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

[11] رقم البراءة: ٥٩
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٣/٠٨/٢٠هـ
الموافق: ٢٠٠٢/١٠/٢٦م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: ديريك انتوني هيل، جيوفيري لويد تيورنير
[73] مالك البراءة: ذى ويلكم فاونديشن ليمتد
عنوانه: ١٦٠ يوستون رود، لندن، ان دبليو ٢١ب بي انجلترا
[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٩١١٢٠٠٧٣
[22] تاريخ الإيداع: ١٤١٢/٠٢/٠٨ هـ.
الموافق: ١٩٩١/٠٨/١٨ م.

[24] بداية سريان حقوق الملكية الفكرية:
١٤٢٣/٠٨/٢٠ هـ الموافق: ٢٠٠٢/١٠/٢٦ م
[30] بيانات الأسبقية:
١٩٩٠/٠٧/١٣ م بريطانيا [GB] ٩٠١٥٤٧٣
[51] التصنيف الدولي[7] :
Int. Cl.[7]: A61K 31/47, C07D 217/24
[56] المراجع:

براءة أمريكية	٤١٧٩٥٠٧	١٩٧٩/١٢/١٨ م
براءة أمريكية	٤١٩٢٨٧٧	١٩٨٠/٠٣/١١ م
براءة أمريكية	٤٥٧٨٤٦٧	١٩٨٦/٠٣/٢٥ م
براءة أمريكية	٤٧٦١٤١٨	١٩٨٨/٠٨/٠٢ م

[54] اسم الاختراع: أدوية مرخية للعضلات.

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بملح متماكب isomer سيس – 1R ، سيس – 1'R من ٢' ، ٢' (٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ،١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل أيزوكينولينوم) 1R – cis, 1'R – cis 2', 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecylene)- bis- (1, 2, 3, 4- tetrahydro-6, 7- dimethoxy - 2- methyl –1- veratryl isoquinolinium) خالٍ في الواقع من المتماكبات (المتشابهات) الهندسية والبصرية الأخرى . وقد وجد ان المتماكب سيس – 1R ، سيس – 1'R تصحبه خصائص دوائية مفيدة وخاصة فاعلية أقوى في إرتخاء العضلات (غلق الإتصال العصبي العضلي) neuromuscular blocking ، وفاعلية أضعف في إطلاق الهستامين histamine-releasing ، وعند مستويات مكافئة من الإرتخاء العضلي تكون له آثار جانبية ملموسة أقل على الجهاز العصبي اللاإرادي autonomic nervous system (غلق الأعصاب الودية "السمبثاوية " sympathetic والجارودية "الجار سمبثاوية" parasympathetic) ، بالمقارنة مع المخلوط المعروف من المتماكبات (المتشابهات) الهندسية geometrical والبصرية optical .

١١ عنصر حماية

٢

أدويـــة مرخيـــة للعضلات

الوصف الكامل

خلفيـــة الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بمركب أيزوكينولين isoquinoline يفيد كعامل مرخى للعضلات أو مغلق للإتصال العصبي العضلي neuromuscular blocking .

تستخدم الأدوية المرخية للعضلات بكثرة في التـــخدير الجراحي surgical anaesthesia لإرخاء العضلات المتعلقة بالهيكل العظمي skeletal muscles لمساعدة الجراح على أداء مهمته. وتلك الأدوية تستخدم بكثرة أيضا في وحدات الرعاية المركـــزة (Intensive Care Units ICU) بالمستشفيات لإحداث إرتخاء طويل الأمد في عضلات المرضى الذيـــن يـــزودون بأنـــابيب لإعطائهم تهوية محكمة .

ودواء أتراكيوريوم بيسيلات atracurium besylate (وهـــو ٢ ، ٢' – (٣ ، ١١– ثنائي أكسو –٤، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكلين) -bis- (١،٢،٣،٤)– رباعي هيدرو – ٦،٧– ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل أيزوكينولينوم ثنائي بيسيلات)

2, 2' – (3,11- dioxo-4, 10- dioxatridecylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro-6, 7- dimethoxy-2-methyl –1- veratrylisoquinolinium dibesylate)

هو دواء مرخي للعضلات من النوع الغير مزيل للاستقطاب non-depolarizing ، وقد أصبح متوافر للاستخدام الجراحي البشري في المملكة المتحـــدة في ديســـمبر عـــام ١٩٨٢م وفي الولايات المتحدة بعد ذلك بعام واحد . والمركب موصوف في مواصفة البراءة البريطانية رقم ١٥٧٩٨٢٢ ومواصفة البراءة الامريكية رقم ٤١٧٩٥٠٧ . وهذا الدواء يستخدم حاليـــا بكثرة في الجراحة وفي علاجات الرعاية المركزة . وقد تم تصميم ذلك الدواء خصيصاً لكـــي يتفكك فورياً عن طريـــق إنـــتزاع " هوفمـــان Hofmann " عنـــد الأس الهيدروجيـــني physiological pH وعند حرارة فسيولوجية أيضاً ، بالاضافـــة الى التحـــلل المائي للإســـتر ester hydrolysis الذي يجرى مستقلاً عن الوظـــائف الكبديـــة والكلويـــة . ويســـتخدم

الأتراكيوريوم بيسيلات ، في الجراحة البشرية ، على هيئة مخلوط من عشرة متماكبات isomer هندسية geometrical وبصرية optical . ويشير عدد المجلة الأوروبية للكيمياء الطبية – العلاجات الكيميائية رقم ٥ ص ٤٤١- ٤٥٠ عام ١٩٨٤م - ١٩ ، الى متماكبات هندسية وبصرية من أتراكيوريوم بيسيلات .

تعمل مرخيات العضلات مثل أتراكيوريوم بيسيلات بواسطة غلق المستقبلات receptor الخاصة بالأسيتيل كولين acetylcholine عند موضع إتصال العصب بالعضلة . ومع ذلك فهي قد تغلق أيضاً التوصيل في نهاية الألياف العصبية في الجهاز العصبي اللاإرادي autonomic nervous system مما يتسبب في حدوث آثار جانبية على الجهاز الدوري cardiovascular system غير مرغوبة . فعلى سبيل المثال ، ينجم عن إغلاق الاعصاب الجارودية parasympathetic سرعة في دقات القلب tachycardia وارتفاع في ضغط الدم hypertension بينما يؤدي غلق الأعصاب الودية sympathetic في العُقد الى بطء دقات القلب bradycardia وهبوط ضغط الدم hypotension . كما تتميز مغلقات الإتصالات العصبية العضلية بإطلاقها للهستامين histamine الذي قد يهدد الحياة بسبب التفاعلات المسببة للصدمة وزيادة الحساسية anaphylactoid في بعض المرضى . والمجموعة المولدة للأجسام المضادة antigenic في الأدوية المرخية للعضلات هي بنية الامنيوم ammonium الرباعية او الثلاثية التي تضفي على تلك الأدوية خاصيتها المغلقة للإتصال العصبي العضلي . وفي هذا الصدد يعتبر الاتراكيوريوم بمثابة عامل ضعيف في تحرر الهستامين ، وكما هو الحال مع الأدوية المغلقة للإتصال العصبي العضلي الاخرى ، فقد ذكرت بعض التقارير حدوث بعض تفاعلات الحساسية الشديدة أو التفاعلات المسببة للصدمة في بعض المرضى نتيجة لهذا الدواء.

وصف عام للاختراع

لقد أكتشفنا حالياً أن أملاح الاتراكيوريوم التي يكون لجزئية moiety الاتراكيوريوم فيها هيئة تماكبية (تماثلية) isomeric هندسية وبصرية محددة ، تتميز بصفات دوائية مصاحبة ومفيدة خاصة ، مما يجعل تلك الأملاح ذات فوائد غير عادية كمرخيات للعضلات .

إن الهيئة المتماكبة الهندسية والبصرية الخاصة بجزئية للأتراكيوريوم المشار اليها سابقاً هي سيس – 1R ، سيس – 1'R (1R – cis , 1'R - cis) . ويمكن تسمية أملاح الأتراكيوريوم التي لها تلك الهيئة بأنها أملاح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢' ، ٢' – (٣ ، ١١ – ثنائي اكسو –٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكلين) -bis- (١،٢،٣،٤ – ربـاعي هيدرو – ٦،٧ – ثنائي ميثوكسي –٢ – ميثيل –١ – فيراتريل أيزوكينولينوم)

1R – cis , 1'R – cis- 2,2' – (3,11- dioxo-4, 10- dioxatridecylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro-6,7- dimethoxy-2- methyl –1- veratrylisoquinolinium).

وتلك الاملاح سيشار اليها فيما بعد على انها املاح الأتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R .

ووفقاً لجانب واحد من هذا الاختراع ، نوفر ملح أتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، خالياً من متماكباتة الأخرى الهندسية والبصرية .

إن أملاح الأتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، وفقاً لهذا الاختراع تكون خالية بالفعل من المتماكبات الهندسية والبصرية لدرجة أنها بشكل عام تكون بنسبة أقل من ٥ ٪ وزن / وزن ، ويفضل أن تقل عن ٢ ٪ وزن / وزن ، في مخلوط الأملاح ، بالنسبة للمتماكبات الأخرى مقدرة على الوزن الإجمالي للمخلوط الذي يحتويها . ومن المفضل أن تحتوي الاملاح سيس – 1R وسيس – 1'R السابقة ، وفقاً لهذا الاختراع ، على (أ) أقل من ١ ٪ وزن / وزن من المتماكبات سيس وترانس التابعة و/أو أقل من ٠,٥ ٪ وزن / وزن من المتماكبات سيس وترانس التابعة و/أو (ب) أقل عن ٥ ٪ وزن / وزن ، ويفضل أقل من ٢ ٪ وزن / وزن من المتماكبات – S ، بصفة عامة .

وللتناول البشري ، كالإستعمال الجراحي أو العلاج الطبي في حالات التخدير مثلاً ، تشمل أملاح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، وفقا لهذا الاختراع أيونا سالبا anion مقبول فسيولوجيا ، والايونات السالبة المفضلة تشمل الهاليد halide مثل الكلوريد Chloride أو البروميد bromide أو اليوديد iodide ، والسلفات sulphate والفوسفات phosphate وفوسفات الهيدروجين hydrogen phosphate والخلات acetate والبروبيونات

propionate والسكسينات succinate والماليات maleate والسلفونات العضوية organosulphonate مثل الميثان سلفونات methanesulphonate (الميسيلات mesylate) وسلفونات البنزين benzenesulphonate (البيسيلات besylate) وسلفونات -p- تولوين p-toluenesulphonate (التوسيلات tosylate) وأيونات سلفونات النفثالين naphthalenesulphonate السالبة ، والميسيلات والبيسيلات السالبة هي المفضلة . والاملاح المحتوية على الايون السالب المقبول فسيولوجيا ، سيشار اليها فيما بعد على أنها أملاح الأتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R المقبولة فسيولوجيا .

ويمكن إستخدام أملاح الاتراكيوريوم التي تشمل أيونا سالبا غير مقبول فسيولوجيا في تشييد الملح المقبول فسيولوجيا .

وفيما يتعلق بالتزامل المفيد الخاص للخصائص الدوائية المشار اليها سلفا ، فقد توصلنا من تجاربنا على الحيوانات إلى أن أملاح الأتراكيوريوم سيس – 1R و سيس – 1'R لها قوة مرخية للعضلات أعظم من بيسيلات الاتراكيوريوم بدرجة جوهرية ، وهي على هيئة مخلوط من المتماكبات الهندسية والبصرية بينما كان أمد الفاعلية متساويا في الدوائين .

الوصف التفصيلي

تحدث أملاح الأتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R آثارا جانبية أقل مستوى على الجهاز العصبي اللاإرادي متضمنة غلق الجهاز العصبي الودي والجارودي ، كما أن هناك احتمالا ضئيلا في حدوث أثار قلبية وعائية مشابهة لآثار الهستامين ، إذا استعملت بالجرعات العلاجية ، مما يكسبها معيارا عظيما فيما يتعلق بسلامة صحة المريض ، وبالمقارنة مع بيسيلات الاتراكيوريوم ، وهي على هيئة مخلوط من المتماكبات الهندسية والبصرية .

وهناك ميزة تالية لاملاح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، وفقا لهذا الاختراع ، تتمثل في أنها توفر غلقا عصبيا عضليا أكثر كفاءة مع تكوين مستويات أقل من نواتج التفكك، مقارنة بمخلوط متماكب ميسيلات الأتراكيوريوم المذكور سابقا . وتلك

الميزة مرغوبة خصوصاً في العمليات الجراحية الطويلة وللإستخدام في وحدات العناية المركزة التي تتضمن جرعات عالية و/أو فترات علاجية طويلة .

ويوفر هذا الاختراع أيضاً ما يلي :

أ) املاح أتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R مقبول فسيولوجياً وفقاً لهذا الاختراع ، للاستعمال في الجراحة أو في العلاج الطبي ، كالتخدير وخاصة لإحداث إرتخاء في العضلات في كائن حي ثديي كالإنسان مثلاً .

ب) إستخدام أملاح أتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، مقبولة فسيولوجياً وفقاً لهذا الاختراع في تصنيع صياغة صيدلية لإرخاء العضلات أو لغلق الاتصال العضلي العصبي .

ج) طريقة لإحداث إرتخاء في العضلات وذلك في كائن حي ثديي كالإنسان ، وتتضمن مناولة الكائن الحي الثديي المذكور دواءاً مرخياً للعضلات بكمية كافية وفعالة من ملح أتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، وفقاً لهذا الاختراع .

تستخدم أملاح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R ، المقبولة فسيولوجياً وفقاً لهذا الاختراع ، بشكل عام في الجراحة أو في العلاج الطبي مثل التخدير anaesthesia ، وذلك بمناولة الأملاح الى المريض المقصود كالإنسان على سبيل المثال ، عن طريق ملائم للتناول وبجرعة ملائمة للحصول على المستوى المرغوب من الاغلاق العصبي العضلي . والاملاح يتم تناولها عموماً عن طريق الحقن الوريدي intravenous أو العضلي intramuscular أو ، إذا كان لازما ، بواسطة التنقيط الوريدي المستمر . وتختلف الجرعة الدقيقة التي يلزم تناولها من الاملاح تبعاً لدرجة الإنغلاق العصبي العضلي المطلوبة وعمر وحالة المريض . ومع ذلك فإن تلك الاملاح تعطي بجرعات تتراوح بين ٠,١ و ٠,٦ مجم / كجم ، ويفضل ٠,٢ – ٠,٤ مجم / كجم بالحقن الوريدي . وفي حالة التناول بالتنقيط الوريدي تعطي جرعة من الاملاح قدرها ٠,١ – ٠,٦ مجم / كجم / ساعة ، ويفضل ٠,٢ – ٠,٤ مجم / كجم / ساعة .

وعموماً فإن أملاح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R وفقاً لهذا الاختراع ، تستخدم في الجراحة أو في العلاج الطبي ، على هيئة صياغة صيدلية تتضمن ذلك الملح مع حامل مقبول صيدلياً . وتلك الصياغات يفضل أن تتعدل لتلائم التناول عن طريق الحقن injection أو التنقيط الوريدي infusion وعلى سبيل المثال ، كأن تكون على هيئة محلول solution أو معلق suspension أو مستحلب emulsion من الملح في سائل مائي aqueous أو غير مائي non-aqueous مقبول صيدلياً ، كالماء المعقم sterile water مثلاً ، الذي قد يحتوي على سواغ excipients أو أكثر حسبما يرغب في ذلك ، مثل المواد المضادة للبكتيريا bacteriostatic agents والمضادة للأكسدة antioxidants والمنظمات buffers والمغلظات thickening agents والمعلقات suspending agents .

وعموماً فإن تلك الصياغات السائلة تحتوي على الملح بكمية تقدر بـ ٥ – ١٥ ، ويفضل ٥ – ١٠ مجم / مل . وبدلاً من ذلك ، يمكن تقديم الاملاح على هيئة مساحيق مجففة بالتجميد lyophilised solids لكي يعاد حلها بالماء المعد للحقن أو بمحاليل الدكستروز dextrose أو بمحاليل مالحة . وعموماً فإن الصياغات الموافقة لهذا الاختراع تجهز في هيئة وحدات جرعة unit dosage كالإمبولات ampoules أو أدوات الحقن المستعملة لمرة واحدة أو على هيئة وحدات جرعة متعددة multidose كالزجاجات التي تسحب منها الجرعات المطلوبة ، وكافة تلك الصياغات يجب أن تكون معقمة . وعموماً فإن تلك الأشكال من وحدات الجرعة تحتوي على ١٠ – ٢٥٠ مجم ، ويفضل ٢٥ – ٥٠ مجم من الملح وفقاً لهذا الاختراع إما في محلول أو على هيئة مسحوق مجفف بالتجميد .

إن بالإمكان تجهيز أملاح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R وفقاً لهذا الاختراع بتعريض ملح الاتراكيوريوم التابع 1R ، 1'R إلى ظروف أو كواشف تقوم بعزل المتماكب سيس – 1R ، سيس – 1'R عن المتماكب الهندسية التابعة المتواجدة مع ملح الاتراكيوريوم 1R، 1'R ، المذكور .

يتم فصل ملح الاتراكيوريوم سيس – 1R ، سيس – 1'R المرغوب ، وفقاً لهذا الاختراع أفضلياً ، بالفصل الكروماتوغرافي chromatography وخاصة بالفصل

الكروماتوغرافي السائل عالي الأداء (hplc) بالرغم أن الفصل الكروماتوغرافي السائل معكوس التيار أو العمودي أو المتبادل الأيونات ، ممكن الاستخدام . وقد تم التوصل الى فصل كفء للملح المرغوب بالفصل الكروماتوغرافي السائل عالي الاداء باستخدام عمود مشحون بالسيليكا silica أو الالومينا alumina وطبقة سائلة mobile phase تتضمن خليطاً ملائما من المذيبات مثل خليط الهيدروكربونات المكلورة chlorinated hydrocarbon مثل كلوريد الميثيلين methylene chloride ، أو الاسيتو نيتريل acetonitrile وكحول alcohol مثل الكحولات الاليفاتية aliphatic alcohol قصيرة السلسلة كالكحول الميثيلي methanol أو الإيثيلي ethanol أو البروبيلي propanol ، وحمض قوي كحمض البترين سلفونيك benzenesulphonic acid أو حمض الميثان سلفونيك methanesulphonic acid أو بار تولوين حمض السلفونيك p- toluenesulphonic acid او حمض الفسفوريك phosphoric acid . وقد وجد أن مزيج كلوريد الميثيلين : الكحول الميثيلي : حمض ميثان سلفونيك ، ويفضل بنسبة ٨٠ : ٢٠ : ٠,٥ مفيد بشكل خاص في إستخلاص ملح سلفونات الميثان (الميسيلات) من العمود بالتمرير elution . وبالمثل ، ولكي يتم استخلاص ملح سلفونات البترين (البسيلات) بالتمرير ، يفضل مزيج مكون من المذيبات التالية :

كلوريد الميثيلين : كحول ميثيلي : حمض بترين سلفونيك (٤٠٠٠ : ٥٠٠ : ٠,٢٥) ويمكن غسل محلول الملح المستخلص بالتمرير لإنتزاع المذيبات كالكحول الميثيلي وأية كمية زائدة من الحمض ، ثم فصلها بتبخير الهيدروكربون المكلور . ويمكن الحصول على الملح المرغوب على هيئة مسحوق بالتجفيف بالتجمد lyophilisation من محلول مائي من الملح أو بالاذابة dissolution في مذيب كالإيثر ether ثم الترسيب precipitation بإضافة مذيب غير مستقطب non – polar solvent مثل إيثر نفطي petroleum ether أو الهكسان الحلقي cyclohexane .

ويمكن تحضير ملح الاتراكيوريوم 1R، 1'R ، المستخدم كمادة بدء في العملية السابق ذكرها، من (R) -١،٢،٣،٤- رباعي هيدروبابافارين (R)-1,2,3,4- tetrahydropapaverine بطريقة تقليدية ، أي بالطريقة الموصوفة في المجلة الأوروبية للكيمياء الطبية العلاجية ١٩٨٤ – ١٩ رقم ٥ ص ٤٤١ – ٤٥٠ .

وتوضح الأمثلة التالية هذا الاختراع .

المثال ١:

أ) ١،٥- خماسي ميثيلين ثنائي اكريلات 1,5- Pentamethylene diacrylate

تم تسخين ١ ، ٥ - بنتان ديول 1,5- pentanediol (١٥,٦ جم) في تولويـــن toluene (٥٠٠ مل) تحت التكثيف مع حمض ٣- برومـــــو بروبيونيـــك 3-bromopropionic acid (٥٠,٥ جم) ونذر قليل من بارا - تولوين حمض السلفونيك p-toluenesulphonic acid لمدة ٤ ساعات . وبعدئذ غسل محلول التولوين المبرد بمحلول مائي مـــــن خـــلات الصوديـــوم aqueous sodium acetate ثم عولج بثلاثي ايثيل امين triethylamine (٥٠ مل) عند الغليـلان . غسل مخلوط التفاعل المبرد بالماء جيدا لإنتزاع ثلاثي ايثيل امين triethylamine وهيدروبروميد ثلاثي ايثيل امين triethylamine hydrobromide ثم انتزاع التولوين تحت ضغط منخفـــــض . وقد حصل على الناتج ، وهو ١،٥- خماسي ميثيلين ثنائي اكريلات (٢٤,٠ جم ، عـــائد ٧٥ ٪) على هيئة سائل باهت بالتقطير بالتفريغ العالي (درجة الغليان b.p ٩٠° - ٩٥° م ، ١ مم زئبق).

ب) (R) - رباعي هيدروبابافارين (R) – Tetrahydropapaverine

أذيب (±) - هيدروكلوريد رباعي هيدروبابافارين (±) – Tetrahydropapaverine hydrochloride (١٠٥ جم) في الماء ثم جعل قلوياً بالأمونيا المائية المخففـة dilute aqueous ammonia. اذيبت القاعدة (±) - رباعي هيدروبابافارين المترسبة في التولوين ثم بخر المذيب المفصول فحصل على زيت اصفر باهت . اذيب الزيت في الكحول الميثيل (١٥٧٥ مل) ثم عولج بـــ N- أسيتيل -L- ليوسين N-acetyl-L-leucine (٤٧,٥ جم) . عولج المحلول بثنـــائي إيثيل إيثر diethyl ether (٢٧٤ مل) فتبلور (S) - رباعي هيدروبابافرين N- أســـيتيل -L- ليوسينات N-acetyl-L- leucinate (٣٥,٥ جم) بالتدريج . وبعد ترشيح البلـــورات بخـــر السائل الأم الى حجم صغير فحصل على مسحوق (١٠٠ جم) ، أعيد التبلور من الأسيتون acetone المغلي (٥٠ حجم) . وبعد التبريد ، ظهرت بلورات (٧٤ جم ، ٨٣ ٪ (R) - ثنائـــي متمـــاكب فراغي diastereo isomer - (R) ، ١٧ ٪ (S) - ثنـــائي متمـــاكب

فراغي diastereo isomer – (S) فرشحت . أعيد تبلور المادة الصلبة مرة أخرى من الاسيتون المغلي (٥٠ حجم) فحصل على ٥٨,٧ جم من (R) – رباعي هيدروبابافارين N– اسيتيل -L– ليوسينات (٩٧ ٪ من المتماكب (R) و ٣ ٪ من المتماكب (S)

ج) (1R , 1'R) – ٢ ، ٢' –(٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكل ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –١– فيراتريل أيزوكينولين) – ثنائي أوكسالات

(1R , 1'R) – 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro-6,7- dimethoxy-1- veratrylisoquinoline) - dioxalate

أذيب (R) – ١،٢،٣،٤– رباعي هيدروبابافارين N– أسيتيل ليوسينات N-acetyl leucinate (٥٨,٧ جم) في الماء ثم عولج بمحلول الأمونيا المائي . إستخلصت القاعدة المترسبة بالتولوين (٦٠٠ مل) ثم بعد تبخير المذيب حصل على زيت (٣٩,٠ جم). سخنت القاعدة (R) – ١،٢،٣،٤– رباعي هيدروبابافارين مع ١ ، ٥– خماسي ميثيلين ثنائي اكريلات (١٠,٧ جم) وحمض الخل الثلجي glacial acetic acid (٣,٠ مل) عند ٧٠ م لمدة ٤ ساعات . أذيب مخلوط التفاعل في التولوين (٤٠٠ مل) ثم قلب مع هلام السيليكا ٦٠ (ميرك (Merck) ، نوعية فصل كروماتوغرافي عمودي ، ٧٠ – ٢٣٠ فتحة)، ثم رشح وبخر فحصل على زيت أصفر . أذيب الناتج في الاسيتون (٦٠٠ مل) ثم عولج بحمض الأكساليك oxalic acid (٩,٣ جم) فترسب ملح الأكسالات لـ (1R , 1'R) – ٢ ، ٢' –(٣، ١١– ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكل ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –١– فيراتريل أيزوكينولين)

(1R , 1'R) – 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro-6,7- dimethoxy-1- veratryl isoquinoline)

على هيئة مادة صلبة بيضاء (٥٤,٢ جم ، عائد ٩٩ ٪) ، درجة الانصهار m.p. ١٢٥ م وبالفصل الكروماتوغرافي السائل عالي الاداء h.p.l.c. – ٩٧,٨ ٪ .

(د) (1R , 1'R) – ٢ ، ٢' – (٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكا ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميـــثوكسي –٢– ميثيل –١– فيـــراتريل أيزوكينولينيوم) سلفونات البترين

((1R ، 1'R) اتراكيوريوم بيسيلات)

(1R , 1'R) – 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro- 6,7- dimethoxy –2- methyl -1- veratryl isoquinolinium) benzenesu lphonate

((1R , 1'R) Atracurium besylate)

أذيب (1R , 1'R) – ٢ ، ٢' – (٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكا ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – ربـــاعي هيـــدرو – ٦ ، ٧ – ثنـــائي ميـــثوكسي –١– فيـــراتريل أيزوكينولين) – ثنائي أكسالات

(1R , 1'R) – 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro- 6,7- dimethoxy-1- veratrylisoquinoline) - dioxalate

(٥٤,٠ جم) في الماء (١,٦ لتر) ثم عولج بكربونات الصوديوم sodium carbonate لكـــي يصـــل المحلول إلى أس هيدروجيني (pH) ٧,٠ . إستخلصت القاعدة المترسبة في التولويـــن (٦٠٠ مل) ثم بخر المذيب فحصل على زيت أصفر شديد اللزوجة (٤٢,٧ جم) . عـــولج الزيت بميثيل بترين سلفونات methylbenzenesulphonate (٧٥ مل) عند درجـــة حـــرارة الغرفة طوال الليل . فصل الناتج وهو (1R , 1'R) – ٢، ٢' – (٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميـــثوكسي –٢– ميثيل –١– فيـــراتريل أيزوكينولينيوم) سلفونات البترين

(1R , 1'R) – 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro- 6,7- dimethoxy –2- methyl –1- veratryl isoquinolinium) benzenesulphonate

بالتجزيء بين الماء والتولوين. غسلت الطبقة المائية بكميات مـــن التولويـــن ثم عرضـــت للتجفيف بالتجمـــيد . وقد حـــصل عـــلى الناتج على هيئة زيت أصفـــر بـــاهت (٤٩,٧ جم، عائد ٨٠ ٪) .

والناتج هو مخلوط من متماكب (1R , 1'R) اتراكيوريوم بيسيلات وهي سيس – 1R ، سيس – 1'R ، سيس – 1R ، ترانس – 1'R ، ترانس – 1R ، ترانس – 1'R بنسبة ٥٨ : ٣٤ : ٦ على التوالي .

(هـ) سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢ ، ٢' – (٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكا ميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل أيزوكينولينوم) سلفونات الميثان

((سيس – 1R ، سيس – 1'R– اتراكيوريوم ميسيلات)

1R – cis , 1'R – cis- 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecamethylene)-bis- (1,2,3,4-tetrahydro-6,7- dimethoxy –2- methyl –1- veratryl isoquinolinium) methanesulphonate

((1R-csi, 1'R-cis- Atracurium mesylate)

أذيب مخلوط متماكب (1R , 1'R) – أتراكيوريوم بيسلات (١٠ جم) الذي حصل عليه في المرحلة (د) ، في ثنائي كلورو ميثان dichloromethane (٥٠ مل) ثم ضخ فوق عمود فصل كروماتوغرافي منضغط محورياً ٥٠٠ مم × ٥٠ مم ومعبأ بـ ٥٢٠ جم من السيليكا غير المتناسقة (حجم جزيئاتها ٢٠ – ٤٥ ميكرون) ثم إستخلص العمود بتمرير مزيج من ثنائي كلورو ميثان وكحول ايثيلي وحمض ميثان سلفونيك methanesulphonic acid (٨٠ : ٢٠٠ : ٠,٥) . وجمعت الأقسام المارة من العمود ثم مزجت الأقسام المحتوية على المتماكب سيس – 1R ، سيس – 1'R المرغوب ثم غسلت بمحلول الملح ١٠ ٪ . بخر محلول ثنائي كلورو ميثان الى الجفاف ثم أذيب الزيت المتبقي وهو عديم اللون في الماء ثم ضبط تركيز ايون الهيدروجين في المحلول الى ٤,٠ بحمض الميثلن سلفونيك . جفف المحلول المائي بالتجميد فحصل على مركب العنوان (٥ جم) على هيئة مادة صلبة بيضاء ثبت أنه كان خالياً في الواقع من المتماكبات الهندسية والبصرية الاخرى من المركب ، حيث كان عبارة عن مزيج من تلك المتماكبات بنسبة أقل من ٥ ٪ ، وخاصة أقل من ٣ ٪ بالنسبة للمتماكب المقابل سيس – 1R ، ترانس– 1'S – ، وأقل عن ٠,٣ ٪ وزن / وزن من المتماكب التابع سيس – 1R ، ترانس– 1'R .

المثال ٢ :

سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢ ، ٢' –(٣، ١١ – ثنائي أكسو – ٤ ، ١٠ – ثنائي أوكسا ثلاثي ديكلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ – رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي – ٢– ميثيل – فيراتريل أيزوكينولينوم) سلفونات البترين

((سيس – 1R ، سيس – 1'R– اتراكيوريوم بسيلات)

1R – cis , 1'R – cis- 2,2' – (3,11- dioxo-4,10- dioxatridecylene)-bis- (1,2,3,4- tetrahydro-6,7- dimethoxy –2- methyl – veratryl isoquinolinium) benezenesulphonate

((1R-cis, 1'R -cis- Atracurium besylate)

كررت المراحل (أ) و (ب) و (ج) و (د) من المثال ١ . وقد فصل الناتج الذي حصل عليه في المرحلة (د) كما وصف ، أو فصل كورماتوغرافياً كما سيلي وصفه .

أذيب مخلوط من متماكب (1R , 1'R) – أتراكيوريوم بيسلات (١,٥ جم من المتماكبات المفصولة في المرحلة (د) أو ٣,٥ جم من مخلوط التفاعل من المرحلة (د) في ثنائي كلورو ميثان (١٠ مل) ثم ضخ فوق عمود منضغط محورياً للفصل الكروماتوغرافي ٣٠٠ × ٢٥ مم معبأ بالسيليكا الكروية الحبيبات ١٠ ميكرون (٨٠ جم) ، ثم استخلص العمود بتمرير مزيج من ثنائي كلورو ميثان وكحول ميثيلي وحمض بترين سلفونيك ٤٠٠٠ : ٥٠٠ : ٢٥ر٠ جمعت أقسام من المذيب المار من العمود ثم مزجت تلك التي تحتوي على المتماكب المرغوب سيس – 1R ، سيس – 1'R وغسلت بمحلول الملح ١٠ ٪ أو بالماء . بخر محلول ثنائي كلورو ميثان الى الجفاف ، ثم اذيب الزيت المتخلف عديم اللون أو نصف المتجمد في الماء وضبط التركيز الأيوني للهيدروجين في المحلول الى حوالي ٤ر٠ بمحلول مائي من حمض البترين سلفونيك .

جفف المحلول المائي بالتجميد فحصل على مركب العنوان (٠,٥ جم) على هيئة مادة صلبة بيضاء ثبت أنه كان خالياً بالفعل من المتماكبات الهندسية والبصرية الأخرى من المركب ، وقد كان مختلطاً بأقل من ٥ ٪ وزن / وزن من تلك المتماكبات ، وخاصة بأقل من ٣ ٪ وزن / وزن من المتماكب التابع سيس – 1R ، ترانس – 1'S ، وأقل من

٠,٣ ٪ وزن / وزن من المتماكب التابع سيس – 1R ، ترانس – 1'R. وقد تم تحليل النـاتج بواسطة الطنين النووي المغناطيسي ^1H NMR ($CDCl_3$) كالتالي :

δ 1.52 (m, 7CH_2- trideca), 1.63 (m,6CH_2-trideca, 8CH_2-trideca), 2.84 (m,1/2 - 4CH_2, 1/2- CH_2- veratryl), 3.15 (m,1/2- 4CH_2), 3.22(s, NCH_3), 3.26 (m, 2CH_2 –trideca,12CH_2-trideca), 3.34 (s, OCH_3), 3.47 (m, 1/2 - 3CH_2, 1/2-CH_2-veratyl), 3.58 (s, OCH_3), 3.73 (2s, OCH_3, OCH_3), 3.84 (m, 1/2-3CH_2), 3.95 - 4.24 (m, 5CH_2 - trideca, 9CH_2 - trideca, 1CH_2 – trideca, 13CH_2-trideca) 4.8(dd, J = 3,8Hz, 1H), 5.87 (s, 8H), 6.36 (dd, J = 8.2Hz, 6H - veratryl), 6.42 (d, J = 2Hz, 2H - veratryl), 6.48 (s, 5H), 6.59(d, J=8Hz, 5H-veratryl), 7.24 (m, meta & para besylate), 7.78 (m, ortho besylate).

توضح الامثلة التالية صياغات صيدلية وفقا لهذا الاختراع وفيها ملح الاتراكيوريوم سـيس – 1R ، سيس – 1'R الذي يعتبر ملح البيسيلات على أنه المكون الفعال وفقا لهذا الاختراع .

المثال ٣ :

محلول وحدة جرعة للحقن unit dose injection solution

المكون الفعال		٥٠ مجم
حمض ميثان سلفونيك	كمية كافية لتركيز ايوني هيدروجيني	٣ – ٤
ماء للحقن	كمية كافية الى	٥ مل

يذاب المكون الفعال في ماء الحقن ثم يضبط تركيز أيون الهيدروجين في المحلول الناتج إذا لزم الأمر بالحمض يعقم المحلول بالترشيح ثم يعبأ في قوارير صغيرة ampoules معقمة سعة كـل منها ٥ مل .

المثال ٤:

محلول متعدد الجرعات للحقن Multidose injection solution

المكون الفعال		١٠٠ مجم
حمض بترين سلفونيك	كمية تكفي لتركيز ايوني هيدروجيني	٣ – ٤
كحول بتريلي		٩٠ مجم
ماء للحقن	كمية كافية الى	١٠ مل

يذاب المكون الفعال والكحول البنزيلي benzyl alcohol في الماء المعد للحقن ثم يضبط التركيز الأيوني للهيدروجين في المحلول الناتج بالحمض كلما لزم الأمر . يعقم المحلول بالترشيح ثم يعبأ في قوارير صغيرة معقمة سعة كل منها ١٠ مل .

مثال ٥ :

٥ محلول للحقن مجفف بالتجميد Freeze-dried injection solution

المكون الفعال		٥٠ مجم
حمض بترين سلفونيك	كمية كافية لتركيز ايوني هيدروجيني	٣ – ٤
مانيتول		٦٢٫٥ مجم
ماء للحقن	كمية كافية الى	٢٫٥ مل

يذاب المكون الفعال والمانيتول manitol في الماء المعد للحقن ثم يضبط التركيز الأيوني للهيدروجين في المحلول الناتج بحمض ميثان سلفونيك إذا كان ذلك ضرورياً . يعقم المحلول بالترشيح ثم يعبأ في قنينات معقمة ويجفف بالتجميد .

التقييم الدوائي pharmacological Evaluation

١٠ تم تقييم سيس – 1R ، سيس – 1'R أتراكيوريوم ميسيلات (الذي يعرف فيما بعد على أنه المركب أ) كما سيلي وصفه ، بالمقارنة مع مخلوط تقليدي من المتماكبات الهندسية والبصرية (التي ستعرف فيما بعد على أنها أتراكيوريوم بيسيلات) ، وذلك تقدير الفاعلية الغالقة للأعصاب والعضلات والتأثير على غلق الأعصاب الودية والجار ودية .

أ) الطرق والمواد

١٥ تم تخدير قطط ذكور من نوع المونجريل Mongrel (مزرعة حيوانات المعامل الجنوبية الشرقية) ، ويزن كل منها ٢,٢ – ٤,٢٥ كجم ، وذلك بحقنها بالبنتوباربيتال صوديوم pentobarbital sodium ، ٧ مجم / كجم في التجويف البطني البريتوني I . p ، وبألفا كلور الوز alpa – chloralose ، ٨٠ مجم / كجم في التجويف البطني البريتوني . حوفظ على

مستويات ملائمة من التخدير بحقن الحيوانات بجرعات تكميلية من ألفا كلور الوز في الوريد intravenously كلما إستدعى الأمر ذلك .

قسطرت القصبة الهوائية trachea ، ثم سمح للحيونات بتنفس هواء الغرفة بمعدل ٢٠ مل / كجم عن طريق مضخة تنفسية في جهاز هارفاد Harvard وضبطت بمعدل ٢٠ ضخة / دقيقة . تم قياس الضغط الدموي الشرياني arterial blood pressure بواسطة قسطرة cannula في الشريان الفخدي femoral الأيمن متصلة مع جهاز نقل حركة Statham P23 . حسب معدل دقات القلب من رسم القلب (ECG) باستخدام رسام قلب Grass . كشف عن موضع العصب الودي (السمبثاوي) الأيمن في الرقبة cervical ثم قطع على بعد ٥ سم بالقرب من مجمع الأعصاب ganglion العلوي بالرقبة ثم وضع فوق قضيب مزدوج القطبية من البلاتين platinum المغلف . كشف عن موضع العصب الحائر vagus الأيمن ، ثم سحق على مسافة ٢سم من مجمع العقدة العصبية nodose ganglia ووضع فوق قضيب مزدوج القطبية من البلاتين المغلف . تم تنشيط العصب السمبثاوي الرقبي والعصب الحائر لمدة ١٠ ثوان كل ٥ دقائق بواسطة منشط Grass S88 باستخدام البنود التالية : ٢٠ هرتز ، لفترة ٠,٥ ميللي ثانية جهد voltage أقصى غير عادي (١٠ - ١٥ فولت) . وقد سجلت التراكيز المتساوية القياسات للغشاء الرمشي العيني nictitating membrane خلال توتره في حالته المرتخية بثقل ٥ جم مع قوة ناقل الحركة بالازاحة FT.03 ورسام Grass . وقد كان توتر الغشاء الرمشي العيني في حالته المرتخية ٥ جم .

ثبتت الرجل اليسرى الخلفية بإحكام ، ثم فصل الوتر العضلي للعضلة القصبية tibialis tendon ووصل بناقل الحركة الإزاحي القوة Grass FT.03. وبعد تشريح عصب الجذع الفخدي sciatic nerve trunk ، وضع العصب الفخذي الدوار peroneal nerve على قضيب مزدوج القطبية من البلاتين المغلف . إستخدمت قوة منشطة مداها ٢,٠ ميللي ثانية مع أقصى جهد على العصب بمعدل ٠,١٥ هرتز بواسطة الجهاز المنشط Grass S88 . سجلت توتر رعشة twitch tension العضلة القصبية الأمامية anterior tibialis خلال تعرضها لثقل ٥٠ جم في حالتها المرتخية .

أذيبت مركبات الإختبار في محلول ملحي منظم buffered saline solution عند تركيز ايوني هيدروجيني ٣,٠ ثم حفظت فوق الثلج وأعطيت للحيوان عن طريق قسطرة في الوريد الفخدي الأيمن right femoral vein . رصدت حرارة المريء esophageal بواسطة مجس حافظ للحرارة thermistor probe من نوع Yellow Springs واستمرت حرارة الجوف بين ٣٧° - ٣٨° م بمساعدة الحرارة التي يشعها المجس . أجريت كافة التسجيلات على جهاز رسم Polygraph من نوع Grass موديل ٧ . وعند نهاية التجارب ، قتلت القطط بحقنها بمحلول كلوريد البوتاسيوم KCl أو بنتو باربيتال الصوديوم pentobarbital sodium في الوريد

النتائج

تم تقييم الجرعة الفعالة ٩٥ (ED_{95}) القادرة على الغلق العصب العضلي من منحنيات الجرعة - الاستجابة .

وبالمثل ، تم حساب الجرعة الفعلة ٥٠ (ED_{50}) و ٢٥ (ED_{25}) بالنسبة للتأثير المثبط للمركبات على العصب الحائر (الجار ودي) والعصب الودي . والنتائج ملخصة في الجدول التالي :

جدول

المركب	الجرعة الفعالة المحسوبة ٩٥ (ED_{95}) (مجم / كجم) *	النسبة ٥٠ ٪ لتثبيط العصب الحائر مقابل الجرعة الفعالة ٩٥ (ED_{95})	النسبة ٢٥ ٪ لتثبيط العصب الودي (السمبثاوي) مقابل الجرعة الفعالة ٩٥ (ED_{95})
اتراكيوريوم بيسيلات	٠,٠٩٢ + ٠,٠١	١٧	٣٤
المركب أ	٠,٠٦٢ + ٠,٠٠٨	٢٧	٦٠

* الجرعة الفعالة ٩٥ محسوبة على أنها بالمجم / كجم من القاعدة الطليقة اعتماداً على وزن الأيون الموجب للاتراكيوريوم atracurium cation

عناصـــر الحمايـــة

١ ١ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين) – bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis -2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ خالياً بصفة جوهرية من المتماكبـــات isomer الهندســـية geometrical والبصريـــة optical
٧ الاخرى .

١ ٢ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيـدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ وفقاً لما ورد في عنصر الحماية ١ في خليط مع اقل من ٥ ٪ وزن / وزن من المتماكبـــات
٧ isomer الهندسية geometrical والبصرية optical الاخرى .

١ ٣ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)–bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيـــدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ وفقاً لما ورد في عنصر الحماية ٢ في خليط مع اقل من ٢ ٪ وزن / وزن من المتماكبـــات
٧ isomer الهندسية geometrical والبصرية optical الاخرى منه .

١ ٤ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيـدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ مقبول فسيولوجياً وفقا لما ورد في أي من عناصر الحماية السابقة .

١ ٥ – ملح البيسيلات besylate أو الميسيلات mesylate لـــ سيس – 1R ، ســـيس – 1'R –
٢ ٢،٢َ –(٣ ، ١١– ثنائي اوكسو–٤، ١٠ – ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ،
٣ ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكســـي –٢– ميثيـــل –١– فـــيراتريل
٤ ايزوكينولينيوم
٥ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٦ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٧ وفقا لما ورد في عنصر الحماية ٤ .

١ ٦ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيـدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ المقبول فسيولوجياً وفقا لما ورد في عنصر الحماية ٤ للاســـتعمال في الجراحـــة surgery او
٧ العلاج الطبي medical therapy .

١ ٧ – ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســـو –٤ ، ١٠ –
٢ ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيــدرو – ٦ ، ٧ –
٣ ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis -2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ المقبول فسيولوجياً وفقا لما ورد في عنصر الحماية ٦ لأجـــل الغلــق العصــبي العضلــي
٧ neuromuscular blockade في احد الحيوانات .

١ ٨ – استعمال ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنائي اوكســو –٤ ،
٢ ١٠ – ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)–bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيدرو – ٦ ،
٣ ٧ – ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ المقبول فسيولوجياً وفقا لما ورد في أي من عناصر الحماية ٤ و ٥ لتصنيع دواء لحث الغلــق
٧ العصبي العضلي neuromuscular blockade .

١ ٩ – صياغة صيدلية متضمنة ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢َ – (٣ ، ١١– ثنــائي
٢ اوكسو –٤ ، ١٠ – ثنائي اوكسا ثلاثـــي ديكـــاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤–
٣ رباعي هيدرو – ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم
٤ 1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
٥ tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)
٦ المقبول فسيولوجياً وفقا لما ورد سواء في العنصر ٤ او ٥ مع حامل منه مقبول صيدلياً .

١ ١٠ – صياغة صيدلية وفقاً لما ورد في عنصر الحماية ٩ مهيأة للاعطاء عن طريق الحقـــن
٢ injection أو التسريب infusion .

١١ – عملية لتحضير ملح سيس – 1R ، سيس – 1'R – ٢،٢' – (٣ ، ١١– ثنائي اوكسو
–٤ ، ١٠ – ثنائي اوكسا ثلاثي ديكاميثيلين)– bis – (١ ، ٢ ، ٣ ، ٤– رباعي هيدرو
– ٦ ، ٧ – ثنائي ميثوكسي –٢– ميثيل –١– فيراتريل ايزوكينولينيوم

1R – cis, 1'R – cis - 2, 2' – (3, 11- dioxo-4, 10- dioxatridecamethylene) -bis- (1, 2, 3, 4-
tetrahydro-6, 7- dimethoxy -2- methyl –1- veratrylisoquinolinium)

وفقا لما ورد في عنصر الحماية ١ وتتضمن العملية اخضاع ملـــح 1R و 1'R اتراكيوريـــوم
atracurium مناظر لظروف أو مفاعلات تساعد على حث عزل المتماكب isomer ســيس –
1R ، سيس – 1'R المتماكبات الهندسية geometrical isomers المناظرة الموجودة في ملـح 1R
و 1'R اتراكيوريوم المناظر .