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

[11] رقم البراءة: ١٢٥٢
[45] **تاريخ المنح**: ١٤٢٧/٠٨/١٧هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/٠٩/١٠م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع**: توماس اندرياسك، مـيلان ستوشـليك، أليس فرانا، اليكساندر جيغروف، جوزيف ستوشـليك، فلاديمير ماثا

[73] **مالك البراءة** : ايفاكس - سي آر ايه. اس.
عنوانه: أوبافا- كومـاروف، ٧٤٧٧٠ أوسـترافيكا، جمهورية التشيك

[74] **الوكيل**: علي عبدالكريم السويلم

[21] **رقم الطلب**: ٠٠٢١٠٤٨٧

[22] **تاريخ الإيداع** : ١٤٢١/٠٨/٠٥ هـ
الموافق : ٢٠٠٠/١١/٠١ م

[51] **التصنيف الدولي**[٧] :
Int. Cl.[7]:A61K 000/00

[56] **المراجع**:
طلب دولي ٩٨١٠٧٤٧ ١٩٩٨/٠٣/١٩م

اسم الفاحص: وليد بن محمد الغامدي

[54] **اسم الاختراع**: تركيبات صيدلية للاستخدام الموضـعي وعن طريق الفم

[57] **الملخص**: طريقة لزيادة لزوجة مركـب صـيدلاني للاستخدام الموضعي او عن طريق الفم، تتكون مـن مجموع الخطوات التالية:

أ) كمية فعالة من واحد أو اكثر من العناصر الفعالة الغروانية؛

ب) ٥ الى ٥٠% من واحد أو اكثر من المركبـات المختارة من استرات بولي غليسرين الحـوامض الدهنية ذات الصيغة (١)

(١) $CH_2OR\text{-}CHORCH_2O\text{-}[CH_2CHOR\text{-}CH_2O\text{-}]_NCH_2\text{-}CHOR\text{-}CH_2OR$

حيث N عدد صحيح يتراوح ما بين ٤ الـى ١٣ و R هي هيـدروجين أو CO.R' حيـث R' هـي $C_{8\text{-}22}$ مشبع، غير مشبع، الكيل مهدرج وحيث على الاقـل مجموعة واحدة من الـ R ليست هيدروجين؛

ج) ٥ الي ٥٠% من واحد أو اكثر مـن المركبـات المختارة من استيرات بـولي غليـسرين الحـوامض الدهنية و/أو الحوامض الدهنية الغير مشبعـة ذات الصيغة (٢)

(٢) $CH_2\ OR\text{-}CHORCH_2O\text{-}[CH_2CHOR\text{-}CH_2O\text{-}]_NCH_2\text{-}CHOR\text{-}CH_2OR$

حيث N عدد صحيح يتراوح ما بين صفر الى ١٠ و R=H أو CO.R' حيث R' هي $C_{8\text{-}22}$ مشبع، غير مشبع، الكيل مهدرج وحيث على الاقل مجموعة واحدة مـن الـ R ليست هيدروجين؛

د) ٥ الي ٥٠ من واحـد أو اكثـر مـن المركبـات المختارة من استرات ثلاثي غليـسيريد ميكروجـول غليسيرول، الغليسيريد الجزئي أو الحوامض الدهنية او استرات ميكروجول الحوامض الدهنية حيـث يكـون كمية اوكسيد الاثيلين المفاعل في عملية تصنيع هـذه المواد ما بين ٥٠ الى ١٥٠ مول وتكون النسبة بـين المركبات (ب) و (د) ما بين ١:٠,١ الى ١:١٠، حيث يتم اختيار النسب أعلاه لتصبح ١٠٠% ؛ وعند تخفيفه بالماء١:١ من الحجم، تزداد لزوجة المركـب علـى الاقل خمس مرات مقارنة مع المركب الغير مخفف.

١٤ عنصر حماية، ٨ أشكال

تركيبات صيدلية للاستخدام الموضعي وعن طريق الفم

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:-

يتعلق هذا الاختراع بتركيبات صيدلية تتضمن، كمواد فعالة، مواد شحيحة الذوبان في الماء، على سبيل المثال سيكلو-سبورين نشط علاجياً، تاكسويد وتاكسان.

السيكلوسبورين هي مجموعة من أنديكابيتيد معالج بالمثيل- N- عديد، احادي الحلقة، الذي يتم إنتاجه طبيعياً كنواتج أيض ثانوية بواسطة فطريات ليفية معينة، خصوصاً تولي بوكلاديوم (Tolypocladium) وسيليندروكربون (Cylindrocarpon). يمكن تحضير بعض من السيكلوسبورين المفيد علاجياً بواسطة تخليق جزئي أو بواسطة تخمر خاصة.

السيكلوسبورين (سيكلوسبورين A) هو أول مادة طبيعية يكون لها تأثير مثبط للمناعة إختياري على الخلايا الليمفاوية، خصوصاً الخلايا الليمفاوية T أيضاً هذه المادة تؤثر على الخلايا الاخرى للجهاز المناعي بإمتداد واسع.

يستخدم السيكلوسبورين الذي يتم تعاطيه جهازياً، علاجياً في نقل الأعضاء أو نقل العظام. يمكن أن يستخدم السيكلوسبورين لعلاج أمراض المناعة المتغيرة والتي يكون سببها الالتهاب وأيضاً يتم إستخدامها كعوامل مضادة للطفيليات.

تظهر مجموعة سيكلوسبورين معين بدون نشاط مثبط للمناعة تأثير مثبط لاستنساخ فيروس HIV-١ ومن الممكن أن يستخدم في علاج ومنع الإيدز أو التطور السلبي المتعلق بالايدز. تتضمن مجموعة السيكلوسبورين أيضاً معدلات كيميائية للتأثير على المقاومة من خلايا الورم للسكون الخلوي.

تتأثر الاتاحة الحيوية للسيكلوسبورين، في إتجاه واحد، بواسطة خواص معينة لهذه المجموعة من المواد لكن أيضاً بواسطة تركيب وخواص شكل الجرعة الخاصة. تلعب الخواص المحبة للدهون العالية لها دوراً مهماً في تكوين تركيبات دوائية محتوية على سيكلوسبورين.

لا تتعدى ذوبانية هذه المواد الفعالة في الماء ٢٥ ميكروجرام/ ملي لتر قياسياً، هذه القيمة تقريباً أقل ١٠٠ مرة من القيمة المطلوبة للامتصاص المنتظم في الأعضاء. يتم تأكيد الخاصية المحبة للدهون المعروفة بواسطة قيم عوامل التجزئة أ لها في النظام n-أوكتانول/ ماء. بالنسبة للسيكلوسبورين، قيم log P= ٢,٠٨ إلى ٢,٩٩ وقد تم تقرير ذلك.

٥ **الوصف العام للاختراع:-**

لكي يتم الوصول إلى إتاحة حيوية لتركيبات السيكلوسبورين التي تستخدم في أنظمة الانتشار بشكل عملي والتي تتميز بوجود خاصية الذوبان في الماء، خاصية الذوبان في الدهون والمكون النشط توترياً. المواد المنتشرة هي أيضاً مستحلبات كلاسيكية أو مستحلبات دقيقة شفافة ضوئياً. تعرف التركيبات المتاحة تجارياً التي تستخدم عن طريق

١٠ الفم تحت إسم تجاري ساندیمان®، ساندیمان®- نيورال، كونسوبرين®، إمبلانتا®، إيموسبورين® كما وصف في GB-A-٢٠١٥٣٣٩، GB-A-٢٢٢٢٧٧٠، GB-A-٢٢٧٠٨٤٢ و GB-A٢٢٧٨٧٨٠.

تطوير الأنظمة السابقة، حيث يتم حذف القاعدة المحبة للماء وتتم الازاحة بواسطة إسترات جزيئية الأحماض دهنية مع كحولات عديدة الهيدروكسيل مثل بروبيلين جليكول،

١٥ جليسرول أو سوربيتول، وقد وصف ذلك في GB-A-٢٢٢٨١٩٨.

يوضح DE-A-٤٣٢٢٨٢٦، كنظام حامل للادوية شحيحة الذوبان في الماء، تركيبة محتوية على إسترات جليسرول عديد لأحماض دهنية مثل tenside مصاحب لـ tensides غير أيوني له HLB أعلى من ١٠، في وجود ثالث أسيل جليسرول كمكون يذوب في الدهون.

٢٠ يتم توضيح التكوينات المحتوية على سيكلوسبورين في مذيب يحتوي على بروبيلين جليكول، خليط من الترايجلسريد الأحادي والثنائي و tenside محب للماء، في GB-A-٢٢٤٨٦١٥ ويكون ذلك قياسياً تركيزات أولية لمستحلب من النوع زيت في ماء.

طبقاً للتقسيم الصيدلي الحيوي، ينتمي السيكلوسبورين للقسم IV، يعني المواد التي يكون ذوابنها في الماء سئ والاتاحة الحيوية فقيرة (G L Amidon، تقسيم الادوية

الصيدلي الحيوي والتنظيم الـدوائي العـالمي - Capsgel Library, Bornem ١٩٩٦, p ١٥ ٣٠).

تاكسويد هي مجموعة من المواد الطبيعيـة المفـصولة مـن بعـض سـلالات التاكسوس. للتاكسويد تأثير مضاد للاورام السرطانية بواسطة التـأثير علـى الميتـوزي الخلوي. هذه المواد ثنائية التربين وتحتوي على مجموعة حلقيـة تاكـسانية لهـا حلقـة أوكسيتانية ذات ٤ أضلاع وسلسلة إستريه جانبية في الموقع C١٣. تستخدم الباكليتاكـسيل الطبيعي ومشتقاته الشبه مخلقة دوسيتاكسيل لعلاج الاورام. وتعتبر التاكسانات أقل ذوبانية في الماء من السيكلوسبورين. في الحال بعد التحضير، يكون معدل ذوبانية الباكليتاكـسيل في الماء حوالي ٥ ميكروجرام/ ملي لتر، على أية حال، تمتلك الباكليتاكسيل هيدرات التي تتكون بعد فترة من تركها، تركيز إتزان الذي ينخفض كثيـرا (٠,٣- ٠,٦ ميكروجـرام/ ملي لتر). تعرف التركيبات القائمة على أسيل إسترات الجلسيرول العديـد مـن صـحفية البراءة، مثل WO٩٨/٠٥٣٠٩. توضح التركيبات الصيدلية للاستخدام الداخلي التي تحتـوي على سيكلوسبورين كمادة فعالة وحامل متكون من واحد أو أكثر من الاسـترات الجزئيـة لأحماض دهنية مع من ثاني إلى عاشر جليسرول ومن خامس جليسرول إلى خامس عشر جلسرول أسيل إستر جزيئي.

من الممكن صناعة التركيبة المحضرة عن طريق ذوي الخبـرة لعمـل توزيـع لمستحلب ما له حجم من الجزئ في المعدل حوالي ١- ٢ ميكرومتر بعد التخفيف. تتميـز الجزيئات بالشكل الكروي كما هو موضح في شكل ١. على أية حال، تبقى المـشكلة فـي الوصول إلى إتاحة حيوية عالية.

بشكل مشابه، توضح WO٩٧/٢٦٠٠٣ إستخدام أسل إسترات الجليـسرول العديـد. بجانب إسترات الجليسرول العديد الموضح فيما سبق، يحتوي المذيب على جليسرول أسيل إسترات أحادية ومواد إختيارية مختارة من مشتقات هكسوز ثنائي مثيـل لا مـائي و/ أو جلسرول إثيلين عديد. من الممكن أن تحتوي التركيبات على مواد أخـرى التـي تطـور إستقرارية المذيب وأحماض الامينو الدهنية التي تكون مناسبة خصوصاً للنواتج الضوئية. تقوم هذه التركيبات بإعداد أنظمة منتشرة خفيفة تحتوي على جزيئات كروية.

الأنظمة الأخرى التي تستخدم إسترات الجليسرول العديد مع أحماض دهنية هي مستحلبات دقيقة. في EP-A-٦٧٠٧١٥ أو EP-A٣٣٤٧٧٧، تستخدم إسترات الأحماض الدهنية مع الجليسرول العديد في تحضير المستحلبات الدقيقة الصيدلية أو التي تستخدم في مواد التجميل، أو تحضر التركيبات التي تكون مستحلبات. كما تم توضيحه في eg Lachman et al، نظرية الصيدلية الصناعية، Lea & Febiger، ١٩٧٠ Philadelphia، صفحة ٤٦٣، يعتبر المستحلب الدقيق منتشر رائق من زيت في ماء أو ماء في زيت له حجم جزيئي للجزيئات المنتشرة في المعدل ١٠٠- ٦٠٠ أنجستروم. تتكون الجزيئات المنتشرة في المستحلب الدقيق من قطرات صغيرة جداً أو تجمعات من micellar للحالة المنتشرة في وسط المنتشر غالباً ما يكون شكل الجزيئات المنتشرة كروياً.

وبالمشابهة، يصف CZ-A-٢٨٣٥١٦ إستخدام أسيل إسترات الجليسرول العديد كواحد من مكونات المذيب الذي يكون بللورات سائل بتركيز يحدد حالتها بالاحتكاك مع حالة مائية. بالمطابقة مع الاختصاص والبراءات الأخرى (eg EP-A-٣١٤٦٨٩ or EP-A-١٢٦٧٥١) فقط التركيبات الصيدلية القائمة على أنظمة تطوير كرستالات سائل ذات تركيز يحدد حالتها مناسبة ومميزة لتركيبات المواد النشطة حيوياً التي تذوب في النظام المعطى و/ أو لها خواص طاردة للماء. في نفس الوقت تتحدد قدرة تركيبة بللورات السائل في داخل الجسم بعد التطبيق في القناة بين المعدة والامعاء مع إتاحة حيوية عالية للتركيبات الصيدلية الطاردة للماء.

طبقاً لمسودة المقال المتعلق بالكبسولات المتطورة من السيكلوسبورين لـ USP ٢٣، المعلنة في دستور الصيدلة مجلد ٢٤، رقم ٣، ١٩٩٨، صفحة ٦١٥٥، يتم الوصول إلى إتاحة حيوية للسيكلوسبورين بواسطة إنتشار التركيبة الصيدلية في شكل تركيز أولي بعد إستخدام المستحلب الدقيق في GI. توصى هذه المسودة بإختيار الارتفاع في الانتشار بعد تخفيف هذه التركية ليتم إعداد جزيئات ذات حجم ٥٠ نانومتر في الحالة المنتشرة. توضح هذه المقالة في براءات متنوعة التي على أية حال لا توضح إستخدام إسترات الجلسرول العديد ذات أحماض دهنية عالية.

طبقاً لتمثيل الاختراع الحالي تتضمن التركيبة الصيدلية التي تستخدم عن طريق الفم وموضعياً:

أ- ٠,١ إلى ٣٠,٠% من واحد أو أكثر من المواد الفعالة الطاردة للماء،

ب- ٠,١ إلى ٦٠,٠% من واحد أو أكثر من المواد المجلية المختارة من إسترات الجلسرول العديد من أحماض دهنية ذات الصيغة (I).

$CH_2OR\text{-}CHO\ R\text{-}CH_2O\text{-}[CH_2CHOR\text{-}CH_2O\text{-}]_nCH_2\text{-}CH\ OR\text{-}CH_2OR$ (I)

حيث فيها n عدد صحيح من ٤ إلى ١٣ و R تمثل H أو CO.R' حيث فيه R' تمثل الكيل C_{8-22} مشبع، غير مشبع او معالج بالهيدروكسيل حيث به على الاقل مجموعة واحدة R ليست هيدروجيني، لها قيمة HLB ليست أقل من ١٠.

ج- ٠,١ إلى ٦٠,٠% من واحد أو أكثر من المواد الجيلاتينية المختارة من إستر- ٣- جليسرول من حمض الاوليك، لها قيمة HLB ليست أكبر من ٩.

د- ١,٠ إلى ٦٠,٠ من واحد أو أكثر من المواد المجلية المصاحبة المختارة من إستر جلسرول ماكروجل ترايجلسريد، جليسريد جزيئي أو أحماض دهنية أو إستر ماكروجل أو أحماض دهنية حيث فيه متوسط الكمية من أكسيد إثيلين المتفاعل في تخليق هذه المواد في المعدل من ٥٠ إلى ١٥٠ مول وبالتوافق مع ذلك تكون النسبة بين المكونات ب و د من ٠,١: ١ إلى ١٠: ١.

حيث فيه النسب المئوية السابقة مختارة إلى المجموعة الكلي ١٠٠% وحيث فيه يتم تكوين المنتشر من جزيئات الجل متعدة الأشكال لها أبعاد ٠,٢ إلى ٥٠٠ ميكرومتر بعد تخفيف التركيبة بالماء.

في تمثيل آخر من المحتمل أن تحتوي التركيبة على ٠,٥%- ٣٠% واحد أو أكثر من الكحول C_{2-4}. في تمثيل آخر، يكون الكحول إيثانول. في تركيبات مفضلة يستخدم الحد الادنى من المواد السائغة. يؤدي ذلك إلى توفير في الصناعة والمتطلبات الضرورية لعملية التنظيم. يفضل مركب فردي من كل مجموعة من ب إلى د.

يقوم تمثيل آخر أيضاً بإعداد إستخدام تركيبة لتحضير شكل جرعة لاستخدام مادة القسم IV.

وانه من الممكن الوصول إلى إتاحة حيوية عالية للسيكلوسبورين والتاكسان بعد التطبيق عن طريق الفم باستخدام نظام غير قائم على بللورات سائل ولا مستحلب دقيق. وقد وجد أيضاً أن النظام المحضر بالمطابق مع تمثيل لا يؤدي إلى منتشر من نوع مستحلب.

وعلى غير المتوقع قد وجد أن الجزيئات التي تكونت تلقائياً بعد خلط الحالات لها صفة غير كروية. في نفس الوقت وجد أنه ليس هناك علامة لمجموعة اصلفات المتعلقة بالجزيئات حتى لو تكونت الجزيئات والتي تظهر زيادة كبيرة في اللزوجة.

يتضح من هذه الاكتشافات أن هناك منتشر في الماء له جزيئات ذات خواص تشبه الجل.

قد فهم أن هذه الجزيئات التخصصية للصفة المشابه للجل مثل تلك التي تكون ذات شكل مستقر في المنتشر تكون غير متكورة. الجزيئات الغير متكورة هي التي لها على الأقل إختلافي في الابعاد العمودية.

في هذا التخصص لكي يتم فهم مستحلب جل (GEM) كمنتشر له كجزيئات لها صفة الجل في حالة مائية.

التركيز الاولى لمستحلب الجل (PRO-GEM) لكي يكون مفهوماً كتركيبة تؤدي إلى مستحلب جل بعد التخفيف أو الاحتكاك مع حالة مائية.

تنتج تكوين جزيئات الجل بواسطة التفاعل بين المواد المجلية المحبة للماء (عامل يسبب تكوين الجل) وحالة مكون الجل محب للدهون. من المحتمل أن تحتوي هذه التركيبة على المكونات التي تشارك في تكوين شكل جل خاص والتي تسهل الانتشار التلقائي في الوسط المائي. من المحتمل أيضاً أن تحتوي على المكونات التي تؤكد الاستقرارية المؤكسدة أو الميكروبية، تغطى الطعم، تضبط المظهر أو تسهل إذابة المواد الفعالة في الخليط. من المحتمل أن تحتوي التركيبة على المكونات التي تضبط اللزوجة.

من الممكن أن تستخدم التركيبات الصيدلية بالمطابقة مع تمثيل لكي تكون مواد فعالة من القسم IV طبقاً للتقسيم الصيدلي الحيوي. يحصل على مميزات أخرى عندما يتم إستخدام مواد من الأقسام II و III.

تستخدم النسب المئوية والكميات في هذا التخصص بالوزن حتى لو ذكر غير ذلك.

في تركيبات مفضلة نسبة أ- ج تكون في المعدل ٠,٠٠١- ١ إلى ١٠: ١.

على النقيض، جزيئات المستحلبات سائل- سائل عامة تكون كروية الشكل. من المحتمل أن تكون جزيئات الاختراع الحالي لها نسبة أساسية على سبيل المثال أكبر من نصف مع شكل غير كروي، على سبيل المثال مجسم القطع الناقص، شبه العصا أو شكل الوتر. يفضل أكبر من نصف الجزيئات بالوزن يمتد ليكون له طول أكبر من ضعف عرض أو قطرة. من المحتمل أن تحتوي تركيبات هذا الاختراع على توزيع حجم الجزيئات مع أبعاد الوسط في المعدل ١ إلى ١٠٠ ميكرومتر، يفضل ٥ إلى ٢٠ ميكرومتر. من المحتمل أن تحتوي التركيبات على جزيئات فردية مع أبعاد أكبر من ١٠ ميكرومتر، على سبيل المثال ٢٠ إلى ٥٠ ميكرومتر.

من المحتمل أن تصنع التركيبات طبقاً لأحد التمثيلات بواسطة خلط على سبيل المثال الرج اليدوي في خارج الجسم. من المحتمل أن يتم خلط التكوينات السائلة بالماء، باللبن أو أي سائل آخر قبل الاستخدام من المحتمل أن يستخدم سرعة رج أقل ولكن ذلك غير تقليدي، بشكل خاص ليعطي أحجام جزيئات أصغر، على سبيل المثال حوالي ٢٠٠ نانومتر يكون مطلوباً.

تتضمن أشكال الجرعة تركيزات أولية لمستحلب جل، مثلاً في كبسولات يتم خلط ذلك مع حالة مائية في القناة بين المعدة والامعاء. تستخدم قوى مشاركة كافية في القناة بين المعدة والامعاء لكي يكون جزيئات متعددة الاشكال من تمثيل ما.

من المحتمل أن تتميز التركيبات الصيدلية بالمطابقة مع الاختراع الحالي، بأنه بعد التخفيف بواسطة الخلط بحالة مائية بنسبة من ١: ٥ تقريباً (التركيبة: الحالة المائية) إلى ١: ١٠٠ تقريباً، ويتم الحصول على إنتشار لجزيئات الجل في الماء مع حجم جزيئي بين ٠,٢- ٥٠٠ ميكرومتر. من المحتمل أن يشير هذا الانتشار إلى مستحلب جل (GEM).

من المحتمل أن يتعاطى تركيزات أولية لجل مستحلب (PRO-GEM) في شكل تركيز أولي أو جرعة فردية مثل الكبسول.

يتضمن المكون أ مواد فعالة حيوياً التي تذوب بشكل كافي في الماء لتكوين تركيبة تقليدية ويكون لها إتاحة حيوية صغيرة. طبقاً للتقسيم الصيدلي الحيوي، هذه المواد من المجموع ٢ و ٤، ولها ذوبانية قليلة في الماء. تتضمن هذه المواد عوامل مثبطة للمناعة، مضادة للاورام كعوامل معالجة كيميائياً، مواد تؤثر على الايض السكري، دهون وببتيد، عوامل تؤثر على قنوات الكالسيوم، مضادات التهاب لا إستيرودية وفيتامينات.

العوامل المثبطة للمناعة هي مركبات طاردة للماء وتتضمن أنديكا ببتيد حلقي-N- معالج بالمثيل. يفضل أن يستخدم السيكلوسبورين بشكل مفضل، خصوصاً السيكلوسبورين A، [Nva]+- سيكلوسبورين (سيكلوسبورين G) و [Melle]٤- سيكلوسبورين. من المكن أيضاً أن يستخدم السيكلوسبورين الغير مثبط للمناعة، مثل [Val]٢-[٣'ketoMBmt]١- سيكلوسبورين. تشير الدساتير الصيدلية إلى هذه المركبات مستخدماً هجاءات مختلفة. في هذا التخصص هذه المركبات ومشتقاتها يشير إلى السيكلوسبورين بالاسم. من الممكن إستخدام عوامل مثبطة للمناعة أخرى أيضاً، مثلاً macrolides الناتج بواسطة بكتيريا الستربتومايسين جرام موجب (رابامايسين، تاكروليموس) أو مشتقاتها.

تتضمن العوامل الكيميائية المضادة للاورام: تاكسان، يفضل دوسيتاكسيل أو باكيتاكسيل.

من الممكن إختيار مواد فعالة حيوياً أخرى التي من المحتمل أن تتكون بالمطابقة لهذا الاختراع من: ديكلوفيناك، إيبوبروفيني، نيفيديبين، ترايا مسيتولون، توكوفيرول إلخ، بالمطابقة مع هذا الاختراع، من المحتمل أن تحتوي التركيبات على ٣٠% من المواد الفعالة.

يتم إختيار المادة ب التي من المحتمل أن تعتبر مادة مجلية من إستر جلسرول عديد لاحماض دهنية ذات الصيغة العامة (I)

$CH_2OR-CHOR-CH_2O-[CH_2CHOR-CH_2O-]NCH_2-CHO\ R-CH_2OR$ (١)

حيث فيها n عدد صحيح من ٤ إلى ١٣ و R = H أو CO.R' حيث فيه R' تمثل الكيل $C_{٨-٢٢}$ مشبع، غير مشبع او معالج بالهيدروكسيل حيث فيه على الاقل مجموعة

واحدة R لا تمثل هيدروجين.

يفضل أن تكون المكونات ب إسترات جلسرول عديد وإسترات جزيئة للوسط أو أحماض دهنية ذات سلسلة طويلة يفضل أن يكون لهذه المكونات HLB ليس أقل من ١٠.

تحضر إسترات جلسرول عديد مع أحماض دهنية عامةى بواسطة عملية أسترة كاملة أو جزئية للجلسرول العديد بواسطة أحماض دهنية مناظرة أو عملية أسترة بينية للزيوت النباتية مع جلسرول عديد. من المحتمل أن يتميز كل جلسرول عديد أحادي الاستر برقم تصبني.

مستوى البلمرة يفضل أن يكون محدداً بواسطة رقم الهيدروكسيل من المحتمل أن يعتبر إسترات الجليسرول العديد بقيمة HLB أكبر من حوالي ١٠، طارد للماء. من المحتمل أن يعتبر إسترات الجليسرول العديد بقيمة HLB أقل من حوالي ٩، محب للماء.

تتضمن المواد المناسبة للمكونات ب ما يلي:

إسم ((INCI)		
جليسرول عديد- ٦- أحادي لورات	٦	١٤,٥
جليسرول عديد- ١٠- أحادي لورات	١٠	١٥,٥
جليسرول عديد- ١٠- أحادي ميريستات	١٠	١٤,٠
جليسرول عديد- ١٠- أحادي سيتارات	١٠	١٢,٠
جليسرول عديد- ١٠- أحادي- ثنائي أوليات	١٠	١١,٠
جليسرول عديد- ١٠- ثاني أيزوستيارات	١٠	١٠,٠
جليسرول عديد- ٦- أحادي ميريستات	٦	١١,٠
جليسرول عديد- ٨- أحادي أوليات	٨	١١,٠
جليسرول عديد-١٠- أحادي أوليات	١٠	١٢,٠

إسترات الجليسرول المذكورة فيما سبق متاحة من N IKKOL®، Durkee Foods تحت الاسم التجاري SANTONE® ومن Th. Goldschmidt تحت إسم تجاري ISOLAN® أو Abitec Corp تحت إسم تجاري CAPROL®. من المحتمل أن تكون إسترات الجليسرول العديد المتاحة تجارياً مخاليط تحتوي على الاسترات المسماه

فيما سبق أو خليط من الاسترات التي لها خواص مكافئة كالتي تم معايرتها على سبيل المثال بواسطة فيمة الهيدروكسيل.

يفضل أن تقابل إسترات الجليسرول العديد من المكونات ب، ج للاستخدام في تركيبات الاختراع الحالي متطلبات الاختراع الحالي متطلبات النقاء التالية:

رقم الحمض= الحد الأقصى ٦، كمية الفلزات الثقيلة= حد أقصى ١٠ جزء لكل مليون جزء، محتوى الماء= ٢% كحد أقصى، محتوى أملاح الصوديوم من الأحماض الدهنية= ٢% كحد أقصى (مثل سيترات صوديوم)، المجموع الكلي للنفايات= ١% حد أقصى.

يفضل أن يتم إختيار المركبات المجلية ب من إسترات الجليسريل لاحماض دهنية $C_{١٢-٢٢}$ مشبعه، غير مشبعة أو معالجة بالهيدروكسيل تتضمن ميريستات، لورات، أوليات، سيتارات، لينوليات ولينولات،. يفضل بشكل خاص الاحماض $C_{١٦-٢٢}$. والمفضل أكثر $C_{١٦-١٨}$، والتي تكون سيترات، أوليات، لورات، لينوليات ولينولات. من المحتمل أن يستخدم مخاليط. والاكثر تفضيلاً إسترات أوليات أو مخاليط من ذلك.

وجدت إسترات الجليسريل الثلاثي لهذه الاحماض حيث N= ١، مناسبة بشكل خاص لتكوين السيكلوسبورين.

يختار المكون ج الذي يحتمل أن يعتبر كمادة مكونة للجل، من إسترات الجلسرول العديد للاحماض الدهنية و/ أو كحولات دهنية غير مشبعة ويفضل ذات الصيغة العامة (٢)

$$CH_2OR\text{-}CHOR\text{-}CH_2O\text{-}[CH_2CHOR\text{-}CH_2O]NCH_2\text{-}CHOR\text{-}CH_2\ OR \quad (٢)$$

حيث فيها n عدد صحيح من صفر إلى ١٠ و R = H أو CO.R" حيث فيه R" تمثل الكيل $C_{٨-٢٢}$ مشبع، غير مشبع او معالج بالهيدروكسيل، وحيث به على الاقل مجموعة واحدة R لا تمثل هيدروجين.

المكونات ج المفضلة هي إسترات الجليسرول العديد والاسترات الجزئية للاحماض الدهنية و/ أو كحولات دهنية. المكونات ج المفضلة هي التي لها قيمة HLB ليست أكبر من ٩. تتضمن المواد المناسبة للمكونات ج الآتي:

إسم (INCI)	عدد وحدات الجليسرول	HLB
جليسرول عديد- ٣- أحادي أوليات	٣	٦,٥
جليسرول عديد- ٦- ثنائي أوليات	٦	٨,٥
جليسرول عديد- ١٠- رابع أوليات	١٠	٦,٢
جليسرول عديد- ١٠- عاشر أوليات	١٠	٣,٥
جليسرول عديد- ٢- أحادي ستيارات	٢	٥,٠
جليسرول عديد- ١٠- خامس ستيارات	١٠	٣,٥

الاسترات للجليسريل العديد المذكورة سابقاً متاحة من Nikko Chemicals Co تحت إسم تجاري NIKKOL® أو Abitec Corp تحت إسم تجاري CAPROL®.

تتضمن مكونات ج المفضلة المواد المكونة للجل ويتم إختيار هذه المكونات من إسترات جليسريل عديد لاحماض دهنية و/ أو كحولات دهنية غير مشبعة وتكون بالمطابقة مع مواد الاختراع الحالي خصوصاً مختارة من الكحولات الدهنية $C_{٨-٢٢}$ الغير مشبعة. يفضل أن يستخدم كحول أوليل (٩- أوكتاديسين- ١- ول) على سبيل المثال، لابد أن يناسب متطلبات النقاء التالية.

Mr = ٢٦٨,٤٩، معامل الانكسار= ١,٤٥٨- ١,٤٦٠، رقم الحمض أصغر من ١، رقم الهيدروكسيل= ٢٠٥- ٢١٥، رقم الايودين= ٨٥- ٩٥.

يختار مكونات ج المفضلة المكونة للجل من إسترات الجليسريل العديد لأحماض دهنية $C_{٨-٢٢}$ مشبعة، غير مشبعة أو معالجة بالهيدروكسيل، تتضمن ميريستات، لورات، أوليات، أستيارات، لينوليات، ولينولات. تفضل الأحماض $C_{٨-١٨}$، والافضل الاحماض $C_{٨-١٦}$، تتضمن لورات، أوليات وميريستات. من المحتمل أن يتم إستخدام مخاليط. الاكثر تفضيلاً الاوليات.

وجدت إسترات- ١٠- جليسريل عديد لهذه الأحماض حيث n= ٨، مناسبة بشكل خاص، خصوصاً لتكوين سيكلوسبورين.

من المحتمل أن يتم إختيار المكون د الذي يعتبر مادة مجلية مصاحبة، من إسترات ماكروجول جليسرول لأحماض دهنية. هذه تتضمن إسترات لاحماض دهنية C٨-٢٢ مشبعة أو غير مشبعة مع ماكروجول جليسرول.

المفضل بشكل خاص الماكروجول جليسرول مع زيوت نباتية مثل زيت رايسين، زيت ذرة أو لوز مهدرج أو غير مهدرج. يتم تحضير ذلك بشكل عام بواسطة تفاعل كميات مختلفة من أكسيد إثيلين ونوع ملائم من زيت تحت شروط معروفة. المواد المفضلة بشكل خاص هي المواد التالية المميزة برقم مولات أكسيد الاثيلين المتفاعل.

	(I+m+n+x+y+z)	HLB
ماكروجول (١٥٤٠) ريسين- أوليك جليسريد	٣٥	١٢-١٤
ماكروجول (١٧٦٠) ريسين- أوليك جليسريد المهدرج	٤٠	١٢,٥- ١٦
ماكروجول (٢٢٠٠) ريسين- أوليك جليسريد المهدرج	٥٠	١٣,٥
ماكروجول (٢٦٤٠) ريسين- أوليك جليسريد المهدرج	٦٠	١٤,٥
ماكروجول (٣٥٢٠) ريسين- أوليك جليسريد المهدرج	٨٠	١٥
ماكروجول (٤٤٠٠) ريسين- أوليك جليسريد المهدرج	١٠٠	١٦,٥
ماكروجول (٢٦٤٠) لوز- أوليك جليسريد	٦٠	١٥
ماكروجول (٢٦٤٠) ذرة- أوليك جليسريد	٦٠	١٥

القياسات الكيميائية والفيزيائية التي تميز المواد الموضحة فيما سبق هي:

رقم الحمض ≥ ٢، رقم الهيدروكسيل= ٤٠- ٦٠، رقم الايودين < ١*، رقم التحضين= ٤٠- ٧٠، محتوى الماء < ٣%.

(*- للماكروجول (١٥٤٠) ريسين- أوليك جليسريد= ٢٨- ٣٢).

هذه المواد متاحة تجارياً تحت إسم تجاري مثل: كريموفور®، نيكول®، سيميولسول®، مابيج®، كروفول®.

المخلوط الخاص من أحادي وثنائي ماكروجول إستر للجليسرول أسيل ثلاثي وثنائي وأحادي متاح تجارياً تحت إسم تجاري جليوسير® ويكون ذلك مفضلاً. النواتج المفضلة بشكل خاص متاحة تحت إسم جليوسير® ٥٠/ ١٣ و ٤٤/ ١٤. الخواص المفضلة كيموفيزيائياً هي:

رقم حمض < ٢,٠٠، رقم التصبن= ٦٥- ٩٥، رقم أيودين < ٢، رقم هيدروكسيل= ٣٦- ٥٦، رقم فوق أكسيد <٦، النفايات القلوية < ٨٠ جزء لكل مليون جزء، جليسرول حر < ٣%.

التركيبات التبادلية المفضلة للاستخدام كمركب د هي إستر ماكروجول لأحماض دهنية مثل ماكروجول (٦٦٠)- ١٢- هيدروكسي سيتارات متاح تجارياً تحت إسم تجاري سولوتول® HS ١٥ له رقم حمضي <١، محتوى الماء <٠,٥%، رقم التصبن = ٥٣- ٦٣ ورقم هيدروكسيل= ٩٠- ١١٠.

المكون د عادة ما يوجد في التركيبات بكمية ١- ٦٠%، ويفضل في المعدل ٥- ٥٠% والافضل ١٥- ٥٠% والأكثر تفضيلاً ١٥- ٤٠%.

يختار المكون هـ من الكانول $C_{٢-٤}$، يفضل كحول إثيلي ذات جودة عالية في دستور الصيدلة. تتضمن الالكانولات التبادلية نظائر البروبينول والبيوتيرول. من المحتمل إستخدام مخاليط. في التطبيقات على العين، يفضل بروبان- ٢- ول أو ٢- مثيل- ١- بروبانول.

السواغات الأخرى التي يمكن أن تستخدم في التركيبات الموجودة في الاختراع الحالي هي التي تؤثر على الاستقرار الميكروبي والكيموفيزيائي (مثل: مضادات الاكسدة، الاضافات المضادة للميكروبات مثل توكوفيرول، مثيل بارابيني)، الخواص العضوية الرقيقة (مثل: تعديل الطعم القائم على نكهات معروفة طبيعية) أو خواص فيزيائية التي من المحتمل أن تقيد العملية (مثل اللزوجة أو درجة الانصهار). من المحتمل أن يتضمن الاتي هذه المواد: ماء أو مذيبات مقبولة صيدلياً أخرى، مواد رغوية محبة للماء مثل

المختار من مشتقات السيليلوز، Chitosans، alginate، المواد الغنية بالكربوهيدرات العديدة ..إلخ.

من المحتمل أن تتميز التركيبات القائمة على التركيز الاولي للجل بأنها تنتشر في جزيئات الجل المتميز بالشكل المنتظم بعد التطبيق في الوسط المائي. ترتبط الاتاحة الحيوية لهذه التركيبات بالالتصاق الحيوي. كما هو ناتج من خواصها الازدواجية، هذه الجزيئات أقل تغيراً ومن المحتمل أن تكون منتشرة بشكل متجانس في وسط مائي. بالاحتكاك مع سطح محب للدهون فإنها تبقى على السطح وبذلك يتطور تركيز المادة الفعالة ليكون قادر على إختراق الغشاء مع لزوجته وإلتصاقه.

شرح مختصر للرسومات:-

يتم وصف الاختراع مرة أخرى بواسطة الامثلة وبالرجوع إلى الرسومات المصاحبة التي فيها:

شكل ١: صورة مجهرية للانتشار بالمطابقة مع البراءة الدولية ٠٥٣٠٩/ ٩٨،

شكل ٢: صورة مجهرية للانتشار بالمطابقة مع الاختراع الحالي،

شكل ٣: يعرض مستويات السيكلوسبورين في الدم في مثال ٦، و

شكل ٤ إلى ٨: صورة مجهرية لانتشارات أخرى بالمطابقة مع الاختراع.

الوصف التفصيلي:-

مثال ١

محلول يحتوي على سيكلوسبورين للاستخدام عن طريق الفم أو موضعيا:

تستخدم المواد الفعالة الاتية.

أ)	سيكلوسبورين A	٣٦٠٠ جم
ب)	جليسرول- ١٠- أحادي- ثنائي أوليات	٧٢٠٠ جم
ج)	كحول أوليل	٧٢٠٠ جم
د)	ماكروجل (١٧٦٠) ريسين- أوليك- جلسريد مهدرج	١٤٤٠٠ جم
هـ)	إيثانول	٤٠٠٠ جم
و	D- ∝- توكوفيرول	١٨٠ جم

يتم خلط التركيبة أ مع التركيبات هـ و ج. يرج الخليط حتى تذوب المواد الفعالة. ثم تضاف التركيبات ب و د وأي مواد فعالة إضافية أخرى. بعد إتمام عملية الذوبان يرشح المحلول الناتج خلال غشاء طارد للماء (Millipore) GVHP تعبأ تحت ضغط جوي خامل في زجاجة ٥٠ ملي لتر بسداده مقاومة للغاز.

مثال ٢

كبسولات جيلاتينية جامدة ذات حجم "ممتد صفر"

يتم إستخدام المواد الفعالة التالية.

أ)	سيكلوسبورين A	٥٠,٠ جم
ب)	جليسرول عديد- ١٠- أحادي- أوليات	١٠٠,٠ جم
ج)	جليسريل عديد- ٣- أحادي أوليات	١٥٠ جم
د)	ماكروجول (٢٦٤٠) ريسين- أوليك- جلسريد مهدرج	١٤٠ جم
هـ)	إيثانول	٨٠,٠ جم

يتم تحضير المادة التي تملأ الكبسولات الجيلاتينية الصلبة باستخدام خطوات عمل مطابقة للخطوات الموجودة في مثال ١ وتملأ الكبسولات الجيلاتينية الصلبة ذات الحجم "EO".

مثال ٣

محلول يحتوي على سيكلوسبورين للاستخدام الفموي

يتم إستخدام المواد الفعالة الاتية

أ)	سيكلوسبورين	٥,٠٠ جم
ب)	جليسرول عديد- ١٠- أوليات	٩,٥ جم
ج)	جليسريل عديد- ٣- أوليات	١٥,٥ جم
د)	POE (٤٠) زيت خروج مهدرج (ماكروجول (١٧٦٠) ريسين- أوليك جليسريد)	١٤٠,٠٠ جم
هـ)	إيثانول مطلق	٦,٠٠ جم

تخلط المواد وترج حتى تذوب المواد الفعالة، يتبع ذلك الترشيح وتعبأ في زجاجة ٥٠ ملي لتر كما وصف في مثال ١، لكي يتم إعداد محلول للاستخدام الفموي بجرعة ١٠٠ مجم/ ملي لتر.

مثال ٤

٥ كبسولات جيلاتينية رخوة

يتم إستخدام المواد الفعالة الاتية

	تركيبة المادة المالئة	
أ)	سيكلوسبورين	١٠٠ مجم
ب)	جليسرول عديد- ١٠- أوليات	٢١٠ مجم
ج)	جليسريل عديد- ٣- أوليات	٣٥٠ مجم
د)	POE (٤٠) زيت خروج مهدرج	٣١٥ مجم
هـ)	إيثانول	١٣٥ مجم

تحضر المادة التي تملأ الكبسولات الجيلاتينية الرخوة بواسطة خطوة مشابهة للخطوة الموجودة في مثال ١. تحضر الكبسولات الجيلاتينية بواسطة خلط ماء منقى، جليسرول، سوربيتول وجيلاتين يذوب المحلول، يتم إضافة عوامل ملونة وإنتاج كبسولات ١٠ ذات جرعة ١٠٠ مجم بطريقة تقليدية.

مثال ٥

كبسولات جيلاتينية رخوة ذات حجم مستطيل ٢٠

يتم إستخدام المواد الفعالة الاتية

أ)	سيكلوسبورين A	١٠٠ مجم
ب)	جليسرول عديد- ٦- أحادي لورات	١٢٠ مجم
ج)	جليسريل عديد- ١٠- رابع أوليات	٤١٠ مجم
د)	جيلوسير ٥٠/ ١٣	٣٠٠ مجم
هـ)	إيثانول	١٧٠ مجم

يتم تحضير المادة التي تملأ الكبسولات الجيلاتينية الرخوة بواسطة خطوة مشابهة للخطوة الموجودة في مثال ١. ترشح هذه المادة في وعاء فلاذ صلد مغطى بغطاء مقاوم للغاز ٢٠ ملي لتر. يتم حفظ المادة في ضغط جوي خامل بيني الترشيح وعملية التعبئة في الكبسولات.

مثال ٦

كبسولات HPMC الصلبة (Shionogi Qualicaps) حجم ٣: صفر

تستخدم العناصر الاصلية الفعالة التالية

أ)	سيكلوسبورين A	٢٥,٠ مجم
ب)	بولي جليسرول - ١٠- ميريستيت	٥٠,٠ مجم
ج)	بولي جليسريل - ١٠- خامس سيتاريت	٧٠,٠ مجم
د)	ماكروجول (٢٦٤٠) أوليك جليسريد اللوز	٧٥,٠ مجم
هـ)	إيثانول	٣٠,٠ مجم

تخلط تركيب (أ) بتركيبات (ب) و (هـ) يسخن الخليط إلى ٤٠- ٥٠°م وتتجانس حتى يذوب تركيب (أ). ثم يضاف تركيب (د).

في النهاية، يضاف تركيب (ج)

يخلط الخليط باستمرار. لا تتجاوز درجة حرارة الخليط عن ٦٠°م أثناء التحضير.

يرشح المنتج بعد إكتمال الاذابة وتتجانس كل العناصر الاصلية الفعالة خلال مرشح مسبق ويملأ في كبسولات سيليلوز صلب (مثلاً مزود بسبنتافارم) حجم ٣.

مثال ٧

تصور مستحلب جيل

تخفف تركيزات مسبقة وفقاً للطلب الفعال في البراءة الدولية ٠٥٣٠٩/ ٩٨ مثال ١ وكما تبين في مثال ١ في هذا الاختراع بالماء بمعدل ١: ٢٠ (منتج: ماء) وينتشر في مرج معملي (IKA HS - B٢٠) لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة ٢٥± ١°م. تؤخذ صور العينات المنتشرة بواسطة كاميرا COHU متصلة بميكروسكوب بصري.

تقييم الصور بواسطة برمجيات LUCIATM (تصوير معملي محدود). يعرض مخطط تصوري دقيق لنوع المستحلب المنتشر وفقاً للبراءات الدولية ٠٥٣٠٩/ ٩٨ في شكل ١.

ينشأ المخطط التصوري الدقيق Photomicrography لنوع مستحلب الجيل المنتشر من تركيز مسبق وفقاً لمثال ١ في الاختراع الحالي والمتمثل بشكل ٢.

مثال ٨

إثبات إمكانية الاتاحة الحيوية للنواتج الطبية على أساس مستحلب جيل لتركيز مسبق

يقارن التركيب وفقاً لمثال ١ مع ناتج المستحلب الدقيق المتاح تجارياً Neoral® والذي يعتبر محلول للاستخدام عن طريق الفم.

يعطي التركيب وفقاً لمثال ١ شفرة طبية L٣٦٣، يختبر Neoral® الذي يعتبر محلول للاستخدام عن طريق الفم تحت شفرة L٣٦٣.

تقارن الحركة الدوائية بعد إعطاء جرعة واحدة من ١٠٠ ملي جرام سيكلوسبورين لخمسة كلاب صيد في تجربة ذات مرحلتين. تم إطعام الذكور والذي يتراوح عمرهم من ١٢- ٣٦ شهر والوزن ٩- ١٥ كيلوجرام مستخدماً جرعة برشام نموذجية بكمية ٣٠٠ جم في اليوم بماء حسب الرغبة.

يعطي الناتج بعد صيام ١٨ ساعة. تجمع عينات دم من وريد administered في فترات فاصلة ٠، ١، ٢، ٣، ٥، ٨، ١٢ و ٢٤ ساعة تثبت عينات الدم مستخدماً كومبليكسون وتحفظ في الثلاجة حتى تحدث التحليل بواسطة تحليل المناعة الاشعاعي غير المحدد مقارنة بإمكانيات الاتاحة الحيوية المتوسطة متمثلة في عرض القيم المتوسطة لتركيز سيكلوسبورين A في الدم في شكل ٣. ومن الواضح من المقارنة أنه يتم مقارنة إمكانية الاتاحة الحيوية للنواتج والتي تكون معتمدة على تركيز مسبق لمستحلب جيل مصنوع من إنتشار جزيئات غير كروية لحجم متوسط ٠,٢- ٥٠٠ ميكرومتر بعد التخفيف بالماء أو تكون أعلى من تلك النواتج المتكونة من مستحلب دقيق ذات حجم متوسط للجزيئات حوالي ١٠٠ نانومتر.

مثال ٩

المواد التي تملأ الكبسولات الجيلاتينية الرخوة التي تحتوي على باكليتاكسل

تستخدم العناصر الاصلية الفعالة التالية

أ)	باكليتاكسل	٧٨,٧٥ مجم
ب)	بولي جليسريل – ١٠– أحادي– ثنائي اولييت	٢٠٥,٠٠ مجم
ج)	بولي جليسريل – ٣– أحادي أولييت	١٢٩,٥٠ مجم
ج)	كحول أوليل	٢٠٥,٠٠ مجم
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	٣٠٢,٠٠ مجم
هـ	إيثانول	١٢٩,٥٠ مجم

مثال ١٠

٥ **تركيب كبسولات جيلاتين رخوة**

تستخدم العناصر الأصلية الفعالة التالية

أ)	باكليتاكسل	٧٨,٧٥ مجم
أ)	سيكلوسبورين– [Val]-[٣'KetoMBmt]١-[Val]٢	٥٢,٥٠ مجم
ب)	بولي جليسريل – ١٠– أحادي– ثنائي أولييت	١٨٧,٥٠ مجم
ج)	كحول أوليل	١٨٧,٥٠ مجم
ج)	بولي جليسريل– ٣– أحادي أولييت	١١٢,٥٠ مجم
ج)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	٣٠٢,٠٠ مجم
هـ	إيثانول	١٢٩,٥٠ مجم

مثال ١١

المواد التي تملأ الكبسولات الجيلاتينية الرخوة التي تحتوي على نيفيديبين

تستخدم العناصر الاصلية الفعالة التالية

أ)	نيفيديبين	٢٠,٠٠ مجم
ب)	بولي جليسريل – ١٠- أحادي- ثنائي اوليت	٢٠٥,٠٠ مجم
ج)	بولي جليسريل – ٣- أحادي أوليت	١٢٩,٥٠ مجم
ج)	كحول أوليل	٢٠٥,٠٠ مجم
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	٣٠٢,٠٠ مجم
هـ	إيثانول	١٢٩,٥٠ مجم

أمثلة ١٢- ١٧

يعطي جدول ١ أيضاً أمثلة للتحضيرات توضح الاختراع. تطابق خطوات التحضير للخطوات الموجودة في مثال ١.

جدول ١

مثال رقم/ مكون	A	B	C_1	C_2	D	E
١٠	١٠,٠	١٩,٠	١٩,٠	١٢,٠	٢٨,٠	١٢,٠
١١	١٠,٠	٢٣,٠	١٩,٠	١٥,٠	٢٨,٠	٥,٠
١٢	١٠,٠	١٣,٠	١٩,٠	٨,٠	٢٨,٠	٢٠,٠
١٣	٠,١	٥,٠	١٩,٩	١٥,٠	٥٠,٠	١٠,٠
١٤	١٠,٠	٣٧,٠	١٩,٠	١٢,٠	١٠,٠	١٢,٠
١٥	١٠,٠	١,٠	١٩,٠	٣٠,٠	٢٨,٠	١٢,٠
١٦	٠,١	٢١,١	--	٣٤,٧	٣١,١	١٣,٠
١٧	٣٠,٠	١٠,٠	١٥,٠	٦,٠	٢٢,٠	١٧,٠

٥ تستخدم مواد الصف التالي في أمثلة ١٠- ١٧:

A	سيكلوسبورين A
B	بولي جليسريل – ١٠- أحادي- ثنائي أوليت (خليط أحادي وثنائي أوليت)
C_1	كحول أوليل
C_2	بولي جليسريل- ٣- أحادي أوليت
D	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج
E	إيثانول

مثال ١٨

تقييم إمكانية الاتاحة الحيوية وتوزيع حجم الجزيئات

يتم مقارنة دراسة إمكانية الاتاحة الحيوية لتركيبين مختلفين على ١٢ متطوع أصحاء وتلك التركيبات موجودة في كبسولات جيلاتينية رخوة كل واحدة تحتوي على ١٠٠ مجم سيكلوسبورين (تركيب A-GEM١٠ وتركيب B-GEM٣٠٤) والتي تعطي إنتشار بمعدل ١ إلى ١٥٠ ميكرومتر مع كبسولات Noreal® ١٠٠ مجم (تركيب C). يتم حدوث ملاحظة مرئية لجهاز توصيل عقار جديد وقياس دقيق لتوزيعات حجم الجزيئات. يرجع الاعتماد على الملاحظة المرئية للجهاز الجديد كما في GEM (مستحلب جيل).

تركيب المواد التي تملأ الكبسولات المحتوية على سيكلوسبورين.

تكوينات A - GEM ١٠١.

أ)	سيكلوسبورين A	١٠٢٠ جم
ب)	بولي جليسريل – ١٠- أحادي- أوليت	٢٠٤٠ جم
ج)	بولي جليسريل- ٣- أحادي أوليت	٣٨٠ ٣ جم
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	٣٠٠٠ جم
هـ	إيثانول	٣٣٠ جم

تركيب B -GEM ٣٠٤

أ)	سيكلوسبورين A	١٠٢٠ جم
ب)	بولي جليسريل – ١٠- أحادي- أولييت	٢ ٦٣٠ جم
ج)	بولي جليسريل- ٣- أحادي أولييت	١ ٥٨٠ جم
ج)	كحول أوليل	١ ١٠٥ جم
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	٢ ٤٥٠ جم
هـ	إيثانول	١ ٣٠٠ جم

توزيعات حجم الجزئ

تقييم توزيعات حجم الجزئ لتركيبات GEM الجديدة مستخدماً Mastersizer Micro، وصف ٢,١٨ (Malvern Instruments Ltd). يبين Histograms توزيع حجم الجزئ لتركيب (GEM١ ٠١) A وتركيب (٣٠٤) B أن القطر المؤثر لتركيب A (resp. B) الناتج من histogram هو ٩٢,٠٥ ميكرومتر (٣٦,٢٣ ميكرومتر).

تصميم دراسة حيوية مكافئة

تصمم دراسة منتقلة معلنة، عشوائية ذات ٣ فترات لـ ١٢ متطوع ذكر قوقازي أصحاء، يتراوح عمرهم من ١٨- ٤٥ سنة والوزن ± ١٠% من الوزن المثالي. تستخدم الاختبارات الطبية والمرجع الطبي في تتابع عشوائي كجرعات مستخدمة مرة واحدة عن طريق الفم في حالة الصيام. تحتوي كل جرعة على ٢٠٠ مجم سيكلوسبورين (كبسولتين ١٠٠ مجم). مدة فترة الغسيل بين العلاج تكون على الأقل ٧ أيام في كل فترة دراسة، تؤخذ ١٤ عينة دم قبل التعاطي و ٢٠، ٤٠، ٦٠ دقيقة و ١,٥، ٢، ٢,٥، ٣، ٤، ٥، ٦، ٨، ١٢ و ٢٤ بعد التعاطي. يتم ملاحظة الحالات العكسية أثناء الدراسة الشاملة.

يؤخذ الدم من وريد antecubital في أنابيب EDTA بلاستيك (Sarstedt Monovettes). تثلج العينات عند (-٢٠°م).

تحدد تركيزات السيكلوسبورين بالدم كله بواسطة RIA محدد. تعرف $AUC_{(0-\infty)}$ و Cmax كتنوعات أولية لتقييم الاتاحة الحيوية. تعتبر $AUC_{(0-t)}$، tmax، t١/٢ تنوعات ثانوية.

من بيانات التركيز/ الوقت للمركب الاصلي، تعاير قياسات الحركة الدوائية لكل بيان فردي ويتم ذلك بواسطة تحليل غير مقيد مستخدماً Top Fit ٢,٠.

تؤخذ Cmax و tmax مباشرة من بيانات التركيز الملحوظ والوقت.

يحسب معدل الطرد الثابت باللوغاريتم الخطي في تحليل مربعات الارتداد على الأقل للجزء النهائي بمنحنى تركيز البلازما والزمن. تحسب المساحة تحت منحنى التركيز والوقت (AUCO-t) فوق النقطة الاخيرة المقاسة للتركيز والوقت (t) بواسطة قاعدة رباعية خطية. ينفذ إستنتاج لتعريف (AUCO-t, AUCO-∞) بتقسيم التركيز الملحوظ الاخير بواسطة معدل الطرد الثابت.

ملخص لبيانات الحركة الدوائية

مقاس	T١/٢ [h]	Tmax [h]	Cmax [ng/ml]	AUC(٠-t) [ng*h/ml]	AUC(٠-inf) [ng*h/ml]
تركيب: A					
Arit.Mean	٦,٢٤	١,٣٣	١٣٧٢,٦٩	٤٦٣١,٧٥	٤٨٦١,٨٥
S.D	١,٣	٠,٣٣	٣٥١,٢٨	١٢٠٤,٥٦	١٢٤١,٨٧
Geom. Mean	٦,١٢	١,٣	١٣٢٩,٨٤	٤٤٨٣,٣٥	٤٧١٢,٣٥
الحد الادنى	٤,٠٦	١	٩٠٨,١	٢٦٣,٣٢	٢٨٧٣,٥٧
الحد الاقصى	٨,٢٤	٢	١٩٣٠,٣	٦٤٣٢,٧٦	٦٦٨٤,٣٣
تركيب: B					
Arit.Mean	٦,٤١	١,٥	١١٩٦,٤٩	٤٤٣٠,٣٣	٤٦٩٦,٥٦
S.D	١,٣	٠,٤٨	٣٠٨,٢٦	١٠٣٢,٩١	١١٤٣,١٣
Geom. Mean	٦,٢٩	١,٤٣	١١٦١,٨٤	٤٣٢٦,١٥	٤٥٧٦,٩٤
الحد الادنى	٤,٢١	١	٨٥١,٨	٣١٣٠,٦٦	٣٢٥٤,٠٨
الحد الاقصى	٨,٩٣	٢,٥	١٧٨٥	٦٢٠٦,١٣	٦٦٤٣,١٥
تركيب C/ مرجع					
Arit.Mean	٦,٢٤	١,٣٣	١٣٥٨,٩٥	٤٦٤٧,٠١	٤٨٨٧,٥٥

S.D	١,٣٢	٠,٣٣	٣٨٠,٣٥	١٣٥٨,٤١	١٤٣٠,٥
Geom. Mean	٥,٩٩	١,٣	١٣٠,١٩	٤٤٧٢٠٨	٤٧٠٥,٥٥
الحد الادنى	٣,٩٢	١	٨٢٠,٧	٢٩٥٣,٤٧	٣٠٢٨,٥٨
الحد الاقصى	٧,٨٧	٢	١٨٠٥,٣	٧٣٣٠,٠٨	٧٦٨٦,٨٩

مثال ١٩

تصور تركيبات مختلفة

يمكن الحصول على أشكال مختلفة لجزيئات بواسطة إنتشار التركيبات المبينة في هذا الطلب.

عندما تخفف التركيبات التالية تعطى إنتشار لجزيئات جيل متعددة الأشكال تعتبر التقنية المرئية كما وصفت في المثال ٥.

يتم ملاحظة تركيبات A و B من مثال ١٨. يتسبب التناقص بين Mastersizer دقيق: مثال ١٨) المقاس وأحجام الجزئ الملحوظ باستخدام تقنيات إنتشارية مختلفة وبواسطة أخذ المتوسط للقيم المقاسة. بينما ترج العينة المقاسة بواسطة Mastersizer الدقيق باستمرار بواسطة هزاز عالي السرعة، ترج العينة الملحوظة بواسطة ميكروسكوب بصري برفق بواسطة اليد قبل وضعها تحت الميكروسكوب البصري.

تلاحظ التركيبات التالية أيضاً:

تركيب C		
أ)	سيكلوسبورين A	%٩,٥
ب)	بولي جليسريل – ١٠– أحادي– أولييت	%٤٠,٠
ج)	بولي جليسريل– ٣– أيزوإستيريت	%١٠,٠
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	%٢٨,٠
هـ	إيثانول	%١٢,٥

تركيب D		
أ)	سيكلوسبورين A	%١٠,٠
ب)	بولي جليسريل – ١٠– أحادي– لوريت	%١٠,٠
ج)	بولي جليسريل– ٣– أوليت	%٤٠,٠
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	%٢٨,٠
هـ	إيثانول	%١٢,٠

تركيب E		
أ)	سيكلوسبورين A	%١٠,٠
ب)	بولي جليسريل – ١٠– أحادي– لوريت	%٢٧,٠
ج)	بولي جليسريل– ٣– سابع أوليت	%٣١,٠
د)	ماكروجول (١٧٦٠) ريسين أوليك جليسريد مهدرج	%٢٠,٠
هـ	إيثانول	%١٢,٠

مثال ٢٠

قياس لزوجة حالات الجيل الناشئة

تعرض التركيبات المبينة في هذا التخصيص زيادة في اللزوجة بالاحتكاك مع الماء أو محلول مائي. يعتبر هذا الموضوع مهم عملياً لضمان الامكانية المتاحة الحيوية للمادة الفعالة المتداخلة مع هذا التركيب. تقييم لزوجات المركبات من الأمثلة ١٨ و ١٩ عملياً.

تدرس خواص تدفق السوائل للتركيبات المختارة في جهاز قياس اللزوجة الدائري Brookfield DV-III تحت حالات ثابتة (درجة الحرارة= ٣٠°م، عمود دوران SC ٤–٢٧، منظم حرارة فوق العادة Brookfield TC ٥٠٠، Rheocalc program، وصف ١,٣).

يستخدم تخفيف نموذجي لمقارنة القدرة على تكوين حالة الجيل. تخفف كل عينة ١: ١ (بالحجم) بالماء. تقيم لزوجة العينة المخففة مستخدماً فوق/ تحت برنامج تدفق السوائل المتماثلة. توجد العينات المخففة لتمثل سائل غير نيوتوني. تمتلك العينات الغير مخففة خواص السائل النيوتوني النموذجي. تقارن العينات عند نفس معدل عدم التوازن.

٥ تلخص الاكتشافات في الجدول الموضح بأسفل:

مقاييس تدفق السوائل عند معدل عدم توازن ثابت= ١,٧٠ ثانية-١		
تركيبات (حالات التخفيف)	الضغط الغير متوازن (N/m^2)	اللزوجة (mPa.s)
تركيب A (غير مخفف)	٠,٣٤	٢٠٠
تركيب A (مخفف)	٣,١٩	٢٣٠٠
تركيب C (مخفف)	٦,٩٧	٤١٠٠
تركيب D (مخفف)	١٧,٢	١٠١٠٠
تركيب E (مخفف)	١,٥٣	٩٠٠

ويختتم بأنه لابد من تزايد لزوجة الأجهزة الجديدة على الأقل ٥x عندما تتصل أو تحتك بالماء أو محلول مائي.

تمتلك تلك اللزوجة المتزايدة تأثير إيجابي على الحالة الخاملة للالتصاق وبالتتابع تمد بإمكانية متاحة حيوية مطورة.

عناصر الحماية

١ ١- تركيبة صيدلية للاستخدام الموضعي أو عن طريق الفم وتتضمن:

٢ أ- ٠,١ إلى ٣٠,٠% من واحد أو أكثر من المواد الفعالة الطاردة للماء،

٣ ب- ٠,١ إلى ٦٠% من واحد أو أكثر من المواد المجلية المختارة من إسترات

٤ الجليسرول العديد من أحماض دهنية ذات الصيغة (I).

٥ $CH_2OR\text{-}CHO\ R\text{-}CH_2O\text{-}[CH_2CHOR\text{-}CH_2O\text{-}]_NCH_2\text{-}CH\ OR\text{-}CH_2OR$ (1)

٦ حيث فيها n عدد صحيح من ٤ إلى ١٣ و R تمثل H أو CO.R' حيث فيه 'R تمثل الكيل

٧ $C_{8\text{-}22}$ مشبع، غير مشبع او معالج بالهيدروكسيل حيث به على الاقل مجموعة واحدة R

٨ ليست هيدروجيني، لها قيمة HLB ليست أكبر من ١٠.

٩ ج- ٠,١ إلى ٦٠% من واحد أو أكثر من المواد المكونة للجيلاتين المختارة من إستر-

١٠ ٣- جليسرول من حمض الاوليك، لها قيمة HLB ليست أكبر من ٩.

١١ د- ١,٠ إلى ٦٠,٠ من واحد أو أكثر من المواد المجلية المصاحبة المختارة من ثالث

١٢ جليسريد ماكروجول جليسرول إستر، جليسريد جزيئي أو أحماض دهنية أو إستر

١٣ ماكروجول أو لاحماض دهنية حيث فيه متوسط الكمية من أكسيد إثيلين المتفاعل في

١٤ تخليق هذه المواد في المعدل من ٥٠ إلى ١٥٠ مول وبالتوافق مع ذلك تكون النسبة بين

١٥ المكونات ب و د من ٠,١: ١ إلى ١٠: ١.

١٦ حيث فيه النسب المئوية السابقة مختارة إلى النسبة الكلية ١٠٠%.

١٧ وحيث فيه يتم تكوين المنتشر من جزيئات الجل المتعددة الأشكال والتي يكون لها أبعاد

١٨ من ٠,٢ إلى ٥٠٠ ميكرومتر بعد تخفيف التركيبة بالماء.

١ ٢- تركيبة كما في العنصر ١ تتضمن ٥%- ٣٠% واحد أو أكثر من كحولات $C_{2\text{-}4}$.

١ ٣- تركيبة كما في العنصر ٢ حيث أن الكحول هو إيثانول.

١ ٤- تركيبة صيدلية كما في العنصر ٢ أو ٣، حيث فيها نسبة أ: ج و/ أو أ: هـ في
٢ المعدل ٠,٠٠١: ١ إلى ١٠: ١.

١ ٥- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة حيث فيها R^1 تمثل الكيل C_{16-18} مشبع أو
٢ غير مشبع.

١ ٦- تركيبة كما في العنصر ٥، حيث فيها R مختارة من المجموعة المتكونة من أوليات،
٢ لينوليات، ستيارات، لينولات، ميريستات، لورات ومخاليط من ذلك.

١ ٧- تركيبة كما في العنصر ٦، حيث يختار المكون ب من: إسترات- ١٠- جليسريل
٢ عديد لأحماض دهنية.

١ ٨- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة، حيث فيها المكون د) ماكروجول جليكول
٢ زيت خروع مهدرج.

١ ٩- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة، حيث فيها المكون ب) مختار من: إستر-
٢ ١٠- جليسريل عديد لحمض الاوليك، مكون ج) مختار من إستر- ٣- جليسريل عديد
٣ لحمض الاوليك، ومكون د) ماكروجول (١٧٦٠) جليسرول زيت خروع مهدرج.

١ ١٠- تركيبة كما في أي من العناصر ٢ إلى ٩، حيث فيها المكون أ) مختار من
٢ سيكلوسبورين خصوصاً سيكلوسبورين A، سيكلوسبورين D أو سيكلوسبورين G، حيث
٣ فيه النسبة بين المكونات أ: ج+ هـ تكون ١,٠٠١: ١ إلى ١,٥: ١.

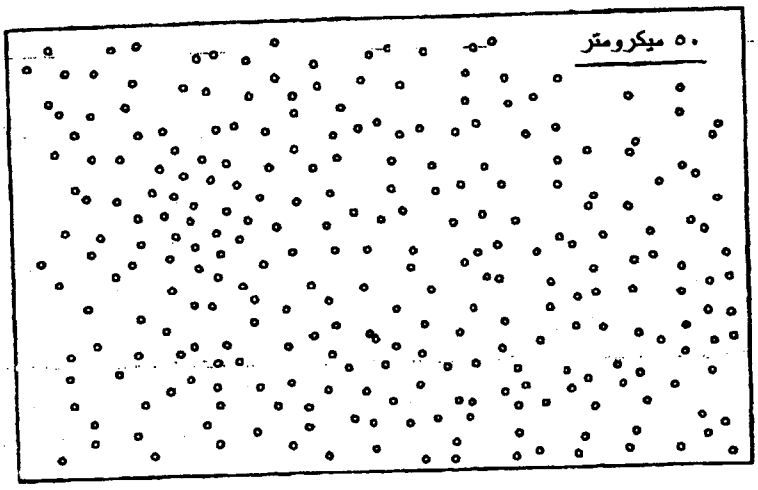
١ ١١- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة، حيث فيها المكون أ) مختار من تاكسان،
٢ خصوصاً دوكاتاكسيل أو باكليتاكسيل، حيث فيه النسبة بين المكون أ: ج+ هـ تكون

٣ ٠,٠٠١ : ١ إلى ١,٥ : ١.

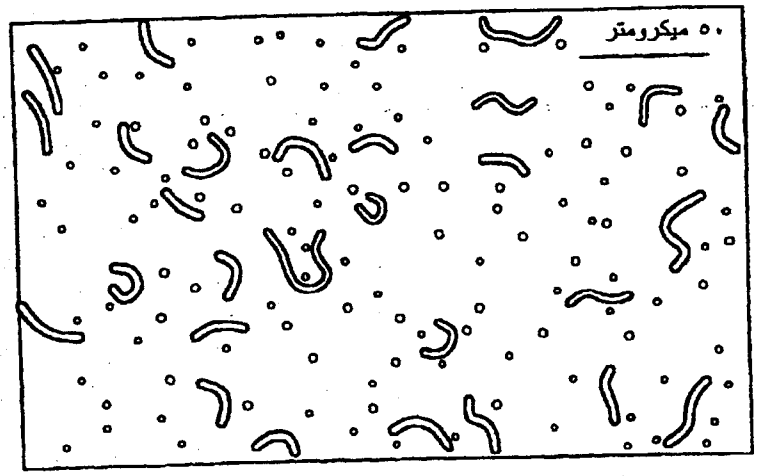
١ ١٢- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة، حيث فيها المكون أ) يتضمن على الأقل
٢ مادة واحدة مختارة من المجموعة التي تحتوي على سيكلوسبورين وعلى الأقل مادة واحدة
٣ تختار من المجموعة التي تحتوي على تاكسان.

١ ١٣- تركيبة كما في أي من العناصر السابقة، أيضاً تتضمن سواغات لكي تطور
٢ الاستقرار الميكروبي، الكيميائي الفيزيائي، الخواص الفيزيائية أو الخفيفة عضوياً
٣ للتركيبة.

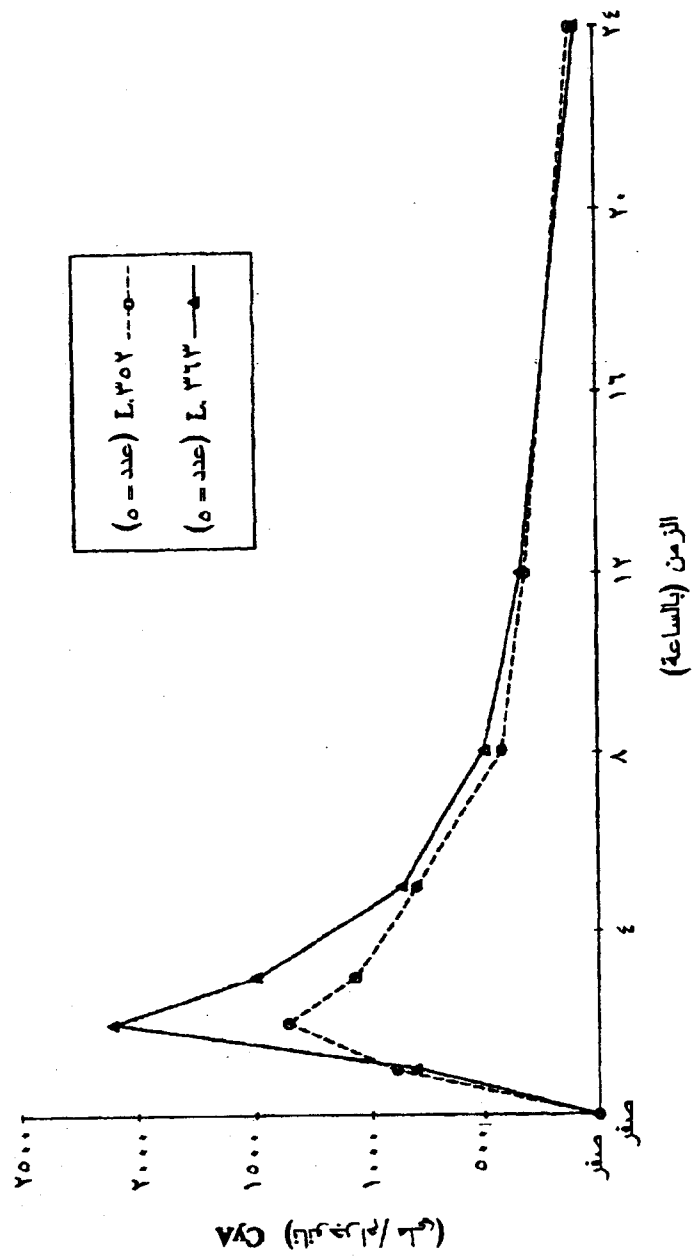
١ ١٤- شكل جرعة صيدلية يتضمن كبسولات جيلاتينية تحتوي على تركيبة كما في أي من
٢ العناصر السابقة.



شكل ١

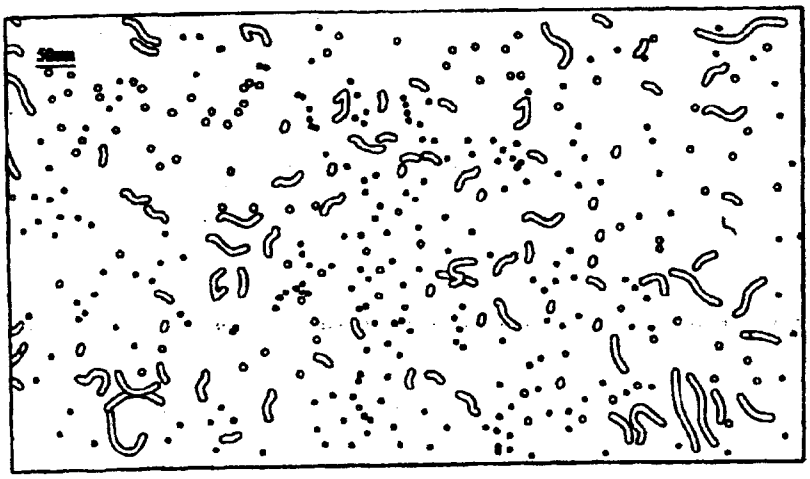


شكل ٢


٢٥٠٠
٢٠٠٠
١٥٠٠
١٠٠٠
٥٠٠
صفر
٤
٨
١٢
١٦
٢٠
٢٤
الزمن (بالساعة)
(ملجم/م٣ ساعة) CVA
E. ٣٥٢ (عدد = ٥)
E. ٣٦٣ (عدد = ٥)

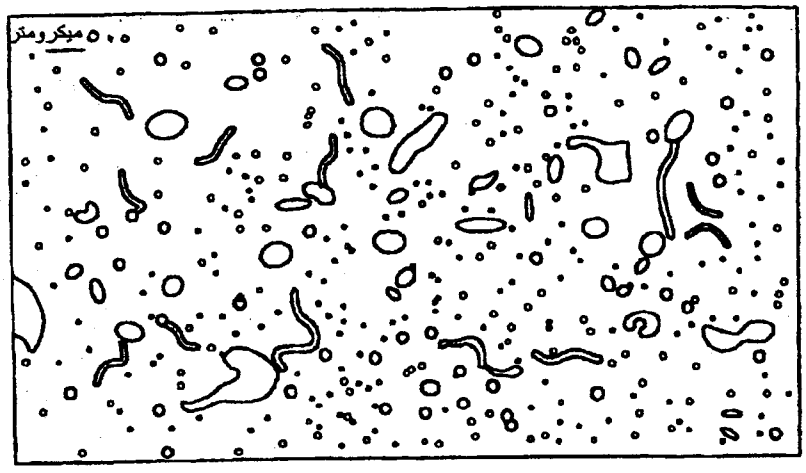
شكل ٣

تشكيل أ



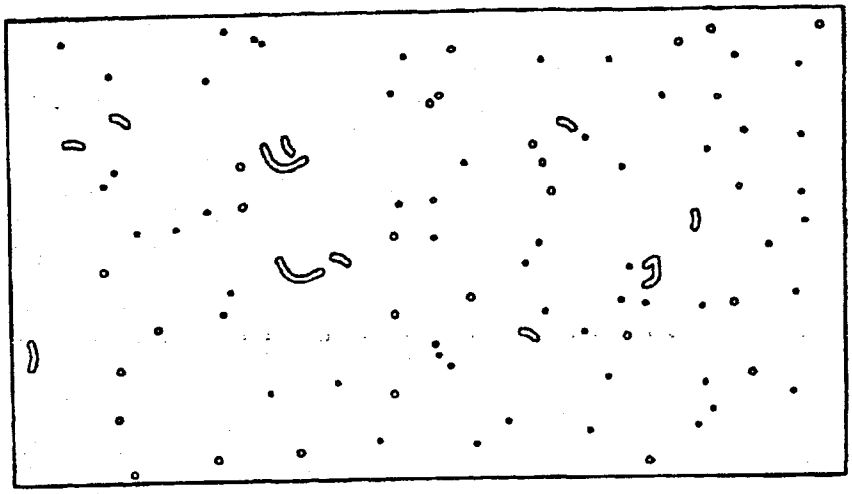
شكل ٤

تشكيل ب



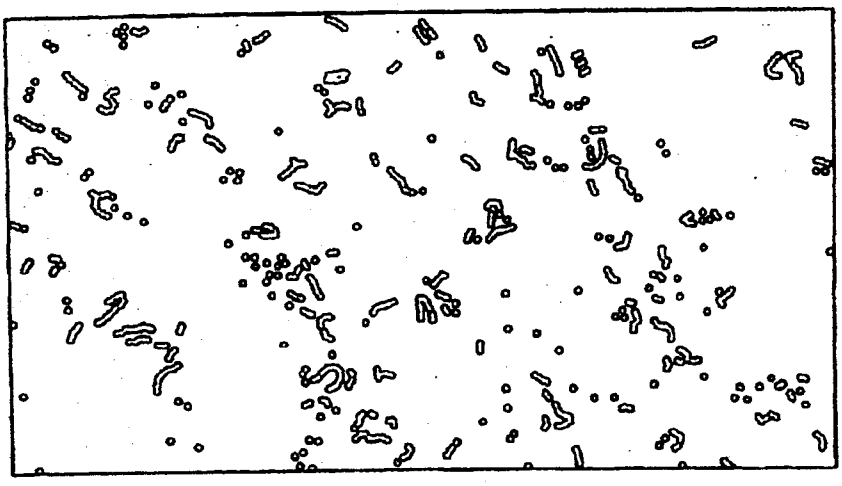
شكل ٥

تشکیل ج



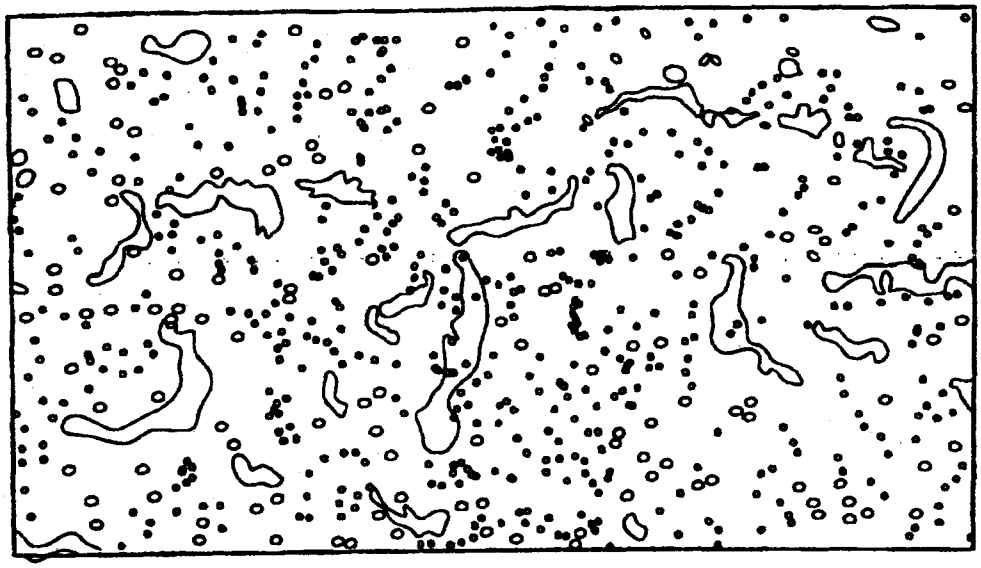
شکل ٦

تشکیل د



شکل ٧

تشکیل هـ



شکل ۸