ٥ تقريبا ،

تشغيله HF 839-2601

ميلاجاتران	٤٤٢,١مجم
HPβCD	٨٠,٠جم
HCl ،١ مولار	كمية كافية
NaOH ،١ مولار	كمية كافية
ماء للحقن	حتى وزن نهائي ٢٠٠جم (الكثافة ١,١٤٥جم/مل)

تم إذابة ميلاجاتران في ماء في كأس منفصل وتم ضبط الـ [pH] عند ٥,٠٦ ثم خلط مسحوق HPβCD مع هذا المحلول مع الماء .

تم خلط المحلول النهائي بواسطة قلاب مغنطيسى حتى تذوب المادة تماما وتضبط الـ [pH] أخيرا عند ٥,٠٢ ، ويتم ترشيح المحلول بمرشح معقم ٠,٢٢ ميكرومتر .

١٠مجم/مل ميلاجاتران ، في HPβCD محلول مائي (٤٠%وزن/وزن)، pH٥ تقريبا،

تشغيله HF 839-2601

ميلاجاتران	١,٧٧مجم
HPβCD	٨٠,٠جم
HCl ،١ مولار	بكمية كافية
NaOH ،١ مولار	كمية كافية
ماء للحقن	حتى وزن نهائي ٢٠٠جم (الكثافة ١,١٤٥جم/مل)

تم إذابة ميلاجاتران في كأس منفصل وتم ضبط الـ [Ph] عند ٤,٨٨ ٠ ثم خلط مسحوق HPβCD مع هذا المحلول مع الماء .

تم خلط المحلول النهائي بقلاب مغنطيسى حتى ذوبان المادة تماما وتم ضبط الـ [pH] أخيرا عند ٥ ، وتم ترشيح المحلول بمرشح معقم ٠,٢٢ ميكرومتر .

تعبئة الحقن (١مل)

العينة A1(HF 839 - 2613) ١٠مجم/ مل

تم تعبئة ٠,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2602 في حقن ١ مل HYPAK®من بيكتون ديكنسون مع مادة غطاء سوداء (PH 701/50 من شركة ويست) من مطاط كلورو بيوتيل.

العينة B1(HF 839 - 2614) ١٠مجم/ مل

تم تعبئة ٠,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2602 في حقن ١مل HYPAK® من بيكتون ديكنسون مع مادة غطاء رمادية (PH 4416/50 من شركة ويست) من مطاط بروموبيوتيل.

العينة C1(HF 839 - 2615) ٢,٥مجم/ مل

تم تعبئة ٠,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2601 في حقن ١مل HYPAK® من بيكتون ديكنسون مع مادة غطاء رمادية (PH 4416/50 من شركة ويست) من مطاط برومو بيوتيل.

العينة D1(HF 839 - 2615) ٢,٥ مجم/ مل

تم تعبئة ٠,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2602 في حقن ١مل HYPAK® من بيكتون ديكنسون مع مادة غطاء سوداء (PH 701/50 من شركة ويست) من مطاط كلورو بيوتيل.

نتائج دراسات الثبات

فترة التخزين (شهور)	pH	درجة الحرارة (°م)	التحلل الكلى (نسبة % من مساحة ميلاجاتران)
العينة A1(HF 839 - 2613) ١٠مجم/ مل - مطاط كلورو بيوتيل			
٠	٥,٢	-	١,٢
١	٥,٢	٤	١
١	٥,٣	٥٠	٧,٤
٣	٥,١	٤	١,٢
٣	٥,١	٢٥	٤,٥
٣	٥,٢	٥٠	١٤,٩
٦	٥,١	٤	١,٢
٦	٥,١	٢٥	٣,٧

العينة B1(HF 839 - 2614) ١٠ مجم/ مل - مطاط برومو بيوتيل			
٠	٥,٢	-	١،١
١	٥,٢	٤	١
١	٥,٢	٥٠	٦,٤
٣	٥,١	٤	١,٢
٣	٥,١	٢٥	٢,٤
٣	٥,٢	٥٠	١٢,٨
٦	٥,١	٤	١،١
٦	٥,١	٢٥	٣,١
العينة C1(HF 839 - 2615) ٢,٥مجم/ مل - مطاط برومو بيوتيل			
٠	٥,٣	-	١,٢
١	٥,٤	٤	١،١
١	٥,٣	٥٠	٧,٢
٣	٥,٣	٤	١,٣
٣	٥,٣	٢٥	٣,٩
٣	٥,٢	٥٠	١٤,٢
٦	٥,٢	٤	١,٢
٦	٥,٢	٢٥	٥,٧
العينة D1(HF 839 - 2616) ١٠مجم/ مل - مطاط كلورو بيوتيل			
٠	٥,٣	-	١,٢
١	٥,٤	٤	١,٢
١	٥,٣	٥٠	٨,٦
٣	٥,٣	٤	١,٢
٣	٥,٣	٢٥	٣,١
٣	٥,٢	٥٠	١٧,٤
٦	٥,٢	٤	١,٤
٦	٥,٢	٢٥	٩,٩

الاستنتاج

نتج عن الاغطية المحتوية على كلورو بيوتيل تحلل ملموس أكبر مقارنة بالاغطية المحتوية على بروموبيوتيل . ينطبق هذا على التركيزات العالية بالإضافة الى التركيزات المنخفضة من ميلاجاتران في المحاليل المائية .

- تمت ملاحظة اكبر فرق ملموس بين الاغطية المطاطية من كلورو بيوتيل والاغطية المطاطية من برومو بيوتيل عندما انخفضت جرعة ميلاجاتران في المحلول المائي الى ٢,٥مجم/مل .

مثال رقم ٢

يعتبر هذا المثال مقارنة بين ميلاجاتران في محلول مائي من HPβCD وميلاجاتران في محلول مائي NaCl . تلامس كل من المحلولين مباشرة مع الاغطية المطاطية من برومو بيوتيل .

تم وضع ٣ أغطية من نوعية FM257 من شركة (Helvoet Pharma N.V.) كل في قنينة زجاجية ٢مل معا مع ١مل محلول ميلاجاتران (محلول مائي لـ NaCl ومحلول مائي لـ HPβCD ، بالترتيب) . تم تحضير عينات مرجعية لميلاجاتران في محلول مائي لـ NaCl وولميلاجاتران في محلول مائي لـ HPβCD لا تتلامس مع مادة الغطاء . تمت معالجة العينات المرجعية بنفس الطريقة التي عولجت بها العينات الأخرى . تم تخزين القنينات عند ٥٠ °م لفترة حتى ٣ شهور .

بالمقارنة مع دراسة المثال رقم (١) كانت النسبة بين سطح الغطاء المعرض للمحلول وكمية محلول ميلاجاتران أعلى ١,٦مرة .

تصنيع العينات .

٧,٥مجم/مل ميلاجاتران، في محلول مائي HPβCD(٤٠% وزن/وزن) ، pH ٥ تقريبا.

تشغيله HF 839-2679

ميلاجاتران	٩٢٨,٨مجم
HPβCD	٥٥جم
HCl ، ١ مولار	كمية كافية
NaOH ، ١ مولار	كمية كافية
ماء للحقن	١٣٧,٤جم (الكثافة ١,١٤٥جم/مل)

تمت إذابة ميلاجاتران و HPβCD في الماء ، وتم ضبط الـ Ph عند ٤,٩ . تم تخفيف المحلول النهائي بالماء الى الوزن النهائي وترشيحة معقما بمرشح ٠,٤٥ ميكرومتر .

٥ ,٧مجم/مل ميلاجاتران ، في محلول مائي PH, NaCl ٥ تقريبا ،

تشغيله HF 839-2680

ميلاجاتران	١٣١٥,٥مجم
NaCL	١,٤٤١جم
٥ HCl ، ١ مولار	بكمية كافية
NaOH ، ١ مولار	كمية كافية
ماء للحقن	الى ١٧٠ (الكثافة ١جم/مل)

تمت إذابة ميلاجاتران و NaCl في ماء ، وتم ضبط الـ [Ph] عند ٥,٠٣ . تم تخفيف المحلـول النهائي بالماء الى وزن نهائي وتم ترشيحة معقما بمرشح ٠,٢٢ ميكرومتر .

١٠ **تعبئة القنينات**

العينة A2(HF 839 - 2682) ٧,٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2680 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطية سوداء غير معالجـة بالسيلكون FM257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل.

العينة B2(HF 839 - 2683) ٧,٥مجم/ مل في NaCl

١٥ تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2680 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطيـة رماديـة معالجـة بالسيلكون FM257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل .

العينة C2(HF 839 - 2684) ٧,٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2680 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطيـة رماديـة معالجـة بالسيلكون FM 257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل .

٢٠ **العينة D2(HF 839 - 2688) ٧,٥مجم/ مل في NaCl**

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2680 في قنينات ٣مل (مرجعية) .

العينة E2(HF 839 - 2689) ٧,٥مجم/ مل في HPβCD

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2679 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطية سوداء غير معالجة بالسيلكون FM257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل.

العينة F2(HF 839 - 2690) ٧,٥مجم/ مل في HPβCD

٥ تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2679 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطية سوداء معالجة بالسيلكون FM257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل.

العينة G2(HF 839 - 2691) ٧,٥مجم/ مل في HPβCD

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2679 في قنينات ٣مل مع ٣ أغطية رمادية معالجة بالسيلكون FM257 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل.

١٠ **العينة H2(HF 839 - 2695) ٧,٥مجم/ مل في HPβCD**

تم تعبئة ١مل من التشغيلة HF 839 - 2679 في قنينات ٣مل (مرجعية) .

نتائج دراسات الثبات

فترة التخزين (شهور)	pH	درجة الحرارة (°م)	التحلل الكلى (نسبة % من مساحة ميلاجاتران)
العينة A2(HF 839 - 2682) ٧,٥مجم/ مل في NaCl - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥,٩	٥٠	٤,٢
٣	٦	٥٠	٩,٣
العينة B2(HF 839 - 2683) ٧,٥مجم/ مل في NaCl - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥,٨	٥٠	٤
٣	٦	٥٠	٨,٧
العينة C2(HF 839 - 2684) ٧,٥مجم/ مل في NaCl - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥,٨	٥٠	٣,٧
٣	٥,٨	٥٠	٧,٩
العينة D2(HF 839 - 2688) ٧,٥مجم/ مل في NaCl - مرجعية			
١	٥,٢	٤	١,٤
٣	٥,٣	٤	١,٤
١	٥,٤	٥٠	٣,٤
٣	٥,٦	٥٠	٦,٨

العينة (2689 - HF 839) E2 ٧,٥مجم/ مل فيHPβCD - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥،٥	٥٠	٥,٥
٣	٥,٦	٥٠	١١,٣
العينة (2690 - HF 839) F2 ٧,٥مجم/ مل فيHPβCD - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥,٤	٥٠	٥,٤
٣	٥،٥	٥٠	١١,٣
العينة (2691 - HF 839) G2 ٧,٥مجم/ مل فيHPβCD - مطاط برومو بيوتيل			
١	٥,٤	٥٠	٥,٤
٣	٥،٥	٥٠	١٠,٣
العينة (2695 - HF 839) H2 ٧,٥مجم/ مل فيHPβCD - مرجعية			
١	٥,٢	٤	١,٥
٣	٥,٣	٤	١,٧
١	٥,٣	٥٠	٥,٧
٣	٥,٤	٥٠	١٠,٧

الاستنتاج

أظهر ميلاجاتران في المحلول المائي لـ NaCl تحللا منخفضا الى حد ما بالمقارنة بتحلله في المحلول المائي لـ HPβCD . ينطبق هذا على كل من المحلولين المتلامسين مع مادة الغطاء (برومو بيوتيل FM257) ٨%* بالمقارنة مع ١١%* ، والمحاليل في غياب مادة الغطاء (المرجعية) ٧%* بالمقارنة مع ١١%* .

* التحلل الكلى كنسبة % من مساحة ميلاجاتران

مثال رقم ٣

يبين هذا المثال مقارنة بين الأنواع المختلفة من مواد السدادات والأغطية التي تحتوى أما على مطاط برومو بيوتيل أو مطاط كلورو بيوتيل متلامس مع محلول ميلاجاتران (o PH, NaCl) . تمت تعبئة محلول ميلاجاتران في قنينات زجاجية (٣مل) مع سدادات وأغطية ذات علامات تجارية مختلفة . تم استخدام ٥ مواد مطاطية مختلفة في الدراسة . كان يوجد ٣ أنواع مختلفة من مطاط برومو بيوتيل ونوعين مختلفين من مطاط كلورو بيوتيل . تم تخزين محلول NaCl مائي من مادة ميلاجاتران بدون أى تلامس مع مادة سدادة أو غطاء كمرجع .

كانت النسبة بين السطح المعرض للسدادة أو الغطاء و ميلاجاتران في المحلول المائي أعلى مما كانت عليه في المثال رقم (١) . تم حساب المساحة المعرضة لكل مادة غطاء أو سدادة تحت الاختبار . أوضحت الدراسة أن نسبة المساحة كانت أعلى ١٠ - ١٥ مرة مقارنة بالمساحة الممثلة في المثال رقم (١) . تم اجراء الدراسة على القنينات لمدة ١٩ يوما عند درجة حرارة ٥٠°م ± ٥ .

تصنيع العينات .

٥مجم/مل ميلاجاتران ، في محلول مائي NaCl متساوى الضغط الاسموزى، pH ٥ تقريبا.

تشغيلة HF 839 - 2719

ميلاجاتران	١٠مجم
NaCl	١٧,٦جم
HCl ، ١ مولار	كمية كافية
NaOH ، ١ مولار	كمية كافية
ماء للحقن	حتى وزن نهائي ٢٠٠٠جم (الكثافة ١جم/مل)

تمت إذابة ميلاجاتران و NaCl في الماء ، وتم ضبط الـ pH عند ٤,٩٥ . تم تخفيف المحلول الى الوزن النهائي بالماء .

تعبئة القنينات

تم زيادة سطح التلامس الكلى بين المادة المطاطية و المحلول بطرق مختلفة والى مدى مختلف . كانت احدى الطرق بوضع قطع من مادة سداده القنينة في كل قنينة . بالنسبة للعينة A3 ، تم تقسيم مادة السدادة الى ثمانية اجزاء متساوية ، وتم وضع جزئين في كل قنينة (بأجمالى ٨/٢) . كانت طريقة أخرى لزيادة سطح التلامس تتم بوضع ٢-٣ أغطية في كل قنينة . بالنسبة للعينة E3 ، تم وضع ٣ أغطية في كل قنينة . ثم زيادة سطح التلامس في العينات A3 - F3 من ١٠-١٥ مرة

بالمقارنة مع سطح التلامس العادي بين الغطاء والمحلول في حقنة ١مل (المستخدمة في مثال رقم (١)) .

عينة A3(HF 839 - 2727) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل مع ٨/٢ أجزاء من سدادة قنينة ١٠ مل FM50 من (Helveot pharma N.V.) من مطاط كلورو بيوتيل.

عينة B3(HF 839 - 2728) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل مع غطائين رماديين (PH 4023/50 من شركة ويست) من مطاط برومو بيوتيل.

عينة C3(HF 839 - 2729) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل مع غطائين أسودين (PH 701/50 من شركة ويست) من مطاط كلورو بيوتيل.

عينة D3(HF 839 - 2730) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل مع غطائين رماديين (W 4416/50 من شركة ويست) من مطاط برومو بيوتيل.

عينة E3(HF 839 - 2731) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل مع ٣ أغطية سوداء FM257 من شركة (Helveot pharma N.V.) من مطاط برومو بيوتيل .

عينة F3(HF 839 - 2732) ٥مجم/ مل في NaCl

تم تعبئة ١,٥مل من التشغيلة HF 839 - 2719 في قنينة ٣مل (مرجعية) .

نتائج دراسات الثبات

فترة التخزين (شهور)	pH	درجة الحرارة (°م)	التحلل الكلى (نسبة % من مساحة ميلاجاتران)
عينة A3(HF 839 - 2727) ٥مجم/ مل في NaCl – مطاط كلورو بيوتيل .			
١١	~٥	٥٠	٨
١٩	~٥	٥٠	١١,٨
عينة B3(HF 839 - 2728) ٥مجم/ مل في NaCl – مطاط برومو بيوتيل .			
١١	~٥	٥٠	٠,٩
١٩	~٥	٥٠	١,٤
عينة C3(HF 839 - 2729) ٥مجم/ مل في NaCl – مطاط كلورو بيوتيل .			
١١	~٥	٥٠	١,٥
١٩	~٥	٥٠	٢,٤
عينة D3(HF 839 - 2730) ٥مجم/ مل في NaCl – مطاط برومو بيوتيل .			
١١	~٥	٥٠	١,٣
١٩	~٥	٥٠	١,٦
عينة E3(HF 839 - 2731) ٥مجم/ مل في NaCl – مطاط برومو بيوتيل .			
١١	~٥	٥٠	١,٢
١٩	~٥	٥٠	١,٤
عينة F3(HF 839 - 2732) ٥مجم/ مل في NaCl – مرجعية .			
١١	~٥	٥٠	٠,٦
١٩	~٥	٥٠	١

الاستنتاج

أوضحت كافة عينات مواد مطاط بروموبيوتيل الثلاثة تحلل أقل لميلاجاتران مقارنة بعينتى مواد مطاط كلورو بيوتيل .

٥ **الاستنتاج العام**

أوضح مثال رقم (١) بالنسبة للمحاليل المائية المحتوية على ميلاجاتران المخزنة في حقن HYPAK® (من بيكتون وديكينسون) ، ثباتا محسنا باستخدام أغطية من مطاط برومو بيوتيل مقارنة بالأغطية المناظرة من مطاط كلورو بيوتيل .

أوضح مثال رقم (٢) بالنسبة للمحاليل المائية لميلاجاتران المخزنة في قنينات زجاجية ، ثباتا محسنا باستخدام محلول NaCl مائي مقارنة بمحلول HPβCD مائي . ينطبق هذا على ميلاجاتران في محلول يتلامس أو لا يتلامس مع أغطية من مطاط برومو بيوتيل .

أوضح مثال رقم (٣) بالنسبة لميلاجاتران في محلول NaCl مائي ، ثباتا محسنا باستخدام مواد مطاطية من برومو بيوتيل مقارنة بالمواد المطاطية من كلورو بيوتيل .

عناصر الحماية

١- عبوة أساسية تحتوى على محلول مائي للتعاطي بالحقن تشتمل على مثبط للثرومبين يعتمد على ببتيد peptide-based thrombin inhibitor ذى وزن جزيئي منخفض أو ملح منه ، له أس هيدروجيني [pH] يتراوح بين ٣-٨ يتم غلق العبوة الأساسية بأحكام بسداده مطاط أو غطاء من مطاط بروموبيوتيل .

٢- عبوة أساسية طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث تكون العبوة الأساسية قنينة.

٣- عبوة أساسية طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث تكون العبوة الأساسية زجاجة .

٤- عبوة أساسية طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث تكون العبوة الأساسية خرطوشة .

٥- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث تكون العبوة الأساسية حقنة معبأة مسبقا.

٦- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)،حيث يكون المحلول يحتوي ايضاً على NaCl .

٧- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يتضمن المحلول ايضاً على هيدروكسي -بروبيل - β- سيكلو ديكسترين hydroxy-propyl-β-cyclodextrin .

٨- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يكون تركيز مثبط الثرومبين thrombin inhibitor في المحلول في مدى من ٠,٠٠١ - ١٠٠مجم/مل.

٩- عبوة أساسية طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث يكون الأس الهيدروجيني [pH] للمحلول ٥ تقريباً .

١٠- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يكون مثبط الثرومبين thrombin هو ميلاجاتران melagatran .

١١- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يكون مثبط الثرومبين thrombin في المحلول هو اينوجاتران inogatran .

١٢- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يكون مثبط الثرومبين thrombin inhibitor في المحلول هو جليسين ، N -[١-سيكلوهكسيل -٢- [٢-[[[[٤-[(هيدروكسي ايمينو) أمينو ميثيل] فينيل] ميثيل] امينو] كاربونيل] -١- أزيتيدينيل] -٢- أوكسو أيثيل] - ، ايثيل استر ، [S- [(S* ، R*)- *Glycine, N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[[4- [(hydroxyimino)aminomethyl]-phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-2-oxoethyl]-, ethyl ester, [S-(R*, S*)]-*.

١٣- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث تتكون مادة مطاط بروموبيوتيل bromobutyl من ، أو تناظر ، النوعية PH 4023/53 .

١٤- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) ، حيث تتكون مادة مطاط بروموبيوتيل bromobutyl من ، أو تناظر ، النوعية W 4416/50 .

١٥- عبوة أساسية طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث تتكون مادة مطاط بروموبيوتيل bromobutyl من ، أو تناظر ، النوعية FM 257 .

١٦- عملية لتصنيع عبوة أساسية طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، تتضمن الخطوات التاليه :

أ) إذابة مثبط للثرومبين يعتمد على بيبتيد peptide-based thrombin inhibitor ذى وزن جزيئي منخفض في محلول مائي ،

ب) ضبط الاس الهيدروجيني ليتراوح بين ٣-٨ ، واختياريا إضافة مادة سيكلو ديكسترين cyclodextrin ،

ج) وترشيح المحلول معقما وتعبئته في عبوة أساسية ،

د) غلق العبوة الاساسية بإحكام بعد ذلك بسداده مطاطية أو غطاء يحتوى على مادة مطاط بروموبيوتيل bromobutyl.

١٧- العبوة الاساية طبقاً لعنصر الحماية رقم (٨)، حيث يكون تركيز مثبط الثرومبين thrombin في المحلول في المدى من ٢,٥-٢٠مجم/مل .