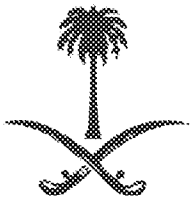


بسم الله الرحمن الرحيم

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

فاسوفارم جي إم بي إتش

VASOPHARM GMBH

براءة اختراع رقم ٦٤٣٨

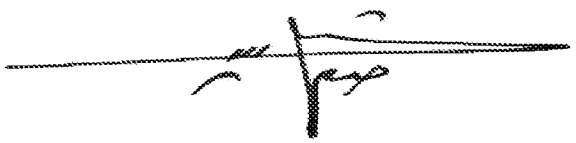
بتاريخ ١٤٤٠/٠٨/٠٩هـ الموافق ٢٠١٩/٠٤/١٤ م

عن الاختراع المسمى/ تركيبات صيدلانية صلبة مشتملة على مشتقات بَيُوبْتيرين واستخدامات هذه التركيبات

Solid pharmaceutical compositions comprising biopterin derivatives and uses of such compositions

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي



م. صقر بن ناصر الفطيماني

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

[11] **رقم البراءة:** ٦٤٣٨
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٤٠/٠٨/٠٩ هـ
الموافـــق: ٢٠١٩/٠٤/١٤ م

[12] **براءة اختراع**

[72] **اسم المخترع:** بيتر سيتشورير، فرانك تيجتمير، رينهارد سيتشينزيل

[73] **مالك البراءة :** فاسوفارم جي إم بي إتش
عنوانه: فريدرتش -بيرجوس -رينج١٥ ٩٧٠٧٦ فورتسبورغ، المانيا
جنسيته: المانية

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

[21] **رقم الطلب:** ٥١٦٣٧١٩٣٣

[22] **تاريخ دخول المرحلة الوطنية:** ١٤٣٧/١٢/٢٦ هـ
الموافق : ٢٠١٦/٠٩/٢٧ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٥/٠٣/٣٠ م

[86] **رقم الطلب الدولي:** PCT/EP2015/056824
[87] **رقم النشر الدولي:** WO/2015/150294
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/١٠/٠٨ م

[30] **بيانات الأسبقية:**

EP	١٤١٦٢٧٢٧,٣	٢٠١٤/٠٣/٣١م

[51] **التصنيف الدولي** (IPC^8) :
A61P 009/010,A61K 047/002,
A61K 009/000

[56] **المراجع:**

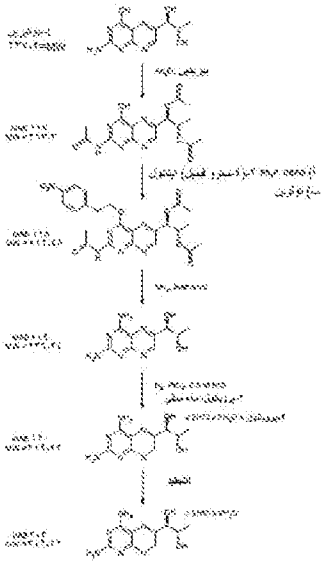
US	٥٩٢٢٧١٣	١٩٩٩/٠٧/١٣ م
WO	٢٠٠٤٠٨٤٩٠٦	٢٠٠٤/١٠/٠٧ م

اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي

[54] **اسم الاختراع:** تركيبات صيدلانية صلبة مشتملة على مشتقات بَيُوبْتيرين واستخدامات هذه التركيبات

Solid pharmaceutical compositions comprising biopterin derivatives and uses of such compositions

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية صلبة مشتملة على مشتقات بَيُوبْتيرين biopterin وكذلك طرق للحصول على هذه التركيبات الصيدلانية الصلبة solid. تحتوي التركيبات على المكون الفعال وأملاح فوسفات phosphate. يمكن الحصول عليها من خلال التجفيد lyophilization وإعادة تركيبها للإعطاء داخل الوريد. كما يتعلق الاختراع بالتركيبات الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع لعلاج أمراض.



الشكل (١)

عدد عناصر الحماية (١٧)، عدد الأشكال (٢)

تركيبات صيدلانية صلبة مشتملة على مشتقات بَيُوبْتيرين واستخدامات هذه التركيبات

Solid Pharmaceutical Compositions Comprising Biopterin Derivatives and Uses of Such Compositions

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية صلبة مشتملة على مشتقات بَيُوبْتيرين biopterin وكذلك طرق للحصول على هذه التركيبات الصيدلانية الصلبة. كما يتعلق الاختراع بالتركيبات الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع لعلاج أمراض.

تكون مركبات البَيُوبْتيرين ومشتقاتها عبارةً عن جزيئات صيدلانية مهمة. على سبيل المثال، فقد أُجيزت مؤخرًا تترا هيدرو بَيُوبْتيرين tetrahydrobiopterin (BH4، سابروبتيرين sapropterin) لعلاج فَرْط فنيل ألانين الدَّم hyperphenylalaninaemia (HPA) في المرضى الكبار والأطفال البالغين ٤ سنوات من العمر وأكبر والمصابين بِبِيلَةُ الفينيل كيتون phenylketonuria(PKU). لهذا الغرض، يتم صياغة التترا هيدرو بَيُوبْتيرين في العقار التجاري (الذي يباع بالاسم كوفان "Kuvan") كقرص قابل للذوبان مع مانيتول Mannitol (E421)، كلسيوم هيدروجين فوسفات Calcium hydrogen phosphate ، غير مائي، كروسبوفيدون Crospovidone من النوع أ، حمض أسكوربيك Ascorbic acid (E300)، صوديوم ستاريل فيومارات Sodium stearyl fumarate وريبوفلافين Riboflavin (E101). انظر في هذا السياق أيضًا الطلب الدولي ٠٥٥٥١١/٢٠٠٦.

من بين مركبات البَيُوبْتيرين biopterin الأخرى الواعدة علاجيًا ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin و٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin. وقد وُجد أن كلا المركبين يظهران خواصًا مختلفة عن خواص مثبِّطات NO الأخرى، أي أن المركب ربما يكون مناسبًا على نحو أكبر من نظائر الأرجينين arginine "الكلاسيكية " classical (Werner et al., (1996). Biochemical Journal 320, 93-6 أو البراءة الأمريكية رقم ٥٩٢٢٧١٣). ووجد أن كلا

المركبين فعالان في TBI التجريبي (انظر، على سبيل المثال، الطلب الدولي رقم ٠٨٤٩٠٦/٢٠٠٤، البراءة الأمريكية رقم ٨٢٢٢٨٢٨ ، البراءة الأوروبية رقم ٠٩٠٦٩١٣ أو Terpolilli et al., J Neurotrauma. 2009; 26(11):1963-75). على الرغم من ذلك، لم تُجز حتى الآن مشتقات البَيُوبْتيرين هذه كدواء بغرض العلاج. وعليه، فإن هناك حاجةً إلى توفير تركيبات صيدلانية مناسبة للتطبيقات العلاجية في الإنسان. من الناحية المثالية، ينبغي أن تكون هذه التركيبة الصيدلانية سهلة التحضير والاستخدام وأيضًا ثابتة - يلاحظ في هذا السياق أن مشتقات البَيُوبْتيرين المهدرجة حساسة ضد الأكسدة، متى تم حفظها على مدار فترة زمنية طويلة أو تم وضعها في محلول.

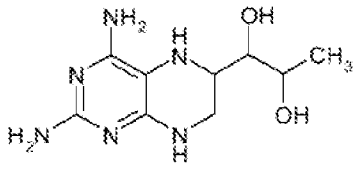
وعليه يتمثل الهدف من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية محتوية على مشتقات بَيُوبْتيرين تفي بهذه الاحتياجات.

الوصف العام للاختراع

يتم التغلب على هذه المشكلة من خلال نماذج الاختراع على النحو الوارد بعناصر الحماية، والموصوف في الوصف التفصيلي، والمشروح في الأمثلة والأشكال.

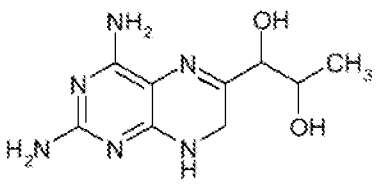
يتعلق الاختراع الحالي في أحد النماذج بتركيبة صيدلانية صلبة (مناسبة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



(II)

و

ب) ملح فوسفات phosphate واحد على الأقل.

يمكن مواءمة التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي لـ "لإعطاء داخل الوريد intravenous". يعني ذلك أنه، بعد خلط التركيبة الصلبة بمادة حاملة مقبولة صيدلانيًا، على نحو مفضل مائع مقبول صيدلانيًا، على سبيل المثال ماء أو محلول ملحي منظم أو أي مائع إعادة تركيب، يتم الحصول على التركيبة التي يمكن استخدامها مباشرةً على هذه الهيئة لاستخدامها داخل الوريد. وعليه، فإنه بعد خلط التركيبة الصلبة بالمادة الحاملة المقبولة صيدلانيًا تركيبة سهلة الاستخدام، يتم الحصول تركيبة استخدامها مناسب داخل الوريد،.

في أحد النماذج في التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون ملح فوسفات واحد على الأقل عبارةً عن فوسفات صوديوم sodium phosphate ، بوتاسيوم فوسفات potassium phosphate أو أمومنيوم فوسفات ammonium phosphate.

يمكن اختيار ملح الفوسفات من المجموعة المشتملة على Na2HPO4 (خالٍ من الماء)، Na2HPO4 • 2 H2O، Na2HPO4 • 7 H2O، Na2HPO4 • 12 H2O، NaH2PO4 (خالٍ من الماء)، NaH2PO4 • H2O، NaH2PO4 • 2 H2O، K2HPO4 (خالٍ من الماء) K2HPO4 • 3 H2O، KH2PO4 (خالٍ من الماء) وخلائط مما سبق.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون ملح الفوسفات عبارةً عن Na2HPO4 • 2 H2O ويتم اختيار كمية Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٤ إلى ٠,٠٤.

في نماذج إضافية للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون فوسفات الصوديوم sodium phosphate عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O، ويتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaH2PO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠١ إلى ٠,٠٩.

في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي على ملحي فوسفات صوديوم مختلفين. اختياريًا، يكون ملحا فوسفات الصوديوم المختلفان عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

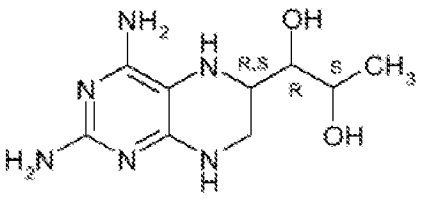
في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٢ إلى ٠,٠٥.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٢ إلى ٠,٠٥.

في نماذج إضافية للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يوجد المركب (I) و/أو المركب (II) كقاعدة حرة.

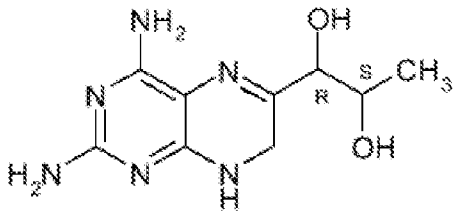
في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي تكون التركيبة الصيدلانية عبارةً عن تركيبة صيدلانية مجفدة.

في نموذج آخر للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون المركب (I) عبارةً عن مركب له الصيغة (IA):



(IA).

في نموذج آخر للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون المركب (II) عبارةً عن مركب له الصيغة (IIa):



.(IIA)

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، تشتمل التركيبة الصيدلانية على سواغ excipient صيدلاني إضافي.

في نموذج آخر للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون السواغ الصيدلاني الإضافي عبارةً عن ملح غير عضوي inorganic salt. يمكن اختيار الملح غير العضوي من MgCl2، CaCl2، NH4Cl، KCl، أو NaCl، على نحو مفضل يكون الملح غير العضوي عبارةً عن NaCl.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يتم اختيار كمية NaCl الموجود في التركيبة الواردة بالاختراع الحالي بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) من ١,٥ إلى ٤، على نحو مفضل من ١,٨ إلى ٣,٧.

في بعض النماذج تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي أيضًا على ماء بلورة.

في نماذج أخرى يتم تهيئة التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي ليتم إعادة تركيبها في ماء. يعني "يتم تهيئتها ليتم إعادة تركيبها في ماء" أن التركيبة (المنزوع منها الماء أو المركَّزة) يمكن إعادتها إلى الحالة السائلة وذلك بإضافة ماء.

في نماذج إضافية يتم تهيئة التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي لإعطائها بالتسريب أو الحقن.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يكون المركب (I) عبارةً عن (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

في نماذج إضافية للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يكون المركب (I) عبارةً عن (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6S)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

في نماذج أخرى للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يكون المركب (I) عبارةً عن خليط مزدوج التحانس يشتمل على (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين أكثر من (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يتم اختيار كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و(٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين بحيث تتراوح نسبة كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين إلى (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين من ٠,٥ إلى ٢، على نحو مفضل ١,٣ تقريبًا.

في نماذج إضافية للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم داي صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Na2HPO4 · 2 H2O)، ١٦,٥ ± ٢ مجم صوديوم داي هيدروجين فوسفات داي هيدرات (NaH2PO4 · 2 H2O)، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم sodium chloride (NaCl).

في نماذج أخرى للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو -(٦R، S) ٥ ، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، ٦٠ ± ٥٠ مجم من ماء البلورة crystallization ، ٧٠ ± ٧ مجم داي صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات (Na2HPO4 · 2 H2O)، ١٢ ± ٢,٥ مجم صوديوم داي هيدروجين فوسفات داي هيدرات (NaH2PO4 · 2 H2O)، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم (NaCl).

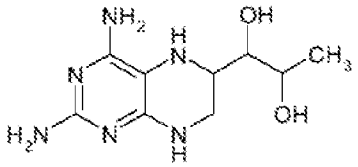
في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي تشتمل التركيبة على ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، مركبات إضافية أو أكثر، حيث يتم اختيار المركبات الإضافية من المجموعة المشتملة على واحدة أو أكثر من المركبات المختارة من المجموعة المشتملة على ٤-أمينو-L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-L-biopterin ، (٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin ، ١-[(٦R، S)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبانول 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol ، ١-[(٦R، S)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبان 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propane ، (١R، 2S)-١-[(٦R، S)R١، 2S(أسيتيل أمينو)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيرين-٦-يل]-١، ٢-داي أسيتوكسي-بروبان (1R,2S)-1-[(6R,S)-2-(Acetylamino)-4-amino-5,6,7,8-tetrahydropterin-6-yl]-1,2-diacetoxy-propane ، ٢، ٤-داي أمينو-٧، ٨-داي هيدروبتيريدين 2,4-Diamino-7,8-dihydropteridine ، ٢، ٤-داي أمينوبتيريدين 2,4-Diaminopteridine.

يتعلق الاختراع الحالي أيضًا باستخدام تركيبة صيدلانية مجفدة واردة بالاختراع الحالي لعلاج مرض ما. في بعض النماذج، يتم اختيار المرض من المجموعة المشتملة على تلف دماغي ناتج عن الصدمات، تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات، على نحو مفضل السكتة stroke أو التهاب السحايا meningitis ، ارتفاع ضغط الدم القحفي elevated cranial pressure ، تلف المخ الثانوي .

أيضًا، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية مجفدة لاستخدامها في علاج مرض ما. في بعض النماذج، يتم اختيار المرض من المجموعة المشتملة على تلف دماغي ناتج عن الصدمات، تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات، على نحو مفضل السكتة أو التهاب السحايا، ارتفاع ضغط الدم القحفي، تلف المخ الثانوي.

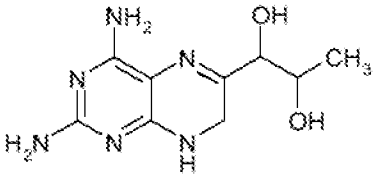
يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بطريقة لتحضير تركيبة صيدلانية مجفدة صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



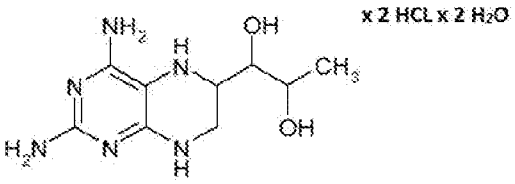
(II)

و

ب) ملح فوسفات واحد على الأقل واختياريًا NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب له الصيغة (III) و/ أو مركب الصيغة (II):



(III)

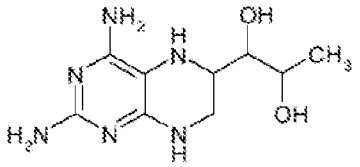
بمحلول ملحي منظم، حيث على نحو مفضل يشتمل المحلول الملحي المنظم على الفوسفات phosphate ؛

ب ب) تجفيد lyophilization المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ).

في بعض النماذج، تشتمل طريقة الاختراع الحالي أيضًا على خطوة إذابة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في مائع مقبول صيدلانيًا لتحضير محلول قابل للحقن injectable solution.

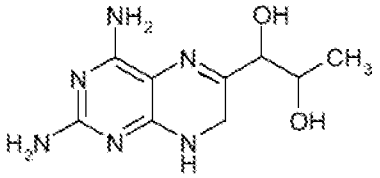
٥ وفقًا لذلك، يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بطريقة لتحضير محلول قابل للحقن مشتمل على:

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



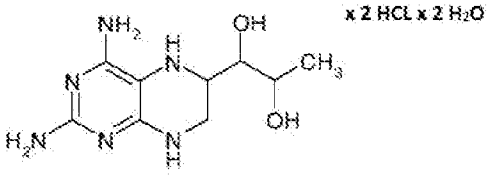
(II)

١٠ و

ب) ملح فوسفات واحد على الأقل واختياريًا NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو (II):



(III)،

بمحلول ملحي منظم، حيث على نحو مفضل يشتمل المحلول الملحي المنظم على الفوسفات؛

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ)؛

جـ ج) إعادة تركيب ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في مائع مقبول صيدلانيًا لتحضير محلول قابل للحقن، حيث يتم تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورة.

في أحد نماذج طريقة الاختراع الحالي يتم تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورة ٥٠ مل،

(١) على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ١-١,٥ جم، على نحو مفضل ١,٢٥ جم صيغة صلبة؛ أو

(٢) على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ٠,٩-١,٤ جم، على نحو مفضل ١,١٥ جم صيغة صلبة.

في نماذج أخرى في طريقة الاختراع الحالي يكون المحلول الملحي المنظم في أأ) عبارةً عن محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم مشتمل على ملح فوسفات واحد على الأقل.

في نماذج أخرى في طريقة الاختراع الحالي يشتمل المحلول الملحي المنظم في أأ) على NaOH، محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم sodium hydrogen phosphate buffer وماء. اختياريًا، يكون NaOH عبارةً عن إذابة ٥ ع NaOH.

في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي يتم تحضير محلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم على نحو منفصل بإذابة NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي يبلغ الرقم الهيدروجيني pH لمحلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم ٧,٤ وذلك بإضافة مذاب $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$ إلى مذاب $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$.

في بعض نماذج طريقة الاختراع الحالي يشتمل المحلول الملحي المنظم على ٢٩-٣٥ % (وزن/وزن) NaOH ٥ ع، ٨-١٢ % (وزن/وزن) محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم و ٧٤-٧٨% (وزن/وزن) ماء للحقن.

في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي، يتم ترشيح المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ) في الحالة المعقمة، على نحو مفضل باستخدام مرشح ٠,٢٢ ميكرو متر.

في نماذج إضافية لطريقة الاختراع الحالي، يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول الملحي المنظم حوالي ٨، ٩، ١٠,١١، ١٢، ١٣ أو ١٤.

في نموذج آخر أيضًا لطريقة الاختراع الحالي، يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول في الخطوة أأ) حوالي ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠ أو ١١ على نحو مفضل بين ٦,٥-٧,٦، على النحو الأفضل ٧,٤.

في نماذج أخرى لطريقة الاختراع الحالي، يتم تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورات، على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ١-١,٥ جم، على نحو مفضل ١,٢٥ جم صيغة صلبة؛ أو على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ٠,٩-١,٤ جم، على نحو مفضل ١,١٥ جم صيغة صلبة.

في نماذج إضافية لطريقة الاختراع الحالي يتم تحضير المحلول الملحي المنظم مع محلول ملحي منظم منزوع منه الغاز. في بعض النماذج، يتم نزع الغاز من المحلول الملحي المنظم بنيتروجين nitrogen إلى أن يبلغ محتوى الأكسجين oxygen < ١,٠ جزء في المليون.

في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي بعد تحضير المحلول؛ يتم بدء التجفيد بعد ساعتين على الأكثر.

يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بتركيبة صيدلانية يمكن الحصول عليها بواسطة طريقة الاختراع الحالي.

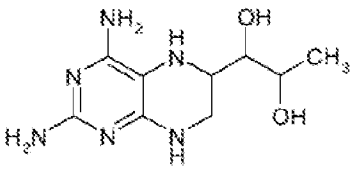
يتعلق الاختراع الحالي أيضًا باستخدام التركيبة الصيدلانية المجفدة الواردة بالاختراع الحالي في تصنيع دواء لعلاج خاضع مصاب بتلف دماغي ناتج عن الصدمات مثل تلف الرأس المغلق closed head injury ، ارتفاع ضغط الدم القحفي elevated cranial pressure لكن أيضًا تلف المخ الثانوي secondary brain injury أو تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات non-traumatic brain injury مثل السكتة stroke أو التهاب السحايا meningitis.

أيضًا، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج مرض في خاضع، مشتملة على خطوة إعطاء تركيبة صيدلانية مجفدة واردة بالاختراع الحالي لخاضع بحاجة إليها. في بعض النماذج، في طريقة علاج مرض في خاضع يبلغ الحد الأقصى للجرعة اليومية ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم، على نحو مفضل، ١٧,٥، ١٥,٠. أو ١٢,٥، ١٠,٨,٥، ٧,٥، ٥,٠. أو ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم.

يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بتركيبة صيدلانية مجفدة لاستخدامها في علاج مرض في خاضع، حيث يشتمل هذا الاستخدام على خطوة إعطاء تركيبة صيدلانية مجفدة واردة بالاختراع الحالي لخاضع بحاجة إليها. في بعض النماذج، يبلغ الحد الأقصى للجرعة اليومية ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم، على نحو مفضل، ١٧,٥، ١٥,٠. أو ١٢,٥، ١٠,٨,٥، ٧,٥، ٥,٠. أو ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم.

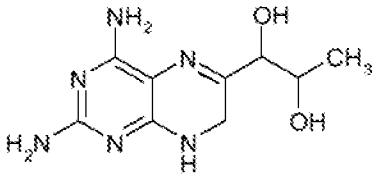
في نموذج آخر أيضًا يتعلق الاختراع بتركيبة صيدلانية صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



(II)

و

ب) ملح غير عضوي واحد على الأقل، على نحو مفضل NaCl.

في هذا النموذج، يمكن اختيار كمية NaCl الموجود في التركيبة الواردة بالاختراع الحالي بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) من ١,٥ إلى ٤، على نحو مفضل من ١,٨ إلى ٣,٧، من ١,٨٥ إلى ٣,٦، من ١,٩ إلى ٣,٤، على النحو الأفضل من ١,٩ إلى ٢,٥.

في أحد النماذج تبلغ النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) حوالي ٢,٢.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

يوضح الشكل ١ تحضير مادة عقار ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين داي هيدرو كلوريد داي هيدرات 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin dihydrochloride dihydrate (VAS203).

يوضح الشكل ٢ طريقة تصنيع منتج عقار VAS203 وفقًا للاختراع.

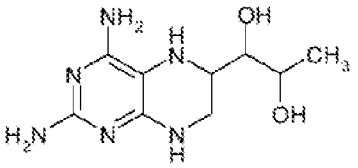
<u>الوصف التفصيلي:</u>

يتمثل أحد أغراض الاختراع الحالي في توفير تركيبات صيدلانية. إضافةً إلى ذلك، ينبغي أن تكون هذه التركيبات سهلة الاستخدام وثابتة. وقد وُجد في هذه الوثيقة أنه باستخدام أملاح فوسفات صلبة (بمفردها أو مع ملح غير عضوي مثل NaCl أو KCl) مع مشتقات بَيُوبْتيرين صلبة مثل مركبات الصيغة (I) أو (II) يؤدي إلى الحصول على (صيغ) تركيبات صيدلانية مهيئة جيدًا جدًا لتكون ذات قيمة أو نطاق رقم هيدروجيني وكذلك تناضحية، فور إذابة، يكون مناسبًا على نحو مباشر لإعطائه للعلاج. يتم وعلى نحو مناسب تهيئة التركيبات الصيدلانية الصلبة جيدًا وتكون سهلة الاستخدام على

نحو خاص، نظرًا لأنها مهيئة بالفعل للإعطاء داخل الوريد، مما يضمن أيضًا بالتالي الاستخدام الآمن. بالإضافة إلى ذلك، يتم حل مشكلة أكسدة مشتقات البَيُوبْتيرين في سوائل وذلك بتوفير تركيبات صلبة.

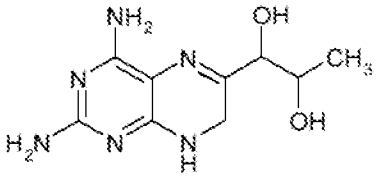
وعليه، فإن الاختراع الحالي يتعلق بتركيبة صيدلانية صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



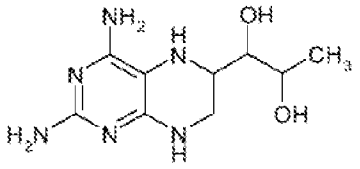
(II)

و

ب) ملح فوسفات واحد على الأقل.

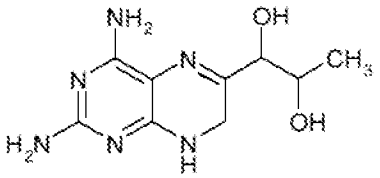
إضافةً إلى ذلك، يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بتركيبة صيدلانية صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



(II)

و

ب) ملح غير عضوي واحد على الأقل، على نحو محدد NaCl.

يتعلق المصطلح "صلبة" أو "تركيبة صلبة" عند استخدامه بهذه الوثيقة بجسيمات (أيونات ions ، ذرات atoms أو جزيئات molecules أو مركبات) يتم رصها بإحكام. تكون القوى التي بين الجسيمات شديدةً بحيث لا تتحرك الجسيمات بحرية لكن يمكنها الاهتزاز فقط. نتيجةً لذلك، يكون للمادة الصلبة شكل وحجم ثابتين ومحددين. يتغير فقط شكل المواد الصلبة بالقوة، وليكن عند كسرها أو فصلها. في المواد الصلبة البلورية، يتم رص الجسيمات (الذرات، الجزيئات، أو الأيونات) بنمط منتظم متكرر. هناك بنيات بلورية مختلفة ومتعددة، وقد يكون لنفس المادة أكثر من بنية واحدة (أو طور صلب). يشمل المصطلح "صلب" أيضًا تركيبات /مواد/مواد صلبة بلورية أو غير بلورية. وعادةً ما يتم تحديد الحالة الكلية عند درجة حرارة الغرفة والضغط المحيط. تمثل درجة حرارة الغرفة على نحو شائع نطاقًا ضئيلًا لدرجات الحرارة التي لا يكون عندها الهواء ساخنًا أو باردًا، وغالبًا ما تتراوح بين ٢٠ و٢٣,٥ درجة مئوية بمتوسط ٢١ درجة مئوية (٧٠ درجة فهرنهايت). يُقصد بالضغط المحيط الضغط المتراوح بين ٩٠٠ و١٢٠٠ هكتو باسكال (hPa)، على نحو مفضل حوالي ١٠٠٠ هكتو باسكال. يمكن نقل المواد الصلبة إلى سوائل وذلك بالصهر، ويمكن تحويل السوائل إلى صلبة وذلك بالتجميد. ربما تتغير المواد الصلبة مباشرَة أيضًا إلى غازات من خلال عملية التصعيد.

يمكن إعطاء التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي (عادةً فور الإذابة في سائل وليكن الماء) ("للإعطاء") الفردي. يسمح ذلك بإعطاء جرعة فعالة علاجيًا من التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي لخاضع.

تكون "الكمية الفعالة علاجيًا" عبارةً عن جرعة من مركب الصيغة (I) و/أو مركب الصيغة (II) تحدث التأثيرات التي تؤخذ من أجلها. سوف تعتمد الجرعة الدقيقة على غرض العلاج، ويمكن تقديرها من قِبل ذي المهارة في المجال باستخدام تقنيات معروفة. على النحو المعروف في المجال والموصوف أعلاه، قد يكون ضبط الإعطاء الجهازي مقابل الموضعي، والعمر، ووزن الجسم، والصحة العامة، والنوع، والنظام الغذائي، وزمن الإعطاء، وتفاعل العقاقير وشدة الحالة ضروريًا، ويمكن التأكد منه بالتجارب التقليدية من قِبل أولئك المتمرسين في المجال. في هذا السياق، يلاحظ مرةً أخرى أن كلا المركبين، ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin و٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin فعالان صيدلانيًا. يلاحظ أيضًا أن ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin يمكن الحصول عليه بالأكسدة (أيضًا بالأكسدة الفورية spontaneous oxidation) من ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. وعليه، فإن تركيبة الاختراع قد تشتمل إما فقط على ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin أو ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin أو خليط من هذين المركبين بأي نسبة.

يمكن وضع التركيبات الصلبة الواردة بالاختراع الحالي لاستخدامها في كل من تطبيقات البشرية والبيطرية. يمكن إعطاء المركبات الموصوفة بهذه الوثيقة والتي تكون بالنشاط العلاجي المطلوب في مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا لمريض/خاضع، على النحو الموصوف بهذه الوثيقة. بناءً على طريقة الإدخال، يمكن صياغة المركبات بعدة طرق على النحو المناقش أدناه. يمكن إعطاء التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي بمفردها أو في توليفة مع أدوية أخرى.

قد تكون التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي أيضًا "مهيئة للإعطاء داخل الوريد". يعني ذلك أنه بعد خلط التركيبة الصلبة على نحو مفضل بمادة حاملة مقبولة صيدلانيًا، على نحو مفضل مائع مقبول صيدلانيًا، على سبيل المثال ماء أو محلول ملحي منظم أو أي مائع إعادة تركيب على النحو الموصوف أدناه، يتم الحصول على التركيبة التي يمكن استخدامها مباشرةً على هذه الهيئة لاستخدامها داخل الوريد. وعليه، فإنه بعد خلط التركيبة الصلبة بالتركيبة الحاملة المقبولة صيدلانيًا والتي تكون سهلة الاستخدام، والتي يكون استخدامها مناسبًا داخل الوريد، يتم الحصول عليها. يتم الإعطاء داخل الوريد بتسريب أو حقن مواد سائلة مباشرةً في الوريد عن طريق سرنجة وإبرة مفرغة يتم إدخالها من خلال الجلد بعمق كاف بالنسبة للمادة التي يتم إعطاؤها في جسم الخاضع.

وعليه، فإنه في نماذج إضافية يتم تهيئة التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي لإعطائها بالتسريب أو الحقن. يُقصد بـ "الترسيب" الإعطاء المستمر خلال فترة زمنية معينة. على سبيل المثال قد يستغرق هذا الإعطاء فترةً تتراوح بين ١٠ دقائق إلى ٤ أيام. وعليه قد يستغرق كحد أقصى ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠,١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠,٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٣٢، ٤٠,٤٨، ٥٦، ٦٨، ٧٢، ٨٦، أو ٩٦ ساعة. يعني "الحقن" طريقة التسريب المؤقت وذلك بوضع مائع في جسم خاضع. وعادةً ما يستغرق هذا الإعطاء أقل من ١٠ دقائق. على الرغم من ذلك، يمكن تكرار الحقن عدة مرات في اليوم. على سبيل المثال، قد يتم الحقن ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ مرات في اليوم. يمكن إعطاء حقنة أو أكثر لمدة ١، ٢، ٣ أو ٤ أيام. على الرغم من ذلك، قد يستغرق الإعطاء بالحقن أو التسريب أيضًا فترات أطول إذا لزم الأمر. يتضح أن فترته الدقيقة تعتمد على عدة عوامل.

نمطيًا، يتم خلط التركيبات الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي والتي تعطى داخل الوريد بمادة حاملة مقبولة صيدلانيًا، على سبيل المثال، بمحلول ملحي منظم مائي معقم خافض للتوتر لتكوين محلول صيدلاني. حينما يكون ذلك ضروريًا، قد تتضمن هذه التركيبة/المحلول أيضًا عامل إذابة ومخدرًا موضعيًا مثل الليجنوكايين لتخفيف الألم في موضع الحقن. على نحو عام، يتم التزويد بالمكونات إما منفصلةً أو مخلوطةً معًا في شكل جرعة وحدة، على سبيل المثال، في صورة مسحوق جاف مجفد أو ناتج تركيز خالٍ من الماء في حاوية محكمة الغلق مثل قارورة، أمبول أو ملبسة تشير إلى كمية المركب (I) و/أو المركب (II). حينما يتم إعطاء التركيبة/المحلول بالتسريب، يمكن توزيعه

زجاجة تسريب محتوية على ماء صيدلاني معقم أو محلول ملحي. عند إعطاء التركيبة بالحقن أو التسريب، يمكن توفير ماء معقم للحقن أو محلول ملحي بحيث يمكن خلط المكونات قبل الإعطاء.

يعني المصطلح "مقبول صيدلانيًا" أنه مجاز من قِبل الجهات الرسمية أو من قبل دستور أدوية آخر على نحو عام لاستخدامه في حيوانات، وعلى نحو أكثر تحديدًا في أشخاص. على نحو عام يعني "مقبول صيدلانيًا" أيضًا "مقبولًا فسيولوجيًا" أي أن المائع/المادة الحاملة تكون متوافقةً مع أو تكون ذات خصائص الاستخدام العادي لخاضع حي ولا تحدث أي سمية أو أي تأثيرات جانبية أخرى. يكون لهذا المائع/المادة الحاملة على نحو عادي تقريبًا عند نفس الرقم الهيدروجيني و/أو التناضح مثل، على سبيل المثال، موائع مثل دم حيوان.

قد يكون "المائع المقبول صيدلانيًا" واحدًا من القائمة غير الحصرية التالية: مذيبات مائية أو غير مائية non-aqueous or aqueous solvents. تكون المذيبات غير المائية عبارةً عن بروبيلين جليكول propylene glycol ، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol ، زيوت نباتية مثل زيت الزيتون، وإسترات عضوية organic esters قابلة للحقن مثل إيثيل أوليات ethyl oleate. تتضمن المذيبات المائية ماءً، محاليل كحولية alcoholic /مائية، مستحلبات emulsions أو معلقات suspensions ، بما في ذلك محلول ملحي وأوساط ذات محاليل ملحية منظمة، محلول أيون صوديوم sodium ion solution ، ديكستروز رينجر Ringer's dextrose ، ديكستروز dextrose وأيون صوديوم sodium ion ، رينجر معالج بلاكتات lactated Ringer's ، أو زيوت ثابتة. تتضمن المواد الناقلة التي تعطى داخل الوريد مائع ومكملات غذائية، مكملات حالة بالكهرباء (مثل تلك المواد المعتمدة على ديكستروز رينجر Ringer's dextrose)، وما شابه ذلك. يكون المائع المفضل المقبول صيدلانيًا عبارةً عن مذيب مائي على سبيل المثال ماء معقم للحقن.

في بعض النماذج، يتم إعادة تركيب التركيبة الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي قبل الإعطاء. في نماذج أخرى، يتم تهيئة التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي ليتم إعادة تركيبها في ماء. يعني "معاد تركيبها في ماء" إعادة تركيبة (منزوع منها الماء أو مركَّزة) إلى الحالة السائلة وذلك بإضافة مائع مقبول صيدلانيًا على النحو الموصوف أعلاه. على نحو مفضل، يتم إعادة تركيب التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي في ماء.

قد يشتمل الاختراع على تركيبات صلبة مختلفة. على سبيل المثال، قد تشتمل التركيبة الصلبة على المركب (I) و/أو المركب (II) بالإضافة إلى ملح فوسفات. يُقصد بـ "ملح فوسفات" أن أي ملح فوسفات معروف يمكن استخدامه. تشير أملاح الفوسفات إلى الكثير من التوليفات المختلفة للفوسفات الكيميائي مع أملاح ومعادن. في أحد النماذج في التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون ملح فوسفات واحد على الأقل عبارةً عن فوسفات صوديوم sodium phosphate ، بوتاسيوم فوسفات potassium phosphate أو أمومنيوم فوسفات ammonium phosphate. يمكن اختيار ملح الفوسفات من المجموعة المشتملة على Na2HPO4 (خالٍ من الماء)، Na2HPO4 • 2 H2O، Na2HPO4 • 7 H2O، Na2HPO4 • 12 H2O، NaH2PO4 (خالٍ من الماء)، NaH2PO4 • H2O، NaH2PO4 • 2 H2O، K2HPO4 (خالٍ من الماء) K2HPO4 • 3 H2O، KH2PO4 (خالٍ من الماء) وخلائط مما سبق.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون ملح الفوسفات عبارةً عن Na2HPO4 • 2 H2O ويتم اختيار كمية Na2HPO4 • 2 H2O الموجودة في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٤ إلى ٠,٤، على نحو مفضل من ٠,٠٥ إلى ٠,٣٥، من٠,٠٧٥ إلى ٠,٢٥، من ٠,٠٩ إلى ٠,٢. في أحد النماذج تبلغ النسبة المولارية لـ Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) حوالي ٠,١٤٤.

في نماذج إضافية للتركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يكون فوسفات الصوديوم عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O، ويتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaH2PO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠١ إلى ٠,٠٩ على نحو مفضل من ٠,٠١٥ إلى ٠,٠٧، من ٠,٠٢ إلى ٠,٠٥، من ٠,٠٢٥ إلى ٠,٠٤، من ٠,٠٣٥ إلى ٠,٠٥. في أحد النماذج تبلغ النسبة المولارية لـ NaH2PO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) حوالي ٠,٠٣٨.

في نماذج أخرى، تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي على ملحي فوسفات صوديوم مختلفين. اختياريًا، يكون ملحا فوسفات الصوديوم المختلفان عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٢ إلى ٠,٥، على نحو مفضل من ٠,٠٣ إلى ٠,٤٥، من ٠,٠٤ إلى ٠,٣، من ٠,٠٥ إلى ٠,٢٥، من ٠,٠٦ إلى ٠,٢، من ٠,٠٧ إلى ٠,١٥. في أحد النماذج تبلغ النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) حوالي ٠,١٨.

في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي، يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٢ إلى ٠,٥، على نحو مفضل من ٠,٠٢٥ إلى ٠,٤، من ٠,٠٢٥ إلى ٠,٣، من ٠,٠٢٥ إلى ٠,٢، من ٠,٠٣ إلى ٠,١. في بعض النماذج يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaH2PO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠١ إلى ٠,٠٩ ويتم اختيار كمية Na2HPO4 • 2 H2O الموجودة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٤ إلى ٠,٠٤. هنا، يمكن أيضًا استخدام الكميات الأخرى لملحي فوسفات Na2HPO4 • 2 H2O و NaH2PO4 • 2 H2O الموضوعين على حدة على النحو الموصوف أعلاه. في بعض النماذج، تشتمل التركيبة الصيدلانية الصلبة على الأقل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أملاح فوسفات، أو أكثر. في أحد النماذج تشتمل التركيبة الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي على ملحي فوسفات (مختلفين).

عند استخدامه بهذه الوثيقة، يُفهم من المصطلح "حوالي" أنه يعني إمكانية وجود تغيير في القيمة أو النطاق المناظر (مثل الرقم الهيدروجيني، التركيز، النسبة المئوية، المولارية، الزمن إلخ.) الذي قد يصل إلى ٥%، حتى ١٠%، حتى ١٥% أو حتى وبما في ذلك ٢٠% من القيمة المعطاة. على سبيل المثال، إذا اشتملت الصيغة على حوالي ٥ مجم/مللي لتر من المركب، يُفهم من ذلك أن الصيغة قد تقع بين ٤ و٦ مجم/مللي لتر، على نحو مفضل بين ٤,٢٥ و٥,٧٥ مجم/مللي لتر، على نحو أكثر تفضيلًا بين ٤,٥ و٥,٥ مجم/مللي لتر وحتى على نحو أكثر تفضيلًا بين ٤,٧٥ و٥,٢٥ مجم/مللي لتر، حيث يكون ٥ مجم/مللي لتر هو القيمة الأكثر تفضيلًا. ينطبق ذلك أيضًا على

المولارية. على سبيل المثال يُفهم من المولارية التي تبلغ حوالي ١ أنها مولارية تقع بين ٠,٨ إلى ١,٢، على نحو مفضل ٠,٨٥ إلى ١,١٥، على نحو أكثر تفضيلًا بين ٠,٩ إلى ١,١، حتى على نحو أكثر تفضيلًا بين ٠,٩٥ إلى ١,٠٥ حيث يكون ١ هو القيمة الأكثر تفضيلًا.

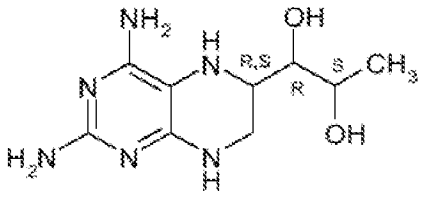
على نحو بديل، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صلبة، تشتمل على المركب (I) و/أو المركب (II) وملح غير عضوي مختلف عن ملح فوسفات. في هذه التركيبات، قد يكون الملح غير العضوي إما عبارةً عن مكونات فردية بعيدًا عن المركب (I) أو (II) (في هذه الحالة، لا يكون هناك ملح فوسفات). على نحو بديل، في تركيبة الاختراع قد يوجد الملح غير العضوي في توليفة مع فوسفات واحد على الأقل. يعني المصطلح "ملح غير عضوي" عند الإشارة إليه بهذه الوثيقة كل ملح غير عضوي مناسب. اختياريًا، يتم اختيار الملح غير العضوي من MgCl2، CaCl2، NH4Cl، KCl، أو NaCl. في بعض النماذج المفضلة يكون الملح غير العضوي عبارةً عن NaCl. في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي كمية يتم اختيار NaCl الموجود في التركيبة الواردة بالاختراع الحالي (بمفردها أو مع فوسفات واحد على الأقل) بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) من ١,٥ إلى ٤، على نحو مفضل من ١,٨ إلى ٣,٧، من ١,٨٥ إلى ٣,٦، من ١,٩ إلى ٣,٤، على النحو الأفضل من ١,٩ إلى ٢,٥. في أحد هذه النماذج تبلغ النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) حوالي ٢,٢.

في تركيبات الاختراع، قد توجد المركبات (I) و/أو المركب (II) في صورة خلائط مزدوجة التجاسم diastereomeric mixtures أو خلائط بها ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ متجاسمات من المركب (I) و١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ متجاسمات من المركب (II)، على نحو مفضل من أحد المتجاسمين أو كليهما.

وبالتالي قد تشتمل مركب الصيغة (I) على خلائط مزدوجة التجاسم من مركب الصيغة (I) أو خلائط من أحد المتجاسمين أو كليهما من مركب الصيغة (I). قد يكون المركب (I) عبارةً عن (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. في نماذج إضافية يكون المركب (I) عبارةً عن (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. في نماذج أخرى يكون المركب (I) عبارةً عن خليط مزدوج التحانس يشتمل على كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦،

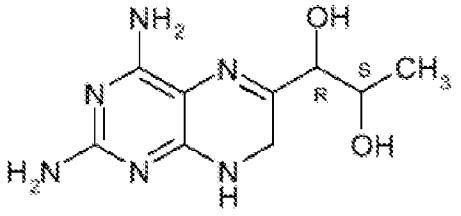
٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين أكثر من (S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين. في بعض النماذج يتم اختيار كمية (R٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و(S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين بحيث تتراوح نسبة كمية (R٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين إلى (S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين من ٠,٥ إلى ٢، على نحو مفضل من ٠,٥ إلى ١,٩، من ٠,٧ إلى ١,٨، من ٠,٨ إلى ١,٧، من ٠,٩ إلى ١,٦، من ١ إلى ١,٥، على النحو الأفضل من ١,١ إلى ١,٤. في أحد النماذج، يتم اختيار كمية (R٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و(S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين بحيث تبلغ نسبة كمية (R٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين إلى (S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين حوالي ١,٣. في بعض النماذج، تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي فقط على المركب (I).

قد يكون المركب (I) أيضًا عبارةً عن مركب له الصيغة (IA):



.(IA)

على نحو مشابه، قد يشتمل مركب الصيغة (II) عند الإشارة إليه بهذه الوثيقة على خلائط متجاسمة من مركب الصيغة (II) أو خلائط من متجاسم أو أكثر من مركب الصيغة (II). في بعض نماذج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي يكون المركب (II) عبارةً عن ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين. في نموذج آخر، يكون المركب (II) عبارةً عن مركب له الصيغة (IIA):



.(IIA)

في بعض النماذج، تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي فقط على المركب (II).

بالنسبة للتركيبات الصيدلانية الصلبة قد يوجد المركب (I) و/أو المركب (II) أيضًا كقاعدة حرة. تشير "قاعدة حرة free base " عند الإشارة إليه بهذه الوثيقة إلى الصورة الملحية النقية للأمين مقارنةً بصورته الملحية. علاوةً على ذلك، يُستخدم هذا المصطلح لوصف صورة أمين المركب منزوع منه البروتونات. هناك أيون عكسي شائع يكون عبارةً عن أيون من حمض غير عضوي مثل كلوريد سالب الشحنة negatively charged chloride . على سبيل المثال، قارن أمين القاعدة الحرة (NH2) مع أمين هيدرو كلوريد amine hydrochloride (-NH3+ Cl) عند إضافة HCl.

على النحو الوارد أعلاه، تكون مشتقات البَيُوبْتيرين حساسة للأكسدة في السوائل. لذا، يمكن توفير التركيبة الصيدلانية الصلبة أيضًا كتركيبة صيدلانية مجفدة. يعني المصطلح "مجفدة" عند استخدامه بهذه الوثيقة التجميد والتجفيف، وهو عملية إزالة للماء. يعمل التجميد والتجفيف وذلك بتجميد المادة ثم خفض الضغط المحيط للسماح بتصعيد الماء المتجمد في المادة مباشرةً من الطور الصلب إلى الطور الغازي. في بعض النماذج يتراوح محتوى الماء النهائي المتبقي في المنتج المجفد بين ٠ % إلى ١٥ %، على نحو مفضل بين ٠ % إلى ١٢ %، (وزن/وزن). يعرف ذو المهارة في المجال طرق التجفيد.

كما يتضح لذوي المهارة في المجال، قد تشتمل التركيبات الصيدلانية أيضًا على ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠ سواغات صيدلانية إضافية أو أكثر. يكون "السواغ الصيدلاني" أو الإضافات عبارةً عن مركبات مضافة لمركبات الصيغة (I) و/أو (II). قد تؤدي هذه الإضافات وظيفةً محددة. يمكن زيادتها لزيادة الحجم، والمساعدة في التصنيع، وتحسين الثبات، وتحسين إيصال العقار والاستهداف، وتعديل أمان العقار أو الخصائص الحركية الدوائية. كما أن المكونات التي تُستخدم أثناء تصنيع العقار لكنها قد لا توجد في التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي تكون عبارةً عن سواغات محل اهتمام (من بين الأمثلة الماء للمنتجات المجفدة، وغازات خاملة في الفراغ العلوي حاويات). تشتمل السواغات الصيدلانية المناسبة على نشا، جلوكوز glucose ، لاكتوز lactose ، سكروز sucrose ، تريهالوز trehalose ، مانيتول mannitol ، سوربيتول sorbitol ، جليسين glycine ، هيستيدين histidine ، رافينوز raffinose ، جلاتين gelatine ، مالت malt ، أرز، دقيق، طباشير، جل سيليكا silica gel ، صوديوم ستيارات sodium stearate ، جليسيرول مونو ستيارات glycerol monostearate ، تالك talc ، أيون صوديوم sodium ion ، لبن مقشود

مجفف dried skim milk ، جليسيرول glycerol ، بروبيلين propylene ، جليكول glycol ، ديكستروز dextrose ، ديكستران dextran ، ماء، إيثانول ethanol وما شابه ذلك. قد تحتوي التركيبة، عند الرغبة في ذلك، أيضًا على كميات طفيفة من عوامل الترطيب wetting أو الاستحلاب emulsifying، أو العوامل المنظمة للرقم الهيدروجيني. قد تكون هذه التركيبات في صورة محاليل solutions ، معلقات suspensions ، مستحلب emulsion وما شابه ذلك.

على سبيل المثال، إذا اشتملت التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي على مركب الصيغة (I) و/أو بالصيغة (II) وملح فوسفات، قد يكون سواغ صيدلاني إضافي ممكن عبارةً عن ملح غير عضوي. قد يكون الملح غير العضوي عبارةً عن أي ملح غير عضوي على النحو الموصوف أعلاه. من ناحية أخرى، إذا اشتملت التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي على مركب الصيغة (I) و/أو بالصيغة (II) وملح غير عضوي، قد يكون السواغ الصيدلاني الإضافي عبارةً عن ملح فوسفات. قد يكون ملح الفوسفات عبارةً عن أي ملح فوسفات على النحو الموصوف أعلاه.

بالإضافة إلى السواغات الصيدلانية التي قد توجد في التركيبات الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي، في بعض النماذج قد تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي على ماء بلورة، بالطبع قد توجد سواغات صيدلانية إضافية أيضًا. على النحو المستخدم بهذه الوثيقة وفقًا لمعناها المعتاد في المجال، فإن كلمة "ماء للبلورة" أو "ماء تميؤ" أو "ماء بلورة" تعني ماء داخل بلورات – في الاختراع الحالي، قد يكون لكلا الملحين غير العضويين مثل Na2HPO4 أو NaH2PO4 وكذلك ناتج اشتقاق بَيُوبْتيرين بالمركب (I) أو المركب (II) ماء بلورة. حينما يكون في أملاح الفوسفات الصلبة مثل Na2HPO4 · 2 H2O، أو NaH2PO4 · 2 H2O فإن ماء البلورة يوجد بكميات محددة متكافئة، حيث إن كمية ماء البلورة الموجود في الصورة الصلبة للمركب (I) أو المركب (II) قد تتباين حسب حالة تخليق و/أو بلورة المركب المستخدم لتحضير الصيغة الصلبة الواردة بالاختراع الحالي. دون الرغبة في التقيد بنظرية بعينها، فإنه يُعتقد أن ماء البلورة الذي يوجد في الصورة الصلبة للمركب (I) أو المركب (II) قد يرتبط، على سبيل المثال، من خلال روابط هيدروجين بمجموعتي أمينو بالمركب (I) أو (II) توجدان كقاعدة حرة. لأغراض الإيضاح، يشار في هذا السياق إلى جرعة وحدة بالتركيبة تحتوي على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ،

١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ١٦,٥ ± ٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم sodium chloride (NaCl). في جرعة الوحدة هذه يوجد ملح فوسفات الصوديوم sodium phosphate في صورة مركبات داي هيدرات dihydrates ، في حين أن ماء البلورة الذي يوجد بكمية ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة يشير فقط إلى الماء الموجود مرتبطًا مع القاعدة الحرة للمركب (I) و/أو المركب (II). تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة تمثيلية أخرى على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(S ،R٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ٦٠ ± ٥٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O ، ١٢ ± ٢,٥ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم (NaCl).

على النحو الموصوف أعلاه مباشرةً، يمكن توفير التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي في جرعة وحدة. يعني "جرعة وحدة" بالتركيبات الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي أنه يتم خلط المكونات معًا في جرعة وحدة، الأمر الذي ينطوي نمطيًا على خليط من مكونات عقار فعالة مثل المركب (I) و/أو المركب (II) ومكونات غير العقار (السواغات) مثل ملح فوسفات واحد على الأقل و/أو ملح غير عضوي واحد على الأقل. إضافةً إلى ذلك، قد تشتمل جرعة وحدة أيضًا على سواغات أخرى مثل ملح فوسفات واحد على الأقل أو ملح غير عضوي واحد على الأقل و/أو مع مادة أخرى لا يمكن إعادة استخدامها ربما لا تعتبر مكونًا أو مجموعة مغلفة (مثل غلاف كبسولة، على سبيل المثال). قد يشمل المصطلح جرعة وحدة أيضًا مجموعة مغلفة لا يمكن إعادة استخدامها (خاصةً حينما يتم تغليف كل منتج عقار على حدة). قد تشتمل جرعة الوحدة أيضًا على تركيبات صيدلانية صلبة معاد تركيبها وفقًا للاختراع الحالي.

فيما يتعلق بجرعة وحدة تمثيلية فيما يلي يتم إيضاح النسب المولارية للمكونات في جرعة الوحدة هذه.

جدول ١.

		التركيبة	الكتلة المولارية	(متوسط) المول	الصورة

C9H16N6O2	مركب الصيغة (i)	٦٥٠+ /- ٦٠ مجم	٢٤٠,٢٧ جم/مول	٠٠٠٢٧٠٥٣	صلبة
C9H14N6O2	مركب الصيغة (ii)	٦٥٠+ /- ٦٠ مجم	٢٣٨,٢٦ جم/مول	٠٠٠٢٧٢٨٢	صلبة
H2O	ماء بلورة	١٤٠+/- ٣٠ مجم	١٨,٠٢ جم/مول	٠,٠٠٧٧٦٩١	
NaCl	كلوريد صوديوم	٣٥٠+/- ٣٠ مجم	٥٨,٤٤ جم مول- ١	٠٠٠٥٩٨٩	ملح
Na2HPO4 • 2 H2O	داي صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات Disodium hydrogen phosphate Dihydrate	٧٠+/-٧ مجم	١٧٧,٩٩ جم/مول	٠,٠٠٠٣٩٣٢	داي هيدرات مادة صلبة
NaH2PO4 • 2 H2O	صوديوم داي هيدروجين فوسفات داي هيدرات	١٦، ٥+/- ٢ مجم	١٥٦,٠١ جم/مول	٠,٠٠٠١٠٥٧	داي هيدرات مادة صلبة

النسبة المولارية بين المركب n/ nNACl (i) = ٠,٠٠٥٩٨٩ مول/٠,٠٠٢٧٠٥٣ مول ~ ٢,٢١٤

النسبة المولارية بين المركب n/ nNACl (ii) = ٠,٠٠٥٩٨٩ مول/٠,٠٠٢٧٢٨٢ مول ~ ٢,١٩٥

النسبة المولارية بين المركب nNa2HPO4 • 2 H2O + nNaH2PO4 • 2 H2O / n (i) = ٠,٠٠٠٣٩٣٢ مول + ٠,٠٠٠١٠٥٧ مول/ ٠,٠٠٢٧٠٥٣ مول ~ ٠,١٨

النسبة المولارية بين المركب nNa2HPO4 • 2 H2O + nNaH2PO4 • 2 H2O / n (ii) = ٠,٠٠٠٣٩٣٢ مول + ٠,٠٠٠١٠٥٧ مول/ ٠,٠٠٢٧٢٨٢ مول ~ ٠,١٨

النسبة المولارية بين المركب nNa2HPO4 • 2 H2O / n (i) = ٠,٠٠٠٣٩٣٢ مول/ ٠,٠٠٢٧٠٥٣ مول ~ ٠,١٤٥

النسبة المولارية بين المركب nNa2HPO4 • 2 H2O / n (ii) =٠,٠٠٠٣٩٣٢ مول/ ٠,٠٠٢٧٢٨٢ مول ~ ٠,١٤٤

النسبة المولارية بين المركب nNaH2PO4 • 2 H2O / n (i) = ٠,٠٠٠١٠٥٧ مول/ ٠,٠٠٢٧٠٥٣ مول ~ ٠,٠٣٨

النسبة المولارية بين المركب nNaH2PO4 • 2 H2O / n (ii) =٠,٠٠٠١٠٥٧ مول/ ٠,٠٠٢٧٢٨٢ مول ~ ٠,٠٣٨

المركب n(i) = m المركب M/(i) المركب (i) = ٠,٧١٠ جم/٢٤٠,٢٧ جم مول-١ = ٠,٠٠٢٩٥٥ مول

المركب n(i) = m المركب M/(i) المركب (i) = ٠,٥٩٠ جم/٢٤٠,٢٧ جم مول-١ = ٠,٠٠٢٤٥٥٦ مول

المركب n(i) = m المركب M/(i) المركب (i) = ٠,٦٥٠ جم/٢٤٠,٢٧ جم مول-١ = ٠,٠٠٢٧٠٥٣ مول

المركب n(ii) = m المركب M/(ii) المركب (ii) = ٠,٧١٠ جم/٢٣٨,٢٥ جم مول-١ = ٠,٠٠٢٩٨ مول

المركب n(ii) = m المركب M/(ii) المركب (ii) = ٠,٥٩٠ جم/٢٣٨,٢٥ جم مول-١ = ٠,٠٠٢٤٧٦٣ مول

المركب n(ii) = m المركب M/(ii) المركب (ii) = ٠,٦٥٠ جم/٢٣٨,٢٥ جم مول-١ =٠,٠٠٢٧٢٨٢ مول

nNACl = mNACl/MNACl = ٠,٣٨٠ جم/٥٨,٤٤ جم مول-١ = ٠,٠٠٦٥٠٢٣ مول

nNACl = mNACl/MNACl = ٠,٣٢٠ جم/٥٨,٤٤ جم مول-١ = ٠,٠٠٥٤٧٥٧ مول

٥ nNACl = mNACl/MNACl = ٠,٣٥٠ جم/٥٨,٤٤ جم مول-١ = ٠,٠٠٥٩٨٩ مول

nNa2HPO4 • 2 H2O = mNa2HPO4 • 2 H2O/ M Na2HPO4 • 2 H2O = ٠,٠٧٧ جم/١٧٧,٩٩ جم مول-١ = ٠,٠٠٠٤٣٢٦ مول

nNa2HPO4 • 2 H2O = mNa2HPO4 • 2 H2O/ M Na2HPO4 • 2 H2O = ٠,٠٦٣ جم/١٧٧,٩٩ جم مول-١ = ٠,٠٠٠٣٥٣٩ مول

١٠ nNa2HPO4 • 2 H2O = mNa2HPO4 • 2 H2O/ M Na2HPO4 • 2 H2O = ٠,٠٧ جم/١٧٧,٩٩ جم مول-١ = ٠,٠٠٠٣٩٣٢ مول

nNaH2PO4 • 2 H2O = mNaH2PO4 • 2 H2O/ MNaH2PO4 • 2 H2O = ٠,٠١٨٥ جم/١٥٦، ٠١ جم مول-١ = ٠,٠٠٠١١٨٥ مول

nNaH2PO4 • 2 H2O = mNaH2PO4 • 2 H2O/ MNaH2PO4 • 2 H2O = ٠,٠١٤٥

١٥ جم/١٥٦، ٠١ جم مول-١ = ٠,٠٠٠٠٩٢٩ مول

nNaH2PO4 • 2 H2O = mNaH2PO4 • 2 H2O/ MNaH2PO4 • 2 H2O = ٠,٠١٦٥ جم/١٥٦، ٠١ جم مول-١ = ٠,٠٠٠١٠٥٧ مول

nH2O = mH2O/ MH2O = ٠,١٧ جم/١٨، ٠٢ جم مول-١ = ٠,٠٠٩٤٣٣٩ مول

nH2O = mH2O/ MH2O = ٠,١١ جم/١٨، ٠٢ جم مول-١ = ٠,٠٠٦١٠٤٣ مول

٢٠ nH2O = mH2O/ MH2O = ٠,١٤ جم/١٨، ٠٢ جم مول-١ = ٠,٠٠٧٧٦٩١ مول

والخلاصة، قد تحتوي جرعة وحدة على النحو الموصوف بهذه الوثيقة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin و/أو من ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ١٦,٥ ± ٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم NaCl. من الممكن أيضًا أن تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ٦٠ ± ٥٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HP 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin O4 · 2 H2O، ١٢ ± ٢,٥ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم (NaCl). في نماذج نمطية، تشير جرعة الوحدة هذه إلى تغليفها لإعطائها في قارورة ٥٠ مل بعد إعادة تركيبها مع حجم ٥٠ مللي لتر مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا مثل ماء بمحلول التسريب أو حقن يمكن إعطاؤه بعد الحصول عليه فورًا. وعليه، على سبيل المثال، إذا تم استخدام جرعة وحدة مختلفة، على سبيل المثال قارورة ٣٠ مللي لتر، يتم ضبط كميات جميع مكونات التركيبة وفقًا لذلك. في مثال قارورة ٣٠ مللي لتر، يمكن خفض كمية كل مكون إلى ٣/٥ (٦٠%). يعني ذلك أنه إذا احتوت جرعة وحدة في قارورة ٥٠ مل على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و/أو من ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ١٦,٥ ± ٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم NaCl، سوف تحتوي حينئذ جرعة وحدة ٣٠ مللي لتر على ٣٩٠ ± ٣٦ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و/أو من ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ٨٤ ± ١٨ مجم من ماء البلورة، ٤٢ ± ٤,٢ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ٩,٩ ± ١,٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٢١٠ ± ١٨ مجم NaCl. وفقًا لذلك، إذا احتوت جرعة وحدة في قارورة ٥٠ مل على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و/أو من ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ٦٠ ± ٥٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ١٢ ± ٢,٥ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم NaCl، سوف تحتوي حينئذ ٣٠ مللي لتر جرعة وحدة على ٣٩٠ ± ٣٦ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين

و/أو من ٤-أمينو-(S ،R٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ٣٦ ± ١٨ مجم من ماء البلورة، ٤٢ ± ٤,٢ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ٧,٢ ± ١,٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٢١٠ ± ١٨ مجم NaCl.

قد تشتمل التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي أيضًا على جزيئات أخرى، على سبيل المثال، مركبات ذات صلة يتم توليدها أثناء عملية إنتاج التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي. وعليه، فإن التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي قد تشتمل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، مركبات إضافية أو أكثر. يمكن اختيار هذه المركبات إضافية من واحد أو أكثر من مركبات بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، المجموعة المشتملة على ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin (يمكن توليدها بواسطة الأكسدة الفورية spontaneous oxidation لـ ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، انظر أعلاه)، ٤-أمينو-L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-L-biopterin ، (S ،R٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin ، ١-[(S ،R٦)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبانول 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol ، ١-[(S ،R٦)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبان 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propane ، (2S ،R١)-١-[(S ،R٦)R١، 2S(أسيتيل أمينو)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيرين-٦-يل]-١، ٢-داي أسيتوكسي-بروبان (1R,2S)-1-[(6R,S)-2-(Acetylamino)-4-amino-5,6,7,8-tetrahydropterin-6-yl]-1,2-diacetoxy-propane ، ٢، ٤-داي أمينو-٧، ٨-داي هيدروبتيريدين 2,4-Diamino-7,8-dihydropteridine ، أو ٢، ٤-داي أمينوبتيريدين 2,4-Diaminopteridine ، من بين مركبات توضيحية كثيرة.

على النحو الموضح أعلاه، وُجد أن مشتقات البتيريدين تظهر خواصًا مختلفة عن خواص غير المثبِّطات الأخرى، مما يجعل المركب ربما يكون مناسبًا على نحو أكبر من نظائر الأرجينين "الكلاسيكية". وعليه، فإن الاختراع الحالي يتعلق أيضًا باستخدام تركيبة صيدلانية مجفدة واردة

بالاختراع الحالي لعلاج مرض ما. في بعض النماذج، يتم اختيار المرض من المجموعة المشتملة على تلف دماغي ناتج عن الصدمات، تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات، على نحو مفضل السكتة أو التهاب السحايا، ارتفاع ضغط الدم القحفي، تلف المخ الثانوي.

يقع المصطلح "تلف دماغي ناتج عن الصدمات traumatic brain injury " أو "رضح دماغي brain trauma " حينما يكون هناك قوة خارجية تتلف المخ جراء رضح. يمكن تصنيف TBI حسب الشدة، الآلية (الإصابة الدماغية المغلقة أو الثاقبة closed or penetrating head injury)، أو سمات أخرى (على سبيل المثال، تحدث في موقع محدد أو منطقة كبيرة). قد يحدث التلف الدماغي الناتج عن الصدمات نتيجةً لتأثير بؤري على الرأس، بواسطة تسارع/إبطاء مفاجئ داخل القحف أو بواسطة توليفة معقدة تشمل الحركة والتأثير المفاجئ، وكذلك موجات أرومية، أو الاختراق بواسطة قذيفة Glasgow Coma Scale (GCS)، الجهاز المستخدم على نحو أكثر شيوعًا لتصنيف شدة TBI، درجات مستويات الوعي لدى شخص بمقياس ٣–١٥ بناءً على تفاعلات شفوية، حركية، وفتح العين مع المنبهات. على نحو عام، من المتفق عليه أن TBI من خلال GCS بمقياس ١٣ أو أكثر يعد خفيفًا، ٩–١٢ يعد متوسطًا، و٨ أو أقل يعد حادًا. توجد أجهزة مشابهة للصغار. من الناحية التشخيصية، يتم أيضًا التمييز بين TBIs المفتوحة والمغلقة. يعد TBI المفتوح رضحًا يتم فيه تدمير السحايا المخية (الأم الجافية Dura mater) ميكانيكيًا ويكون الدماغ متصلًا بالبيئة من خلال هذه الفتحة. غالبًا ما يرتبط TBI المفتوح بخروج سائل وحطام نسيج دماغي. في TBI المغلق تبقى الجمجمة أو القحف سليمًا، ويتميز التلف الأولي للمخ (الرضح trauma) بآفات موضعية مثل رضات غير حادة أو أورام دم و/أو تلف نسيج مخي منتشر. المصطلح "قحف " عند الإشارة إليه بهذه الوثيقة مجموعة العظام bony الموجودة في القحف العصبي (غلاف الدماغ braincase) والقحف الحشوي viscerocranium (القحف الوجي craniofacial) والهيكل العظمي للرأس الغضروفية للفقاريات cartilaginous head skeleton of vertebrates. يعني "داخل القحف" القحف الداخلي.

على العكس من ذلك، لا ينطوي "تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات" على قوة ميكانيكية خارجية للإصابة برضح دماغي. من بين أسباب التلف الدماغي غير الناتج عن الصدمات انعدام أكسجين oxygen ، الجلوكوز glucose ، أو الدم. قد تتسبب الأمراض المُعدية في الإصابة التهاب الدماغ

(انتفاخ الدماغ brain swelling)، التهاب السحايا (الانتفاخ السحائي meningeal swelling)، أو سمية الخلايا على سبيل المثال تلك التي يسببها الفشل الكبدي الخاطف fulminant hepatic failure ، على النحو الذي تسببه أورام أو سموم. قد تحدث هذه الأمراض المُعدية من خلال السكتة stroke ، النوبة القلبية heart attack ، الاقتراب من الغرق near-drowning ، الاختناق strangulation أو الغيبوبة الكبدية diabetic coma ، التسمم poisoning أو أسباب كيميائية chemical أخرى مثل إساءة استعمال الكحول alcohol أو فرط جرعة العقار drug overdose ، أمراض مُعدية infections أو أورام tumours وحالات تنكسية مثل مرض ألزهايمر Alzheimer's ومرض باركنسون Parkinson's. من بين أمثلة الأمراض التنكسية العصبية الحادة acute neurodegenerative "السكتة stroke "، التي تشير إلى فقد وظيفة الدماغ نظرًا للارتباطات في الإمداد بالدم للدماغ، خاصةً حينما تكون الإصابة سريعةً، وغالبًا ما ترتبط بمرض دماغي وعائي. قد تحدث الإصابة بعد فقر الدم الموضعي (انعدام تدفق الدم lack of blood flow) الذي يسببه الإحصار (التخثر thrombosis ، الانسداد الوريدي arterial embolism)، أو نزف الجهاز العصبي المركزي central nervous system (CNS)، أو الأوعية الدموية داخل القحف intracranial blood-vessels. نتيجةً لذلك، لا تعمل المنطقة المصابة بالمخ على نحو عادي.

يكون المرض الذي يمكن علاجه عبارةً عن "التهاب السحايا meningitis "، وهو التهاب حاد acute inflammationبالأغشية التي تغطي الدماغ brain والحبل الشوكي spinal cord ، التي يُطلق عليها جميعًا السحايا. قد يكون الالتهاب ناشئًا عن عدوى بفيروس viruses ، بكتيريا bacteria ، أو كائنات مجهرية أخرى، وعلى نحو أقل شيوعًا عن عقاقير معينة.

بالإضافة إلى التلف الذي يحدث لحظة الإصابة، يتسبب الرضح الدماغي (تلف دماغي ناتج أو غيرناتج عن صدمات) في الإصابة بـ "تلف ثانوي" أو "تلف المخ الثانوي"، الذي يشير إلى مجموعة حالات تحدث خلال دقائق في الأيام التالية للتلف. تسهم هذه العمليات، والتي منها تغييرات في تدفق دم المخ والضغط داخل الجمجمة، بدرجة جوهرية في التلف الناتج عن التلف الأولي. قد تتضمن حالات التلف الثانوي على سبيل المثال تلف الحائل بين الدم والدماغ، حدوث عوامل تؤدي إلى الإصابة بالتهاب، فرط تحميل الشقوق الحرة، الانبعاث المفرط لجلومات المرسلات العصبية (السمية المثيرة excitotoxicity)، دفق أيونات الكلسيوم والصوديوم calcium and sodium ions إلى

النيورونات neurons ، وخلل في وظائف المتقدرات. قد تنفصل الأكسونات التالفة في المادة البيضاء بالدماغ عن أجسام خلياتها نتيجةً للتلف الثانوي، والذي ربما يؤدي إلى قتل تلك النيورونات. من بين العوامل الأخرى في التلف الثانوي تغيرات تدفق الدم إلى الدماغ؛ عدم سلامة حائل بين الدم والدماغ بصورة مؤقتة ومتكررة؛ فقر الدم الموضعي (عدم كفاية تدفق الدم)؛ نقص التأكسج المخي (عدم كفاية الأكسجين في الدماغ insufficient oxygen in the brain)؛ الاستسقاء المخي (انتفاخ الدماغ)؛ وارتفاع الضغط داخل القحف (الضغط داخل الجمجمة pressure within the skull).

من الممكن أيضًا أن يرتفع الضغط داخل القحف نظرًا للانتفاخ أو التأثر بدرجة كبيرة جراء آفة، مثل نزف الدم. نتيجةً لذلك، ينخفض ضغط الإرواء المخي (ضغط دفق الدم في الدماغ)؛ ينتج فقر الدم الموضعي. حينما يرتفع الضغط داخل الجمجمة بدرجة كبيرة للغاية، قد يؤدي إلى الموت الدماغي أو الانفتاق، والذي يتم فيه عصر أجزاء من الدماغ بواسطة بنيات في الجمجمة. يعني المصطلح "الضغط داخل القحف" intracranial pressure (ICP) الضغط داخل القحف وبالتالي في نسيج الدماغ والمائع الدماغي النخاعي cerebrospinal fluid (CSF). للجسم عدة آليات يحافظ من خلالها على ثبات ICP، حيث تتباين ضغوط CSF بمقدار حوالي ١ مللي متر زئبق في البالغين العاديين من خلال تغيرات في الإنتاج وامتصاص CSF. يتم قياس ICP بـ mmHg (مللي متر زئبق mercury)، ويقدر في الباقين، على نحو عادي ٧–١٥ مللي متر زئبق في البالغين الذين لديهم ضغط منخفض. – http://en.wikipedia.org/wiki/Intracranial_pressure cite_note-Steiner-1 ترجع التغيرالت في ICP إلى تغيرات في الحجم في واحد أو أكثر من الأحياز المضمنة في القحف. يعني "ارتفاع الضغط في القحف" أو "ارتفاع الضغط داخل القحف" ارتفاع الضغط في قحف الخاضع مقارنةً بخاضع صحيح عادي. نظرًا لأن الضغط داخل القحف يكون على نحو عادي بين ٧–١٥ مللي متر زئبق؛ وبالتالي عند ٢٠–٢٥ مللي متر زئبق، فإن الحد العلوي العادي هو ارتفاع الضغط داخل القحف وربما يكون هناك حاجة لعلاج يهدف إلى خفض هذا الضغط. وعليه، فإن ارتفاع الضغط داخل القحف قد يكون عبارةً عن أي ضغط أعلى من ٢٠ مللي متر زئبق في القحف لخاضع له ضغط منخفض، على نحو مفضل يكون الضغط أعلى من ٢٥ مللي متر زئبق، أعلى من ٢٦ مللي متر زئبق، أعلى من ٢٧ مللي متر زئبق، أعلى من ٢٨ مللي متر زئبق، أعلى من ٢٩ مللي متر زئبق، أعلى من ٣٠ مللي متر زئبق، أعلى من ٣١ مللي

متر زئبق، أعلى من ٣٢ مللي متر زئبق، أعلى من ٣٣ مللي متر زئبق، أعلى من ٣٤ مللي متر زئبق أو أعلى من ٣٥ مللي متر زئبق.

في هذا الصدد، يتعلق الاختراع الحالي أيضًا باستخدام التركيبة الصيدلانية المجفدة الواردة بالاختراع الحالي في تصنيع دواء لعلاج خاضع مصاب بتلف الرأس المغلق، ارتفاع ضغط الدم القحفي وتلف المخ الثانوي. يعني "تلف الرأس المغلق" عند الإشارة إليه بهذه الوثيقة نوعًا من التلف الدماغي الناتج عن الصدمات والتي يبقى فيها القحف والأم الجافية سليمين (انظر أعلاه أيضًا).

أيضًا، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج مرض في خاضع، مشتملة على خطوة إعطاء تركيبة صيدلانية مجفدة واردة بالاختراع الحالي لخاضع بحاجة إليها.

للإعطاء، سوف يحدد الطبيب المقيم والعوامل الإكلينيكية نظام الجرعات.على النحو المعروف جيدًا في مجال الطب، تعتمد جرعات أي مريض على الكثير من عوامل، بما في ذلك حجم المريض، مساحة سطح الجسم، العمر، المركب المعين الذي سيتم إعطاؤه، النوع، زمن ومسار الإعطاء، الصحة العامة، والعقاقير الأخرى التي يتم إعطاؤها بصورة متزامنة. قد تتراوح جرعة يومية نمطية، على سبيل المثال، من ٢,٥ مجم/كجم إلى ١٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم؛ على الرغم من ذلك، ينبغي أيضًا مراعاة الجرعات التي تقل أو تزيد عن هذا النطاق التوضيحي، خاصةً مع مرعاة العوامل سالفة الذكر.

يتم إعطاء الجرعات على نحو مفضل مرةً يوميًا لمدة ٤ أيام كحد أقصى، على الرغم من ذلك، خلال تقدم العلاج يمكن إعطاء الجرعات خلال فترات زمنية أطول بكثير ويمكن إعطاؤها عند الحاجة خلال فترات زمنية أقصر بكثير، على سبيل المثال، يوميًا. في الحالات المفضلة يتم مراقبة الاستجابة المناعية باستخدام الطرق الموصوفة بهذه الوثيقة وطرق أخرى يعرفها أولئك المتمرسون في المجال ويتم تحسين الجرعات عند أقصى درجة، على سبيل المثال، من حيث الزمن، الكمية و/أو التركيبة. قد تتباين الجرعات لكن الجرعة المفضلة للإعطاء داخل الوريد من المركب (I) و/أو المركب (II) قد تتراوح تقريبًا من ٢,٥ مجم/كجم إلى ١٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم.

إذا كان سيتم إعطاء الجرعة بالحقن أو التسريب بصورة مستمرة خلال فترة قصيرة، فإنه ينبغي أن تتراوح من حوالي ١ ميكرو جرام إلى حوالي ١ مجم وحدات لكل كيلو جرام من وزن الجسم في الدقيقة، على الترتيب. يمكن مراقبة التقدم من خلال التقييم الدوري.

يمكن اختياريًا استخدام التجارب المعملية للمساعدة في تحديد نطاقات الجرعات المثلى. سوف تعتمد الجرعة الدقيقة التي سيتم استخدامها في الصيغة أيضًا على مسار الإعطاء، وخطورة المرض، ويجب اختيارها بناءً على حكم الممارس وظروف كل مريض. يمكن استنتاج الجرعات الفعالة من خلال منحنيات الاستجابة للجرعات والمشتقة من أجهزة اختبار لنماذج معملية أو حيوانية. على نحو مفضل، يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية مباشرةً أو في توليفة مع مادة مساعدة.

تعتمد الجرعة اليومية القصوى maximal daily dose (DDD) على كمية المركب (I) و/أو (II)، والتي يتم استخدامها نمطيًا للتشخيص الرئيسي للخاضعين (على سبيل المثال الكبار) يوميًا. على الرغم من ذلك، قد يختلف نظام الجرعة من أنظمة الحقن إلى أنظمة التسريب أو حتى أنظمة الحقن و/أو أنظمة التسريب المتعددة يوميًا. في بعض النماذج، في طريقة علاج مرض في خاضع يبلغ الحد الأقصى للجرعة اليومية ١٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم، على نحو مفضل ١٢,٥، ١١,٥، ١٠,٥، ٩,٥ ٨,٥، ٧,٥، ٦,٥، ٥,٥، ٤,٥، ٣,٥، ٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم. في بعض النماذج، يبلغ الحد الأقصى للجرعة اليومية ١٠,٠,٩,٠ أو على نحو مفضل ٨,٥ مجم/كجم من وزن الجسم، أو حتى أقل مثل ٧,٥، ٥,٠,٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

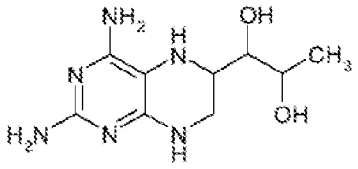
على النحو المستخدم بهذه الوثيقة، تعد الفترة الزمنية المحددة بـ "(من) X إلى Y" مساويةً للفترة الزمنية المحددة بـ "بين X وY". تتضمن كلتا الفترتين الزمنيتين تحديدًا الحد العلوي وأيضًا الحد السفلي. يعني ذلك على سبيل المثال أن الفترة "٢,٥ مجم/كجم إلى ١٢,٥ مجم/كجم" أو "بين ٢,٥ مجم/كجم إلى ١٢,٥ مجم/كجم" تتضمن تركيزًا يبلغ ٢,٥، ٣,٥، ٤,٥، ٥,٥، ٦,٥، ٧,٥، ٨,٥، ٩,٥، ١٠,٥، ١١,٥ و١٢,٥ وكذلك أي قيمة وسيطة معطاة.

من المتصور أيضًا أن التركيبات الصيدلانية يتم استخدامها في أساليب العلاج المشترك، أي في الإعطاء مع أدوية أو عقاقير أخرى، على سبيل المثال عقاقير أخرى للوقاية، علاج أو تخفيف أمراض مثل تلف دماغي ناتج أو غير ناتج عن الصدمات.

يكون "الخاضعون" المعالجون في الاختراع الحالي على نحو مفضل عبارةً عن ثدييات مثل أشخاص، قرود، قطط، كلاب، خيول، خنازير، ماشية، فئران أو جرذان بينما يفضل الأشخاص.

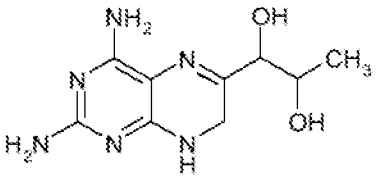
يورد الاختراع الحالي أيضًا طريقةً لتحضير تركيبة صيدلانية مجفدة صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

٥ أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



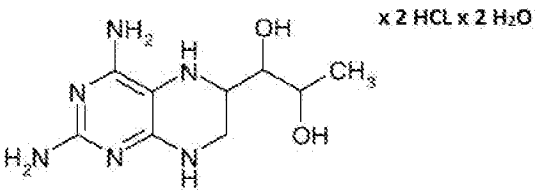
(II)

و

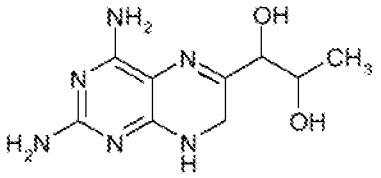
١٠ ب) ملح فوسفات واحد على الأقل واختياريًا NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو (II):



(III)، أو



(II)

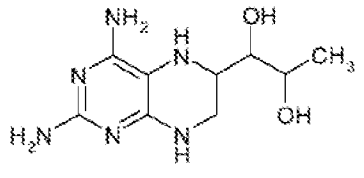
بمحلول ملحي منظم، حيث يشتمل المحلول الملحي المنظم على نحو مفضل على الفوسفات؛ و

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ).

في هذا السياق، يلاحظ أنه مع سهولة توافر مركب الصيغة (II) على هذا النحو من تصنيع، يكون منتج التصنيع النمطي لمركب الصيغة (I) عبارةً عن داي هيدرو كلوريد داي هيدرات dihydrochloride dihydrate منه موضح في الصيغة (III). لهذا السبب، في طريقة تحضير تركيبة صلبة واردة بالاختراع تحتوي على مركب الصيغة (I)، يكون ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، أي المادة البادئة نمطيًا عبارةً عن ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين داي هيدرو كلوريد داي هيدرات 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin dihydrochloride dihydrate ، مركب الصيغة (III).

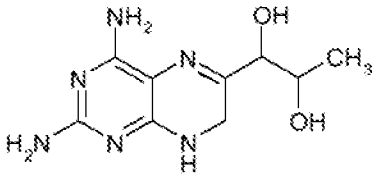
أيضًا، يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بطريقة لتحضير تركيبة صيدلانية مجفدة صلبة (مهيئة للإعطاء داخل الوريد) مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



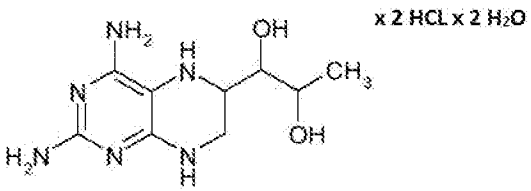
(II)

و

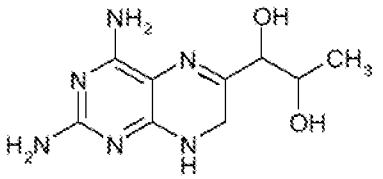
ب) واحد على الأقل حمض غير عضوي inorganic acid ، على نحو مفضل NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

٥ أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو الصيغة (II):



(III)، أو



(II)

بمحلول ملحي منظم؛

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ).

١٠ يتم استخدام المحلول الملحي المنظم على النحو الموصوف في أأ) لإذابة مركب الصيغة (III) و/أو الصيغة (II) للحصول على مركب-محلول ملحي منظم. يكون المحلول الملحي المنظم، على نحو عام، عبارةً عن محلول يحتوي على حمض (أو قاعدة) ضعيفة وملح من ذلك الحمض (أو القاعدة) الضعيفة. علاوةً على ذلك، إنه يقاوم تغيرات الرقم الهيدروجيني (pH) عند إضافة كميات ضئيلة من

حمض أو قاعدة إليه. يمكن لعدة مركبات فوسفات تكوين عدة توليفات محاليل ملحية منظمة مختلفة. قد تتضمن ثلاثة مركبات فوسفات صوديوم ممكنة NaH2PO4 – صوديوم داي هيدروجين فوسفات sodium hydrogen phosphate، Na2HPO4 – داي صوديوم هيدروجين فوسفات، Na3PO4 – فوسفات صوديوم.

٥ قد يكون المحلول الملحي المنظم في أأ) أيضًا عبارةً عن محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم مشتمل على ملح فوسفات واحد على الأقل. قد يكون "محلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم sodium hydrogen phosphate buffer " عبارةً عن محلول ملحي منظم مشتمل على صوديوم ملح فوسفات. في بعض النماذج، يشتمل محلول فوسفات الصوديوم الملحي المنظم على صوديوم ملح فوسفات واحد على الأقل على النحو الموصوف أعلاه. في نماذج أخرى، ١٠ يشتمل محلول فوسفات الصوديوم الملحي المنظم على ٢، ٣، ٤، ٥ أملاح فوسفات صوديوم، أو أكثر، على نحو مفضل ملحي فوسفات مختلفين على النحو الموصوف أعلاه. في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي، يتم تحضير محلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم على نحو منفصل بإذابة NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

يعني المصطلح "الإذابة على نحو منفصل" أن إذابة كل فوسفات صوديوم تحدث متباعدةً عن بعضها ١٥ البعض، على سبيل المثال في زجاجة مختلفة. في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي، يبلغ الرقم الهيدروجيني لمحلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم ٧,٤ وذلك بإضافة مذاب NaH2PO4 • 2 H2O إلى محلول Na2HPO4 • 2 H2O.

بالإضافة إلى ذلك قد يشتمل المحلول الملحي المنظم في أأ) على NaOH، محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم وماء. اختياريًا، يكون NaOH عبارةً عن محلول NaOH ٥ ع. ٢٠ يعني "محلول NaOH ٥ ع" محلول NaOH (صوديوم هيدروكسيد sodium hydroxide) قيمة تركيزه ٥ (٥ ع). إذا كان تركيز محلول الصوديوم هيدروكسيد c (NaOH) = ٥ مول/لتر، حينئذ يبلغ تركيزه ٥ ع.

في بعض نماذج طريقة الاختراع الحالي يشتمل المحلول الملحي المنظم على ٢٩-٣٥ % (وزن/وزن) NaOH ٥ ع، ٨-١٢ % (وزن/وزن) محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم و ٧٤-٧٨% (وزن/وزن) ماء للحقن.

في نماذج إضافية لطريقة الاختراع الحالي، يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول الملحي المنظم حوالي ٨، ٩، ١٠,١١، ١٢، ١٣ أو ١٤.

في نموذج آخر أيضًا لطريقة الاختراع الحالي، يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول في الخطوة أأ) حوالي ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠ أو ١١ على نحو مفضل بين ٦,٥-٧,٦، على النحو الأفضل حوالي ٧,٤.

يمكن تحضير المحلول الملحي المنظم بعدة طرق مختلفة. على سبيل المثال، يمكن تحضيره مع نزع الغاز للحصول على محلول ملحي منظم منزوع منه الغاز degasification . يشير "محلول ملحي منظم منزوع منه الغاز" إلى إزالة غازات مذابة على سبيل المثال أكسجين oxygen من سوائل، خاصةً ماء أو محاليل مائية. يؤدي المحلول الذي به فقاعات من الغاز الخامل إلى إزالة الغازات الخطيرة المذابة والمتفاعلة مثل الأكسجين وثاني أكسيد الكربونcarbon dioxide . يتم على نحو شائع استخدام نيتروجين Nitrogen ، أرجون argon ، هيليوم helium ، وغازات خاملة inert gases أخرى. لتنافس الاستبدال، ينبغي تقليب المحلول بقوة وإثارة فقاعات منه لفترة طويلة. في بعض النماذج، يتم نزع الغاز من المحلول الملحي المنظم بنيتروجين إلى أن يبلغ محتوى الأكسجين > ١,٠ جزء في المليون (ppm).

كخطوة إضافية أخرى في الطريقة، قد يتم ترشيح المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ) في الحالة المعقمة، على نحو مفضل باستخدام مرشح ٠,٢٢ ميكرو متر. يشمل الترشيح في الحالة المعقمة أي عملية تستأصل (تزيل) أو تقتل بكافة صور حياة الميكروب، بما في ذلك العوامل القابلة للنقل (مثل الفطريات fungi ، البكتيريا bacteria ، الفيروسات viruses ، أشكال الأبواغ spore forms ، إلخ.) الموجود على السطح، والمضمنة في مائع، في علاج أو في تركيبة (مادة صلبة أو مائع). هنا، يتم التعقيم بالترشيح. يمكن التعقيم أيضًا وذلك بتسليط حرارة، مواد كيميائية، إشعاع، ضغط مرتفع، أو توليفات مما سبق من خلال خطوة ترشيح. قد يكون للمرشح أحجام مسام مختلفة. وعادةً

ما يعمل المرشح الذي له حجم مسامي يبلغ ٠,٢ ميكرو متر (ترشيح دقيق) وبصورة فعالة إلى إزالة كائنات دقيقة. في عملية Biologics، ينبغي إزالة الفيروسات أو إيقاف نشاطها على سبيل المثال بالحرارة أو جلوتارالدهيد أو ما شابه ذلك. يتم استخدام مرشحات نانومترية يبلغ حجم مسامها ٢٠-٥٠ نانو متر (nm). كلما انخفض الحجم المسامي انخفض معدل التدفق. للحصول على إنتاجية كلية أعلى أو لتفادي الانسداد السابق لأوانه، يمكن استخدام مرشحات قبلية لحماية مرشحات الأغشية صغيرة المسام.

في نموذج آخر لطريقة الاختراع الحالي بعد تحضير التركيبة الصيدلانية؛ يتم بدء التجفيد بعد ساعتين على الأكثر، على نحو مفضل بعد ذلك بـ١,٥ ساعة، ١ ساعة، ٣٠ دقائق ساعة على الأكثر وعلى النحو الأفضل على الأكثر بعد ١٥ دقيقة.

تجدر الإشارة إلى أن الاختراع الحالي أيضًا يتعلق بتركيبة صيدلانية يمكن الحصول عليها بواسطة طريقة الاختراع الحالي.

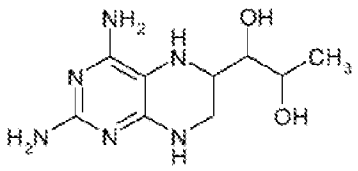
لمعالجة التركيبة الصيدلانية الصلبة الواردة بالاختراع الحالي معالجةً أفضل يتم تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) أو التركيبة الصيدلانية الواردة بالاختراع الحالي في قارورات، على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ١-١,٥ جم، على نحو مفضل حوالي ١,٢٥ جم صيغة صلبة. على نحو بديل، يمكن تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) أو التركيبة الصيدلانية في قارورات بكمية تبلغ حوالي ٠,٩-١,٤ جم، على نحو مفضل ١,١٥ جم صيغة صلبة. عند استخدامها في صورة جرعة وحدة، يتم تعبئة كمية حوالي ١-١,٥ جم، أو على نحو مفضل حوالي ١,٢٥ جم صيغة صلبة، أو، على نحو بديل، كمية حوالي ٠,٩-١,٤ جم، على نحو مفضل ١,١٥ جم صيغة صلبة في قارورة ٥٠ مل. يشير المصطلح "قارورة" إلى زجاجة (صغيرة) أو حاوية أو زجاجة بلاستيكية، يتم استخدامها غالبًا لحفظ التركيبات الصيدلانية في صورة سوائل أو مواد صلبة. يتم حاليًا تصنيع القارورات أيضًا من بلاستيك مثل بولي بروبيلين polypropylene أو بولي ستيرين polystyrene. يمكن بالطبع استخدام أي حاوية مناسبة أخرى أيضًا لحفظ التركيبة الصلبة الواردة بالاختراع.

للحصول على محلول قابل للحقن سهل الاستخدام، تشتمل طريقة الاختراع الحالي أيضًا على خطوة إعادة تركيب ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في مائع مقبول صيدلانيًا لتحضير محلول قابل للحقن. يشير المصطلح "محلول قابل للحقن" إلى محلول يمكن استخدامه للإعطاء داخل الوريد، على نحو مفضل للحقن أو التسريب (انظر أيضًا أعلى الكشف عن الحقن). يشتمل محلول قابل للحقن على مائع مقبول صيدلانيًا.

يتميز الاختراع الحالي أيضًا بقائمة العناصر التالية:

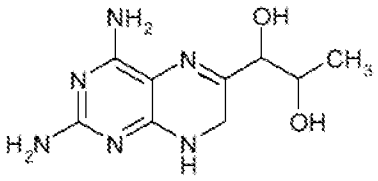
العنصر ١- تركيبة صيدلانية صلبة مهيئة للإعطاء داخل الوريد مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



(II)

و

ب) ملح فوسفات واحد على الأقل.

العنصر ٢- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ١، حيث يكون ملح فوسفات واحد على الأقل عبارةً عن فوسفات صوديوم sodium phosphate ، بوتاسيوم فوسفات potassium phosphate أو أمومنيوم فوسفات ammonium phosphate.

العنصر ٣- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٢، حيث يتم اختيار ملح الفوسفات من المجموعة المشتملة على Na2HPO4 (خالٍ من الماء)، Na2HPO4 • 2 H2O، Na2HPO4 • 7 H2O، Na2HPO4 • 12 H2O، NaH2PO4 (خالٍ من الماء)، NaH2PO4 • H2O، NaH2PO4 • 2 H2O، K2HPO4 (خالٍ من الماء) K2HPO4 • 3 H2O، KH2PO4 (خالٍ من الماء) وخلائط مما سبق.

العنصر ٤- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٢، حيث يكون ملح الفوسفات عبارةً عن Na2HPO4 • 2 H2O وحيث يتم اختيار كمية Na2HPO4 • 2 H2O الموجودة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٤ إلى ٠,٠٤.

العنصر ٥- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٢، حيث يكون فوسفات الصوديوم عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O، وحيث يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaH2PO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠١ إلى ٠,٠٩.

العنصر ٦- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٥، والمشتملة على ملحي فوسفات صوديوم مختلفين.

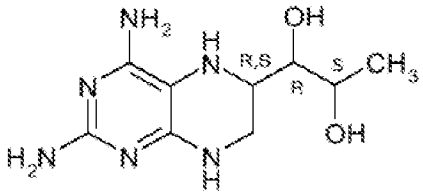
العنصر ٧- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٦، حيث يكون ملحا فوسفات الصوديوم المختلفان عبارةً عن NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

العنصر ٨- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٧، حيث يتم اختيار كمية NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لكل من NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O إلى المركب (I) أو المركب (II) من ٠,٠٢ إلى ٠,٠٥.

العنصر ٩- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٨، حيث يوجد المركب (I) و/أو المركب (II) كقاعدة حرة.

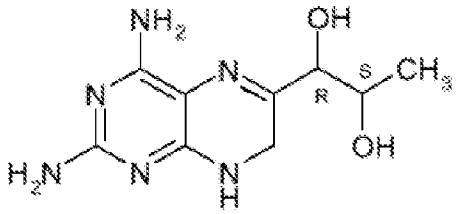
العنصر ١٠- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٩، حيث تكون التركيبة الصيدلانية عبارةً عن تركيبة صيدلانية مجفدة.

العنصر ١١- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١٠، حيث يكون المركب (I) عبارةً عن مركب له الصيغة (IA):



(IA).

العنصر ١٢- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١١، حيث يكون المركب (II) عبارةً عن مركب له الصيغة (IIA):



(IIA).

العنصر ١٣- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١٢، حيث تشتمل التركيبة الصيدلانية على سواغ صيدلاني إضافي.

العنصر ١٤- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ١٣، حيث يكون السواغ الصيدلاني الإضافي عبارةً عن ملح غير عضوي.

العنصر ١٥- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ١٤، حيث يتم اختيار الملح غير العضوي من MgCl2، CaCl2، NH4Cl، KCl، أو NaCl.

العنصر ١٦- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ١٥، حيث يكون الملح غير العضوي عبارةً عن NaCl.

العنصر ١٧- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ١٦، حيث يتم اختيار كمية NaCl الموجود في التركيبة بحيث تتراوح النسبة المولارية لـ NaCl إلى المركب (I) أو المركب (II) من ١,٥ إلى ٤، على نحو مفضل من ١,٨ إلى ٣,٧.

العنصر ١٨- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١٧، حيث تشتمل التركيبة أيضًا على ماء بلورة.

العنصر ١٩- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١٨، حيث يتم تهيئة التركيبة ليتم إعادة تركيبها في ماء.

العنصر ٢٠- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-١٩، حيث يتم تهيئة التركيبة لإعطائها بالتسريب أو الحقن.

العنصر ٢١- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٢٠، حيث يكون المركب (I) عبارةً عن (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin.

العنصر ٢٢- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٢١، حيث يكون المركب (I) عبارةً عن (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin.

العنصر ٢٣- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٢٢، حيث يكون المركب (I) عبارةً عن خليط مزدوج التحانس يشتمل على كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين أكثر من (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين.

العنصر ٢٤- التركيبة الصيدلانية وفقًا للعنصر ٢٣، حيث يتم اختيار كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و(٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين بحيث تتراوح نسبة كمية (٦R)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين إلى (٦S)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين من ٠,٥ إلى ٢، على نحو مفضل تقريبًا ١,٣.

العنصر ٢٥- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من العناصر ١-٢٤، حيث تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة، ٧٠ ± ٧ مجم Na2HPO4 · 2 H2O، ١٦,٥ ± ٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و٣٥٠ ± ٣٠ مجم NaCl.

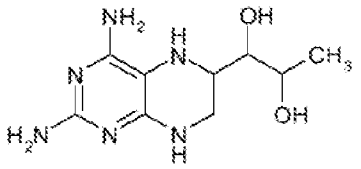
العنصر ٢٦- التركيبة وفقًا لأي من العناصر ١-٢٥، حيث تشتمل التركيبة على ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، مركبات إضافية أو أكثر، حيث يتم اختيار المركبات الإضافية من المجموعة المشتملة على واحدة أو أكثر من المركبات المختارة من المجموعة المشتملة على ٤-أمينو-L-بَيُوبْتيرين، (R٦، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين، ١-[(R٦، S)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبانول، ١-[(R٦، S)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبان، (R١، 2S)-١-[(R٦، S)R١، 2S(أسيتيل أمينو)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدروبتيرين-٦-يل]-١، ٢-داي أسيتوكسي-بروبان، ٢، ٤-داي أمينو-٧، ٨-داي هيدروبتيريدين، ٢، ٤-داي أمينوبتيريدين.

العنصر ٢٧- استخدام تركيبة صيدلانية مجفدة وفقًا لأي من العناصر ١ إلى ٢٦ لعلاج مرض ما.

العنصر ٢٨- استخدام العنصر ٢٧، حيث يتم اختيار المرض من المجموعة المشتملة على تلف دماغي ناتج عن الصدمات، تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات، على نحو مفضل السكتة أو التهاب السحايا، ارتفاع ضغط الدم القحفي، تلف المخ الثانوي.

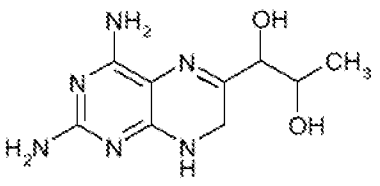
العنصر ٢٩- طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية مجفدة صلبة مهيئة للإعطاء داخل الوريد مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



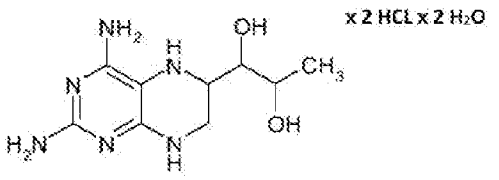
(II)

و

ب) ملح فوسفات واحد على الأقل؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو (II):



(III)

٥

بمحلول ملحي منظم؛

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ).

العنصر ٣٠- طريقة العنصر ٢٩، حيث تشتمل الطريقة أيضًا على خطوة إعادة تركيب ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في مائع مقبول صيدلانيًا لتحضير محلول قابل للحقن.

١٠ العنصر ٣١- طريقة العنصر ٢٩ أو ٣٠، حيث يكون المحلول الملحي المنظم في أأ) عبارةً عن محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم مشتمل على ملح فوسفات واحد على الأقل.

العنصر ٣٢- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٣١، حيث يشتمل المحلول الملحي المنظم في أأ) على NaOH، محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم وماء.

العنصر ٣٣- طريقة العنصر ٣١، حيث يكون NaOH عبارةً عن محلول NaOH ٥ ع.

١٥ العنصر ٣٤- طريقة العنصر ٣١ حيث يتم تحضير محلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم على نحو منفصل بإذابة NaH2PO4 • 2 H2O و Na2HPO4 • 2 H2O.

العنصر ٣٥- طريقة العنصر ٣٣ حيث يبلغ الرقم الهيدروجيني لمحلول الصوديوم هيدروجين فوسفات الملحي المنظم ٧,٤ وذلك بإضافة محلول NaH2PO4 • 2 H2O إلى مذاب Na2HPO4 • 2 H2O.

العنصر ٣٦- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٣٥، حيث يشتمل المحلول الملحي المنظم على ٢٩-٣٥ % (وزن/وزن) NaOH ٥ ع، ٨-١٢ % (وزن/وزن) محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم و ٧٤-٧٨% (وزن/وزن) ماء للحقن.

العنصر ٣٧- الطريقة وفقًا لأي من ٧٤-٧٨%، حيث يتم ترشيح المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ) في الحالة المعقمة، على نحو مفضل باستخدام مرشح ٠,٢٢ ميكرو متر.

العنصر ٣٨- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٣٧، حيث يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول الملحي المنظم حوالي ٨، ٩، ١٠,١١، ١٢، ١٣ أو ١٤.

العنصر ٣٩- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٣٨، حيث يبلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول في الخطوة أأ) حوالي ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠ أو ١١ على نحو مفضل بين ٦,٥-٧,٦، على النحو الأفضل ٧,٤.

العنصر ٤٠- الطريقة وفقًا لأي من ٧,٤، حيث يتم تعبئة ناتج التجفيد الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورات، على نحو مفضل بكمية تبلغ حوالي ١-١,٥ جم، على نحو مفضل ١,٢٥ جم صيغة صلبة.

العنصر ٤١- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٤٠، حيث يتم تحضير محلول ملحي منظم بمحلول ملحي منظم منزوع منه الغاز.

العنصر ٤٢- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٤١، حيث يتم نزع الغاز من محلول ملحي منظم بنيتروجين إلى أن يبلغ محتوى الأكسجين > ١,٠ جزء في المليون.

العنصر ٤٣- الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٤٢، حيث بعد تحضير المحلول؛ يتم بدء التجفيد بعد ساعتين على الأكثر.

العنصر ٤٤- تركيبة صيدلانية يمكن الحصول عليها بواسطة الطريقة وفقًا لأي من العناصر ٢٩-٤٣.

العنصر ٤٥- استخدام التركيبة الصيدلانية المجفدة وفقًا لأي من العناصر ١-٢٨ في تصنيع دواء لعلاج خاضع مصاب بتلف الرأس المغلق، ارتفاع ضغط الدم القحفي وتلف المخ الثانوي.

العنصر ٤٦- طريقة لعلاج مرض في خاضع، والمشتملة على خطوة إعطاء تركيبة صيدلانية مجفدة وفقًا لأي من العناصر ١ إلى ٢٨ إلى خاضع بحاجة إليها.

العنصر ٤٧- طريقة العنصر ٤٦، حيث يبلغ الحد الأقصى للجرعة اليومية ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم، على نحو مفضل، ١٧,٥، ١٥,٠ أو ١٢,٥، ١٠,٨,٥، ٧,٥، ٥,٠,٢,٥ مجم/كجم من وزن الجسم.

الأمثلة

توضح الأمثلة التالية أيضًا الاختراع. على الرغم من ذلك، ينبغي ألا يتم تفسير هذه الأمثلة على أنها تحد من نطاق هذا الاختراع. يتم تضمين الأمثلة لغرض الشرح ويفسر الاختراع الحالي فقط عناصر الحماية.

المثال ١ - وصف عملية التصنيع

يتم تحضير VAS203 في تخليق متعدد الخطوات بدءًا من L-بَيُوبْتيرين المتوافر تجاريًا. تم إيضاح مخطط العملية في الشكل ١. يعتمد تخليق VAS203 على نشر .W. Pfleiderer et al في Pteridines 1989, 1, 199-Pteridines 1995, 6, 1-7 and 0.

تمثل الغرض من مرحلة التطوير الأولى في إعادة إجراءات المراجع وتقدير جدواها على نطاق به عدة جرامات. تم الاستغناء عن تنقية المركبات الوسيطة بواسطة الكروماتوجراف الومضي واستبدالها بخطوات الترسيب أو البلورة. علاوةً على ذلك، تم الاعتماد على النسب المولارية للكواشف وحالات التفاعل، بحيث يمكن إجراء عملية فعالة للحصول على المركب الوسيط MAE 119 (٤-أمينو-L-بَيُوبْتيرين).

لقد كان من الصعب إنشاء مسار قوي وموثوق فيه لهدرجة MAE 119 إلى VAS203، باستخدام PtO2 في صورة محفز. تم اختبار المذيبات والأوساط المائية المختلفة عند مختلف قيم الرقم الهيدروجيني، لكن عند تخفيفها فقط تم استخدام حمض هيدروكلوريك، ليتسنى الحصول على نتائج سريعة ويمكن إعادة الحصول عليها، خاصةً على النسبة مزدوجة التجاسم لمادة العقار. يمكن وبشكل مفاجئ خفض الكمية الكلية للحمل البلاتيني المتبقي بواسطة الهدرجة المسبقة لمحفز أكسيد البلاتين (IV)، وبالتالي تغيير النسبة مزدوجة التجاسم بدرجة طفيفة. ثبت أن معالجة المحلول الحمضي لـ VAS203 تكون صعبةً، نظرًا لأن التبخير البسيط للماء عند ضغط منخفض قد ترك كمية متبقية تشبه الزجاج. تم تحقيق قفزة، عند استخدام ٢-بروبانول كمذيب مشترك لعملية التبخير. وقد أدى ذلك الإجراء إلى الحصول على مادة صلبة، لكن لسوء الحظ، تم دمج ٢-بروبانول في هذه المادة صلبة. من خلال حالات التجفيف التقليدية لم يكن من الممكن تقليل كمية ٢-بروبانول propanol المتبقية إلى دون ٥ % (وزن/وزن). للتغلب على هذه المشكلة، يمكن تضمين خطوة تجفيد أخيرة لتوليد VAS203. يمكن تجميع دفعات فردية للحصول على كميات أكبر.

تم توفير أدلة للتخصيص البنائي لـ VAS203 من خلال مسار تخليقي يدعمه تحليل العناصر، والرنين المغناطيسي النووي (1H-NMR و13C-NMR)، والمقياس الطيفي لـ UV وIR (غير الموضح).

المثال ٢

وصف وتركيبة منتج العقار

تم التزويد بـ VAS203 في صورة مادة بيضاء معقمة لمسحوق أحمر شاحب أو بني مجفد معبأ في قارورات زجاجية ٥٠ مللي لتر تحت نيتروجين كجو حماية. تحتوي كل قارورة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(S ،R٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء بلورة. إضافةً إلى ذلك، تحتوي القارورات على ٣٥٠ ± ٣٠ مجم كلوريد صوديوم sodium chloride (NaCl)، ٧٠ ± ٧ مجم داي صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Na2HPO4 · 2 H2O)، و١٦,٥ ± ٢ مجم صوديوم داي هيدروجين فوسفات داي هيدرات (NaH2PO4 · 2 H2O). تكون حدود تفاوت

تركيبة منتج العقار كبيرةً نسبيًا (± ١٠ %). يكون السبب وراء هذا هو تغيير محتوى الهيدرو كلوريد لـ VAS203. يتباين محتوى الهيدرو كلوريد hydrochloride لـ VAS203 من دفعة إلى أخرى حتى ١٠ % (من ٢,٠ HCl 3 إلى ٢,٢٤ HCl). أثناء تحضير منتج العقار تم معادلة الهيدرو كلوريد في الاختراع الحالي وذلك بإضافة صوديوم هيدروكسيد sodium hydroxide ومحلول صوديوم-فوسفات ملحي منظم للحصول على محلول متساوي التوتر له قيمة رقم هيدروجيني فيسيولوجي. لذا، أيضًا يتباين محتوى الجزيئات المولدة أثناء المعادلة (كلوريد صوديوم sodium chloride ، داي صوديوم هيدروجين فوسفات disodium hydrogen phosphate وصوديوم داي هيدروجين فوسفات sodium dihydrogen phosphate) وفقًا لمحتوى الهيدرو كلوريد بدفعة VAS203 المناظرة. تكون الحدود المعطاة للتفاوت ضروريةً للوفاء بمواصفات المتغيرات ذات الصلة بالجودة الرقم الهيدروجيني والتناضحية. تم إدراج التركيبة الكمية لقارورات VAS203 ١ جم في الجدول ٢.

الجدول ٢

المحتوى	المرجع للقياسات	الوظيفة
٤-أمينو (R.S٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو-L-بيوبتيرين	داخلية	المكون الفعال
* كلوريد الصوديوم	Ph.Eur.	التناضحية
صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات	Ph.Eur.	محلول منظم
صوديوم هيدروجين فوسفات داي هيدرات	Ph.Eur.	محلول منظم
ماء للحقن (ماء حقن)	Ph.Eur.	مذيب مستخدم لإعادة التركيب
نيتروجين	Ph.Eur.	جو حماية

* يتم توليد كلوريد صوديوم خلال تحضير الصيغة حينما يتفاعل هيدرو كلوريد مادة العقار مع محلول الصوديوم هيدروكسيد. يتوافق كلا المكونين مع دستور الأدوية الأوروبي.

التطوير الصيدلاني

يتم تطوير صورة جرعة صلبة مجفدة هنا لـ VAS203 لتحضير محلول تسريب.

تم اختيار ١ جم VAS 203 ماء حقن ١٠ جم صوديوم هيدروكسيد sodium hydroxide /محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ر محلول ملحي منظم حيث تم اختيار الرقم الهيدروجيني النهائي ٧,٤ لإجراء معالجة معقمة بواسطة ترشيح الأغشية وتعبئته في قارورات زجاجية ٥٠ مللي لتر. لاحقًا، تم تجفيف هذا المحلول بالتجميد وفقًا لبرنامج تجفيد مختار يؤدي إلى الحصول على منتج مجفد يتسم بثبات ممتاز. في هذه التركيبة الصلبة، كان VAS 203 موجودًا في صورة قاعدة حرة من ٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين. 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin تم غلق القارورات تحت نيتروجين، وإحكام غلقها بسدادات تجميد وتجفيف وغلقها بوسائل إغلاق خوائية بيضاء. تم إضافة السواغات بغرض توفير محلول متساوي التوتر حيث بلغ الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي بعد إعادة التركيب مع ماء حقن ٥٠ مللي لتر. بلغ الرقم الهيدروجيني للمحلول النهائي متساوي التوتر ٦,٥ إلى ٧,٦. بلغ التركيز النهائي لمادة العقار VAS203 ٢٠ مجم/مللي لتر.

وصف عملية التصنيع والتحكم

عند رقم هيدروجيني ٧,٤ يكون ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin داي هيدرو كلوريد داي هيدرات dihydrochloride dihydrate (VAS203) مذاب في محلول محلول ملحي منظم غير ثابت تمامًا ويتأكسد في شكليه الأيضيين ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin و٤-أمينو-L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-L-biopterin . لذا، من المهم تحضير محلول VAS203 مع محلول ملحي منظم منزوع منه الغاز وبعد تحضير VAS203 ينبغي بدء محلول التجفيد دون تأخير.

للسماح بالتجفيد في قارورات ٥٠ مل ينبغي تحضير محلول VAS203 ملحي منظم مركَّز (١ جم ماء حقن محلول VAS203 ملحي منظم ١٠ جم). يتم تحضير المحلول الملحي المنظم وذلك بخلط المحاليل الخام:

١٤ % (وزن/وزن) محلول صوديوم هيدروكسيد (NaOH) ٥ ع

١٠ % (وزن/وزن) محلول محلول صوديوم هيدروجين فوسفات ملحي منظم (NaPB)

٥٠٠ مللي مول/لتر، الرقم الهيدروجيني ٧,٤

٧٦ % (وزن/وزن) ماء للحقن

يتم بعد ذلك نزع الغاز من المحلول الملحي المنظم المعقم بنيتروجين إلى أن يكون محتوى الأكسجين أقل من ١,٠ جزء في المليون. لكل قارورة يتم استخدام ٩,٠ جم من هذا المحلول الملحي المنظم لإذابة ١,٠ جم VAS203. يتم تعبئة المحلول الملحي المنظم في دورق مغسول بالنيتروجين وإضافة المادة الصلبة (المجفدة) VAS203 بعناية في غضون ١٥ دقيقة تحت نيتروجين كجو حماية. بعد التأكد من قيمة الرقم الهيدروجيني يتم ترشيح محلول VAS203 بالتعقيم باستخدام مرشح Millipak 200 سعته ٠,٢٢ ميكرو متر. تم اختبار سلامة المرشحات التي سعتها ٠,٢٢ ميكرو متر بعد استخدامها. يتم أخذ عينة تبلغ ١٠٠ مللي لتر لاختبار الحمل البيولوجي. يتم تحديد حد الحمل البيولوجي لمحلول منتج العقار قبل الترشيح بالتعقيم بـ = ١٠ وحدة تحكم وظيفية (cfu)/١٠٠ مللي لتر. يتم ترشيح المحلول المتبقي للمرة الثانية وتوزيعه على قارورة ٥٠ مل، ١٠ جم لكل قارورة. يتم تعقيم القارورات قبل التعبئة بالتسخين الجاف وفقًا للجزء ٥,١,١. من دستور الأدوية الأوروبي. بعد التجفيد يتم غلق القارورات تحت نيتروجين، وإحكام غلقها بسدادات تجميد وتجفيف وغلقها بوسائل إغلاق خوائية بيضاء. يتم تحضير محلول VAS203 قبل فترة قصيرة من التجميد والتجفيف. تم التأكد من عملية التعبئة المعقمة باستخدام وسائط تعبئة. تم إيضاح مخطط سير عمليات للخطوات اللاحقة لعملية التصنيع، مشيرًا إلى المكونات المستخدمة في كل خطوة في الشكل ٢. كانت النتيجة عبارةً عن تركيبة صلبة يوجد فيها VAS203 في صورة قاعدة حرة من ٤-أمينو-(٦R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

الثبات

تم مراقبة الثبات لمدة ٢٤ شهرًا. تم تخزين العينات "لفترة طويلة" عند ٥ درجة مئوية (حاجز). تم إجراء دراسة ثبات متسارعة عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH لمدة ٦ أشهر (حاجز). تتضمن الإجراءات التحليلية المستخدمة في برنامج الثبات اختبارات للتجربة، النقاء والمواد ذات الصلة. كانت المواصفات والطرق التي تم تطبيقها هي نفسها لإطلاق منتج العقار.

٥ تم مراقبة الثبات لمدة ٦٠ شهرًا على الأقل. يوضح الجدول ٣ حالات وفترة تخزين للتحقق من الثبات. تم تخزين العينات "لفترة طويلة" عند ٥ درجة مئوية (حاجز). تم إجراء دراسة ثبات متسارعة عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH لمدة ٦ أشهر (حاجز). يوضح الجدول ٤ جدول اختبار مختلف نقاط زمن. قد تتضمن الإجراءات التحليلية المستخدمة في برنامج الثبات اختبارات للتجربة، النقاء والمواد ذات الصلة. كانت المواصفات والطرق التي تم تطبيقها هي نفسها لإطلاق منتج العقار. تم إيضاح النتائج ١٠ التوضيحية لدراسة الثبات في الجدول ٥.

الجدول ٣. حالات مراقبة الثبات التي سيتم إجراؤها

حالة التخزين	التغليف	فترة التخزين	النقاط الزمنية للثبات (بالأشهر)
٥ درجة مئوية	قارورات زجاجية ٥٠ مللي لتر	٦٠ أشهر	(الإطلاق) الأولي، ٣، ٦، ٩، ١٢، ١٨، ٢٤، ٣٦، ٤٨، ٦٠
٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH	قارورات زجاجية ٥٠ مللي لتر	٦ أشهر	(الإطلاق) الأولي، ١، ٣، ٦

الجدول ٤. إجراء الاختبار عند النقاط الزمنية للثبات

الشهر	الحالة	الاختبارات التي سيتم إجراؤها *
أولي	-	A
١	متسارعة (٤٠ درجة مئوية)	B

٣	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية) & متسارعة (٤٠ درجة مئوية)	B
٦	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية) & متسارعة (٤٠ درجة مئوية)	A (متسارعة)، B (لفترة طويلة)
٩	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	B
١٢	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	A
١٨	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	B
٢٤	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	B
٣٦	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	A
٤٨	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	A
٦٠	لفترة طويلة (٥ درجة مئوية)	A

* الاختبارات التي سيتم إجراؤها:

A: مواصفات فترة التخزين الكاملة

٥ B: مواصفات فترة التخزين الكاملة دون عناصر اختبار "تعقيم"، "ذيقانات داخية" و"جسيمات المناقشة

الجدول ٥. ثبات فارورات VAS203 ١ جم (رقم الدفعة ٩٢٨٦٠٦)، مخزنة عند ٢-٨ درجة مئوية

عنصر الاختبار	المواصفات	قدرة التخزين في شهر							
		٠	٣	٦	٩	١٢	١٨	٢٤	٣٦
الشكل	مسحوق مجعد ابيض الى شاحب أو أحمر الى بني	تجمي عات	تجمي عات	تجمي عات	تجمي عات	تجميعا ت	تجمي عات	تجمي عات	تجميعا ت
الهوية (HPLC)	التصفية المشتركة مع مادة مرجعية	تجمي عات	تجمي عات	تجمي عات	تجمي عات	تجميعا ت	تجمي عات	تجمي عات	تجميعا ت
التجربة (HPLC) والمحتسب بناء على مادة غير مائية وخالية من الكلوريد	٦٥٠±٦٠مجم	٦٤٥ مجم	٦٤٩ مجم	٦٣٤ مجم	٦٦٠ مجم	٦٨٤م جم	٦٥٨ مجم	٦٨٦ مجم	٦٩٤م جم

النقاء (HPLC) -٤ (6R)- امينو-٥، ٦، ٧، ٨ نترا- هيدرو- Lبيوبنرس[% مساحة] -٤ (6S)- امينو-٥، ٦، ٧، ٨ - نترا- هيدرر-L- بيوبرس [%مساحة]	٥٥،٥ ٣،٠± ٤٠،٠ ٣،٠±	٥٤,٦ ٤١، ٥	٥٤، ٦ ٤١، ٦	٥٥,٠ ٤١، ٣	٥٤، ٦ ٤١، ٦	٥٤،٤ ٤١،٤	٥٥، ١ ٤١، ٨	٥٤، ٨ ٤١، ٥	٥٤،٦ ٤١،٤
التجربة (HPLC) والمحتسب بناء على مادة غير مائية وخالية من الكلوريد	٦٥٠± ٦٠مجم	٦٤٥ مجم	٦٤٩ مجم	٦٣٤ مجم	٦٦٠ مجم	٦٨٤م جم	٦٥٨ مجم	٦٨٦ مجم	٦٩٤م جم

النقاء (HPLC)	٥٥،٥ ±٣،٠	٥٤,٦ ٤١،٥	٥٤، ٦ ٤١، ٦	٥٥,٠ ٤١، ٣	٥٤، ٦ ٤١، ٦	٥٤،٤ ٤١،٤	٥٥، ١ ٤١، ٨	٥٤، ٨ ٤١، ٥	٥٤،٦ ٤١،٤
(6R)- ٤- امينو-٥، ٦، ٧، ٨ تترا-هيدرو-Lبيوبترس[% مساحة] (6S)- ٤- امينو-٥، ٦، ٧، ٨ - تترا-هيدرر-L-بيوبرس [%مساحة]	٤٠،٠ ±٣،٠	٥	٤١، ٦	٣	٤١، ٦		٤١، ٨		
المواد ذات الصلة (HPLC) A[%مساحة] B[%مساحة] C[%مساحة]	٤،٥٪ ١،٠٪ ١،٠٪ ٠،٦٪ <٢،٠	٢،٨ ٠،٢ ٠،٣ تجمعات ٠،٧	٢،٥ ٠،٢ ٠،٣ تجمعات ٠،٨	٣،٥ ٠،٣ ٠،٢ تجمعات ٠،٩	٣،٨ ٠،٢ ٠،٢ تجمعات ٠،٦	٣،٠ ٠،٢ ٠،١ تجميعات ٠،٩	٣،٥ ٠،٢ ٠،١ تجمعات ٠،٣	٣،٨ ٠،٢ ٠،٣ تجمعات ٠،٣	٣،٨ ٠،٢ ٠،٣ تجميعات ٠،٦

مواد اخرى ذات صلة كل [%مساحة]							٤،٧ %		
مواد اخرى ذات صلة الاجمالي [%مساحة]									
ماء (KF معايرة)	٣،٠ الى ٨٠%	٥،٠ %	٤،٥ %	٥،١ %	٤،٨ %	٤،٨%	٤،٨ %	٤،٨ %	٤،٧%
تعقيم	لا دليل على نحو المكروبات	تجمي عات	N.T.	N.T.	N.T.	تجميعات	N.T.	N.T.	تجميعات
ذيفان داخلية	10I.U< /,G.	تجمي عات	N.T.	N.T.	N.T.	تجميعات	N.T.	N.T.	تجميعات
الجسيمات -جسيمات اكثر من او تساوي ١٠ ميكرومتر -جسيمات اكبر من او	/٦٠٠٠ قارورة ق /٦٠٠ق ارورة ق		N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	/٧٦٧ قارورة /٧/قارورة	N.T. N.T.	N.T. N.T.	/١١٥ قارورة /١/قارورة

تساوي ٣٥ميكرومتر									
المحلول المعاج تركيبه -زمن الاذابة -الشكل -الرقم الهيدروجيني -الناضحية مللي اسمول/كجم	اقصى مدة دقيقتان محلول بني شفاف درن جسيمات مرئية ٦،٥ الى ٧،٥ ٢٦٠ الى ٣٢٠	تجمي عات تجمي عات ٧،٣ ٣٠٣	تجمي عات تجمي عات ٧،٣ ٣٩٥	تجمي عات تجمي عات 37، 513	تجمي عات تجمي عات ٧،٤ ٣٠٥	تجميعا ت تجميعا ت ٧،٣ ٣٢٠	تجمي عات تجمي عات ٧،٣ ٣٠٠	تجمي عات تجمي عات ٧،٣ ٣٩٨	تجميعا ت تجميعا ت ٧،٤ ٣،٥

تتوافر بيانات ثبات الدفعة المخزنة عند ٥ درجة مئوية وعند ٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH، والتي يتم حمايتها من الضوء. تم ملاحظة تغيرات طفيفة للعينات المخزنة عند كلتي درجتي الحرارة لمدة تصل إلى ٢٤ شهرًا لكن ذلك لم يظهر اتجاهًا ثابتًا ويُعتقد أنه يقع ضمن نطاق القابلية للتغير التحليلي. لم يتم تكوين منتجات تحلل. يمكن ملاحظة زيادة طفيفة لناتج الأيض الأول (منتج الأكسدة) لمادة العقار (٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin). بعد ٢٤ شهرًا من التخزين عند ٥ درجة مئوية في ٧ من بين ١٠ قارورات تم تكوين كمية إجمالية من ١٥ جسيمًا مرئيًا.

تتوافر بيانات ثبات الدفعة المخزنة عند ٥ درجة مئوية وعند ٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH، والتي يتم حمايتها من الضوء. لم يتم اكتشاف تغيرات دالة إحصائيًا للعينات المخزنة عند كلتي درجتي الحرارة لمدة تصل إلى ٣٦ شهرًا. لم يتم تكوين منتجات تحلل.

الخلاصة

تكون قارورات منتج عقار VAS203 ثابتة عند تخزينها عند ٥ درجة مئوية، ويتم حمايتها من الضوء، لمدة لا تقل عن ٣٦ شهرًا. تكون قارورات منتج عقار VAS203 ثابتة عند تخزينها عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥% RH، ويتم حمايتها من الضوء، لمدة لا تقل عن ٦ أشهر. مع مراعاة ما سبق، يتم ضبط فترة الصلاحية لمدة ٤٢ شهرًا لمسحوق VAS203 مجفد ١ جم معبأ في قارورات زجاجية ٥٠ مللي لتر تحت نيتروجين كجو حماية. من بين تعليمات التخزين حفظ القارورات عند ٢-٨ درجة مئوية، ويجب لف القارورات برقاقة ألومنيوم وتغليفها في علب كرتون لحمايتها من الضوء. يجب فحص جميع منتجات العقاقير المعاد تركيبها مرئيًا للتأكد من المواد الجسيمية. من بين تعليمات التخزين حفظ القارورات عند ٢-٨ درجة مئوية.

يمكن إطالة فترة التخزين لفترة طويلة إن كان ذلك مناسبًا وبيانات الثبات المتسارع في ضوء دراسة الثبات المتزامنة لقارورات VAS203 ١ جم وتكون قارورات علاج إرضائي ٥٠ مللي لتر وتفي النتائج بالمواصفات الحالية. سيتم تحديد فترة الصلاحية وفقًا للمبادئ الموصوفة في الدليل ICH Q1E:

إذا لم يتم الكشف عن تغير دال إحصائيًا عند حالات متسارعة على مدار ٦ أشهر وتوضح بيانات الفترات الطويلة تغيرًا طفيفًا جدًا لا يكاد يذكر على مدار الفترة الزمنية وقابلية للتغير منخفضة، سيتم استخدام ضعف الفترة الزمنية التي تغطيها بيانات الزمن الفعلي كفترة صلاحية ممتدة، لكن فترة الصلاحية لن تتجاوز بيانات الفترة الطويلة المتاحة بمقدار يتجاوز ١٢ شهرًا.

المثال ٣ – الثبات أثناء التحضير للإعطاء ومسار التسريب

تم إجراء دراسة الثبات عند درجة حرارة الغرفة لمادة عقار VAS203 لاختبار أي تحلل للمحلول المعاد تركيبه في سرنجات بولي بروبيلين شفافة ٥٠ مللي لتر (PP) يتم استخدامها في الدراسات الإكلينيكية. أثناء اختبار الثبات تم تعريض سرنجات PP لضوء النهار العادي. تم مراقبة محتوى

المحلول، النقاء، المواد ذات الصلة والرقم الهيدروجيني لمدة ٤٨ ساعة (الأولي، بعد ٦، ٢٤، ٤٨ ساعة من التحضير). يعرض الجدول ٦ نتائج اختبار الثبات.

المناقشة

ظل محتوى المحلول (التجربة) ثابتًا خلال القيم المحددة (٦٥٠ ± ٦٠ مجم) لمدة ٤٨ ساعة. أثناء فترة الاختبار، كان النقاء الكروماتوجرافي لمزدوجي التجاسم يقع تمامًا ضمن القيم المحددة، لم يلاحظ أي تغير كبير. وقد ظل المحتوى النسبي للمواد ذات الصلة ثابتًا ضمن القيم المحددة لمدة ٤٨ ساعة. لم يتم تكوين أي منتجات تحلل. يمكن ملاحظة زيادة طفيفة لناتج الأيض الأول لـ VAS203 (٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin). على الرغم من ذلك، كانت هذه الأكسدة ناشئةً عن الأكسجين المتبقي في السرنجة، بين ٦ و٤٨ ساعة كان التغيير كبيرًا. وقد ظل الرقم الهيدروجيني لمحلول VAS203 المعاد تركيبه ثابتًا ضمن القيم المحددة لمدة ٤٨ ساعة. لم يلاحظ أي تغير. لم تلاحظ الحساسية للضوء حتى ٤٨ ساعة.

الخلاصة

توضح التحقيقات أن محلول VAS203 المعاد تركيبه ثابت في جهاز الوضع الخاص به (سرنجة PP ٥٠ مللي لتر) وتم تعريضه عند درجة حرارة الغرفة لضوء النهار العادي لمدة ٤٨ ساعة. على الرغم من ذلك، تم حذف تاريخ الاستخدام تفاديًا للتلوث بالميكروبات. تم تحديد تاريخ الاستخدام كنقطة زمن تحضير محلول VAS203 زائد ٢٧ ساعة.

الجدول ٦. ثبات محلول VAS203 المعاد تركيبه في سرنجة PP ٥٠ مللي لتر (جهاز وضع)، مخزنة عند درجة حرارة الغرفة

عنصر الاختبار	المواصفات (الدفعة إكلينيكية للطور I)	فترة التخزين في الساعة			
		٠	٦	٢٤	٤٨

التجربة (HPLC) (المحتسبة على أساس غير مائي وخالٍ من الكلوريد)	٦٥٠ ± ٦٠ مجم	٦١٥ مجم	٦١٠ مجم	٦٢١ مجم	٦٢٦ مجم
النقاء (HPLC)					
- (R٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨- تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين [% مساحة]	٥٧,٠ ± ٣,٥	٥٥,٥	٥٥,٤	٥٥,٤	٥٥,٥
- (S٦)-٤-أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين [% مساحة]	٣٧,٥ ± ٣,٥	٣٩,٠	٣٨,٥	٣٨,٤	٣٨,١
المواد ذات الصلة (HPLC):*					
A [% مساحة]	≤ ٤,٥	٣,٣	٣,٨	٣,٨	٤,١
B [% مساحة]	≤ ١,٢	٠,٦	٠,٦	٠,٦	٠,٦
C [% مساحة]	≤ ٢,٧	١,٥	١,٦	١,٥	١,٥
مواد أخرى ذات صلة، كل [% مساحة]	≤ ٠,٦	٠,٢	٠,٢	٠,٢	٠,١
مواد أخرى ذات صلة، الإجمالي [% مساحة]	≤ ٣,٠	٠,٥	٠,٦	٠,٦	٠,٤
المحلول المعاد تركيبه §					
- الرقم الهيدروجيني	٦,٥ إلى ٧,٦	٧,١	.T.N	٧,١	٧,١

T.N.: لم يتم اختباره؛

§: معاد تركيبها في WFI ٥٠ مللي لتر

A *: ٤-أمينو-٧، ٨-داي هيدرو -L-بَيُوبْتيرين؛ B: ∑ (R٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين و

(S٦)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين؛ C: ∑ ١-[(R٦)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-

تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبانول و ١-[(S٦)-٢، ٤-داي أمينو-٥، ٦، ٧، ٨-

تترا هيدروبتيريدين-٦-يل]بروبانول

ينبغي ملاحظة على النحو المستخدم بهذه الوثيقة، أن الصيغ المفردة النكرة والمعرفة تتضمن مدلولات جمع ما لم يشر السياق إشارةً واضحةً إلى غير ذلك. وعليه، على سبيل المثال، تتضمن الإشارة إلى "كاشف" الإشارة إلى واحد أو أكثر من هذه الكواشف المختلفة وتتضمن الإشارة إلى "الطريقة" الإشارة إلى خطوات مكافئة وطرق يعرفها ذوو المهارة العادية في المجال لكن يمكن تعديلها أو استبدالها بالطرق الموصوفة بهذه الوثيقة.

تم إدراج جميع النشرات وبراءات الاختراع المستشهد بها في هذا الكشف كاملةً ضمن المراجع. إلى مدى تعارض المواد المدرجة مع المواد المراجعية أو عدم توافقها مع هذه المواصفة، فإن المواصفة سوف يكون لها الأولوية على أي من هذه المواد.

ما لم يُشر إلى غير ذلك، من المفهوم أن المصطلح "على الأقل" الذي يسبق سلسلةً من العناصر يشير إلى كل عنصر في السلسلة. سوف يدرك أولئك المتمرسون في المجال، أو سيتسنى لهم التحقق من عدم استخدام أكثرمن تجربة روتينية، حيث تم وصف الكثير من مكافئات النماذج المحددة الواردة بالاختراع الموصوفة بهذه الوثيقة. يُقصد بهذه المكافئات إدراجها ضمن الاختراع الحالي.

في ثنايا هذه المواصفة وعناصر الحماية التالية، ما لم يقتضِ السياق غير ذلك، فإن الكلمة "يشتمل على"، وصورها المختلفة مثل "تشتمل على" و"مشتملة على"، سيتم فهمها على أنها تنطوي على إدراج رقم صحيح مذكور أو الخطوة أو مجموعة من الأرقام الصحيحة أو الخطوات مع استبعاد أي رقم صحيح أو خطوة أو مجموعة أرقام صحيحة أو خطوات أخرى. عند استخدامه بهذه الوثيقة يمكن

استبدال المصطلح "مشتملة على" بالمصطلح "محتوية على" أو أحيانًا عند استخدامه بهذه الوثيقة بالمصطلح "به".

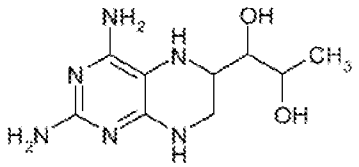
عند استخدامه بهذه الوثيقة فإن العبارة "يتألف من" تستبعد أي عنصر، خطوة، أو مكون غير محدد في عنصر الحماية. عند استخدامه بهذه الوثيقة، فإن العبارة "يتألف على نحو أساسي من" لا تستبعد موادًا أو خطوات لا تؤثر حقيقةً على الخصائص الأساسية والجديدة لعنصر الحماية. في كل مثال هنا يمكن استبدال أي من المصطلحات "مشتملة على"، "يتألف على نحو أساسي من" و"يتألف من" بأي من المصطلحين.

تم الاستشهاد بعدة وثائق في ثنايا نصف هذه المواصفة. تم هنا إدراج جميع الوثائق المستشهد بها في هذه الوثيقة (بما في ذلك جميع براءات الاختراع، طلبات براءات الاختراع، النشرات العلمية، مواصفات الشركات المصنعة، التعليمات، إلخ.)، سواءً ورد أو سيرد ذكرها، كاملةً ضمن المراجع. لا يجب تفسير أي شئ ورد بهذه الوثيقة على أنه اعتراف أن الاختراع لا يحق له أن يسبق هذا الكشف وفقًا للاختراع السابق.

عناصر الحماية

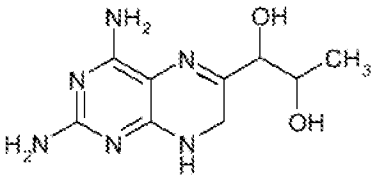
١- تركيبة صيدلانية صلبة مشتملة على

أ) مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة:(II)



(II)

و

ب) ملح فوسفات phosphate واحد على الأقل.

٢- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ١، حيث يكون ملح فوسفات phosphate واحد على الأقل عبارةً عن فوسفات صوديوم sodium phosphate أو بوتاسيوم فوسفات potassium phosphate أو أمونيوم فوسفات ammonium phosphate .

٣- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ٢، حيث يتم اختيار ملح الفوسفات من المجموعة المشتملة على Na2HPO4 (خالٍ من الماء)، Na2HPO4 • 2 H2O ، Na2HPO4 • 7 H2O ، Na2HPO4 • 12 H2O ، NaH2PO4 (خالٍ من الماء)، NaH2PO4 • H2O ، NaH2PO4 • 2 H2O ، K2HPO4 (خالٍ من الماء)، K2HPO4 • 3 H2O، KH2PO4 (خالٍ من الماء) وخلائط مما سبق.

٤- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٣، حيث يوجد المركب (I) و/أو المركب (II) كقاعدة حرة.

٥- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٤، حيث تكون التركيبة الصيدلانية عبارةً عن تركيبة صيدلانية مجففة بالتجميد lyophilized .

٦- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٥، حيث تشتمل التركيبة الصيدلانية على سواغ excipient صيدلاني إضافي.

٧- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ٦، حيث يكون السواغ excipient الصيدلاني الإضافي عبارةً عن ملح غير عضوي inorganic salt .

٨- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ٧، حيث يكون الملح غير العضوي inorganic salt عبارةً عن NaCl.

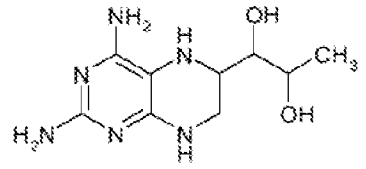
٩- التركيبة الصيدلانية وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٨، حيث تحتوي جرعة وحدة بالتركيبة على ٦٥٠ ± ٦٠ مجم من القاعدة الحرة لـ ٤-أمينو-(6R، S)-٥، ٦، ٧، ٨-تترا هيدرو -L-بَيُوبْتيرين 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin ، ١٤٠ ± ٣٠ مجم من ماء البلورة crystallization water crystallization water ، ٧٠ ± ٧ مجم · Na2HPO4 ٢ H2O، ١٦,٥ ± ٢ مجم NaH2PO4 · 2 H2O، و ٣٥٠ ± ٣٠ مجم NaCl.

١٠- تركيبة صيدلانية مجففة بالتجميد lyophilized وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٩ للاستخدام في علاج مرض ما.

١١- التركيبة الصيدلانية المجففة بالتجميد lyophilized المخصصة للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية ١٠، حيث يتم اختيار المرض من المجموعة المشتملة على تلف دماغي ناتج عن الصدمات traumatic brain injury ، تلف دماغي غير ناتج عن الصدمات non-traumatic brain injury ، ارتفاع ضغط الدم القحفي elevated cranial pressure ، وتلف المخ الثانوي secondary brain injury.

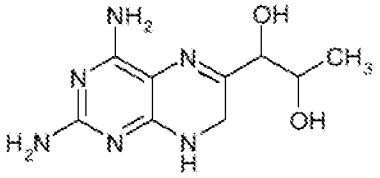
١٢- التركيبة الصيدلانية المجففة بالتجميد للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ١١، حيث يكون التلف الدماغي غير الناتج عن الصدمات non-traumatic brain injury عبارة عن سكتة دماغية STROKE أو التهاب السحايا meningitis.

١٣- طريقة لتحضير تركيبة صيدلانية مجففة بالتجميد lyophilized صلبة مشتملة على مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



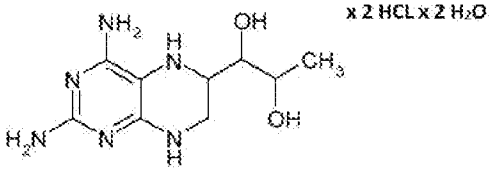
(II)

و

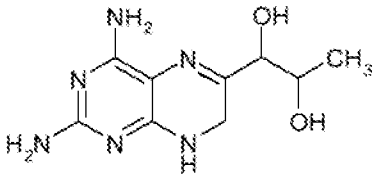
ب) ملح فوسفات phosphate واحد على الأقل واختياريًا NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو (II):



(III)، أو



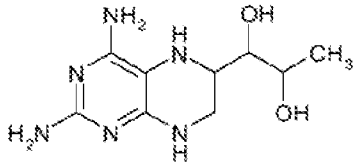
(II)

بمحلول ملحي منظم، حيث يشتمل المحلول الملحي المنظم على الفوسفات phosphate ؛

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ).

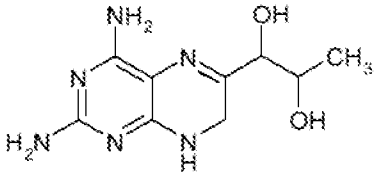
١٤- طريقة لتحضير محلول قابل للحقن مشتمل على:

٥ مركب له الصيغة (I):



(I)

و/أو مركب له الصيغة (II):



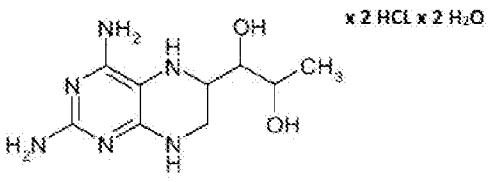
(II)

و

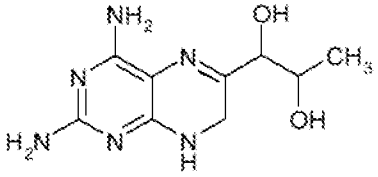
١٠ ب) ملح فوسفات phosphate واحد على الأقل واختياريًا NaCl؛

حيث تشتمل الطريقة على:

أأ) إذابة مركب الصيغة (III) و/أو (II):



(III)، أو



(II)

١٥ بمحلول ملحي منظم، حيث يشتمل المحلول الملحي المنظم على الفوسفات phosphate ؛

ب ب) تجفيد المحلول الذي تم الحصول عليه في أأ)؛

جـ جـ) إعادة تركيب ناتج التجفيف بالتجميد lyophilized الذي تم الحصول عليه في ب ب) في مائع مقبول صيدلانيًا لتحضير محلول قابل للحقن، حيث يتم تعبئة ناتج التجفيف بالتجميد lyophilized الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورة.

٥

١٥- الطريقة وفقًا لعنصر الحماية ١٤، حيث يتم تعبئة ناتج التجفيف بالتجميد lyophilized الذي تم الحصول عليه في ب ب) في قارورة ٥٠ مل،

(١) بكمية تبلغ ١-١,٥ جم، صيغة صلبة؛ أو

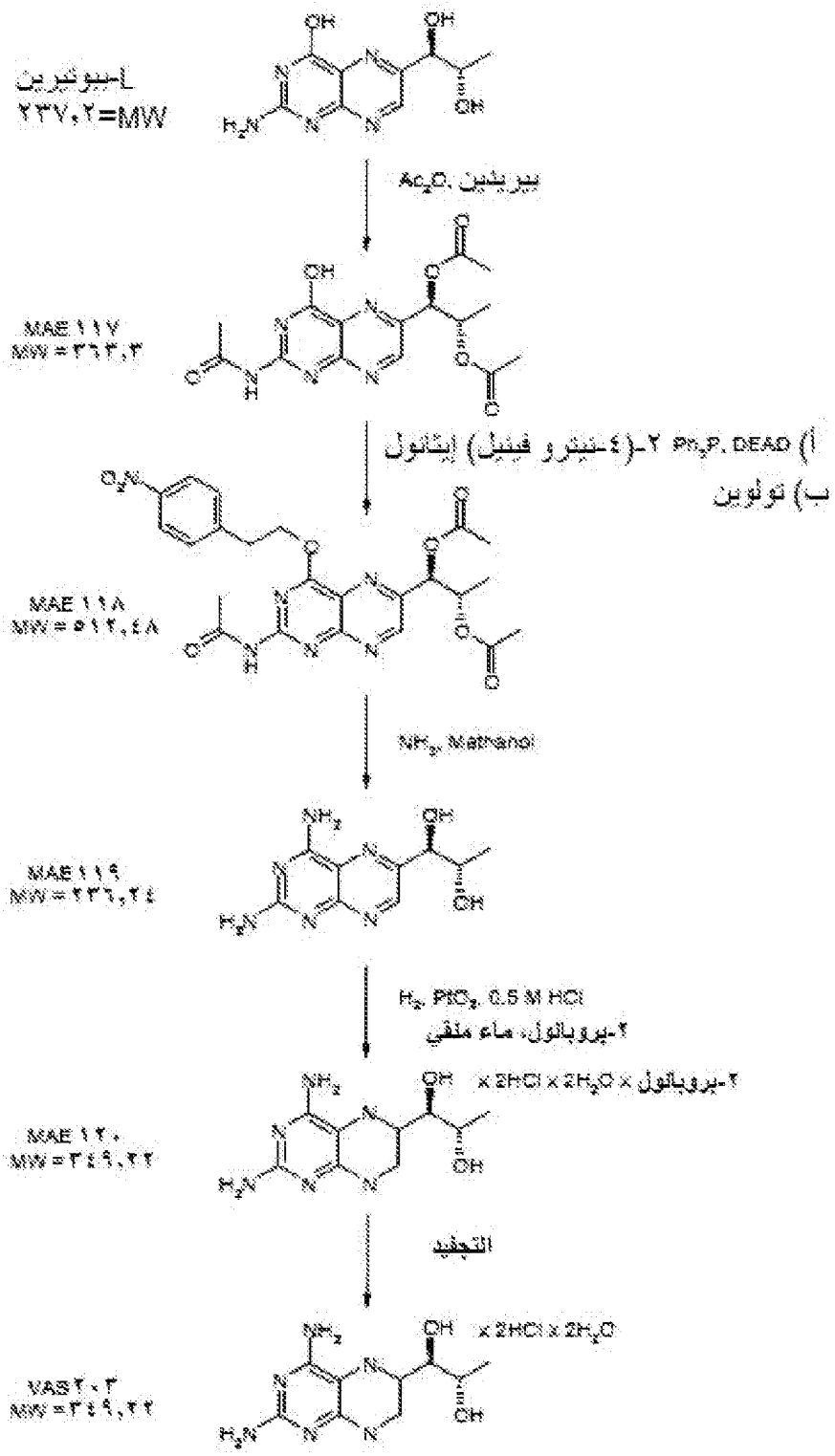
(٢) بكمية تبلغ ٠,٩-١,٤ جم، صيغة صلبة.

١٠

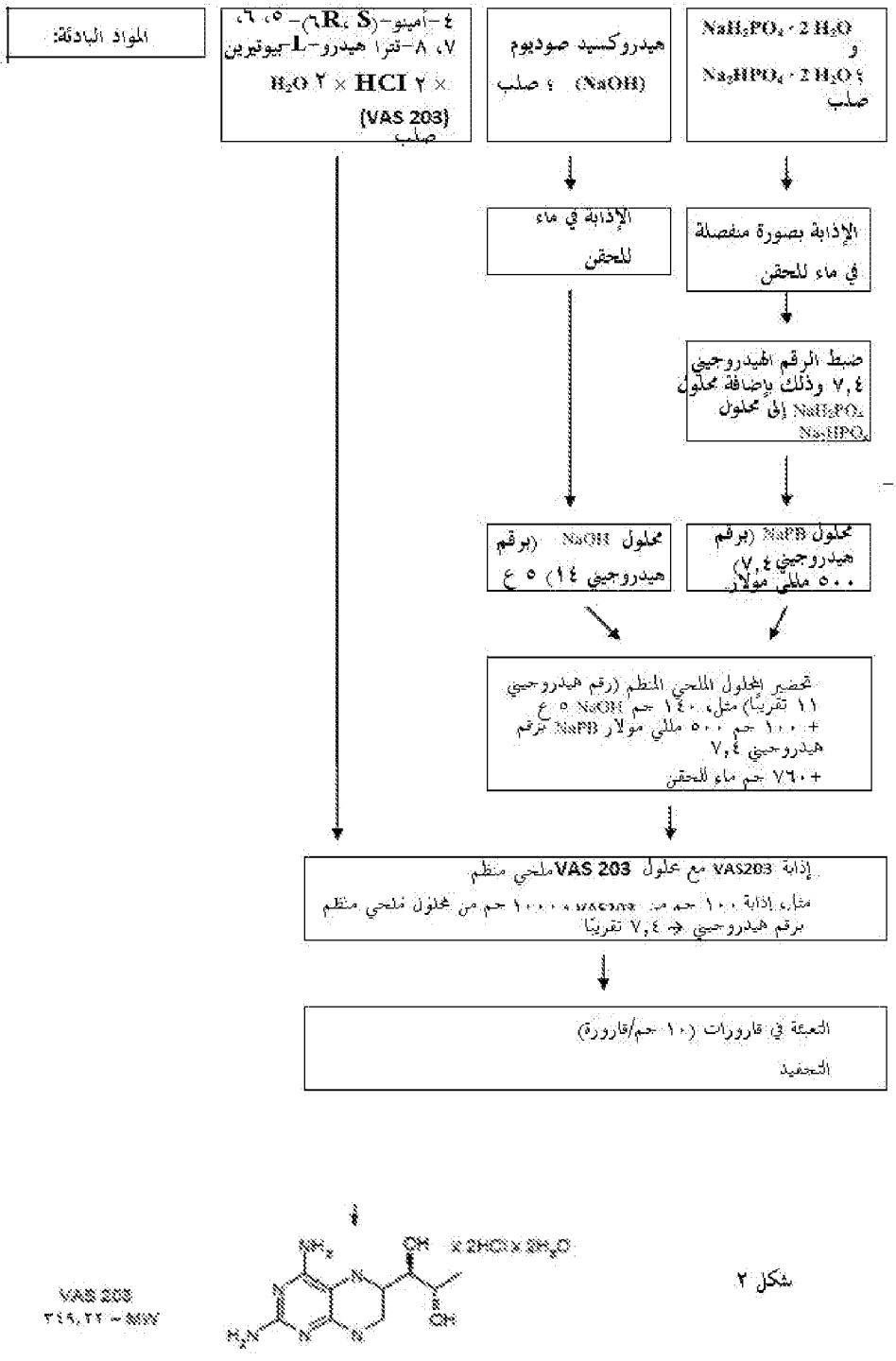
١٦- الطريقة وفقًا لعنصر الحماية ١٥، حيث يكون ناتج الانحلال بالماء الذي تم الحصول عليه في ب ب) يكون معبأ في قارورة ٥٠ مل بكمية تتراوح من ١-١,٥ جم، من صيغة صلبة.

١٧- الطريقة وفقًا لعنصر الحماية ١٦، حيث يكون ناتج الانحلال بالماء الذي تم الحصول عليه

١٥ في ب ب) يكون معبأ في قارورة ٥٠ مل بكمية ١,٢٥ جم، من صيغة صلبة.


L-بيوبتيرين
MW=٢٣٧,٢
بيريشين ،Ac_2O
MAE ١١٧
MW = ٣٦٣,٣
أ) Ph_3P, DEAD ٢-(٤-نيترو فينيل) إيثانول
ب) تولوين
MAE ١١٨
MW = ٥١٢,٤٨
NH_3, Methanol
MAE ١١٩
MW = ٣٣٦,٣٤
H_2, PtO_2, 0.5 M HCl
٢-بروبانول، ماء منقي
MAE ١٢٠
MW = ٣٤٩,٣٢
٢-بروبانول x 2HCl x $2H_2O$
التجفيد
VAS٣٠٣
MW = ٣٤٩,٣٢
x 2HCl x $2H_2O$

شكل ١



VAS 203
MW = ٣٤٩,٢٢

شكل ٢

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa