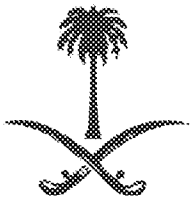


بسم الله الرحمن الرحيم

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:

اليرجان، انك.

ALLERGAN, INC.

براءة اختراع رقم ٦١٥٢

بتاريخ ١٤٤٠/٠١/٢٤هـ الموافق ٢٠١٨/١٠/٠٤ م

عن الاختراع المسمى/ صور صلبة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بألفا، أوميجا وطرق تحضيرها واستخدامها

Solid Forms of an Alpha, Omega Di-Substituted Dihydroxy Cyclopentyl Compound and Methods for the Preparation and use thereof

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

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٦١٥٢
[45] تاريخ المنح: ١٤٤٠/٠١/٢٤ هـ
الموافـــق: ٢٠١٨/١٠/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: كي وو ، جيورجي امبروس

[73] مالك البراءة : اليرجان، انك.
عنوانه: ٢٥٢٥ دوبونت درايف ايرفين، كاليفورنيا ٩٢٦١٢ ، امريكا
جنسيته: امريكية

[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧١٣٠٧

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/٠٩/٠٨ هـ
الموافق : ٢٠١٦/٠٦/١٣ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/١٢/١٢ م

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2014/070156
[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/089475
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٦/١٨ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦١/٩١٥,٥٧٥	٢٠١٣/١٢/١٣م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) :
C07D 333/028, A61K 031/381, A61P 027/006

[56] المراجع:

WO	٩٩٢٥٣٥٧	١٩٩٩/٠٥/٢٧ م

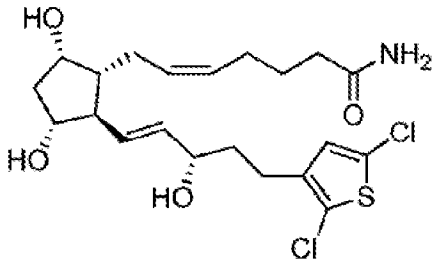
CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, val. .198, 1998, pages 163-208

اسم الفاحص: علي بن سعد القحطاني

[54] اسم الاختراع: صور صلبة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بألفا، أوميجا وطرق تحضيرها واستخدامها

Solid Forms of an Alpha, Omega Di-Substituted Dihydroxy Cyclopentyl Compound and Methods for the Preparation and use thereof

[57] الملخص: يتعلق هذا الطلب بتوفير صور صلبة متعددة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl محدد به استبدال ثنائي disubstituted بـ α ، ω ، وطرق تحضيرها واستخدامها. في أحد الجوانب، يتم توفير صور بلورية من مركب السيكلو بنتيل cyclopentyl المذكور، وطرق تحضيرها واستخدامها. في جانب آخر، يتم توفير صور غير بلورية إلى درجة كبيرة من مركب السيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl المذكور، وطرق تحضيرها واستخدامها. في جانب آخر أيضاً، يتم توفير تركيبات تحتوي على مركبات وفقاً للاختراع الحالي. في بعض الجوانب، تعد هذه التركيبات مناسبة لتوصيل العوامل الفعالة وفقاً للاختراع الحالي إلى خاضع للعلاج بحاجة لها. في جانب آخر من الاختراع، يتم توفير طرق لعلاج مجموعة مختلفة من الأعراض، التي تتضمن المياه الزرقاء glaucoma، ارتفاع ضغط دم العين ocular hypertension، وما شابه. في سمة أخرى أيضاً من الاختراع الحالي، يتم توفير أطقم تحتوي على مركبات وفقاً للاختراع الحالى و/أو تركيبات تحتوى عليها.



عدد عناصر الحماية (٢)، عدد الأشكال(٨)

صور صلبة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بألفا، أوميجا وطرق تحضيرها واستخدامها

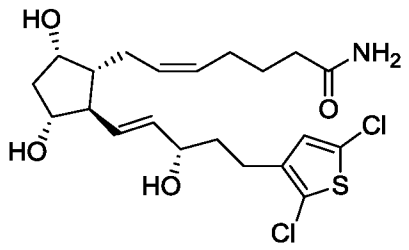
Solid Forms of an Alpha, Omega Di-Substituted Dihydroxy Cyclopentyl Compound and Methods for the Preparation and use thereof

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بصور صلبة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها. في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع الحالي بصور بلورية من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها. في جانب آخر، يتعلق الاختراع الحالي بصور غير بلورية إلى درجة كبيرة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها.

مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl الذي به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ ٧-[٣α، ٥α-داي هيدروكسي-٢-(٣α-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد 7-[3α,5α-dihydroxy-2-(3α-hydroxy-5-(3-(2,5-dichloro)thienyl)-1E-pentenyl)cyclopentyl]-5Z-heptenamide:



هو عبارة عن عامل خافض لضغط العين قوي potent ocular hypotensive مناسب تحديداً، من ضمن أشياء أخرى، للتحكم في المياه الزرقاء glaucoma (انظر، على سبيل المثال، البراءة الأمريكية ٦،٦٠٢،٩٠٠).

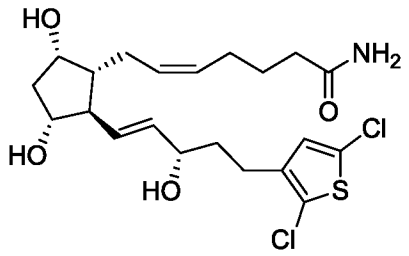
يوجد الكثير من مركبات العقاقير في صورة بلورية واحدة أو أكثر، المشار إليها بمتعددة الأشكال. تُظهر هذه الصور البلورية متعددة الأشكال من الجزئ ذاته خواص فيزيائية physical مختلفة، مثل نقطة الانصهار، القابلية للذوبان، الصلابة، وهكذا. في هذه الحالات، يوجد الخطر من الصور متعددة الأشكال ذات القابلية الأقل للذوبان المترسبة من محلول مصنوع من صورة أخرى أكثر قابلية للذوبان لكنها أقل ثباتاً. على سبيل المثال، يمكن أن يتسبب تكوين البلورات في محلول متعلق بالعين في إصابة خطرة على العين. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يتسبب ترسيب مادة العقار في انخفاض واضح في قوة المنتج وإتاحته الحيوية.

وفقاً لذلك، توجد حاجة إلى صور بلورية جديدة من مركبات مثل مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ الموصوف في هذا الطلب.

الوصف العام للاختراع

يهدف الاختراع الحالي إلى تقديم صور بلورية معينة من مركب ٧-[٣α، ٥α-داي هيدروكسي-٢-(٣α-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل)سيكلو بنتيل]-Z٥-هبتين أميد

7-[3 α, 5 α -dihydroxy-2-(3 α -hydroxy-5-(3-(2,5-dichloro)thienyl)-1E-pentenyl)cyclopentyl]-5Z-heptenamide



.

غالبًا ما يُرغب في الصور البلورية من المركبات الصيدلانية عن الصور غير البلورية حيث أن الصور البلورية تكون أسهل غالبًا في المعالجة عند إنتاج المنتجات الصيدلانية النهائية. ومع ذلك، على الرغم من كونها مرغوبة، لا يمكن التنبؤ دائمًا بإنتاج الصور البلورية المعينة فقط لأن الصورة

غير البلورية للمادة تكون معروفة (أي، أنها ليست مثل التكوين الاعتيادي لأملاح المركبات المعروفة).

وفقاً للاختراع الحالي، يتم توفير صور صلبة متعددة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها. في أحد الجوانب، يتم توفير صور بلورية من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها. في جانب آخر، يتم توفير صور غير بلورية إلى درجة كبيرة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بـ α، ώ، وطرق تحضيرها واستخدامها.

وفقاً لجانب آخر كذلك من الاختراع الحالي، يتم توفير تركيبات تحتوي على مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ المذكور. في بعض الجوانب، تعد هذه التركيبات مناسبة لتوصيل مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ المذكور إلى خاضع للعلاج بحاجة لها. في بعض الجوانب، يتعلق الاختراع بطرق لعلاج مجموعة مختلفة من الأعراض، التي تتضمن المياه الزرقاء glaucoma، ارتفاع ضغط دم العين ocular hypertension ، وما شابه.

وفقاً لجانب آخر من الاختراع الحالي، يتم توفير أطقم تحتوي على مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ المذكور و/أو تركيبات تحتوي عليها.

شرح مختصر للرسومات

يقدم الشكلان ١أ و ١ج أنماط توضيحية لحيود الأشعة السينية في المسحوق X-ray powder diffraction (XRPD) للصورة البلورية أ من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl الذي به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ الموصوف في هذا الطلب. تتضمن القمم الرئيسية الفريدة بالنسبة للصورة أ قمم عند حوالي ١٢,٠١، ١٤,٠٩، ٢٠,١٤، ٢٠,٤٧ و ٢٣,٧٢ درجات من ٢ ثيتا. الشكلان ١ب و ١د تقدما أنماط توضيحية لحيود الأشعة السينية في المسحوق (XRPD) للصور البلورية ب من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي

به استبدال ثنائي بـ α، ώ الموصوف في هذا الطلب. تتضمن القمم الرئيسية الفريدة بالنسبة للصورة ب قمم عند حوالي ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و٢٥,٠٦ درجات من ٢ ثيتا.

الشكل ٢ يقدم منحنيات التحليل الوزني الحراري/الفحص التفاضلي لقياس الحرارة (DSC/TGA) thermogravimetric analysis/differential scanning calorimetry للصورة أ الصلبة البلورية من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ الموصوف في هذا الطلب. يبدأ انصهار الصورة أ عند حوالي ٣٧ درجة مئوية، وينتهي عند حوالي ٦٥ درجة مئوية. نعزو القمة الماصة للحرارة عند ٢٥٤ درجة مئوية إلى تحلل المركب.

الشكل ٣ يقدم منحنيات DSC/TGA للصورة ب الصلبة البلورية من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ώ الموصوف في هذا الطلب. يبدأ انصهار الصورة ب عند حوالي ٢٥ درجة مئوية، وينتهي عند حوالي ٦٠ درجة مئوية. نعزو القمة الماصة للحرارة عند ٢٥٤ درجة مئوية إلى تحلل المركب.

الشكل ٤أ يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية أ بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٤٤ ساعة. الشكل ٤ب يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية أ بعد إبقائها عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢٥ دقيقة.

الشكل ٥ يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية أ بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٤٤ ساعة.

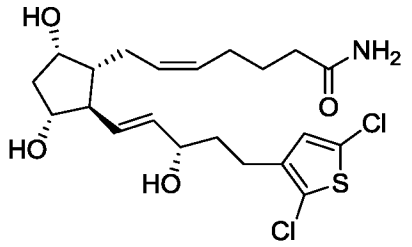
الشكل ٦أ يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية ب بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٢٠ ساعة. الشكل ٦ب يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية ب بعد إبقائها عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢٥ دقيقة.

الشكل ٧ يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية ب بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٢٠ ساعة.

الشكل ٨ يقدم نمط XRPD من عينة من الصورة البلورية ب بعد إبقائها عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة.

الوصف التفصيلي:

وفقاً للاختراع الحالي، يتم توفير صور صلبة من مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد 7-[3α,5α-dihydroxy-2-(3α-hydroxy-5-(3-(2,5-dichloro)thienyl)-1E-pentenyl)cyclopentyl]-5Z-heptenamide ، مثل، المركب الذي له البنية:



.

في بعض تجسيدات الاختراع، الصورة الصلبة من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد تكون عبارة عن أنهيدرات بلورية (الصورة أ). يمكن كذلك أن يتم تحديد سمات هذه الصور البلورية بواسطة نمط حيود الأشعة السينية في المسحوق X-ray powder diffraction (XRPD) منه. يكون لنمط XRPD توضيحي للصورة البلورية أ من ٧-[α٣،α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد القمم التالية على الأقل عند حوالي ١٢,٠١، ١٤,٠٩، ٢٠,١٤، ٢٠,٤٧ و ٢٣,٧٢ درجات من ٢ ثيتا.

تكون أنماط XRPD التوضيحية للصورة البلورية أ من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)- E١- بنتنيل) سيكلو بنتيل] -Z٥-هيبتين أميد بدرجة كبيرة كما هو موضح في الشكلين ١أ و ١ج. يمكن أن يدرك الشخص الماهر بالمجال أنه، بشكل عام، يمكن أن يختلف موضع القمم ٢ ثيتا في نمط XRPD بما يقارب ٠,١، وبالتالي يمكن أن تظهر القمم التوضيحية للصورة البلورية الموصوفة في هذا الطلب عند حوالي ١٢,٠١، ١٤,٠٩، ٢٠,١٤، ٢٠,٤٧ و ٢٣,٧٢ درجات من ٢ ثيتا، حيث يشير المصطلح "حوالي" إلى القمم عند ١٢,٠ ± ٠,١، ١٤,١ ± ٠,١، ٢٠,١ ± ٠,١، ٢٠,٥ ± ٠,١ و٢٣,٧ ± ٠,١ درجات من ٢

ثيتا في نمط XRPD. يمكن كذلك أن يدرك الشخص الماهر بالمجال بأن التنويعات المماثلة يمكن أن تنطبق على قمم ٢ ثيتا الأخرى في الشكلين ١أ و ١ج والتي يمكن أن تختلف كذلك بما يقارب ٠,١.

في بعض تجسيدات الاختراع الحالي، الصورة البلورية أ من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو)ثاينيل)-E١-بنتنيل)سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد يكون لها امتصاص حراري انصهاري melting endotherm في حوالي ٦٢ درجة مئوية ولها امتصاص حراري تحللي decomposition endotherm في حوالي ٢٥٤ درجة مئوية.

يمكن كذلك أن يتم تحديد سمات الصورة البلورية أ حيث أنها تظل غير متغيرة بدرجة كبيرة عند إبقائها في درجة حرارة في المدى من حوالي ٢٥-٤٠ درجة مئوية في ظل ظروف جافة، بينما يتحول جزء كبير منها إلى الصورة ب عند إبقائه في درجة الحرارة المحيطة ورطوبة نسبية حوالي ٥٩% لمدة على الأقل ٧٢ ساعة. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير "غير متغير بدرجة كبيرة " إلى أن المؤشرات بوجود عينة في الصورة البلورية أ (على سبيل المثال، وجود قمم XRPD الفريدة المشار إليها في هذا الطلب) تظل قابلة للتمييز بشكل واضح. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "جزء كبير منها" إلى الجزء الأكبر من العينة المقصودة، مثل، أكبر من ٥٠% من العينة، يتعرض إلى التحويل من الصورة أ إلى الصورة ب؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٦٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة أ إلى الصورة ب؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٧٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة أ إلى الصورة ب؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٨٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة أ إلى الصورة ب؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٩٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة أ إلى الصورة ب.

يمكن كذلك أن يتم تحديد سمات الصورة البلورية أ بالإشارة إلى منحنى الفحص التفاضلي لقياس الحرارة differential scanning calorimetry (DSC) منه؛ يكون منحنى DSC توضيحي منه كما هو موضح في الشكل ٢.

في بعض تجسيدات الاختراع الحالي، تعد الصورة البلورية أ خالية بدرجة كبيرة من الصور الصلبة الأخرى. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "خالية بدرجة كبيرةsubstantially free

" إلى العينات حيث يقع وجود الصور الصلبة البديلة عند أدنى من حد الكشف، مثل، أقل من حوالي ١٠% من الصورة الصلبة المذكورة يكون في صورة خلاف الصورة البلورية أ.

بالإضافة إلى ذلك، يكون للصورة البلورية أ الموصوفة في هذا الطلب منحنى الفحص التفاضلي لقياس الحرارة كما هو موضح في الشكل ٢، يظهر انصهار الصورة أ بدءاً في حوالي ٣٧ درجة مئوية، وينتهي في حوالي ٦٥ درجة مئوية، مع وجود القمة الماصة للحرارة عند ٢٥٤ درجة مئوية التي نعزوها إلى تحلل المركب. يوضح هذا المنحنى حالة انصهار منفردة تشير إلى أن الصورة أ تعد عبارة عن بلورة نقية ولا تحتوي على أي صور بلورية أخرى. وفقاً لذلك، يمكن أن يدرك الشخص الماهر بالمجال أن الصورة البلورية أ الموصوفة في هذا الطلب يمكن أن تكون خالية بدرجة كبيرة من صور بلورية أخرى على أساس خاصية DSC لها.

في بعض تجسيدات الاختراع الحالي، الصورة الصلبة من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد هي عبارة عن هيدرات بلورية crystalline hydrate (الصورة ب). في بعض التجسيدات، تعد الهيدرات البلورية عبارة عن نصف هيدرات hemihydrate.

يكون لنمط XRPD التوضيحي للصورة البلورية ب من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد بدرجة كبيرة كما هو موضح في الأشكال ١ب و ١د القمم على الأقل عند حوالي ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و ٢٥,٠٦ درجات من ٢ ثيتا.

يكون النمط XRPD التوضيحي للصورة البلورية ب من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١- بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد بدرجة كبيرة كما هو موضح في الأشكال ١ب و ١د. يمكن أن يدرك الشخص الماهر بالمجال أنه، بشكل عام، يمكن أن يختلف موضع القمم ٢ ثيتا في نمط XRPD بما يقارب ٠,١، وبالتالي يمكن أن تظهر القمم التوضيحية للصورة البلورية الموصوفة في هذا الطلب في حوالي (٢ ثيتا) ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و ٢٥,٠٦، حيث يشير المصطلح "حوالي" إلى القمم عند (٢ ثيتا) ١١,٦ ± ٠,١، ١٩,٦ ± ٠,١، ٢٢,٠ ± ٠,١، ٢٢,٧ ± ٠,١ و ٢٥,١ ± ٠,١ في نمط XRPD.

يمكن كذلك أن يدرك الشخص الماهر بالمجال بأن التنويعات المماثلة يمكن أن تنطبق على قمم ٢ ثيتا الأخرى في الأشكال ١ب و ١د والتي يمكن أن تختلف كذلك بما يقارب ٠,١.

في بعض تجسيدات الاختراع الحالي، يكون للصورة البلورية ب من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)- E١- بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد لها امتصاص حراري انصهاري عند حوالي ٥٠ درجة مئوية ولها امتصاص حراري تحللي في حوالي ٢٥٤ درجة مئوية.

يمكن كذلك أن يتم تحديد سمات الصورة البلورية ب حيث أنها تظل غير متغيرة بدرجة كبيرة عند إبقائها حتى ما يصل إلى حوالي ١ ساعة في رطوبة نسبية حوالي ٥٩% ودرجة حرارة محيطة، أو في درجة حرارة حوالي ٤٠ درجة مئوية أو في ظل ظروف جافة، بينما يتحول جزء كبير منها إلى الصورة غير البلورية عند إبقائها في درجة حرارة على الأقل حوالي ٤٠ درجة مئوية لمدة على الأقل ١٢ ساعة. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "غير متغير بدرجة كبيرة" إلى المؤشرات بأن العينة الموجودة في الصورة البلورية ب (على سبيل المثال، وجود قمم XRPD الفريدة المشار إليها في هذا الطلب) تظل قابلة للتمييز بشكل واضح. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "جزء كبير منها" إلى الجزء الأكبر من العينة المقصودة، مثل، أكبر من ٥٠% من العينة، يتعرض إلى التحويل من الصورة ب إلى الصورة غير البلورية؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٦٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة ب إلى الصورة غير البلورية؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٧٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة ب إلى الصورة غير البلورية؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٨٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة ب إلى الصورة غير البلورية؛ في بعض التجسيدات، أكبر من ٩٠% من العينة يتعرض إلى التحويل من الصورة ب إلى الصورة غير البلورية.

يمكن كذلك أن يتم تحديد سمات الصورة البلورية ب بالإشارة إلى منحنى DSC له؛ يكون منحنى DSC توضيحي منه كما هو موضح في الشكل ٣.

في بعض تجسيدات الاختراع الحالي، تعد الصورة البلورية ب خالية بدرجة كبيرة من الصور الصلبة الأخرى. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "خالية بدرجة كبيرة" إلى العينات

حيث يقع وجود الصور الصلبة البديلة عند أدنى من حد الكشف، مثل، أقل من حوالي ١٠% من الصورة الصلبة المذكورة يكون في صورة خلاف الصورة البلورية ب.

بالإضافة إلى ذلك، يكون للصورة البلورية ب الموصوفة في هذا الطلب منحنى الفحص التفاضلي لقياس الحرارة كما هو موضح في الشكل ٣، بما يوضح انصهار الصورة ب بدءاً في حوالي ٢٥ درجة مئوية، وينتهي في حوالي ٦٠ درجة مئوية، مع وجود القمة الماصة للحرارة عند ٢٥٤ درجة مئوية التي نعزوها إلى تحلل المركب. يوضح هذا المنحنى حالة انصهار منفردة تشير إلى أن الصورة ب تعد عبارة عن بلورة نقية ولا تحتوي على أي صور بلورية أخرى. وفقاً لذلك، يمكن أن يدرك الشخص الماهر بالمجال أن الصورة البلورية ب الموصوفة في هذا الطلب يمكن أن تكون خالية بدرجة كبيرة من صور بلورية أخرى على أساس خاصية DSC لها.

في بعض تجسيدات الاختراع، تكون الصورة الصلبة من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)- E١- بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد غير بلورية بدرجة كبيرة. كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "غير بلورية بدرجة كبيرة" إلى العينات حيث لا يكون بأغلب المركب الفعال فيها مؤشرات على البنية البلورية، على سبيل المثال، حيث لا يكشف تحليل XRPD عن أي قمم قابلة للتمييز في تقييم XRPD لها.

وفقاً لتجسيد آخر للاختراع الحالي، يتم توفير تركيبات صيدلية تشتمل على مقدار فعال علاجياً من:

- الصورة البلورية أ من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد،

- الصورة البلورية ب من ٧-[α٣،α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد،

- صورة غير بلورية بدرجة كبيرة من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد، أو

- توليفات من أي اثنين أو أكثر منها، في مادة حاملة مقبولة للعين منها.

يمكن لذوي الخبرة في المجال أن يحددوا بسهولة مواد حاملة مقبولة للعين ophthalmically acceptable carriers مناسبة لإعطاء (أو تصنيع أدوية تحتوي على) مركبات من سيكلو بنتيل داي هيدروكسي dihydroxy cyclopentyl به استبدال ثنائي disubstituted بـ α، ώ التي تم الكشف عنها في هذا الطلب.تحديداً، يمكن أن تتم صياغة عقار ليتم إعطاؤه جهازياً في صورة محلول، مستحلب، معلق، أيروسول aerosol، أو ما شابه.

تتم صياغة سائل يعد مقبولاً للعين بحيث يمكن أن يتم إعطاؤه موضعياً على العين. ينبغي أن يتم الحصول على أكبر قدر من الراحة قدر الإمكان، على الرغم من أنه في بعض الأحيان يمكن أن تستلزم اعتبارات الصيغة (على سبيل المثال ثبات العقار) أقل من الراحة المثلى. في الحالة التي لا يمكن الحصول على أقصى قدر من الراحة، ينبغي أن يتم صياغة السائل بحيث أن السائل يمكن للمريض تحمله للاستخدام العيني الموضعي. بشكل إضافي، ينبغي أن تتم إما تعبئة سائل مقبول للعين للاستخدام المنفرد، أو أن يحتوي على مادة حافظة لمنع التلوث على مدار الاستخدامات متعددة المرات.

للاستخدام العيني، يتم عادةً تحضير المحاليل أو الأدوية باستخدام المحلول الملحي الفسيولوجي في صورة المادة الناقلة الرئيسية. ينبغي بشكل مفضل أن يتم الإبقاء على المحاليل العينية في رقم هيدروجيني مريح بنظام منظم ملائم. يمكن كذلك أن تحتوي الصيغ على المواد الحافظة، المواد المثبتة، العوامل الخافضة للتوتر السطحي المقبولة صيدلياً، التقليدية.

تتضمن المواد الحافظة التي يمكن أن يتم استخدامها في التركيبات الصيدلية وفقاً للاختراع الحالي، لكنها لا تنحصر في، كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride، كلوروبيوتانول chlorobutanol، ثيميروسال thimerosal، أسيتات فينيل زئبقي phenylmercuric acetate، نيترات فينيل زئبقي phenylmercuric nitrate، وما شابه. يتمثل عامل خافض للتوتر السطحي في، على سبيل المثال، توين Tween ٨٠. بالمثل، يمكن أن يتم استخدام المواد الناقلة المفيدة المختلفة في المستحضرات المتعلقة بالعين وفقاً للاختراع الحالي. تتضمن هذه المواد الناقلة، لكنها لا تنحصر في، كحول بولي ڤينيل polyvinyl alcohol، بوفيدون povidone، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropyl methyl cellulose، بولوكساميرات poloxamers،

كربوكسي ميثيل سليولوز carboxymethyl cellulose، هيدروكسي إيثيل سليولوز hydroxyethyl cellulose ، ماء منقى، وما شابه.

يمكن أن تتم إضافة مواد ضبط شدة التوتر حسب الحاجة أو حسب ما هو ملائم. هي تتضمن، لكنها لا تنحصر في، أملاح، تحديداً كلوريد الصوديوم sodium chloride، كلوريد البوتاسيوم potassium chloride، المانيتول mannitol والجليسيرين glycerin، أو أي مادة ضبط شدة توتر أخرى مقبولة صيدلية مناسبة.

يمكن أن يتم استخدام المواد المنظمة المختلفة والوسائل المختلفة لضبط الرقم الهيدروجيني طالما أن المستحضر الناتج يعد في صورة مقبولة للعين. وفقاً لذلك، يتم تناول المواد المنظمة المتضمنة المواد المنظمة من الأسيتات acetate، المواد المنظمة من السيترات citrate، المواد المنظمة من الفوسفات phosphate، المواد المنظمة من البورات borate، وما شابه للاستخدام في هذا الطلب. يمكن أن يتم استخدام الأحماض أو القواعد لضبط الرقم الهيدروجيني لهذه الصيغ حسب الحاجة.

في مسار مماثل، يتضمن مضاد أكسدة مقبول للعين للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي، لكن لا ينحصر في، ميتا بايسلفيت الصوديوم sodium metabisulfite، ثيوسولفات الصوديوم sodium thiosulfate، أسيتيل سيستين acetylcysteine، هيدروكسي أنيسول معالج بالبيوتيل butylated hydroxyanisole، هيدروكسي تولوين معالج بالبيوتيل butylated hydroxytoluene ، وما شابه.

تتمثل مكونات السواغ الأخرى التي يمكن أن يتم تضمينها في المستحضرات المتعلقة بالعين التي تم تناولها في هذا الطلب في العوامل الخلابية. يمثل عامل خلابي مفيد إيديتات داي صوديوم edetate disodium، على الرغم من أنه يمكن كذلك أن يتم استخدام عوامل خلابية أخرى بدلاً منها، أو بالاشتراك معها.

يتم بشكل معتاد استخدام المكونات بالمقادير التالية:

المكون	المقدار (% وزن/الحجم)
المكون الفعال	حوالي ٠,٠٠١-٥
المادة الحافظة	صفر-٠,١٠
المادة الناقلة	صفر -٤٠
مادة ضبط شدة التوتر	١-١٠
المادة المنظمة	٠,٠١-١٠
مادة ضبط الرقم الهيدروجيني	كمية كافية للحصول على الرقم الهيدروجيني ٤,٥-٧,٥
مضاد للأكسدة	حسب الحاجة
عامل خافض للتوتر السطحي	حسب الحاجة
ماء منقى	حسب الحاجة للوصول إلى ١٠٠%

يعتمد مقدار مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي الذي به استبدال ثنائي بـ α، ω الذي تم إعطاؤه على التأثير أو التأثيرات العلاجية المرغوبة، على الثديي المحدد المراد معالجته، على حدة حالة الثديي وطبيعتها، على أسلوب الإعطاء، على قوة المركب أو المركبات المحددة وديناميكياتها الدوائية pharmacodynamics المستخدمة، وعلى تقدير الطبيب المعالج. يمكن أن تتراوح الجرعات الفعالة علاجياً التي تم تناولها بالنسبة إلى مركبات سيكلو بنتيل داي هيدروكسي التي بها استبدال ثنائي بـ α، ω وفقاً للاختراع الحالي في المدى من حوالي ٠,٥ أو حوالي ١ إلى حوالي ١٠٠ مجم/كجم/اليوم.

في أحد تجسيدات الاختراع الحالي، تتم تعبئة التركيبات الموصوفة في هذا الطلب في قطّارة للاستخدام العيني.

تعد المركبات وفقاً للاختراع الحالي مفيدة لعلاج مجموعة مختلفة من الأعراض، على سبيل المثال، حالات العين الالتهابية (على سبيل المثال، مرض جفاف العين، الرمد، وما شابه)، المياه الزرقاء glaucoma، وما شابه.

وفقاً لأحد جوانب الاختراع الحالي، يتم كذلك تناول استخدام المركبات وفقاً للاختراع في العلاج و/أو الوقاية، و/أو في تصنيع دواء للعلاج و/أو الوقاية، من أي من الأمراض و/أو الحالات المشار إليها أعلاه.

بالتالي، وفقاً لتجسيد آخر كذلك للاختراع الحالي، يتم توفير طرق لتقليل ارتفاع ضغط دم العين ocular hypertension تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج بحاجة للعلاج مقدار فعال علاجياً من تركيبة كما هو موصوف في هذا الطلب.

وفقاً لتجسيد آخر أيضاً من الاختراع الحالي، يتم توفير طرق لعلاج المياه الزرقاء تشتمل على إعطاء خاضع للعلاج بحاجة للعلاج مقدار فعال علاجياً من تركيبة كما هو موصوف في هذا الطلب.

في أحد تجسيدات الطرق المشار إليها أعلاه، يتم إعطاء التركيبات وفقاً للاختراع الحالي من خلال الإعطاء الموضعي على العين.

تهدف مصطلحات "علاج"، "يعالج" أو أي صورة أخرى من هذه الكلمات كما هي مستخدمة في هذا الطلب إلى أن تعني الاستخدام في التشخيص، المداواة، التخفيف، العلاج، أو الوقاية من مرض في بشري أو حيوانات أخرى.

وفقاً لتجسيد آخر كذلك للاختراع الحالي، يتم توفير طرق لتحضير صور صلبة محددة من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد تستخدم واحدة أو أكثر من تقنيات البلورة التالية، على سبيل المثال، التبخير، التبريد، التمليط، تشتت البخار، وما شابه.

وفقاً لتجسيد إضافي من الاختراع الحالي، يتم توفير طرق لتحضير الصورة أ من المركب ٧-[α٣،α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد من الحالة غير البلورية لها، تشتمل الطريقة المذكورة على:

(أ) تعليق و/أو إذابة المركب المذكور في مادة مخففة مناسبة،

(ب) تعريض المعلق و/و المحلول الناتج إلى:

(١) ظروف مناسبة لتبخير مادة مخففة منه، وبعدها سحق الزيت الناتج بمذيب غير قطبي non-polar solvent مناسب،

(٢) التقليل التدريجي لدرجة الحرارة الخاصة به، و

(٣)(أ) تخزين معلق منه في درجة حرارة الغرفة لزمن كافٍ لتشكل بلورات المركب المذكور، أو

(ب) الإضافة التدريجية لمادة غير مذيبة non-solvent مناسبة منه من أجل تعزيز ترسيب المركب المذكور منه.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "المادة المخففة المناسبة " إلى وسط يمكن أن يتم فيه تعليق المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)- E١- بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد و/أو إذابته. تتضمن المواد المخففة التوضيحية الكيتونات ketones (على سبيل المثال، الأسيتون acetone، ميثيل إيثيل كيتون methyl ethyl ketone، وما شابه)، الكحولات alcohols (على سبيل المثال، ميثانول methanol، إيثانول ethanol، بروبانول propanol، بيوتانول butanol، وما شابه)، إسترات esters (على سبيل المثال، أسيتات إيثيل ethyl acetate)، نيتريلات nitriles (على سبيل المثال، أسيتونيتريل acetonitrile)، إيثرات ethers (على سبيل المثال، إيثر داي إيثيل diethyl ether، ميثيل إيثر تيرت-بيوتيل methyl tert-butyl ether، تترا هيدروفوران tetrahydrofuran، ٢-ميثيل تترا هيدروفوران 2-methyltetrahydrofuran، دايوكسان dioxane، وما شابه)، مركبات ألكان alkanes (على سبيل المثال، هكسان hexane ، هيبتان heptane، وما شابه)، هيدروكربونات معالجة بالكلور chlorinated hydrocarbons (على سبيل المثال، داي كلورو ميثان dichloromethane ، كلوروفورم chloroform، وما

شابه)، المركبات العطرية aromatics (على سبيل المثال، البنزين benzene، التولوين toluene ، وما شابه)، بالإضافة إلى خلائط من أي اثنين أو أكثر منها.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "ظروف مناسبة لتبخير مادة مخففة منه" إلى توليفة من درجة الحرارة و/أو الهواء الجوي الذي يعزز من إزالة المادة المخففة من معلق أو محلول. على سبيل المثال، يمكن أن يتم استخدام درجات الحرارة المرتفعة في ضغط جوي؛ بشكل بديل، يمكن أن يتم استخدام درجة حرارة محيطة عند ضغوط منخفضة؛ أو توليفة من درجة حرارة مرتفعة ويمكن أن يتم استخدام ضغط منخفض لتعزيز تبخير المادة المخففة من معلق أو محلول يحتوي على مركب سيكلو بنتيل داي هيدروكسي به استبدال ثنائي بـ α، ώ وفقاً للاختراع الحالي.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح " مذيب غير قطبي مناسب " إلى مذيب من قطبية منخفضة بشكل كافٍ لحث تكوين بلورة من مركب قطبي مثل المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد، على سبيل المثال، إيثر.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير مصطلح "زمن كافٍ للبلورات.... لتتكون" إلى مقدار الزمن المطلوب لعينة محددة لتتوازن في الصورة الصلبة بشكل مفضل تحت الظروف المحددة. يمكن أن يتنوع المقدار الزمني المطلوب للقيام بذلك من دقائق إلى أيام؛ عادةً ١-١٤ يوم تعد فترة ملائمة لهذا الغرض.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يشير "غير المذيب" إلى وسط يكون فيه المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد غير قابل للذوبان بشكل يمكن إدراكه؛ بالتالي، يتناول استخدام مادة من غير مذيب "كافية" إضافة كمية من غير المذيب كافية لتحفيز الترسيب و/أو تبلور أغلب المركب المذكور من محلول أو معلق يحتوي عليه.

وفقاً لتجسيد إضافي من الاختراع الحالي، يتم توفير طرق لتحضير الصورة ب من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد من الحالة غير البلورية، تشتمل الطريقة المذكورة على:

(أ) تعليق و/أو إذابة المركب المذكور في مادة مخففة مناسبة،

(ب) تعريض المعلق و/و المحلول الناتج إلى:

(١) ظروف مناسبة لتبخير مادة مخففة منه، وبعدها سحق الزيت الناتج بمذيب قطبي مناسب،

(٢) التقليل التدريجي لدرجة الحرارة الخاصة به، و

(٣)(أ) تخزين معلق منه في درجة حرارة الغرفة لزمن كافٍ لتشكل بلورات المركب المذكور، أو (ب) الإضافة التدريجية لمادة غير مذيبة مناسبة منه من أجل تعزيز ترسيب المركب المذكور منه.

وفقاً لتجسيد إضافي من الاختراع الحالي، يتم توفير طرق لتحويل الصورة أ من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد إلى الصورة ب منه، تشتمل الطريقة المذكورة على تعريض الصورة أ من المركب المذكور إلى رطوبة نسبية حوالي ٥٩% في درجة حرارة محيطة لمدة على الأقل ٧٢ ساعة.

وفقاً لجانب آخر من الاختراع الحالي، يتم توفير أطقم تشتمل على التركيبات الموصوفة في هذا الطلب، حاوية، وإرشادات لإعطاء التركيبة المذكورة إلى خاضع للعلاج بحاجة لها للتخفيف من المياه الزرقاء، ارتفاع ضغط دم العين، أو ما شابه.

تعتمد الجرعة الفعلية من المركبات الفعالة للاختراع الحالي على المركب المحدد، وعلى الحالة المراد معالجتها؛ يعد اختيار الجرعة الملائمة واقع جيداً من مجال معرفة الشخص الماهر بالمجال.

لعلاج الأمراض التي تؤثر بالعين التي تتضمن المياه الزرقاء، يمكن أن يتم إعطاء هذه المركبات موضعياً، بمحيط العين، داخل المقلة، أو بواسطة أي من الطرق الفعالة الأخرى المعروفة في المجال.

لعلاج المياه الزرقاء، يتم تناول المعالجة التوليفية بالفئات التالية من العقاقير:

معيقات β-Blockers β- (أو عوامل مضادة β-أدرينالينية β-adrenergic antagonists) التي تتضمن كارتيولول carteolol، ليفوبونلول levobunolol، ميتيبارانلول metiparanolol ،

نصف هيدرات تيمولول timolol hemihydrate، ماليلات تيمولول timolol maleate ، عوامل مضادة انتقائية من β١مثل بيتاكسولول betaxolol، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

مساعدات أدرينالينية Adrenergic Agonists متضمنة

المساعدات الأدرينالينية غير الانتقائية مثل بورات الإيبينفرين epinephrine borate، هيدروكلوريد الإيبينفرين epinephrine hydrochloride، وداي بيفيفرين dipivefrin، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛ و

المساعدات الأدرينالينية الانتقائية α2 مثل أبراكلونيدين apraclonidine، بريمونيدين brimonidine، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

مثبطات أنهيدراز كربونية Carbonic Anhydrase متضمنة أسيتازولاميد acetazolamide ، داي كلور فينااميد dichlorphenamide، ميثازولاميد methazolamide، برينزولاميد brinzolamide، دورزولاميد dorzolamide، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

مساعدات إفراز الكولين Cholinergic Agonists المتضمنة

مساعدات إفراز الكولين ذات التأثير المباشر مثل كار باكول charbachol، هيدروكلوريد بيلوكاربين pilocarpine hydrochloride، نيترات بيلوكاربين pilocarbine nitrate، بيلوكاربين pilocarpine، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

مثبطات كولين إستيراز chlolinesterase مثل ديميكاريم demecarium، إيكوثيوفات echothiophate، فيسوستايجمين physostigmine، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

عوامل مضادة للجلوتامات Glutamate Antagonists مثل ميمانتين memantine، أمانتادين amantadine، ريمانتادين rimantadine، نيتروجليسيرين nitroglycerin، ديكستروفان dextrophan، ديتروميثورفان detromethorphan، CGS-19755، مركبات

داي هيدروبيريدين dihydropyridines، فيراباميل verapamil، إيموباميل emopamil، مركبات بنزوثيازيبين benzothiazepines، بيبريديل bepridil، مركبات داي فينيل بيوتيل بيبريدين diphenylbutylpiperidines، مركبات داي فينيل بيبرازين diphenylpiperazines، HOE 166 والعقاقير ذات الصلة، فلوسبيرلين fluspirilene، إليبروديل eliprodil، إيفينيبروديل ifenprodil، CP-101،606، تايبالوسين tibalosine، 2309BT، و840S، فلوناريزين flunarizine، نيكاردايبين nicardipine، نيفيدايمبين nifedimpine، نيمودايبين nimodipine، بارنيدايابين bamidipine، فيراباميل verapamil، ليدوفلازين lidoflazine، برينيل أمين لاكتات prenylamine lactate، أميلوريد amiloride، وما شابه، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛

مركبات بروستاميد Prostamides مثل بيماتوبروست bimatoprost، أو أملاح أو عقاقير أولية مقبولة صيدلياً منها؛ و

مركبات بروستاجلاندين Prostaglandins المتضمنة ترافوبروست travoprost، UFO-21، كلوبروستينول chloprostenol، فلوبروستينول fluprostenol، ١٣، ١٤-داي هيدرو-كلوبروستينول 13,14-dihydro-chloprostenol، لاتانوبروست latanoprost وما شابه.

الأمثلة : يتم توضيح الجوانب المختلفة للاختراع الحالي بواسطة الأمثلة غير الحصرية التالية. تعد الأمثلة لأغراض توضيحية وليست تقييداً على تنفيذ الاختراع الحالي. سيتم إدراك إمكانية القيام بالتغييرات والتعديلات دون الابتعاد عن روح الاختراع ومجاله. سيدرك الشخص صاحب المهارة العادية في المجال بسهولة كيفية تخليق أو الحصول تجارياً على المواد الكاشفة والمكونات الموصوفة في هذا الطلب. تم الحصول على أنماط حيود الأشعة السينية في المسحوق X-Ray powder diffraction patterns (XRPD) للصورة البلورية الموصوفة في هذا الطلب في ظل الظروف التالية:

المعدات:	Rigaku Smart-Lab
مدى المسح:	٢ إلى ٤٠°(٢ ثيتا)
سرعة المسح:	٣°(٢ ثيتا) لكل دقيقة
اتساع الخطوة:	٠,٠٢°(٢ ثيتا)
معلومات الأشعة السينية:	Cu Kα، λ=١,٥٤ انجستروم، ٤٠كيلوفولت/٤٤مللي أمبير

تم استخدام ما يقارب ٥-١٠ مجم من العينة بشكل رفيق على حامل من ركيزة Si منخفضة وتعريضه لمسح XRPD.

تم إجراء الفحص التفاضلي لقياس الحرارة بواسطة تحميل ٢ إلى ٦ مجم من المادة في وعاء عينة من DSC ألومنيوم aluminum قياسي، متعرج، ثم بعد ذلك تعريض العينة إلى تدرج حراري من ٢٠ إلى ٣٥٠ درجة مئوية بمعدل ١٠ درجة مئوية بالدقيقة.

يمكن تخليق المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد الموصوف في هذا الطلب وفقاً للإجراءات الواردة في البراءة الأمريكية ٦٦٠٢٩٠٠ . .

المثال ١

تتم إذابة المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد في مذيب مناسب مثل أسيتونيتريل acetonitrile، داي كلورو ميثان dichloromethane، إيثانول ethanol، أسيتات إيثيل ethyl acetate ، ٢-ميثيل تترا هيدروفوران 2-methyltetrahydrofuran، ١-بروبانول-1 propanol، أو خليط من التولوين toluene وميثانول methanol (حجم/حجم ١/٢٥). أعطى تبخير المذيب منه المتبوع بسحق الزيت الناتج مع إيثر داي إيثيل diethyl ether الصورة البلورية أ، كما هو محدد بواسطة XRPD.

بشكل بديل، أعطى سحق الزيت الناتج مع أسيتونيتريل الصورة البلورية ب، كما هو محدد بواسطة XRPD.

المثال ٢

تم تحضير محلول دافئ من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو)ثاينيل)-1E-بنتنيل)سيكلو بنتيل]-5Z-هيبتين أميد في مختلف المذيبات، ثم السماح لها بأن تبرد ببطء حتى تم ملاحظة البلورات. يتم تلخيص التوليفة من المذيبات/ظروف التبريد التي سهلت من تكوين الصورة البلورية أ في الجدول ١:

الجدول ١

المذيب	الظروف
أسيتونيتريل	٩٥ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة
أسيتونيتريل (جاف)	٨٠ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة
أسيتات إيثيل	٩٠ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة
أسيتات إيثيل (جاف)	٨٠ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة
الأسيتون/هيكسان (حجم/حجم ١/١,٤)	٧٥ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة
٢-بروبانول/إيثر داي إيثيل (حجم/حجم ١/٥)	درجة حرارة الغرفة ← -٢٠ درجة مئوية
ميثيل إيثيل كيتون/هيكسان (حجم/حجم ٧/١٠؛ جاف)	٨٠ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة

يتم تلخيص التوليفة من المذيبات/ظروف التبريد التي سهلت من تكوين الصورة البلورية ب في الجدول ٢:

الجدول ٢

المذيب	الظروف
إيثر تيرت-بيوتيل دايوكسان/ميثيل (حجم/حجم ٤/١)	درجة حرارة الغرفة ← -٢٠ درجة مئوية
٢-ميثيل تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ٢/٣)	درجة حرارة الغرفة ← ٥ درجة مئوية
٢-ميثيل تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ٥/٧)	٧٠ درجة مئوية ← درجة حرارة الغرفة

كما هو موضح في الجدولين ١ و٢، يمكن أن يتم التحكم بالصورة البلورية من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل)سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد بواسطة اختيار المذيب الذي يترسب منه المركب، ودرجات الحرارة المستخدمة لتحفيز البلورة.

المثال ٣ : تم تحضير ملاط من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو)ثاينيل)-E١-بنتيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد في مختلف الأوساط، ثم تركه ليتصلب في درجة حرارة الغرفة لزمن كافٍ للسماح بتشكل البلورات.

يتم تلخيص المواد المخففة التي سهلت تكوين الصورة البلورية أ في الجدول ٣:

الجدول ٣

المادة المخففة	زمن التبلر، أيام
الأسيتون (جاف)	٣
أسيتونيتريل (جاف)	٣
إيثر داي إيثيل	٤

أسيتات إيثيل	٥
١-إيثر تيرت-بيوتيل بيوتانول/ميثيل (حجم/حجم ١/٢٠؛ جاف)	٣
إيثر تيرت-بيوتيل دايوكسان/ميثيل (حجم/حجم ١/٤؛ جاف)	٣
إيثانول/تولوين (حجم/حجم ١/٤٠؛ جاف)	٣
ميثانول/إيثر داي إيثيل (حجم/حجم ١/١٠)	١٢
ميثانول/إيثر داي إيثيل (حجم/حجم ١/٢٠)	٥
ميثيل إيثيل كيتون/ هيبتان (حجم/حجم ١/١؛ جاف)	٣
٢-ميثيل تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ١/١)	٧
٢-ميثيل تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ١/١؛ جاف)	٣
تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ١/١؛ جاف)	٣
التولوين (جاف)	٣

يتم تلخيص المواد المخففة التي سهلت تكوين الصورة البلورية ب في الجدول ٤:

الجدول ٤

المادة المخففة	زمن التبلر، أيام
إيثر داي إيثيل (رطب)	٤
ميثيل إيثيل كيتون	٥

١-إيثر تيرت-بيوتيل بيوتانول/ميثيل (حجم/حجم ٢٠/١)	٤
١-إيثر تيرت-بيوتيل بيوتانول/ميثيل (حجم/حجم ٢٠/١؛ رطب)	٦
إيثر تيرت-بيوتيل دايوكسان/ميثيل (حجم/حجم ٤/١)	٧
إيثانول/تولوين (حجم/حجم ٤٠/١)	٧
ميثيل إيثيل كيتون (حجم/حجم ١/١)	٥
تتراهيدروفوران/هكسان (حجم/حجم ٢/١)	٤
التولوين	٥

كما هو موضح في الجدولين ٣ و ٤، يمكن أن يتم التحكم بالصورة البلورية من المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل)سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد بواسطة اختيار المادة المخففة التي يتم تبلر المركب منها باستخدام طرق تبلر الملاط.

المثال ٤

يمكن كذلك أن يتم تبلر المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد باستخدام تقنيات تشتت البخار. يمكن أن يتم الحصول على الصورة البلورية أ عندما تتم إذابة المركب المذكور في مذيب قطبي polar solvent مثل أسيتونيتريل، ومن ثم تعريضه إلى مذيب غير قطبي مثل التولوين toluene في درجة حرارة الغرفة.

بشكل بديل، يمكن أن يتم الحصول على الصورة البلورية ب عندما تتم إذابة المركب المذكور في مذيب قطبي مثل الأسيتون، ومن ثم تعريضه إلى مذيب غير عطري non-aromatic، غير قطبي non-polar مثل هكسان hexane في درجة حرارة الغرفة.

المثال ٥

يمكن أن يتم تحضير المركب ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو)ثاينيل)-E١-بنتيل)سيكلو بنتيل]-Z٥-هيبتين أميد في الصورة غير البلورية بدرجة كبيرة بواسطة تعريض المركب المذكور إلى درجة حرارة على الأقل حوالي ٤٠ درجة مئوية لمدة على الأقل ١٢ ساعة.

المثال ٦

تم الإبقاء على عينة من ٥-١٠ ملليجرامات من الصورة البلورية أ في درجة حرارة مقدارها ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٤٤ ساعة عندما تمت مقارنة طيف XRPD للعينة بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٤٤ ساعة (انظر الشكل ٤أ) مع طيف XRPD للعينة قبل الإبقاء عليها في ظل تلك الظروف، لم تتم ملاحظة أي تغيير كبير في طيف XRPD من حيث أن القمم عند حوالي ١٢,٠١، ١٤,٠٩، ٢٠,١٤، ٢٠,٤٧ و٢٣,٧٢ درجات من ٢ ثيتا لازالت موجودة، بما يشير إلى أن الصورة البلورية أ ظلت غير متغيرة بدرجة كبيرة. لوحظ كذلك نقص مماثل في تغير كبير في نمط XRPD عندما تم تخزين عينة عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢٥ دقيقة (انظر الشكل ٤ب).

بالإضافة إلى ذلك، تم الإبقاء على عينة أخرى من ٥-١٠ ملليجرامات من الصورة البلورية أ في درجة حرارة مقدارها ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٤٤ ساعة. عندما تمت مقارنة طيف XRPD للعينة بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٤٤ ساعة (انظر الشكل ٥) مع طيف XRPD للعينة قبل الإبقاء عليها في ظل تلك الظروف، أظهر طيف XRPD وجود قمم عند حوالي ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و٢٥,٠٦ درجات من ٢ ثيتا، بما يشير إلى أن جزء كبير من الصورة البلورية أ تحول إلى الصورة البلورية ب.

المثال ٧

تم الإبقاء على عينة من ٥-١٠ ملليجرامات من الصورة البلورية ب في درجة حرارة مقدارها ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٢٠ ساعة. عندما تمت مقارنة طيف XRPD

للعينة بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار ٥٩% لمدة ١٢٠ ساعة (انظر الشكل ٦أ) مع طيف XRPD للعينة قبل الإبقاء عليها في ظل تلك الظروف، لم تتم ملاحظة أي تغيير كبير في طيف XRPD من حيث أن القمم عند حوالي ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و ٢٥,٠٦ درجات من ٢ ثيتا لازالت موجودة، بما يشير إلى أن الصورة البلورية ب ظلت غير متغيرة بدرجة كبيرة. لوحظ كذلك نقص مماثل في تغير كبير في نمط XRPD عندما تم تخزين عينة عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢٥ دقيقة (انظر الشكل ٦ب). بالإضافة إلى ذلك، تم الإبقاء على عينة أخرى من ١٠-٥٠ جرامات من الصورة البلورية ب في درجة حرارة مقدارها ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٢٠ ساعة. عندما تمت مقارنة طيف XRPD للعينة بعد إبقائها عند ٢٢ ± ٢ درجة مئوية ورطوبة نسبية بمقدار صفر% لمدة ١٢٠ ساعة (انظر الشكل ٧) مع طيف XRPD للعينة قبل الإبقاء عليها في ظل تلك الظروف، أظهر طيف XRPD العينة على أنها خليط ضعيف بلورياً من الصور أ و ب.

بالإضافة إلى ذلك، تم الإبقاء على عينة مماثلة من الصورة البلورية ب في درجة حرارة مقدارها ٤٠ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة. عندما تمت مقارنة طيف XRPD للعينة بعد إبقائها عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة (انظر الشكل ٨) مع طيف XRPD للعينة قبل الإبقاء عليها في ظل تلك الظروف، أظهر طيف XRPD اختفاء قمم عند حوالي ١١,٦٤، ١٩,٥٧، ٢١,٩٩، ٢٢,٧٤ و ٢٥,٠٦ درجات من ٢ ثيتا، بما يشير إلى أن جزء كبير من الصورة البلورية ب قد تحول إلى الصورة غير البلورية.

ستتضح التعديلات المختلفة من الاختراع الحالي، بالإضافة إلى تلك الموضحة والموصوفة في هذا الطلب، لذوي الخبرة في المجال الخاص بالوصف أعلاه. من المقصود أن تدخل هذه التعديلات كذلك ضمن مجال عناصر الحماية الملحقة.

تعد البراءات والمنشورات المذكورة في المواصفة ذات دلالة بالنسبة لمستويات ذوي الخبرة في المجال الذي يتعلق به الاختراع. يتم تضمين براءات الاختراع والمنشورات المذكورة في هذا الطلب كمراجع إلى نفس المدى كما لو كان كل طلب أو منشور بمفرده قد تم تضمينه تحديداً وبشكل فردي في هذا الطلب كمرجع.

يعد الوصف السابق توضيحياً لبعض تجسيدات الاختراع، لكن ليس الغرض منه أن يمثل تقييداً على تنفيذه. تهدف عناصر الحماية التالية، المتضمنة جميع المكافئات منها، إلى تحديد مجال الاختراع.

إشارة مرجعية للرسومات:

٥ الشكل ١أ

أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

ج الصورة أ

الشكل ١ب

١٠ أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

ج الصورة ب

الشكل ١ج

أ درجة اثنين ثيتا

١٥ ب عدات

ج الصورة أ

الشكل ١د

أ درجة اثنين ثيتا

ب عدات

ج الصورة ب

الشكل ٢

أ وزن (%)

ب درجة الحرارة (درجة مئوية)

ج منحنى طارد للحرارة متصاعد

د تدفق حرارة (وزن/جرام)

هـ ١,٦٩٣% فقد بالوزن حتى ١٠٠ درجة مئوية ٠,١٠٢٣ ملليجرام

و فقد بالوزن ٨,٨٣٤% من ١٠٠ إلى ٢٤٠ درجة مئوية ٠,٥٣٣٧ ملليجرام

الشكل ٣

أ وزن (%)

ب درجة الحرارة (درجة مئوية)

ج منحنى طارد للحرارة متصاعد

د تدفق حرارة (وزن/جرام)

هـ ٣,٢٩٤% فقد بالوزن حتى ١٠٠ درجة مئوية ٠,١٥٤٢ ملليجرام

و فقد بالوزن ٨,٤٦٦% من ١٠٠ إلى ٢٤٠ درجة مئوية ٠,٣٩٦٢ ملليجرام

الشكل ٤أ : أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

الشكل ٤ب

أ درجة اثنين ثيتا

ب عدات

الشكل ٥

أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

٥ الشكل ٦أ

أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

الشكل ٦ب

أ درجة اثنين ثيتا

١٠ ب عدات

الشكل ٧

أ درجة اثنين ثيتا

ب الشدة سنتي بواز

الشكل ٨

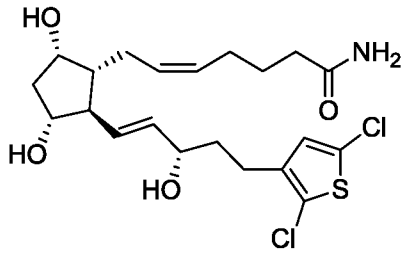
١٥ أ درجة اثنين ثيتا

ب عدات.

عناصر الحماية

١- صورة بلورية من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)- E١ - بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥- هبتين أميد

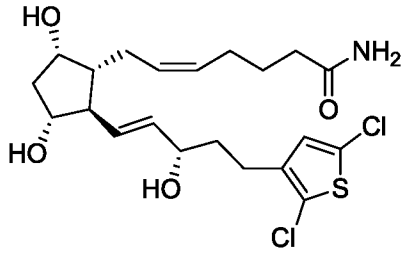
7-[3 α, 5 α -dihydroxy-2-(3 α -hydroxy-5-(3-(2,5-dichloro)thienyl)-1E-pentenyl)cyclopentyl]-5Z-heptenamide



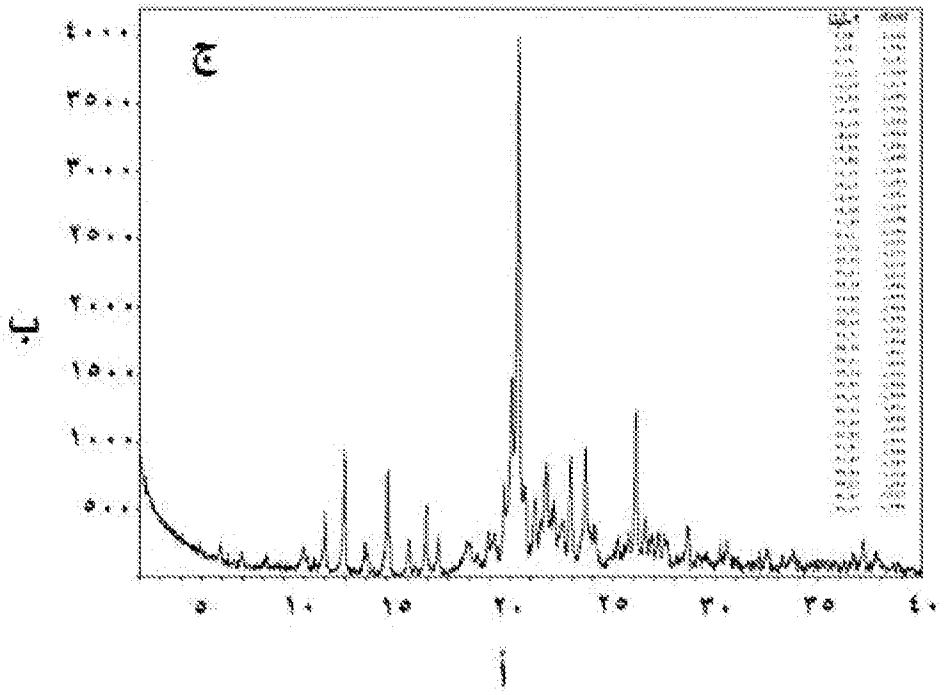
لها نمط حيود أشعة سينية في المسحوق X-ray powder diffraction pattern بالقمم عند ١٢,٠ ± ٠,١، ١٤,١ ± ٠,١، ٢٠,١ ± ٠,١، ٢٠,٥ ± ٠,١ و٢٣,٧ ± ٠,١ درجة من ٢ ثيتا.

٢- صورة بلورية من ٧-[α٣، α٥-داي هيدروكسي-٢-(α٣-هيدروكسي-٥-(٣-(٢، ٥-داي كلورو) ثاينيل)-E١-بنتنيل) سيكلو بنتيل]-Z٥-هبتين أميد

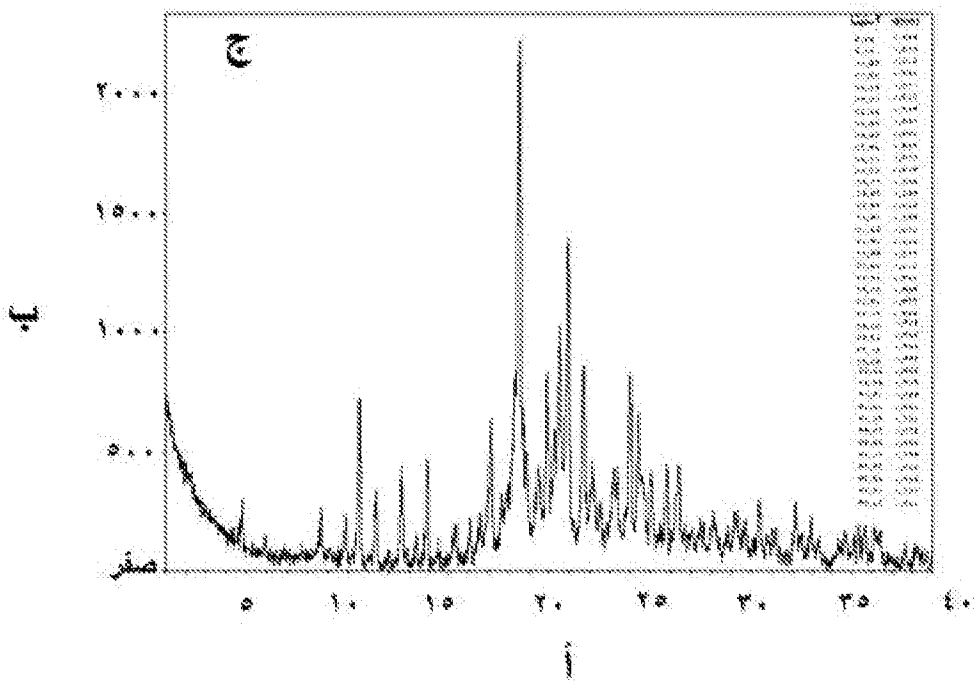
7-[3 α, 5 α -dihydroxy-2-(3 α -hydroxy-5-(3-(2,5-dichloro)thienyl)-1E-pentenyl)cyclopentyl]-5Z-heptenamide



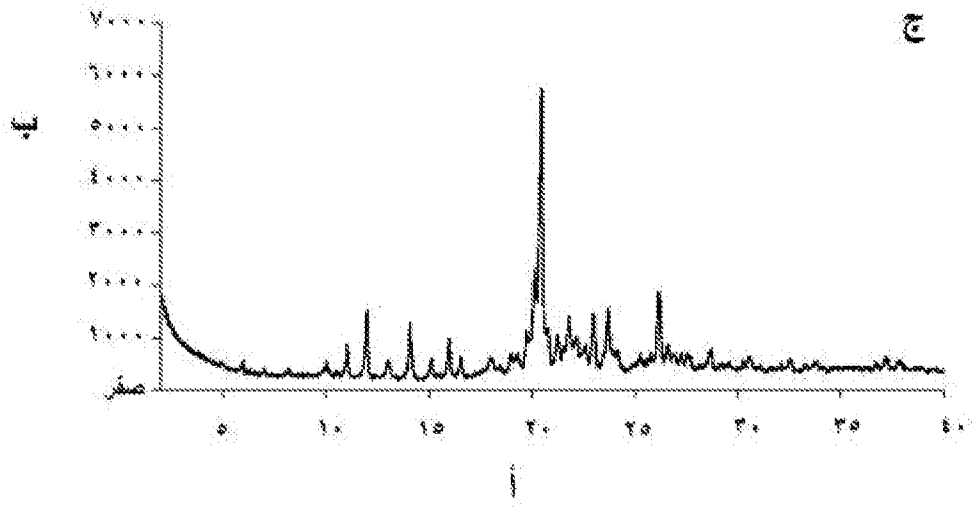
لها نمط حيود أشعة سينية في المسحوق X-ray powder diffraction pattern بالقمم عند ١١,٦ ± ٠,١، ١٩,٦ ± ٠,١، ٢٢,٠ ± ٠,١، ٢٢,٧ ± ٠,١ و٢٥,١ ± ٠,١ درجة من ٢ ثيتا.



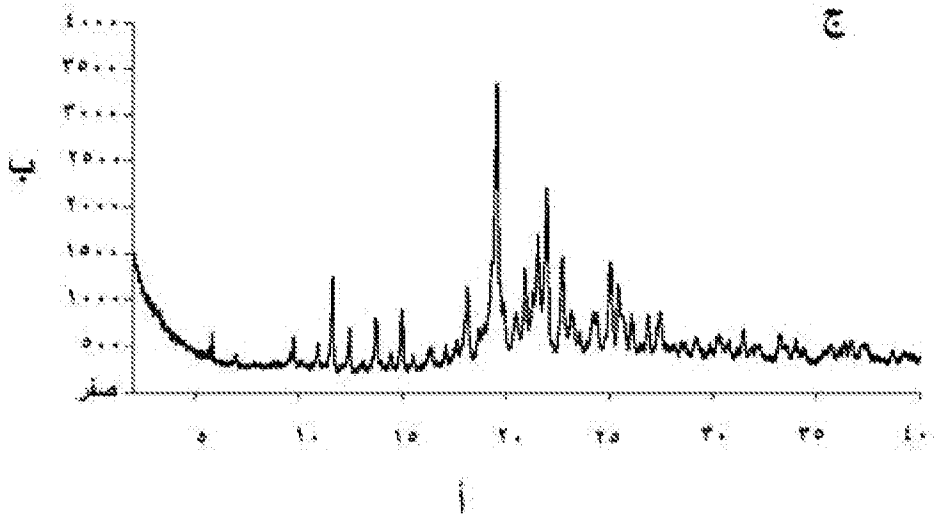
شكل ١١



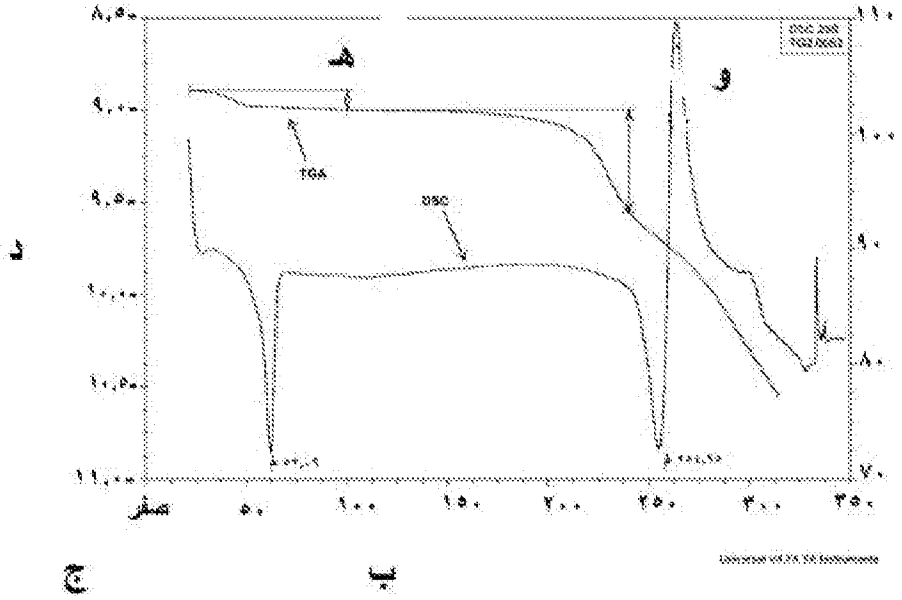
شكل ١ب



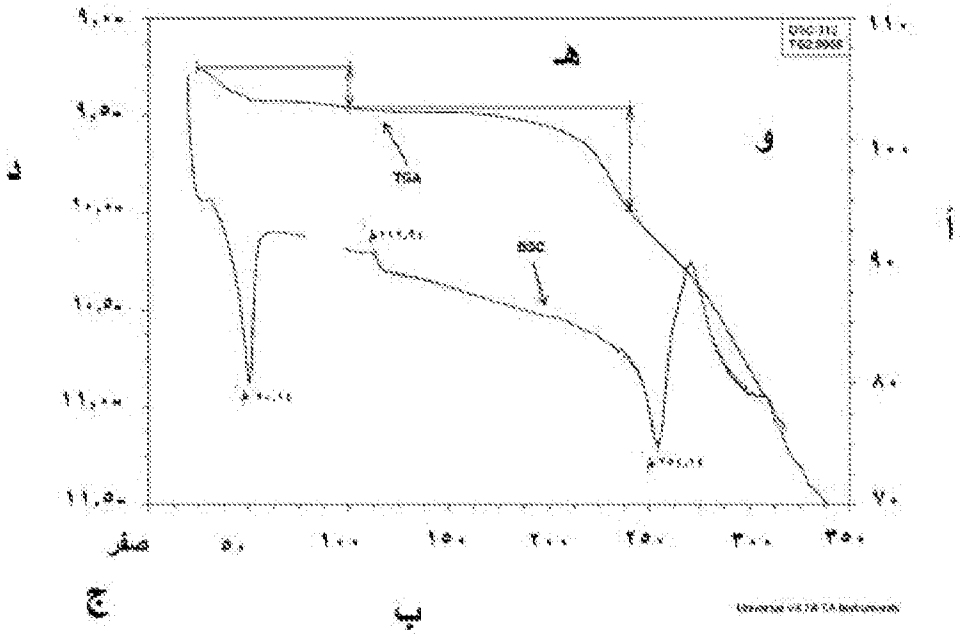
شكل ١ج


ج
ب
٤٠٠٠
٣٥٠٠
٣٠٠٠
٢٥٠٠
٢٠٠٠
١٥٠٠
١٠٠٠
٥٠٠
صفر
٥
١٠
١٥
٢٠
٢٥
٣٠
٣٥
٤٠
أ

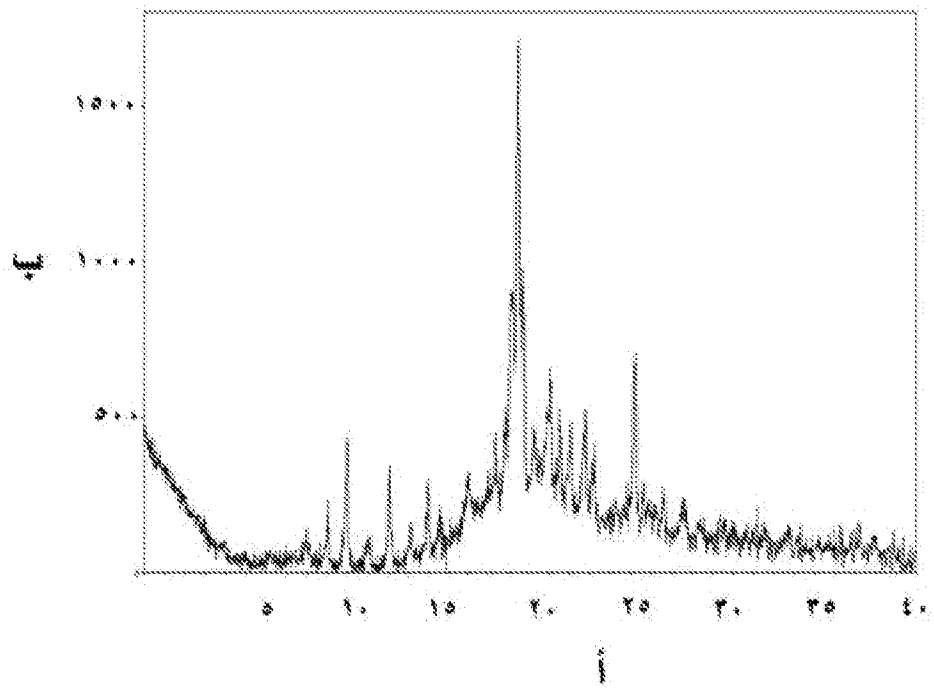
شكل ١د


هـ
و
TGA
DSC
٨,٥٠
٩,٠٠
٩,٥٠
١٠,٠٠
١٠,٥٠
١١,٠٠
١١٠
١٠٠
٩٠
٨٠
٧٠
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
٣٥٠
د
أ
ج
ب

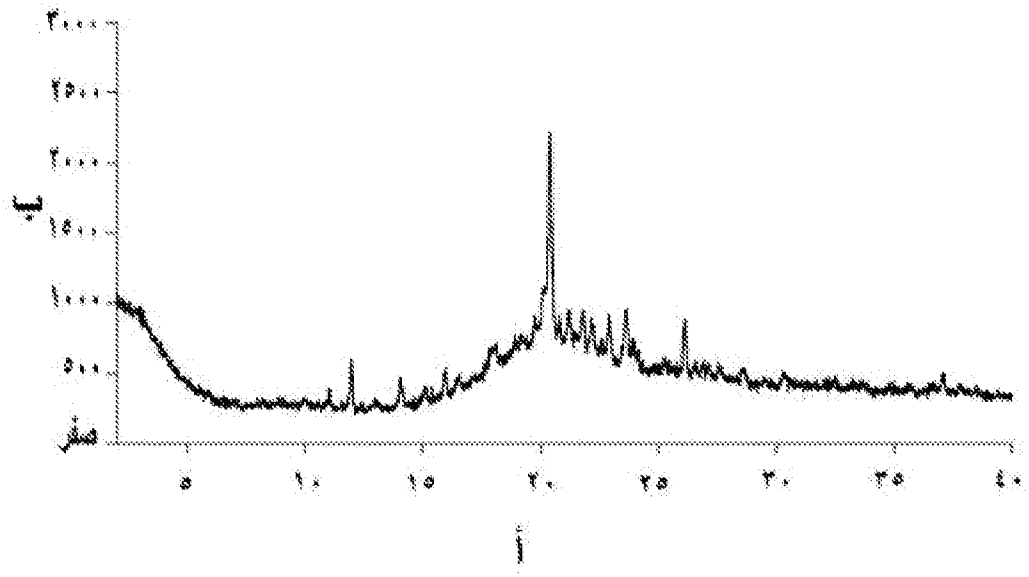
شكل ٢


هـ
و
د
أ
ب
ج
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
٣٥٠
٩,٠٠
٩,٥٠
١٠,٠٠
١٠,٥٠
١١,٠٠
١١,٥٠
١١٠
١٠٠
٩٠
٨٠
٧٠

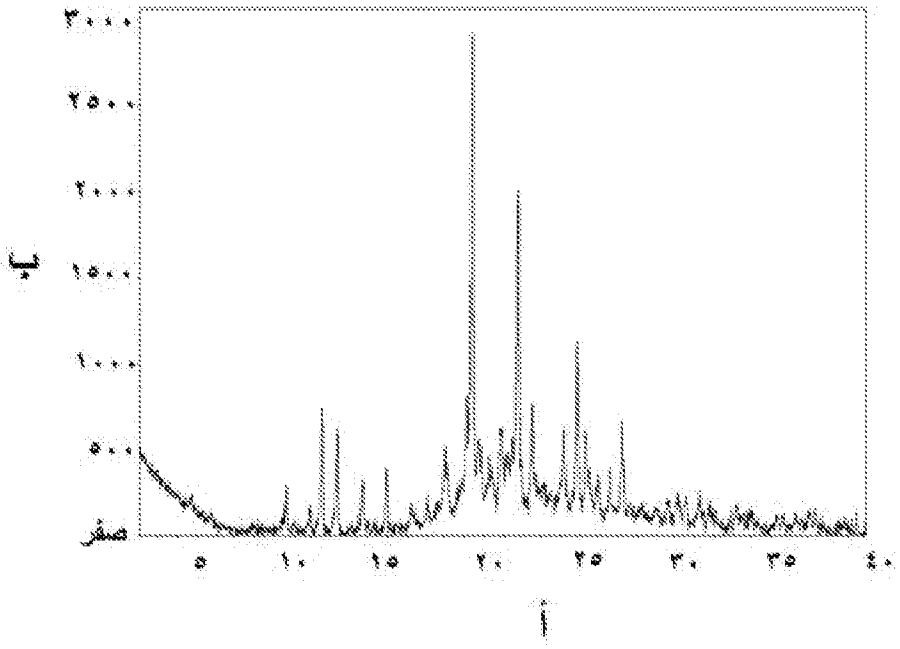
شكل ٣



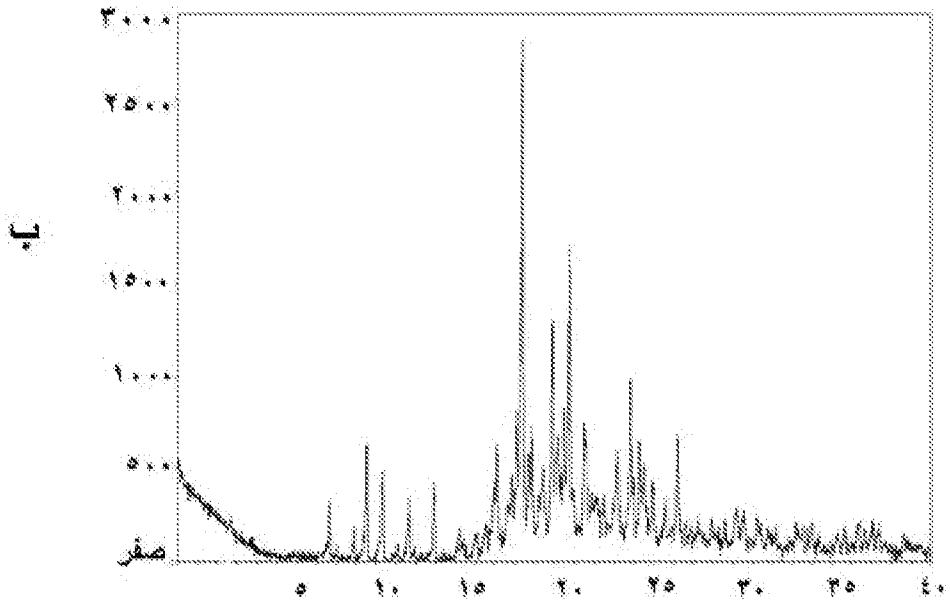
شكل ٤أ



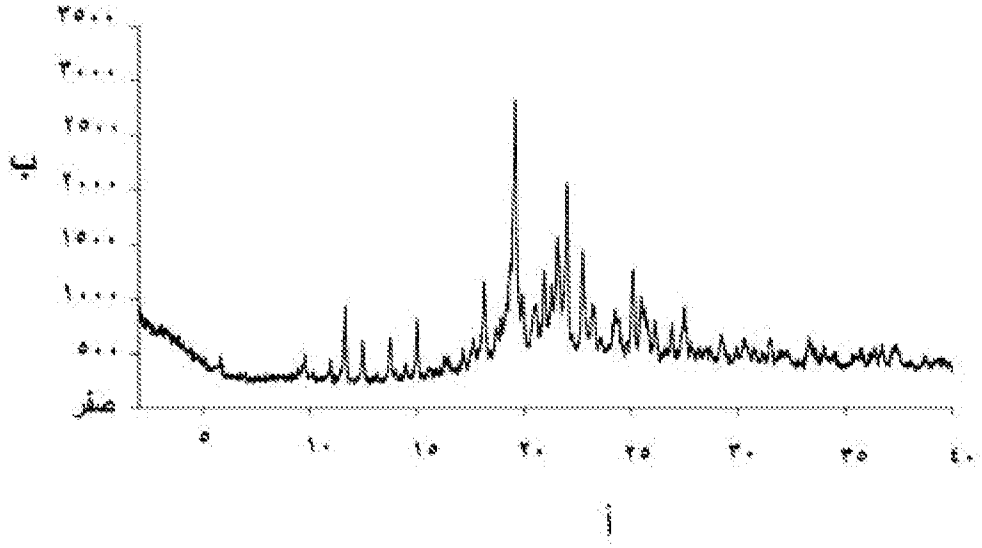
شكل ٤ب



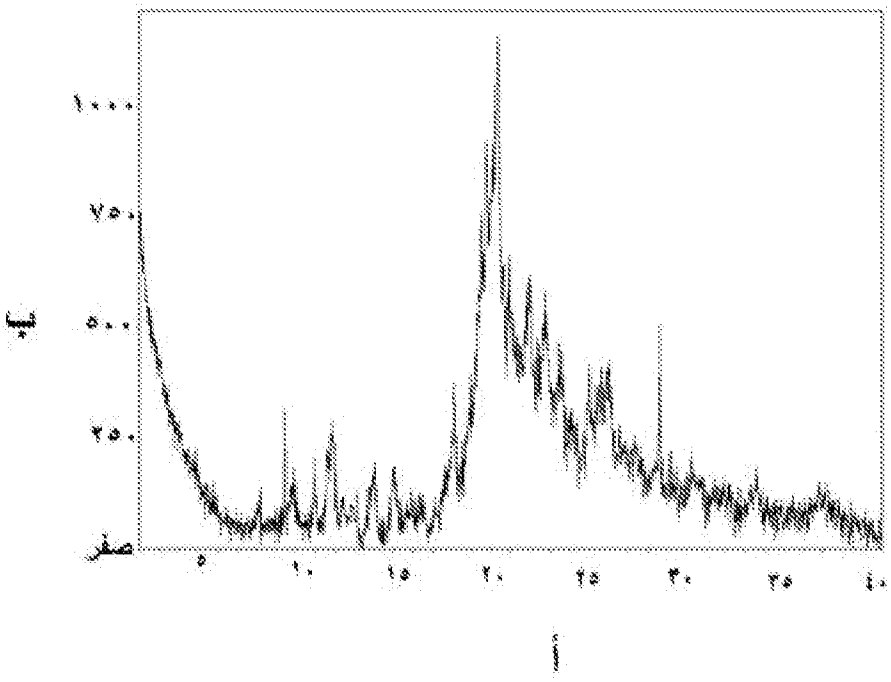
شكل ٥



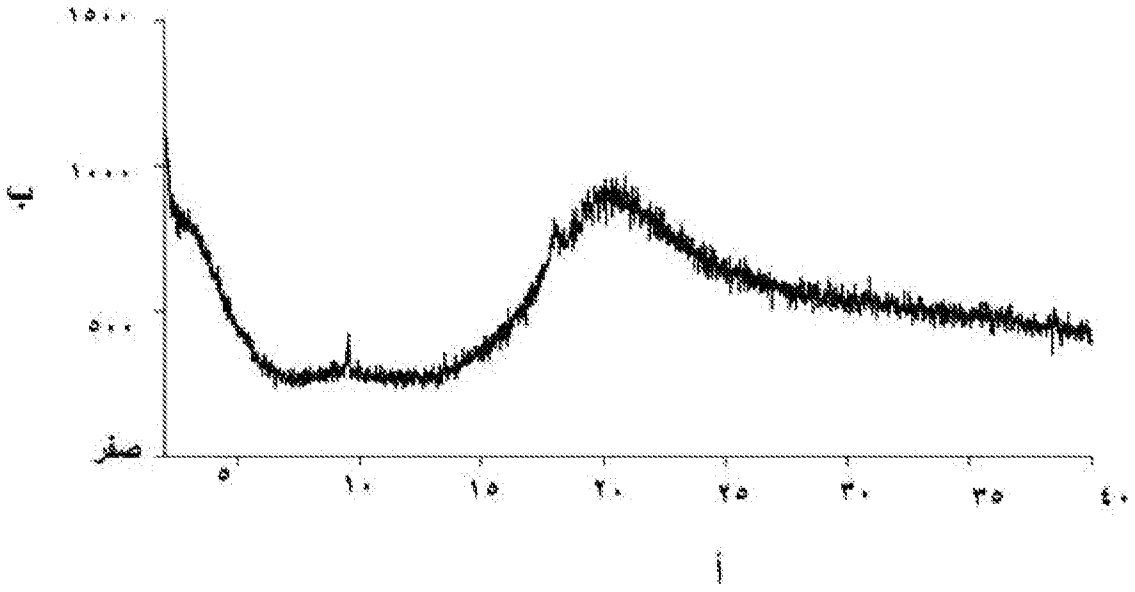
شكل ١٦أ



شكل ٦ب



شكل ٧



شكل ٨

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