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

[10] رقم البراءة: ٨٢٤
[43] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٤/٢٢هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/٠٥/٢٠م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** مارتين بـــوهلين، كـــارول هورفـــاس، سيفركير فون يونجي

[73] **مالك البراءة:** استرا اكتيبولاج
عنوانه: سودير تالجي، اس – ١٥١ ٨٥، السويد

[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٩٧١٨٠٧٣٩

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤١٨/٠٨/٢٧ هـ
الموافق : ١٩٩٧/١٢/٢٧ م

[51] **التصنيف الدولي[7] :**
Int. Cl.[7]:A61K 31/44

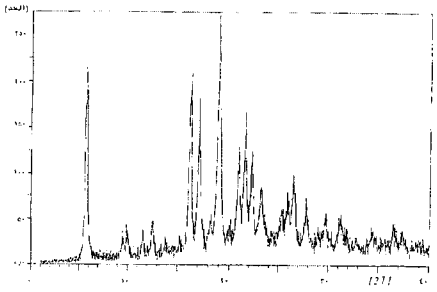
[56] **المراجع:**
براءة امريكية ٤٧٣٨٩٧٤ ١٩٨٨/٠٤/١٩م
براءة امريكية ٤٧٨٦٥٠٥ ١٩٨٨/١١/٢٢م

اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي

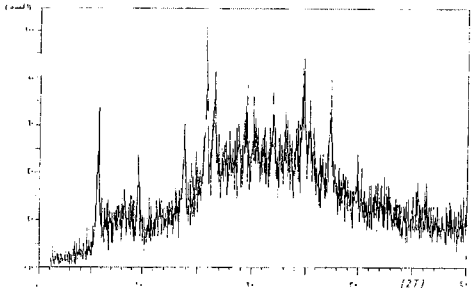
[54] **اســـم الاختـــراع:** الـــشكل البللـــوري للمتـــشاكل S – enantiomer للأومبرازول omeprazole

[57] **الملخص:** يعرض الاختراع الحالي S- أومبرازول S-omeprazole في شكل متعادل، ويتميز بوجوده في الحالة الصلبة، ويفضل في حالة بللورية جزئية أو بللورية بدرجة عالية مثل الشكل "A" أو الشكل "B". ويعرض الاختراع كذلك عمليات لتحضير S- أومبرازول S-omeprazole واستخدامه في الطب.

١٧ عناصر حماية، شكلين



شكل (١)



شكل (٢)

الشكل البللوري للمتشاكل S – enantiomer للأومبرازول omeprazole

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يقدم الاختراع الحالي شكلاً متعادلاً من المتشاكل S– enantiomer للأومبرازول S-omeprazole ، وهو عبارة عن S- ٥- ميثوكسي- ٢- [[(٤- ميثوكسي- ٣، ٥- داي ميثيل – ٢- بيريدينيل)- ميثيل] سفلينيل]- H١- بنزيميدازول

S-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-b enzimidazole

في شكل فيزيائي جديد، وبتحديد أكثر في حالة صلبة يمكن بلورتها جزئياً على الأقل، كما يتعلق الاختراع بعمليات لتحضير هذا الشكل من المتشاكل S-enantiomer S- للأومبرازول omeprazole، وبتركيبات صيدلانية تحتوي عليه.

تم وصف المركب :

٥- ميثوكسي – ٢- [[(٤- ميثوكسي- ٣، ٥- داي ميثيل – ٢- بيريدينيل)- ميثيل] سفلينيل]- H١- بنزيميدازول

S-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-b enzimidazole

ذي الأسم العام " أومبرازول omeprazole"، مع أملاح هذا المركب المقبولة من الناحية الصيدلانية، وذلك في براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 5129. وقد تم وصف أملاح قلوية معينة من الأومبرازول omeprazole في براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 124495. ويعتبر الأومبرازول omeprazole من المركبات الفعالة في تثبيط إفراز أحماض المعدة، ويمكن الاستفادة منه كمادة مضادة للقرحة. وبتعبير أكثر شمولية، يمكن استخدام الأومبرازول omeprazole للوقاية والعلاج من الأمراض ذات العلاقة بأمراض المعدة في الثدييات، وبخاصة في الإنسان.

و الأومبرازول omeprazole هو عبارة عن سلفوكسيد sulfoxide ومركب كيرالي chiral وفيه تمثل ذرة الكبريت sulfur مركزاً لتكوين الهياكل التجاسمية. وعلى ذلك، فإن الأومبرازول omeprazole هو عبارة عن خليط راسيمي racemic يحتوي على اثنين من المتشاكلات وهما المتشاكل R- أومبرازول R- omeprazole و المتشاكل S- أومبرازول S-omeprazole. وقد تمت دراسة التشكيلات المطلقة لمتشاكلات الأومبرازول وذلك باستخدام أشعة – X على مشتقات تحتوي على مجموعة N- ألكيل N akylated للمتشاكل enantiomer- (+) في شكله المتعادل. وقد وجد أن المتشاكل enantiomer – (+) ذو الشكل المتعادل والمتشاكل enantiomer- (-) ذو الشكل المتعادل يحتويان على التشكيل (R) و (S) على التوالي. وقد تم وصف الحالات التي يحدث فيها الدوران الضوئي وقياساته لكل من تلك المتشاكلات enantiomers، وذلك في براءة الاختراع الدولية رقم WO 94/ 27988.

وتكشف براءة الاختراع الدولية رقم WO 92/ 08716 عن R- أومبرازول omeprazole في شكله المتعادل في صورة مادة صلبة غير متبلورة في المثال – ٦. وهناك أملاح مختلفة للمتشاكلات الفردية single enantiomers للأومبرازول omeprazole ، وهذه جاء وصفها في

براءة الاختراع الدولية رقم WO 94/ 27988. وتكشف البراءة الأخيرة عن عملية تحضير الشكل المتعادل من المتشاكل S- للأومبرازول omeprazole ، وذلك في مثال- ١٠. ومع ذلك تم الحصول على هذا المتشاكل في شكل شراب أو زيت غير مناسب للاستخدام الصيدلاني نظراً لصعوبة تداول الزيت ودمجه في تركيبات صيدلانية، وتحديداً بطريقة يمكن بها إعادة الإنتاج.

وصف عام للاختراع

وفقاً لهذا الاختراع فإنه يقدم هنا S- أومبرازول S-omeprazole في شكل متعادل، أي ليس في شكل ملح، وفيه يكون S- أومبرازول S-omeprazole في حالة صلبة.

وهناك مزايا ترتبط بـ S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفق هذا الاختراع، ذلك لأنه أكثر ثباتاً وسهل التداول والتخزين. كما أنه من السهل تحديد خصائص هذا المركب نظراً لوجوده في أكثر من حالة معرّفة جيداً، كما أنه من السهل تنقيته وتخليقه بطريقة يمكن بها إعادة الإنتاج.

وبصفة عامة يمكن أن يكون S- أومبرازول S-omeprazole وفق الاختراع في حالة غير متبلورة crystalline، أو متبلور جزئياً، أو في حالة صلبة متبلورة إلى حد كبير. ويفضل أن يكون المركب في حالة صلبة متبلورة جزئياً أو إلى حد كبير، والأفضل أن يكون إما في الشكل "A" البللوري، أو الشكل "B" الأقل تبلوراً crystalline.

شرح مختصر للرسومات

شكل – ١: عبارة عن نمط لحيود أشعة- X في المسحوق لـ S- أومبرازول S-omeprazole في الشكل "A"؛

شكل – ٢: عبارة عن نمط لحيود أشعة – X في المسحوق لـ S- أومبرازول S-omeprazole في الشكل "B"؛

الوصف التفصيلي:

تتميز الأشكال "A" و "B" لـ S- أومبرازول S-omeprazole بأنماط لحيود أشعة X في المسحوق، وذلك بزوايا قدرها ٢٠ درجة. ويعرض جدول - ١ قيم d وقيم الشدة النسبية:

جدول - ١

شكل A			شكل B		
الزاوية 2θ	قيمة d a¹ (A)	الشدة النسبية	الزاوية 2θ	قيمة d a¹ (A)	الشدة النسبية
٥,٧٨	١٥,٢٩	قوي جداً	٥,٦٥	١٥,٦٤	قوي
٩,٥٠	٩,٣٠	ضعيف	٩,٥٧	٩,٢٣	متوسط
٩,٩٩	٨,٨٥	ضعيف	١٣,٥٧	٦,٤٤	متوسط
١١,٥٤	٧,٦٦	ضعيف	١٥,٥٧	٥,٦٢	متوسط
١٢,٥٤	٧,٠٥	ضعيف	١٦,٤٧	٥,٣٨	متوسط
١٦,٢٧	٥,٤٤	قوي	١٩,٣٦	٤,٥٨	ضعيف
١٧,٠٩	٥,١٩	قوي	٢١,٩٤	٤,٠٥	ضعيف
١٨,١٨	٤,٨٨	ضعيف	٢٤,٦٩	٣,٦٠	ضعيف
١٩,٩٥	٤,٦٨	قوي	٢٥,٢٨	٣,٥٢	ضعيف
٢٠,٩٠	٤,٢٥	متوسط	٢٧,٣٣	٣,٢٦	ضعيف
٢١,٥٧	٤,١٢	متوسط	٢٩,٧٥	٣,٠٠	ضعيف جداً
٢٢,٢٩	٣,٩٩	متوسط			
٢٣,١٧	٣,٨٤	ضعيف			
٢٥,٢٢	٣,٥٣	ضعيف جداً			
٢٥,٩٠	٣,٤٤	ضعيف			
٢٦,٤٥	٣,٣٧	ضعيف			
٢٧,٧٠	٣,٢٢	ضعيف جداً			
٢٩,٦٦	٣,٠١	ضعيف جداً			

وبتحديد أكثر، يتميز S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في الشكل "A" بنمط حيود أشعة X في المسحوق الموضح في شكل - ١، بينما يتميز S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في الشكل "B" بنمط حيود أشعة X في المسحوق الموضح في شكل- ٢. وقد تم

الحصول على أنماط حيود أشعة- X في المسحوق (XRD) باستخدام هندسة Bragg- Bretano. وحيث أن الشكل "B" أقل من حيث التبلور وله قمم في مقياس الحيود تتناظر معها في الشكل "A"، فإنه من غير الواضح هنا ما إذا كان لـ "A" شكلاً بللورياً crystalline مختلفاً.

وقد تم تحليل حيود أشعة – X وفق الطرق القياسية التي جاء وصفها – على سبيل المثال- في المراجع الآتية:

Kitaigorodsky, A. I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New London;or Klug, York;Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Wiley & Sons, New H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John York

ويشير التعبير S- أومبرازول S-omeprazole إلى الحقيقة التي مفادها أن المركب يخلو إلى حد كبير من المتشاكل – R، ويفضل أن يكون التكوين التشاكلي enantiomeric بنسبة تزيد عن ٩٠٪، والأكثر تفضيلاً بنسبة تزيد عن ٩٥ ٪.

وفي جانب آخر يتعلق الاختراع بعمليات لتحضير S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في حالة صلبة، وتشتمل تلك العمليات على ما يلي:

i. تبخير محلول يحتوي على S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في واحدة أو أكثر من المذيبات العضوية للحصول على محلول عالي التركيز، مع إضافة كمية أخرى من المذيب إلى المحلول عالي التركيز إلى أن يتكون S- أومبرازول S-omeprazole في حالة صلبة متعادلة وغير متبلورة؛ و

ii. التبلور من محلول S- أومبرازول S-omeprazole في واحدة أو أكثر من المذيبات العضوية، واختيارياً في الماء؛ أو

iii. ترسيب S- أومبرازول S-omeprazole من محلول ملح قلوي في الماء، واختيارياً في واحدة أو أكثر من المذيبات العضوية باستخدام حمض مناسب.

وقد تتحدد العملية (أ) أيضاً بالجوانب التالية. ويجب ألا يكون المحلول عالي التركيز والمتكون في العملية (أ) مركزاً إلى الحد الذي لا يمكن فيه إجراء النصف الثاني للعملية. وبعد إجراء المزيد من عمليات التبخير يمكن اختيارياً إضافة كميات أخرى من المذيب (المذيب الثاني مثلاً) مع تبخير المذيب الباقي بحيث لا يتبقى أي مذيب يمكن إزالته. ويفضل أن يكون هذا المذيب الإضافي عبارة عن ذلك الذي يذوب فيه S- أومبرازول S-omeprazole، ولكن ليس بدرجة كبيرة، والأكثر تفضيلاً أن يكون S- أومبرازول S-omeprazole مضاداً للمذيب. ويساعد تكرار عمليات التبخير على إزالة جميع المذيبات البادئة التي قد تمنع في حالات أخرى تكوين المادة الصلبة. واختيارياً، فإنه يمكن تجفيف الراسب غير البللوري الناتج، ويكون ذلك – مثلاً- تحت ضغط منخفض.

وبتحديد أكثر، قد تجرى العملية (أ) بإذابة ملح من أملاح S- أومبرازول S-omeprazole القابلة للذوبان في الماء، ويفضل باستخدام ملح معدني قلوي (مثل ملح البوتاسيوم potassium ويفضل ملح الصوديوم sodium salt) في الماء، ثم استخلاص S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل إلى مذيب أو خليط من المذيبات غير القابلة للامتزاج بالماء (مثل كلوريد المثيلين methylene chloride أو التولوين toluene، ويفضل كلوريد الميثيلين methylene chloride)، عن طريق خفض الرقم الهيدروجيني (pH) في الطور المائي من حوالي ١١ إلى ٧- ٩ (أي يتراوح الرقم الهيدروجيني pH من ٧ إلى ٨) بحمض قابل للإذابة في الماء (مثل حمض الهيدروكلوريك HCl

الماء أو حمض الأسيتيك acetic acid المائي، ويفضل حمض الأسيتيك acetic acid المخفف). وقد يتم فصل الطور العضوي المحتوي على الشكل المتعادل من S- أومبرازول S-omeprazole عن الطور المائي، مع تبخير المذيب إلى أن يتكون محلول عالي التركيز يترك بشكل مفضل ١- ٢ مل من المذيب في كل جرام من S - أومبرازول S-omeprazole . وتتم إضافة جزء أول من المذيب الإضافي مثل الأيزو أوكتان iso-octane أو n- هبتان n-heptane بكمية تتراوح مثلاً من ٥ إلى ١٠ مل/ جرام S- أومبرازول S-omeprazole . ويتم تبخير المزيد من المذيب من الخليط الناتج إلى أن يتكون S- أومبرازول S-omeprazole في حالة صلبة متعادلة وغير بللورية. كما قد تضاف كميات أخرى من المذيب تتراوح مثلاً من ٥ إلى ١٠ مل/ جرام S- أومبرازول S-omeprazole ويعاد تبخيره إلى الحالة التي لا يوجد فيها مذيب يمكن تبخيره. واختيارياً، يمكن تجفيف S- أومبرازول S-omeprazole الناتج في حالة صلبة متعادلة وغير متبلورة، ويتم ذلك - مثلاً- تحت ضغط منخفض.

وقد تتحدد العملية (ب) بالجوانب الآتية. يمكن تكوين محلول S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل المستخدم في العملية (ب) في هذا الاختراع، وذلك (i) إما بإذابة S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل الذي تم عزله من قبل في العملية (أ)، أو (ii) يكون هذا المركب عبارة عن منتج في الخطوة السابقة التي يتكون فيها S- أومبرازول S-omeprazole بواسطة تفاعل كيميائي، أو (iii) قد يكون المركب عبارة عن محلول يتكون بواسطة عمليات الاستخلاص.

وقد يتم حث عملية التبلور في العملية (ب) عن طريق تقليل درجة إذابة S- أومبرازول S-omeprazole، ويكون ذلك - مثلاً- بتبريد الخليط، أو تبخير بعض المذيبات منه، أو بالخلط مع مذيبات مرسِّبة أو بمادة مضادة للمذيب. وقد تبدأ عملية التبلور بشكل متزامن، ولكن يفضل

أن تضاف بذور من الشكل المطلوب لـ S- أومبرازول S-omeprazole، ويفضل أكثر أن تكون تلك البذور من الشكل "A" لـ S- أومبرازول S-omeprazole.

وهناك مذيبات مناسبة يكون فيها S- أومبرازول S-omeprazole قابلاً للذوبان ولكن ليس بدرجة كبيرة، وهذه المذيبات يفضل استخدامها في تحضير محاليل للاستخدام في العملية (ب) عن طريق إذابة S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل. وعلى سبيل المثال تشتمل تلك المذيبات على أستيات الإيثيل ethyl acetate، و أيزو بيوتانول iso-butanol، وأيزو بروبانول isopropanol، وميثيل أيزو بيوتيل كيتون methyl isobutyl ketone، وأسيتون acetone، و الأسيتو نتريل acetonitrile، ويفضل أن يكون المذيب من أسيتات الإيثيل ethyl acetate أو من الأسيتو نيتريل acetonitrile، والأكثر تفضيلاً أن يكون من أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتتراوح الكمية المفضلة من المذيب العضوي من ٤ إلى ١٠ مل/ جرام S- أومبرازول S-omeprazole.

وهناك مذيبات عضوية مناسبة يكون فيها S- أومبرازول S-omeprazole عالي الإذابة، وهذه يفضل استخدامها في العملية (ب)، وتشتمل على كلوريد المثيلين methylene chloride والتولوين toluene. وحيث أن S- أومبرازول S-omeprazole يذوب بدرجة عالية في تلك المذيبات، فإنه من الضروري هنا استخدام مادة مضادة للمذيب من أجل حث عملية التبلور.

ومن المذيبات المضادة المناسبة: أيزو أوكتان iso-octane ، أو الأسيتو نتريل acetonitrile، أو أسيتات الإيثيل ethyl acetate ، ويفضل أسيتات الإيثيل ethyl acetate أو الأيزو أوكتان iso-octane . ويفضل حث عملية التبلور بإضافة بذور بللورية، وتحديداً من الشكل "A".

وقد تتحدد أيضا العملية (ج) كما سيأتي وصفها أدناه. يفضل أن تجرى العملية (ج) وفق هذا الاختراع عن طريق إذابة ملح من أملاح S- أومبرازول S-omeprazole في الماء أو في خليط

مائي ومذيب عضوي، ويتم حث عملية التبلور بالخلط- مثلاً- مع محلول حمضي عند رقم هيدروجيني (pH) عالٍ إلى درجة تكفي لمنع التحلل الزائد للمنتج. ويفضل أن يكون المذيب العضوي عبارة عن مذيب قابل للإمتزاج مع الماء مثل الأسيتون acetone أو الأسيتو نتريل acetonitrile أو كحول ألكيل صغير lower alkyl alcohol . وقد يكون الحمض- مثلاً- عبارة عن حمض هيدروكلوريك أو حمض أسيتيك acetic acid ، ويفضل حمض الأسيتيك acetic acid المائي. وقد يتراوح الرقم الهيدروجيني (pH) للمحلول النهائي- مثلاً- من ٧ إلى ١٠، ويفضل من ٧ إلى ٨.

ويفضل أن تكون المادة البادئة للعملية (ج) في هذا الاختراع عبارة عن ملح من أملاح S- أومبرازول S-omeprazole القابلة للذوبان في الماء، مثل ملح معدن قلوي، وتحديداً ملح الصوديوم sodium salt، ويكون الراسب الناتج من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في حالة صلبة متبلورة جزئياً، وتحديداً في الشكل "B".

ويفضل أن يجرى تبخير المذيبات في وسط مفرغ الهواء، ويستخدم في ذلك- مثلاً- ضغط يتراوح من ١٠ إلى ٢٠ ملي بار. ويفضل أيضاً أن تجرى عملية الخلط بالرج أثناء عملية التبلور، مع استمرار التبلور لمدة تكفي لضمان اكتمال تكوُّن البللورات، وهذه المدة تتراوح مثلاً من ١ إلى ٥ ساعات.

وعندما يتم بلورة S- أومبرازول S-omeprazole كما يحدث في العمليات (ب) و (ج)، فقد يتم فصل البللورات عن المحلول، وذلك مثلاً عن طريق الترشيح أو الطرد المركزي متبوعاً بغسيل بسائل أو يفضل بخليط من المذيبات التي يذوب فيها الشكل المتعادل من S- أومبرازول S-omeprazole بدرجة قليلة جداً. وتتراوح النسبة المفضلة بين سائل الغسيل والمنتج من ١: ١ إلى ٥: ١ على أساس الوزن. ويفضل أن يتم تجفيف بللورات S- أومبرازول S-omeprazole

المتعادلة المفصولة وذلك تحت ظروف تمنع تحلل المنتج، أي مثلاً في درجة حرارة تتراوح من +30° م إلى +40° م، وتحت ضغط يتراوح مثلاً من ١٠ إلى ٢٠ ميللي بار، ولمدة تتراوح مثلاً من ١٠ إلى ٤٨ ساعة.

ويعتبر S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفقاً لهذا الاختراع من المركبات الفعالة في تثبيط إفراز أحماض المعدة، ويستفاد منه كمادة مضادة للقرحة. وبتعبير أكثر شمولية، يمكن استخدام المركب في الوقاية والعلاج من الحالات المرضية ذات الصلة بأمراض المعدة في الثدييات، وتحديداً في الإنسان، والتي تشتمل على التهاب المرئ الارتجاعي، والتهاب المعدة، والتهاب الإثنى عشر، والقرحة المعدية، وقرحة الإثنى عشر، وفضلاً عن ذلك يمكن استخدام المركب في علاج اضطرابات أخرى تصيب المعدة والأمعاء يكون فيها أحداث التأثير التثبيطي لأحماض المعدة مرغوباً، كما في حالة المرضى الخاصعين للمعالجة بمركبات غير استرودية (NSAID)، وفي المرضى الذين يعانون من عسر الهضم غير التقرحي، وفي المرضى المصابون بمرض ارتجاع المعدة والمرئ، وفي المرضى المصابون بأورام معدية، وقد يستخدم أيضاً S- أومبرازول S-omeprazole وفق هذا الاختراع في المرضى الخاضعين للعناية المركزة، والمصابون بنزيف حاد في الجزء العلوي من قناة المعدة والأمعاء، ولمنع إفراز الأحماض المعدية قبل وبعد العمليات الجراحية، وأيضاً للعلاج والوقاية من تكوّن القرح نتيجة للإجهاد. وفضلاً عن ذلك يمكن استخدام S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في علاج الصدفية وحالات الإصابة بعدوى بكتيريا Helicobacter والأمراض ذات الصلة.

وقد يعطى المركب بأي من طرق التناول المناسبة والتي توفر للمريض جرعة فعالة من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفق هذا الاختراع. وعلى سبيل المثال يمكن أن يعطى

المركب في صورة توليفة عن طريق الفم أو عن غير طريق القناة الهضمية أو ما شابه ذلك. وتشتمل أشكال الجرعة هنا على الكبسولات، والأقراص، والمشتتات، والمعلقات، وما شابه.

ووفقاً لهذا الاختراع، فإنه يقدم هنا تركيبة صيدلانية تشتمل على S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل كمكون فعال، بالترافق مع مادة حاملة أو مخففة أو سواغة مقبولة من الناحية الصيدلانية، واختيارياً مع مكونات علاجية أخرى، وهذه تستخدم تحديداً في حالات علاج العدوى ببكتريا Helicobacter. ويعرض الاختراع كذلك استخدام S- أومبرازول S-omeprazole في تصنيع دواء للاستخدام في علاج الحالات المرضية ذات الصلة بأمراض المعدة، وطريقة لعلاج تلك الحالات تشتمل على إعطاء المريض الذي يعاني منها كمية فعالة علاجياً من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفق هذا الاختراع.

وتشتمل تركيبات الاختراع على تركيبات مناسبة للتناول عن طريق الفم أو عن غير طريق القناة الهضمية، والصورة الأكثر تفضيلاً هنا هي التناول عن طريق الفم. وقد يتم بشكل ملائم توفير التركيبات في أشكال وحدة جرعة يتم تحضيرها وفق الطرق المعروفة في مجال الصيدلة، أي مثلاً في شكل أقراص أو كبسولات أو أقراص متعددة الوحدة.

وتعتمد طريقة التناول المناسبة ومدى الجرعة العلاجية من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفق هذا الاختراع على نوع المرض المراد علاجه ومدى شدة هذا المرض. وقد تتفاوت الجرعة وعدد المرات التي تعطى فيها للمريض، وذلك تبعاً لعمر المريض ووزنه ودرجة استجابته للعلاج. وقد تكون هناك متطلبات خاصة للمرضى الذين يعانون من متلازمة Zollonger- Ellison، بمعنى أنهم يحتاجون إلى جرعات أعلى من تلك اللازمة للمرضى العاديين. وقد يستفيد الأطفال ومرضى الكبد بشكل خاص من جرعات تقل قليلاً عن الجرعات

العادية، وعلى ذلك، وفي بعض الحالات المرضية، قد يكون ضرورياً استخدام جرعات خارج الحدود المذكورة أدناه. وتقع الجرعات الأقل والأكثر ضمن مجال هذا الاختراع.

وبصفة عامة، تتراوح الجرعة الكلية المناسبة التي تعطى عن طريق الفم يومياً من ١٠ مجم إلى ٨٠ مجم، وهذه قد تعطى على دفعة واحدة أو تقسم إلى عدة جرعات. وتتراوح الجرعة الكلية المفضلة من ٢٠ مجم إلى ٦٠ مجم، والمفضل تحديداً أن تتراوح تلك الجرعة من ٢٠ مجم إلى ٤٠ مجم يومياً.

وقد يتم دمج S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وفق هذا الاختراع في خليط مع مادة حاملة صيدلانية، وذلك وفق الطرق التقليدية المنتجة في التركيبات التي تعطى عن طريق الفم والتي جاء وصفها في براءة الاختراع الدولية رقم WO 96/ 01623 وبراءة الاختراع الأوروبية رقم EP 247983، وهي البراءات التي استخدمت هنا كمراجع فنية لهذا الاختراع.

ويتم الآن توضيح الاختراع الحالي من خلال الأمثلة التالية، وهذه يجب عدم تفسيرها على أنها تحدد مجال الاختراع أو تقيده. ويمكن بطريقة أفضل تنفيذ الاختراع وفق واحد من الأمثلة التي تعطى S- أومبرازول S-omeprazole في الشكل "A".

مثال- ١:

تمت إذابة ملح صوديوم sodium salt من مركب S- أومبرازول S-omeprazole (٨ جرام) في الماء (٨٠ مل) في درجة حرارة الغرفة. وقد أضيف كلوريد المثيلين methylene chloride (٨٠ مل) وتم استخلاص المنتج إلى الطور العضوي بإضافة حمض أسيتيك acetic acid مخفف (٤,٨ مل، ٢,٥ ٪ حجم / حجم). وقد تم تقليب الخليط لمدة ٥ دقائق، ثم تم فصل الطورين عن بعضهما، وتمت تعبئة الطور العضوي المنفصل في دورق مستدير. وقد بخر كلوريد الميثيلين

methylene chloride في وسط مفرغ الهواء، إلى أن تكوّن محلول عالي التركيز يحتوي على حوالي ١ مل من كلوريد المثيلين methylene chloride لكل ١ جرام من الأومبرازول omeprazole . وقد تمت إضافة الأيزو أوكتان iso-octane (٤٠ مل)، ثم بخر المذيب مرة أخرى إلى أن تم تكوّن مادة جافة غير متبلورة. كما أضيفت كمية أخرى من الأيزو – أوكتان (٢٠ مل) وتم تركيز الملاط المتكون بالتبخير. وبعد ذلك تم تجفيف المادة الصلبة في فرن عند درجة 30° م وتحت ضغط منخفض طوال فترة الليل، للحصول على ٦,٥ جرام من S-أومبرازول S-omeprazole المتعادل في حالة صلبة غير متبلورة.

وتوضح الأمثلة من ٢ إلى ٧ تحضير الشكل "A" من S- أومبرازول S-omeprazole، عن طريق إعادة التبلور للمادة غير المتبلورة المحضرّة في مثال – ١.

مثال – ٢

تمت إذابة S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وغير المتبلور (٠,٥ جرام) في أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٢ جرام)، ثم وضع المحلول في ثلاجة طول فترة الليل عند درجة – 20° م. وقد أزيلت البللورات بشكل متزامن، واستخدم ملاط البللورات الناتجة كبذور لبعض الأمثلة التالية.

مثال – ٣

تمت إذابة S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل وغير المتبلور (٢ جرام) في أسيتات الإيثيل ethyl acetate(٢٠ مل) في درجة حرارة الغرفة. وقد تم تطعيم المحلول ببللورات تم الحصول عليها في مثال – ٢، وسمح له بأن يتبلور طوال فترة الليل. وبعد ذلك تم غسل البللورات الناتجة

باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٢ × ٢ مل)، ثم جففت في درجة + 20° م في الهـواء للحصول على ١,٣ جرام من الشكل "A" للأومبرازول omeprazole المتعادل.

مثال – ٤

تمت إذابة S– أومبرازول S-omeprazole المتعادل وغير المتبلور (٠,٥ جرام) في ٢ مل مـن كلوريد الميثيلين methylene chloride ، ثم أضيف ٤ مل من الأيزو أوكتان iso-octane . وقـد تم تطعيم المحلول بكمية قليلة من S– أومبرازول S-omeprazole ذو الشكل A، وبعد ٤ أيام تم تكوّن البللورات. كما تم ترشيح المادة وغسلها بالأيزو أوكتان iso-octane (١ مل)، ثم جففت في درجة حرارة الغرفة.

مثال– ٥

تمت إذابة S– أومبرازول S-omeprazole المتعادل وغير المتبلور (٥ جرام) في أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٤٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ثم أضيفت إليه كمية قليلة مـن المـاء (٠,٥ مل). وقد تم تطعيم المحلول بالشكل "A" من S– أومبرازول S-omeprazole البللوري المتعادل، ثم برد إلى درجة صفر° م. كما سمح للمحلول بأن يتبلور طوال فترة الليل عند درجة صفر° م، وبعد ذلك رشحت البللورات الناتجة وتم غسلها بأسيتات الإيثيل ethyl acetate (٣ × ٥ مل)، ثـم جففت عند درجة 40° م تحت ضغط منخفض للحصول على ٣,٤ جرام من S– أومبـرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A".

مثال – ٦

تمت إذابة S– أومبرازول S-omeprazole المتعادل وغير المتبلور (٣ جـرام) فـي التولـوين toluene (٩ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ثم أضيفت إليه أسيتات الإيثيـل ethyl acetate (٢٠

مل). وقد تم تطعيم المحلول بالشكل A من S- أومبرازول، ثم سمح له بأن يتبلور في درجة حرارة الغرفة لمدة حوالي نصف ساعة. وبعد ذلك أضيفت كمية أخرى من أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٩ مل)، وسمح للمحلول بأن يتبلور طوال فترة الليل. وقد تم تبريد الملاط إلى درجة صفر ° م، وسمح له بأن يتبلور لمدة ٢٠ ساعة. كما تم ترشيح البللورات وغسلها بالأيزو أوكتان iso-octane (٢ × ٥ مل)، ثم جففت في درجة + 40° م تحت ضغط منخفض للحصول على ٢ جرام من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A".

مثال- ٧

تحضير S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A" من محلول استخلاص في كلوريد الميثيلين methylene chloride:

تمت إذابة ملح الصوديوم sodium salt لمركب S- أومبرازول S-omeprazole (٢٠ جرام) في الماء (٢٠٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة، ثم أضيف إليه كلوريد الميثيلين methylene chloride (٢٠٠ مل). وقد تم تقليب الخليط ذو الطورين وأضيف إليه حمض أسيتيك acetic acid مائي (٢٥ ٪ حجم/ حجم، ١٢,٥ مل). وبعد ذلك تم تقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة، ثم فصلت الأطوار عن بعضها. وقد تمت تعبئة محلول كلوريد المثيلين methylene chloride في دورق مستدير، ثم بخر المذيب وصولاً إلى درجة من التخفيف قدرها ٤ مل كلوريد ميثيلين methylene chloride لكل جرام من S- أومبرازول S-omeprazole. وقد أضيف ١٨,٩ جرام من هذا المحلول بكمية من S- أومبرازول S-omeprazole قدرها ٣ جرام إلى الدورق المستدير، ثم أضيف الأسيتو نيتريل (٥٠ مل) وتم تطعيم المحلول بالشكل "A" من S- أومبرازول S-omeprazole طول فترة الليل. كما تم تبخير كلوريد الميثيلين methylene chloride إلى أن تبقى من المذيب كمية قدرها ٢٢,٥ مل. وبعد ذلك سمح للمحلول بأن يتبلور طوال فترة الليل عند درجة حرارة الغرفة، ثم

أضيفت كمية قدرها ١٥ مل من أسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم ترشيح الخليط النـاتج. وقـد غسلت البللورات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٣ × ٣ مل)، وجففت عند درجـة + 40° م تحت ضغط منخفض للحصول على ١ جرام من S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A".

مثال – ٨

تحضير S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A" عن طريق التبلور من محلـول S- أومبرازول:

تم تركيز خليط تفاعل يحتوي على S- أومبرازول S-omeprazole (١,٩ جرام) في التولـوين toluene، وذلك بتبخير التولوين toluene إلى تركيز ٠,٧١ جرام/ مل تولوين toluene . وبعـد ذلك تمت إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate (١٦ مل) إلى المحلول، وتم تطعيم هذا المحلـول في درجة حرارة الغرفة بكمية قدرها ٠,٢ جرام من S- أومبرازول S-omeprazole الشكل "A"، مع التبريد بعد ذلك إلى درجة صفر° م. وقد سمح للمحلول بأن يتبلور طوال فترة الليـل عنـد درجة صفر° م، ثم رشحت البللورات الناتجة وتم غسلها بأسيتات الإيثيل ethyl acetate (٢ × ٤ مل) وتجفيفها في درجة 30° م تحت ضغط منخفض للحـصول علـى ٠,٨٩ جـرام مـن S- أومبرازول S-omeprazole ذو الشكل "A".

مثال – ٩

تحضير S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "A" عن طريق إعادة التبلور:

تمت إذابة S- أومبرازول S-omeprazole ذو الشكل "A" جزئياً (٥ جرام) في ٢٥٨ مل من أسيتات الإيثيل ethyl acetate في درجة 40° م. وقد برد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، وتم ببطء تبخير أسيتات الإيثيل ethyl acetate تحت ضغط منخفض إلى أن تبقت كمية قدرها ٤٣ مل من أسيتات الإيثيل ethyl acetate . وتحت درجة حرارة الغرفة تم تطعيم المحلول المركز بواسطة S- أومبرازول S-omeprazole ذو الشكل "A" المتعادل، وبعد ذلك تم تبريد الملاط إلى درجة صفر $^{\circ}$ م لمدة ٥ ساعات، ثم أضيفت أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٦,٧ مل) وتم ترشيح الملاط الناتج. وقد أعيد تمليط البللورات في ٢٠ مل من أسيتات الإيثيل ethyl acetate ، ثم رشح المذيب وتم تجفيف البللورات في درجة 25° م تحت ضغط منخفض للحصول على ٢,٩ جرام من S- أومبرازول S-omeprazole ذو الشكل "A".

مثال - ١٠

تحضير S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "B" بتفاعل بلورة من خليط الماء والأسيتون acetone بنسبة ٨٠/ ٢٠ بالحجم:

تمت إذابة ملح الصوديوم sodium salt لمركب S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "B"، وذلك بتفاعل خليط يحتوي على الماء (١٦ مل) والأسيتون acetone (٤ مل). وقد أضيف حمض أسيتيك acetic acid مائي (٢٥ ٪ حجم/ حجم) ببطء إلى المحلول بكمية قدرها ٠,٤٥ مل، وصولاً إلى رقم هيدروجيني (pH) في المحلول قدره ١٠. وقد ترك الملاط الناتج طوال فترة الليل في درجة حرارة الغرفة، ثم رشحت البللورات وغسلت بالماء (٣ × ٥ مل)، ثم جففت في درجة + 40° م تحت ضغط منخفض للحصول على ٠,٩ جرام من S- أومبرازول S-omeprazole الشكل "B" المتعادل.

مثال – ١١

تحضير S– أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "B" بتفاعل بلورة من خليط المـــاء والأسيتون acetone بنسبة ٩٠/ ١٠ بالحجم:

تمت إذابة ملح الصوديوم sodium salt لمركب S– أومبرازول S-omeprazole (٥,٢ جرام) في الماء (٤٦,٩ مل)، ثم أضيف الأسيتون acetone (٥,٢ مل) إلى المحلول. ومع التقليـــب بـــشدة أضيفت ببطء كمية قدرها ٣,٢ مل من حمض الأسيتيك acetic acid الماء (٢٥ ٪ حجم/ حجم). وقد بدأ التبلور عندما وصل الرقم الهيدروجيني (pH) إلى ١٠، وفي نهاية الإضافة وصل هـــذا الرقم إلى ٧. وبعد ٣ ساعات تم ترشيح البللورات، ثم غسلت بالماء (٣ × ٥ مل) وجففت فـــي درجة 40° م تحت ضغط منخفض طوال فترة الليل للحصول بذلك علـــى ٤,٤ جـــرام مـــن S– أومبرازول S-omeprazole المتعادل ذو الشكل "B" المتبلور جزئياً.

عناصر الحماية

١- مركب S- أومبرازول S-omeprazole في شكل متعادل، حيث يكون في حالة تبلور جزئي.

٢- مركب S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون في حالة تبلور بدرجة كبيرة.

٣- مركب S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون في الشكل "A".

٤- مركب S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث يكون في الشكل "B".

٥- عملية لتحضير S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً لأي من عنصري الحماية ١ أو ٣، وتشتمل على تبلور S- أومبرازول S-omeprazole من محلول يحتوي على S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل في مذيب واحد أو أكثر من المذيبات العضوية، واختيارياً من الماء.

٦- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، وفيها يتم تكوين محلول S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل عن طريق إذابة S- أومبرازول S-omeprazole في مذيب عضوي.

٧- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، وفيها يكون المذيب العضوي عبارة عن خلات إيثيل ethyl acetate أو أسيتو نيتريل acetonitrile.

٨- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، وفيها يتم تكوين محلول S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل من محلول تفاعل كيميائي يحتوي على S- أومبرازول S-omeprazole في مذيب عضوي.

٩- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، وفيها يتم تكوين محلول S- أومبرازول S-omeprazole المتعادل من طور استخلاص يشتمل على S- أومبرازول S-omeprazole في مذيب عضوي.

١٠- العملية وفقاً لأي من عنصري الحماية ٨ أو ٩، حيث يكون المذيب العضوي عبارة عن كلوريد ميثيلين methylene chloride أو تولوين toluene.

١١- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٠، وفيها يتم حث التبلور بإضافة مذيب مرسِّب.

١٢- عملية لتحضير S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً لأي من عنصري الحماية ١ أو ٣، وتشتمل على ترسيب S- أومبرازول S-omeprazole من محلول يشتمل على ملح قلوي لـ S- أومبرازول S-omeprazole في الماء، واختيارياً على مذيب واحد أو أكثر من المذيبات العضوية، بإضافة حمض إلى المحلول.

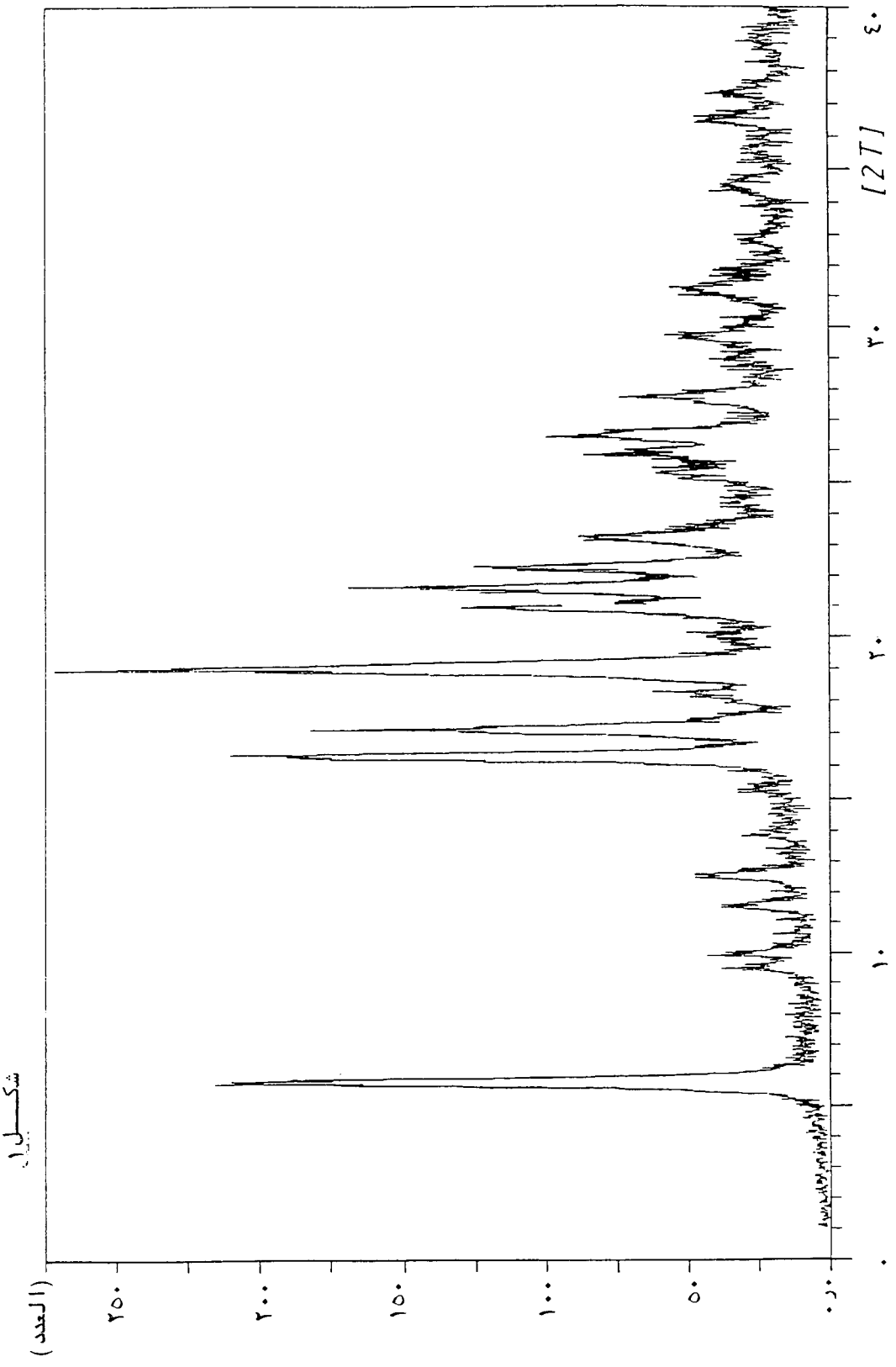
١٣- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٢، وفيها تتم إذابة الملح القلوي لمركب S-
أومبرازول S-omeprazole في خليط يحتوي على الماء ومذيب عضوي.

١٤- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٢، وفيها يتراوح الرقم الهيدروجيني (pH)
للمحلول بعد إضافة الحمض وذلك ما بين ٧ و ١٠.

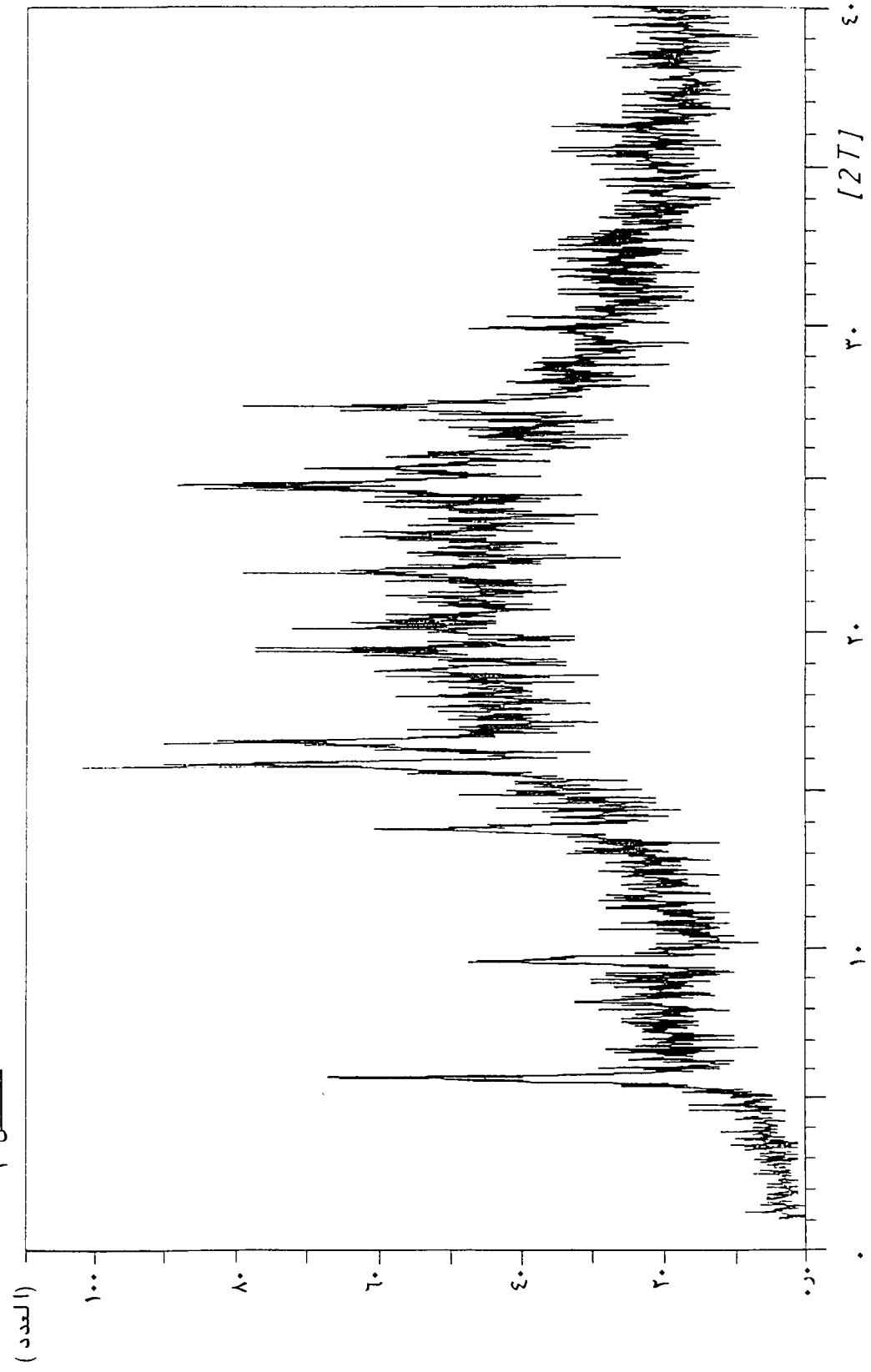
١٥- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب S- أومبرازول S-omeprazole وفقاً
لأي من عناصر الحماية ١ أو ٣ أو ٤ أو ٥، كمادة فعالة بالترافق مع مادة حاملة
مقبولة صيدلانياً.

١٦- طريقة لعلاج حالة مرضية ذات صلة بأحماض المعدة، وتشتمل الطريقة على
إعطاء المريض الذي بحاجة إلى العلاج كمية فعالة علاجياً من مركب S-
أومبرازول S-omeprazole وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤.

١٧- العملية وفقاً لعنصر الحماية ١١، وفيها يختار المذيب المرسِّب من مجموعة
تتكون من الأيزو أوكتان iso-octane ، أو الأسيتو نيتريل acetonitrile، أو خلات
الإيثيل ethyl acetate .



شكل ١



شكل ٢