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

[11] رقم البراءة:١٣٤٨
[45] تاريخ المنح ١٤٢٧/٠٩/٠٩هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/١٠/٠٢م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** ليليا ماري بيوتشامب
[73] **مالك البراءة:** ذى ويلكم فاونديشن ليمتد
عنوانه: ١٦٠ يوستون رود، لندن، ان دبليو ٢ ١ ب بي ، بريطانيا
[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٩٥١٦٠٢٤٤
[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤١٦/٠٤/٢٥ هـ
الموافق : ١٩٩٥/٠٩/٢٠ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
١٩٨٨/٠٨/١١م موناكو [MC] ١٩٦٨
[51] **التصنيف الدولي**[٧] :
Int. Cl.[7]: C07D 473/018
[56] **المراجع:**
طلب أوروبي ٩٩٤٩٣ ١٩٨٤/٠٢/٠١م

اسم الفاحص : محمد بن علي المحزري

[54] **اسم الاختراع :** نوكليوسيدات علاجية therapeutic nucleosides

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بإسترات أحماض أمينية amino acid esters محددة لـــ purine nucleoside acyclovir وأملاحهـــا المقبولـــة صيدلانيا واستخدامها فـــي العـــلاج والوقايـــة مـــن الإصابة بفيروس الهربس herpes virus ، كذلك يتضمن الاختراع تركيبـــات صـــيدلانية وعمليـــات لتحضير تلك التركيبات .

نوكليوسيدات علاجية therapeutic nucleosides

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بإستر جديد new esters من 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine له خواص مفيدة مضادة للفيروسات antiviral properties.

إن مركب 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine ، الذي يعرف باسم آخر وهو أسيكلوفير acyclovir ، يتسم بفعالية قوية مضادة للفيروسات، وعلى وجه التحديد ضد فيروسات الهربس

(H. J. Schaeffer et al, "Nature", 272 583-585 (1978). UK Patent Specification 1523865 and U.S. Patent Specification No. 4199574).

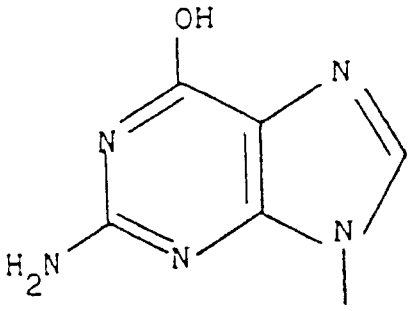
ومع ذلك، يكون أسيكلوفير acyclovir غير قابل للذوبان في الماء إلا بدرجة ضعيفة فقط، وبالتالي فهو يحد من صيغة العقار في المستحضرات الصيدلانية المائية حيث يكون الذوبان مطلوبا.

كما أن أسيكلوفير acyclovir يمتص بدرجة ضعيفة فقط من القناة المعدية المعوية gastrointestinal tract بعد الإعطاء عن طريق الفم (١٥٪ استخلاص في البول عند اختباره في الجرذان و ٢٠٪ في البشر) . تتطلب مثل هذه الدرجة المنخفضة من الإتاحة الحيوية bioavailability إعطاء جرعات كبيرة من العقار في لكي تحقق مستويات فعالة مضادة للفيروسات وتحافظ عليها في البلازما.

تصف براءة الاختراع الأوروبية رقم 99493 و Journal of Medicinal Chemistry, vol. 26, no.4, 04/83, p.602-75 604 إستترات حمض أمينو amino acid esters لـ أسيكلوفير acyclovir ، وخصوصا إستترات الـ glycine و alanine التي تظهر قابلية محسنة للذوبان في الماء مقارنة بمركب أسيكلوفير acyclovir .

وقد تبين لنا الآن أن L – valine esters لـ acyclovir الذي يتصف بسلسلة متفرعة جانبية جوار ذرة كربون α، والذي لم يتم الكشف عنه في الوصف الكامل لبراءة الاختراع الأوروبية رقم 99493 و Journal of Medicinal Chemistry قد أدى إلى تحسين الإتاحة الحيوية على نحو مثير للدهشة بعد الإعطاء عن طريق الفم مقارنة بـ glycine esters و alanine المذكورة في الطب.

وفقا لإحدى سمات الاختراع الحالي يتم تقديم مركب له الصيغة (I)



$CH_2OCH_2CH_2OCOCH(R_1)NH_2$ (I)

حيث R_1 تمثل مجموعة لها الصيغة $-CH[CH_3]_2$ بحيث تكون مجموعة الإستر - $OCOCH(Ri)NH_2$ في الهيئة -L وأملاح منها مقبولة صيدلانيا. يمكن أيضا تسمية المركب

الذي له الصيغة (I) بـــ L- 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H(purin-9-yl)methoxy)-ethyl valinate و 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H(purin-9-yl)methoxy)-ethyl L-isoleucinate.

في اختبارات أجريت على جرذان، لقياس الكمية المستخلصة من البول في صورة أسيكلو فير acyclovir (النسبة المئوية لجرعة معطاة) بعد الإعطاء عن طريق الفم، تظهر مركبات الاختراع زيادة كبيرة في الامتصاص من الأمعاء مقارنة بالإسترات الأخرى ومقارنة ب ، أسيكلوفير acyclovir . مما يمكن من إعطاء عقار بكمية أقل بينما يوفر مع ذلك مستويات عقاقير مكافئة في البلازما بعد الامتصاص عن طريق الفم. ويكون مركب L - valines مفضل بصفة خاصة بسبب قدرته الجيدة على الامتصاص على نحو خاص من الأمعاء gut.

علاوة على الإتاحة الحيوية العالية نسبيا، يتسم المركب وفقا للاختراع على نحو جوهري بنفس التأثير المضاد للفيروس تماما مثل أسيكلوفير acyclovir في المعمل. وبالتالي لا يتم اكتساب الزيادة المميزة في الإتاحة الحيوية للمركب على حساب الفعالية المضادة للفيروس. وفي الواقع، فقد تبين أنه في تطبيقات إكلينيكية معينة، مثلا، في علاج التهاب القرنية stromal keratitis السدوي تبين أن العديد من إسترات الحمض الأميني amino acid esters المعينة توفر تأثير علاجي يفوق تأثير أسيكلوفير acyclovir (البراءة الأوروبية رقم ٩٩٤٩٣).

وتكون الأملاح المقبولة صيدلانيا من المركب الذي له الصيغة (I) على نحو مفضل أملاح إضافة حمضية مشتقة من حمض مناسب، مثلا، هيدروكلور hydrochloric يك chlorine ، أو كبريتيك sulphuric ، أو فوسفوريك phosphoric ، أو ماليك maleic ، أو فيوماريك fumaric ، أو سيتريك citric ، أو طرطريك tartaric ، أو لاكتيك lactic ، أو أسيتيك acetic أو p- تولوين سلفونيك p-toluenesulphonic. ويكون الملح المفضل على نحو خاص هو ملح الهيدروكلور hydrochloric يك chlorine من المركب الذي له الصيغة (I).

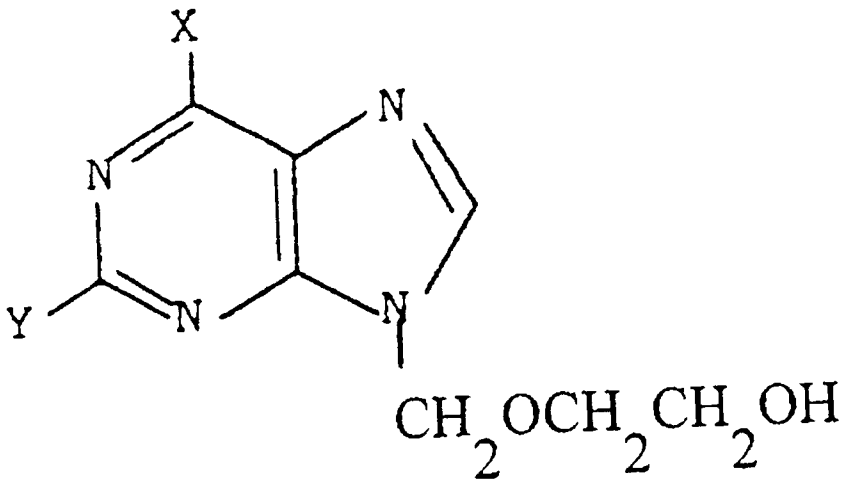
في التجارب التي أجريت على الحيوانات، تم اكتشاف أن الإعطاء عن طريق الفم للمركب الذي له الصيغة (I) فيما سبق أحدثت مستويات يمكن قياسها من أسيكلوفير acyclovir في البلازما. وبهذه الطريقة، وفقا لجانب آخر من الاختراع نقوم بتوفير وسيلة لتوليد أسيكلوفير acyclovir في الكائن الحي بإعطاء المركب الذي له الصيغة (I) فيما سبق أو ملح منه مقبول صيدلانيا إلى كائن ثديي.

يمكن تحضير المركبات وفقا للاختراع بطريقة تقليدية، مثلا، بواسطة عملية وفقا لما يتم وصفه فيما يلي.

وبهذه الطريقة، وفقا لسمة أخرى من الاختراع الحالي نقوم بتوفير عملية لتحضير المركب الذي له الصيغة (I) المذكور فيما سبق وأملاح منها مقبولة صيدلانيا والتي تشتمل على

أ) تفاعل مركب له الصيغة (II)

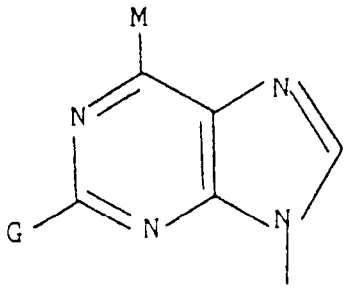
(II)



حيث x تكون مجموعة هيدروكسي hydroxy محمية اختياريا، و Y تكون مجموعة أمينو amino محمية اختياريا مع L - valine محمي اختياريا أو مكافئ وظيفي منه؛

ب) تحويل مركب له الصيغة (III)

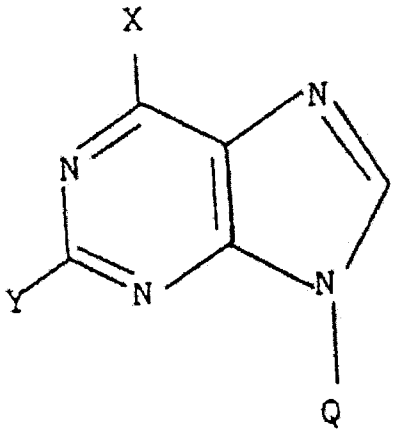
(III)



$CH_2OCH_2CH_2OCOCH(R_1)NH_2$

٥ (حيث R1 تكون كما تم تعريفها فيما سبق؛ و M تمثل مجموعة هيدروكسي hydroxy و G تمثل ذرة أو مجموعة يمكن استبدالها بـ أو يتم تحويلها إلى مجموعة أمينو amino ؛ أو G تمثل مجموعة أمينو amino و M تمثل ذرة أو مجموعة يمكن استبدالها بـ أو تحويلها إلى مجموعة هيدروكسي hydroxy) إلى مركب له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلانيا ؛ أو

ج) تفاعل مركب له الصيغة (IV)



(IV)

(حيث X و Y تكونان كما تم تعرفيهما من قبل و Q تمثل ذرة أو مجموعة تاركة) مع مركب لـــه الصيغة (V)

$$ACH2OCH_2CH_2OCOCH(R_1)R2 \qquad (V)$$

(حيث R_1 تكون وفقا لما تم تعريفها فيما سبق، و A تمثل مجموعة أو ذرة تاركـــة و R_2 تكـــون مجموعة أمينو amino محمية اختياريا) ؛ وتؤثر اختياريا على واحدة أو أكثر من التحـــويلات التالية، في أي متوالية مطلوبة: -

١) إزالة أي مجموعات حامية؛

٢) حيث يكون المنتج الذي تم الحصول عليه عبارة عن مركب له الصيغة (I)، وتحويل المركب المذكور إلى ملح منه مقبول صيدلانيا؛ و

٣) حيث يكون المنتج الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح مقبول صيدلانيا من مركب له الصيغة (I)، وتحويل الملح المذكور إلى المركب الرئيسي.

بالنظر إلى العملية أ) يمكن إجراء تفاعل الأسترة بطريقة تقليدية، على سبيل المثال في مذيب مثل بيريدين pyridine أو داي ميثيل فورماميد dimethylformamide في وجود عامل اقتران مثل N,N min -dicyclohexylcarbodiimide ، واختياريا في وجود قاعدة محفزة مثل 4-dimethylaminopyridine. يمكن، إذا كانت هناك رغبة في ذلك، أن تتم إزالة الماء المتكون أثناء التفاعل بطريقة تقليدية، على سبيل المثال، بالتقطير أو بإضافة مادة ارتباط بماء. وبعد ذلك، يمكن عزل الإستر الذي تم الحصول عليه في صورة منتج تفاعل بطريقة تقليدية.

كبديل عن استخدام L - valine في حد ذاته، يمكن استخدام مكافئ وظيفي للحمض ، مثلا، هاليد حمض acid halide مثل كلور chlorine يد حمض acid chloride أو صورة لامائية للحمض. بهذه الطريقة، لكي نتجنب التفاعلات الجانبية غير المرغوبة يصبح من المميز استخدام مشتق محمي بأمينو amino . وتشتمل أمثلة مجموعات الحماية بأمينو amino على اسيل acyl، مثلا، C_{1-4} alkanoyl مثل أسيتيل acetyl acetyl و أريل أوكسي كربونيل aryloxycarbanoyl aryloxycarbonyl ، مثلا، و بنزيل أوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl benzyloxy carbonyl. ويكون المشتق المناسب بأمينو amino ، على سبيل المثال، هو المشتق حيث يتم استبدال مجموعة الأمينو amino من الحمض الأميني amino acid بمجموعة أزيدو azido azido.

يمكن تحقيق تحويل مركب له الصيغة (III) إلى مركب له الصيغة (I) بطريقة ب)، بوسائل متنوعة. على سبيل المثال، يمكن أن تمثل G مجموعة أزيد والتي يمكن اختزالها إلى مجموعة أمينو amino بالهدرجة التحفيزية ، وباستخدام محفز مناسب مثل البلاديوم palladium

palladium على كربون. على نحو بديل، G يمكن أن تمثل ذرة هالوجين halogen أو ألكيل ثيو alkylthio أو مجموعة ألكيل سلفونيل alkylsulphonyl والتي يمكن تحويلها إلى مجموعة أزيد والتي يمكن تحويلها بدورها إلى مجموعة أمينو amino بواسطة الهدرجة التحفيزية باستخدام، على سبيل المثال، هيدروجين hydrogen في وجود بلاديوم palladium palladium على كربون. لتحضير المركب الذي له الصيغة (I)، ومركب له الصيغة (III) حيث M تكون مجموعة أمينو amino يمكن تحويلها إلى مجموعة هيدروكسي hydroxy على سبيل المثال بالمعالجة بإنزيم نازع مجموعة الأمين amino group مثل إنزيم داي أميناز أدينوسين adenosine deaminase.

تكون العمليات مع العمليات التقليدية الأخرى موصوفة في :

Fused Pyrimidines, Part 50 II, Purines, Ed. by D.J. Brown (1971), Wiley-Interscience

في العملية (ج) ، يمكن على سبيل المثال، أن تمثل المجموعة Q في الصيغة (IV)، على سبيل المثال، ذرة هيدروجين hydrogen؛ أو مجموعة اسيل acyl ، مثلا، مجموعة C_{1-4}alkanoyl مثل مجموعة أسيتيل acetyl أو مجموعة أرويل aroyl مثل مجموعة بنزويل benzoyl ؛ أو مجموعة tri-C_{1-4}alkylsilyl مثل مجموعة تراي ميثيل سيليل trimethylsilyl . ويمكن على سبيل المثال، أن تمثل المجموعة A في الصيغة (V) ذرة هالوجين halogen (مثلا، كلور chlorine) أو مجموعة اسيل acyl أوكسي حيث يمكن أن يكون شق الاسيل acyl، على سبيل المثال، مجموعة C_{1-4}alkanoyl مثل أسيتيل acetyl أو مجموعة أرويل aroyl مثل بنزويل benzoyl . يمكن أن تمثل المجموعة R_2 مجموعة حامية للأمينو amino مثل، على سبيل المثال، C_{1-4}alkanoyl (مثلا، أسيتيل acetyl) أو أريل أوكسي كربونيل aryloxycarbanoyl (مثلا، بنزيل

أوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl) ويمكن أن تمثل مجموعة أزيدو azido. يمكن أن يتأثر التفاعل على نحو تقليدي في مذيب قطبي قوي مثل داي ميثيل فورماميد dimethylformamide أو هكسا ميثيل فوسفور أميد hexamethylphosphoramide ، وعلى نحو مميز في وجود قاعدة مثل تراي إيثيل أمين triethylamine أو كربونات بوتاسيوم potassium carbonate . على نحو بديل، يمكن تحقيق التكثف الحراري بتسخين المركبا ت التي لها الصيغة (IV) و (V) في وجود كمية محفزة من حمض قوي، مثلا، حمض كبريتيك sulphuric .

يمكن تحضير المركبات التي لها الصيغ (II) إلى (V) والمستخدمة على هيئة مركبات وسيطة في تخليق المركب الذي له الصيغة (I)، بطريقة تقليدية، مثلا، باستخدام إجراءات تم وصفها في المواصفة رقم U.K. Patent Specification No. 1523865. تعتمد هذه الطرق على المركبات الوسيطة التي تم تحضيرها من مركبات بيورين بها استبدال ببساطة، والتي يمكن أن تكون متاحة تجاريا، أو يتم تحضيرها وفقا لتقنيات تكون معروفة تماما في حد ذاتها والتي يتم الكشف عنها في المراجع مثل النص المرجعي المذكور آنفا. وبالتالي، على سبيل المثال، يمكن تحضير المركبات التي لها الصيغة (III) بصفة عامة باستخدام إجراء مناظر للإجراء الخاص بالعملية (ج)، أي، تفاعل بيورين مناسب مع مركب له الصيغة (V).

يمكن تحقيق التحويلات الاختيارية ١) ، و٢) و ٣) بطريقة تقليدية. وبالتالي، على سبيل المثال، يمكن إجراء إزالة المجموعات الحامية في التحويل ١) بالتحليل المائي، أو تحلل بالتفاعل مع المذيب أو تحلل الهيدروجين hydrogen حسب ما يكون ملائما. بالنظر إلى إزالة المجموعات الحامية على شقوق اسيل حمض أميني amino acid acyl ، يفضل تحليل الهيدروجين hydrogen، مثلا، باستخدام محفز بلاديوم palladium catalyst palladium . بالنظر إلى حماية المجموعات، في المواضع ٢- و / أو ٦- من نواة البيورين purine nucleus ، ويمكن ويمكن اختيارها على

سبيل المثال من مجموعات اريل ميثيل arylmethyl مثلا، بنزيل benzyl ؛ أو tri-C_{1-4} alkylsilyl مثلا، تراي ميثيل سيليل trimethylsilyl . يمكن إزالة المجموعات المثبطة لأريل ميثيل arylmethyl على سبيل المثال بالتحليل الهيدروجيني hydrogenation ، مثلا، بالهدرجة في وجود نيكل راني Raney nickel أو محفز بلاديوم palladium catalyst palladium. يمكن إزالة جموعات إعاقة تراي ألكيل سيليل Trialkylsilyl على سبيل المثال بالتحلل بالتفاعل مع المذيب مثلا، بتحلل الكحول alcoholysis.

يمكن تحقيق تحويل المركب الذي له الصيغة (I) إلى ملح مقبول صيدلانيا بطريقة تقليدية، على سبيل المثال، بمعالجة المركب الذي له حمض مناسب لتشكيل ملح إضافة حمض، على سبيل المثال، بالتجميد بالتجفيف لمحلول ميثانولي methanolic من الإستر ester الرئيسي بمحلول حمض.

على نحو مماثل، يمكن تحقيق تحويل الملح إلى المركب الرئيسي الذي له الصيغة (I) بطريقة تقليدية.

كذلك، يقدم الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) وأملاح منه مقبولة صيدلانيا (يتم تمييزا فيما بعد ب، " مركبات فعالة") للاستخدام في العلاج الطبي مثلا، في علاج أو الوقاية من المرض الفيروسي في كائن، مثلا، كائن ثديي مثل الإنسان. وتكون هذه المركبات مفيدة على نحو خاص في علاج أو الوقاية من الأمراض التي تتسبب في حدوثها قيروسات DNA المتنوعة، مثل حالات العدوى بمرض الحلأ herpes infections ، على سبيل المثال، مرض الحلأ البسيط herpes simplex ، ومرض varicella أو zoster ، وفيروس تضخم العضلات cytomegalovirus وكذلك الأمراض التي تتسبب في حدوثها فيروسات التهاب الكبد الوبائي B hepatitis B أو فيروسات Epstein- Barr أو فيروس -٦ لمرض الحلأ البسيط لدى الإنسان

(HHV-6). يمكن أيضاً استخدام المركبات الفعالة لعلاج أو الوقاية من حالات العدوى بالفيروس الانتساخ العكسي مثل حالات العدوى بفيروس HIV والورم الحليمي papilloma أو حالات العدوى لـ wart virus. علاوة على استخدامها في العلاج الطبي للإنسان، يمكن إعطاء المركبات التي لها الصيغة (I) إلى كائنات أخرى للعلاج أو الوقاية من الأمراض الفيروسية، مثلا، في كائنات أخرى.، على سبيل المثال، تكون المركبات الفعالة مفيدة على نحو خاص في علاج الالتهاب الرئوي الأنفي الخيلي equine rhinopneumonitis.

كما يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج أو الوقاية من مرض فيروسي في كائن، مثلا، كائن ثديي مثل الإنسان، و تتألف الطريقة من إعطاء كمية فعالة مضادة للفيروس من المركب الذي له الصيغة (I) أو ملح منه مقبول صيدلانيا إلى الكائن.

يقدم الاختراع الحالي أيضا استخدام مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء لعلاج أو الوقاية من عدوى فيروسية.

يمكن إعطاء المركبات الفعالة بأي طريقة مناسبة للحالة المطلوب علاجها، وتشتمل الطرق المناسبة على الإعطاء عن طريق الفم oral ، أو المستقيم rectal ، أو الأنف nasal ، أو موضعيا topical (بما في ذلك في الشدق buccal أو تحت اللسان sublingual) أو في المهبل وعن غير طريق القناة الهضمية (بما في ذلك تحت الجلد subcutaneous وفي العضلات intramuscular ، وفي الوريد intravenous ، وعبر الأدمة intradermal ، وداخل الغمد intrathecal وفوق الأم الجافية epidural). كما أننا سندرك أن الطريقة المفضلة يمكن أن تختلف على سبيل المثال طبقاً لحالة متلقي العلاج.

بالنسبة لكل فائدة من الفوائد والبيانات المبينة فيما سبق سوف تعتمد الكمية المطلوبة من المكون الفعال (وفقا لما تم تعريفه فيما سبق) على عدد من العوامل بما في ذلك حدة الحالة المطلوب

علاجها وهوية المتلقي وسوف تكون في النهاية بناء على توجيه الطبيب المعالج أو البيطري. ومع ذلك، على وجه العموم، بالنسبة لكل فائدة من هذه الفوائد والبيانات، سوف تكون الجرعة الفعالة المناسبة في مدى يتراوح من ٠,١ إلى ٢٥٠ جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسم للمتلقي في اليوم، ويفضل في مدى يتراوح من ١ إلى ١٠٠ مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم وعلى أفضل نحو في المدى الذي يتراوح من ٥ إلى ٢٠ مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم؛ وتكون الجرعة المثلى في حدود حوالي ١٠ مجم لكل كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم. (ما لم يتم بيان خلاف ذلك، يتم حساب جميع أوزان المكون الفعال باعتباره المركب الرئيسي الذي له الصيغة (I) : بالنسبة للأملاح الخاصة بالمركب ينبغي زيادة الأرقام السابقة على نحو تناسبي) . يفضل أن يتم تقديم الجرعة المطلوبة على هيئة جرعتين، أو ثلاث، أو أربع أو أكثر من الجرعات الفرعية التي يتم إعطاؤها على مدى فترات زمنية فاصلة طوال اليوم. يمكن إعطاء هذه الجرعات الفرعية في صور جرعات وحدات، على سبيل المثال، تحتوي على ١٠ إلى ١٠٠٠ مجم، ويفضل من ٢٠ إلى ٥٠٠ مجم وعلى أفضل نحو من ١٠٠ إلى ٤٠٠ مجم من المكون الفعال لكل صورة جرعة وحدة .

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي بمفردها أو في توليفة مع عوامل علاجية أخرى، على سبيل المثال، مع 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine (أسيكلوفير acyclovir) المستخدم لعلاج حالات العدوى بفيروس الحلأ البسيط وعلى وجه التحديد HSV (I) ، ومع zidovudine المستخدم لعلاج حالات العدوى بفيروس الانتساخ وعلى وجه التحديد حالات العدوى بفيروس HIV.

في حين يكون من الممكن أن يتم إعطاء المكونات الفعالة بمفردها، إلا أنه من المفضل أن يتم تقديمها في صورة صيغ صيدلانية. تشتمل الصيغ الخاصة لكل من الإعطاء البيطري والاستخدام البشري ، من الاختراع الحالي على مكون فعال واحد على الأقل، وفقاً لما تم تعريفه فيما سبق،

إلى جانب مادة ناقلة مقبولة واحدة أو أكثر لهذا الغرض ومكونات علاجية أخرى اختياريا. يجب أن تكون المادة (المواد) الناقلة " مقبولة" في معنى كونها متوائمة مع المكونات الأخرى من الصيغة وأن تكون غير ضارة لمتلقيها.

تشتمل الصيغ على تلك التي تكون مناسبة للإعطاء عن طريق الفم، أو المستقيم أو الأنف أو موضعي (بما في ذلك في الشدق وتحت اللسان)، أو في المهبل أو عن طريق غير القناة الهضمية (بما في ذلك تحت الجلد، أو في العضلات، أو في الوريد، أو عبر الأدمة، أو داخل الغمد وفوق الأم الجافية). يمكن على نحو ملائم تقديم الصيغ في صورة جرعات وحدة ويمكن تحضيرها بواسطة أي من الطرق المعروفة تماما في مجال الصيدلة. تشتمل مثل هذه الطرق على خطوة ارتباط المكون الفعال مع المادة الناقلة التي تشكل واحدا أو اكثر من المكونات المساعدة. بصفة عامة، يتم تحضير الصيغ بواسطة ربط المكونات الفعالة على نحو منتظم ومتوافق مع المواد الحاملة السائلة أو المواد الحاملة الصلبة المقسمة على نحو دقيق او كلاهما، وبعد ذلك إذا لزم الأمر، يتم تشكيل المنتج.

يمكن تقديم الصيغ الخاصة بالاختراع الحالي المناسبة للإعطاء عن طريق الفم في صورة وحدات منفصلة مثل كبسولات ، أو قريصات أو أقراص تحتوي كل منها على كمية محددة مسبقا من المكون الفعال؛ في صورة مسحوق أو حبيبات؛ أو في صورة محلول أو معلق في صورة سائل مائي أو سائل غير مائي؛ أو في صورة مستحلب سائل زيت في ماء أو مستحلب سائل ماء في زيت. يمكن أيضا تقديم المكون الفعال في صورة جرعات للبلع، أو معجون أو مادة معجون.

يمكن صنع القرص بالكبس أو القولبة، واختياريا بواحد او أكثر من المكونات المساعدة. يمكن تحضير الكبسولات المضغوطة بكبس المكون الفعال في آلة مناسبة في صورة تدفق حر مثل مسحوق أو حبيبات، يتم خلطها اختياريا مع مادة رابطة أو مزلق، أو مخفف خامل، أو مادة

حافظة، أو عامل فعال للسطح أو مشتت. يمكن صنع الأقراص المقولبة بقولبة خليط من المركب المطحون مرطبا بمخفف سائل خامل في آلة مناسبة. يمكن اختياريا تغليف أو تخطيط الأقراص ويمكن صياغتها بحيث توفر إطلاق بطيء أو متحكم فيه من المكون الفعال منه.

بالنسبة لحالات العدوى للعين أو الأنسجة الخارجية الأخرى، مثلا ، الفم والجلد، يفضل أن يتم استخدام الصيغ في صورة مرهم أو كريم موضعي يحتوي على المكون الفعال بكمية على سبيل المثال، ٠,٠٧٥ إلى ٢٠ ٪ وزن / وزن، ويفضل أن تتراوح من ٠,٢ إلى ١٥ ٪ وزن / وزن وعلى أفضل نحو تتراوح من ٠,٥ إلى ١٠ ٪ وزن / وزن. وعند صياغتها في صورة مرهم، يمكن استخدام المكونات الفعالة إما مع قاعدة بارافينية أو مرهم يمتزج بالماء. على نحو بديل، يمكن صياغة المكونات الفعالة في صورة كريم مع قاعدة كريم عبارة عن زيت في ماء. علاوة على ما سبق يمكن صنع المستحضرات الموضعية لإعطاء عبر الأدمة بواسطة وسيلة استشرادية.

في حالة الرغبة في ذلك، يمكن أن يشتمل الطور المائي لقاعدة الكريم، على سبيل المثال، على ٣٠ ٪ وزن / وزن من كحول عديد polyhydric alcohol المجموعات المائية، أي، كحول alcohol يحتوي على اثنين أو أكثر من مجموعات الهيدروكسيل hydroxyl مثل بروبيلين جليكول propylene glycol ، أو butane 1,3-diol ، أو مانيتول mannitol ، أو سوربيتول sorbitol ، وجليسرول glycerol و بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol وخلائط منها. يمكن على نحو مرغوب فيه أن تشتمل الصيغ الموضعية على مركب يعزز الامتصاص أو اختراق المكون الفعال خلال الجلد أو المناطق المتأثرة الأخرى. تشتمل أمثلة مثل هذه المواد المعززة لاختراق الجلد على داي ميثيل أكسيد كبريت dimethylsulphoxide ونظائر ذات صلة related analogues.

تشتمل الصيغ المناسبة للإعطاء الموضعي في العين أيضا على قطرات للعين حيث تتم إذابة أو تعليق المكون الفعال في مادة ناقلة مناسبة، وعلى وجه الخصوص مذيب مائي للمكون الفعال. من المفضل أن يكون المكون الفعال موجودا في مثل هذه الصيغ في تركيز يتراوح من ٠,٥ إلى ٢٠ ٪ ، وعلى نحو مميز يتراوح من ٠,٥ إلى ١٠ ٪ وعلى وجه الخصوص حوالي ١,٥ ٪ وزن / وزن.

تشتمل الصيغ المناسبة للإعطاء على الإعطاء الموضعي في الفم على مستحلبات تشتمل على المكون الفعال في أساس محلى عادة ما يكون سكروز sucrose وأقاصيا acacia أو صمغ كثيراء tragacanth ؛ أو أقراص استحلاب pastilles comprising تشتمل على المكون الفعال في أساس خامل مثل الجيلاتين gelatin والجليسيرين glycerine ، أو سكروز sucrose وأقاصيا acacia ؛ ومركبات غسول للفم تشتمل على المكون الفعال في مادة ناقلة سائلة suitable liquid carrier مناسبة.

يمكن تقديم الصيغ الخاصة بالإعطاء في المستقيم rectal في صورة تحاميل ذات قاعدة مناسبة تشتمل على سبيل المثال على زبدة كاكاو cocoa butter أو ساليسيلات salicylate.

تشتمل الصيغ المناسبة للإعطاء عن طريق الأنف nasal administration حيث تكون المادة الناقلة صلبة solid على مسحوق خشن coarse powder يتصف بحجم جسيمي على سبيل المثال في مدى يتراوح من ٢٠ إلى ٥٠٠ ميكرون microns والتي يتم إعطاؤها بطريقة يتم فيها أخذ سعوط ، أي، بالاستنشاق السريع rapid inhalation من خلال المسار الأنفي من حاوية مسحوق يتم تثبيتها قريبا من الأنف. تشتمل الصيغ المناسبة حيثما تكون الصيغ المادة الناقلة سائل liquid ،

للإعطاء على سبيل المثال على هيئة رش spray للأنف أو على هيئة قطرات للأنف nasal drops على محاليل مائية aqueous أو زيتية oily من المكون الفعال.

يمكن تقديم الصيغ المناسبة للإعطاء في المهبل في صورة فرزجة مهبلية pessaries أو صمامات tampons أو كريمات creams أو جلات gels أو معاجين pastes أو رغوات foams أو صيغ رش spray formulations تحتوي بالإضافة إلى المكون الفعال active ingredient على مواد ناقلة carriers معينة مثل تلك المعروفة في المجال بأنها مناسبة.

تشتمل الصيغ المناسبة للإعطاء عن طريق غير القناة الهضمية على محاليل حقن معقمة مائية و غير مائية والتي يمكن أن تحتوي على مضادات للأكسدة anti-oxidants ، ومحاليل منظمة ، ومواد مذابة والتي تجعل الصيغة متساوية التوتر السطحي مع دم المتلقي المعني؛ ويمكن أن تشتمل التعاليق المعقمة المائية وغير المائية على عوامل تعليق وعوامل تغليظ قوام. يمكن تقديم الصيغ في حاويات جرعة وحدة أو متعددة الجرعة، على سبيل المثال، أمبولات وقوارير محكمة الغلق، ويمكن تخزينها في حالة (مجففة بالتبريد) تتطلب فقط إضافة المادة الناقلة السائلة المعقمة، على سبيل المثال ماء لعمليات الحقن، قبل الاستخدام مباشرة. يمكن تحضير محاليل وتعاليق الحقن الارتجالي من مساحيق وحبيبات وأقراص معقمة من النوع المرغوب فيما سبق. وتكون الصيغ الخاصة بالإعطاء في العضل مفضلة على نحو خاص.

وتكون صيغ الجرعات الوحدة المفضلة هي تلك التي تحتوي على جرعة يومية أو جرعة فرعية يومية لوحدة، وفقا لما تم ذكره فيما سبق، أو جزء منه مناسب، من المكون الفعال.

ينبغي أن يكون مفهوما أنه بالإضافة إلى المكونات المذكورة فيما سبق على وجه الخصوص يمكن أن تشتمل الصيغ الخاصة بهذا الاختراع على عوامل أخرى تقليدية في المجال مع النظر

إلى نوع الصيغة محل البحث، على سبيل المثال تلك المناسبة للإعطاء عن طريق الفم يمكـــن أن تشتمل على عوامل مكسبة للنكهة include flavouring agents .

يقدم الاختراع الحالي كذلك تركيبات بيطرية تشتمل على مكون فعال واحد على الأقل وفقا لما تم تعريفه فيما سبق إلى جانب المادة الحاملة البيطرية veterinary carrier therefor لها.

٥ وتكون المواد الحاملة البيطرية المناسبة مفيدة لأغراض إعطاء التركيبة ويمكن أن تكون مـــواد صلبة، أو سائلة، أو غازية والتي تكون بخلاف ذلك إما خاملة أو مقبولة في المجـــال البيطـــري وتكون متوائمة مع المكون الفعال. يمكن إعطاء هذه التركيبات البيطرية عن طريق الفم، أو عن طريق غير القناة الهضمية أو بأي مسلك آخر مرغوب.

بالنسبة للإعطاء عن طريق الفم يمكن أن تكون التركيبة في صورة قرص، أو حبيبات، أو مـــادة ١٠ مغمورة أو معجون أو شريط أو كبسولة أو مكمل تغذية. يمكن عمل الحبيبات بواسطة تقنيـــات معروفة تماما للتحبيب المبتل، أو الكبس المسبق، أو تكوين الكريات . ويمكـــن إعطاؤهـــا إلـــى الحيوانات في مادة ناقلة سائلة خاملة بحيث تشكل مادة مغمورة، أو في معلـــق بقاعـــدة مـــاء أو زيت. يتم إدراج مكونات مساعدة أخرى مفضلة مثل عامل تشتت. من المفضل أن تحتوي هـــذه الصيغ على كمية تتراوح من ١٥ إلى ٨٥ ٪ من المكون الفعال.

١٥ توضح الأمثلة التالية الاختراع الحالي .

المثال ١ أ

٢ 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H(purin-9-yl)methoxy)ethyl L-valinate

أ) :

2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-valinate

٥

تمت تدفئة معلق من أسيكلوفير acyclovir (٢٠٠٠ جرام، Burroughs Wellcome Co) في داي ميثيل فورماميد dimethylformamide جاف (DMF) (١٥٠ مل) إلى ٦٠ °م لتعطينا محلول عديم اللون. تمت إضافة CBZ- L - VALINE (٣,٠١٢ جرام، Sigma Chemicals, St. Louis MO and J.Ann.Chem.Soc, 79, 5697 (1957))، 4-dimethylaminopyridine (DMAP, Chem.Ber. 89 2921-33 [1956])، ١٥٤ جرام) و داي سيكلو هكسيل كربو داي إميد dicyclohexylcarbodiimide (٢,٩٩٨ جرام، DCC, US Patent 2656383) إلى المحلول الدافئ. وتم ترك المحلول الأصفر الباهت اللون ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه طوال الليل. تمت ملاحظة وجود مادة مترسبة بيضاء بعد ٣٠ دقيقة. تمت إعادة تعبئة خليط التفاعل بالكميات السابقة من CBZ – L - VALINE ، وDMAP و DCC والمعلق العكر وتم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. تم ترشيح المعلق لإزالة ١,٤١٨ جرام من المادة الصلبة البيضاء. تم تركيز المادة المترشحة عديمة اللون لتعطينا زيت أصفر خفيف. تمت تنقية الزيت بكروماتوجراف الوميض على جل سيليكا silica gel ، وتمت التصفية التتابعية بميثانول methanol في تدريج داي كلور ميثان dichloromethane (صفر – ١٥ ٪) لتعطينا مركب العنوان في صورة ٣,٧٥ جرام (٩٢,١ ٪) من المادة الصلبة البيضاء.

ب) : 2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate

تم رج خليط من :

2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl) methoxy]ethyl N-[benzyloxy)carbonyl] L-valinate

٥ (٥ جرام)، و٥٪ بلاديوم palladium على محفز كربون- ٥٠ ٪ ماء (٢ جرام)، و داي ميثيل فورماميد dimethylformamide (٥٠ مل)، على جهاز Parr تحت ٤٠ رطل على البوصة المربعة H2 لمدة ٣ ساعات. تم ترشيح خليط التفاعل من خلال حشية سيليت Celite وتم تبخيرها في فراغ لتعطينا زيت. تمت بلورة مادة صلبة من ماء / إيثانول ethanol (١: ٣ حجم / حجم) وتمت إعادة التبلر لتعطينا ١,٥ جرام من مركب العنوان؛

١٠

التحليل المحسوب المكتشف	C، ٤٨,١٤؛	H، ٦,٢٢؛	N، ٢٥,٩١؛
	C، ٤٧,٨٤	H، ٦,٢٦؛	N، ٢٥,٧٥؛

المثال ١ ب

2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H(purin-9-yl)methoxy) ethyl L-valinate hydrochloride monohydrate

أ) :

2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl N-[(benzyloxy)carbonyl]

L-valinate

تمت تدفئة معلق من أسيكلوفير acyclovir (٢٠٠٠ جرام، Burroughs Wellcome Co) في داي ميثيل فورماميد dimethylformamide جاف (DMF) (١٥٠ مل) إلى ٦٠ °م لتعطينا محلول عديم اللون. تمت إضافة CBZ- L - VALINE (٣,٠١٢ جرام، Sigma Chemicals, St. Louis MO and J.Ann.Chem.Soc, 79, 5697 (1957))، 4-dimethylaminopyridine (١٥٤ جرام،([1956] DMAP, Chem.Ber. 89 2921-33) و داي سيكلو هكسيل كربو داي إميد dicyclohexylcarbodiimide (٢,٩٩٨ جرام، DCC, US Patent 2656383) إلى المحلول الدافئ. وتم ترك المحلول الأصفر الباهت اللون ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه طوال الليل. تمت ملاحظة وجود مادة مترسبة بيضاء بعد ٣٠ دقيقة. تمت إعادة تعبئة خليط التفاعل بالكميات السابقة من CBZ – L - VALINE ، وDMAP و DCC والمعلق العكر وتم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. تم ترشيح المعلق لإزالة ١,٤١٨ جرام من المادة الصلبة البيضاء. تم تركيز المادة المترشحة عديمة اللون لتعطينا زيت أصفر خفيف. تمت تنقية الزيت بكروماتوجراف الوميض على جل سيليكا silica gel ، وتمت التصفية التتابعية بميثانول methanol في تدريج داي كلورو ميثان dichloromethane (صفر – ١٥ ٪) لتعطينا مركب العنوان في صورة ٣,٧٥١ جرام (٩٢,١ ٪) من المادة الصلبة البيضاء.

ب) :

2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate hydrochloride

monohydrate

تم رج خليط من :

2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl N-[benzyloxy)carbonyl] L-valinate

(٣,٧٣٠ جرام)، و٥ ٪ بلاديوم palladium على محفز كربون (٣٧٧ مجم)، و ميثانول methanol (١٠٠ مل)، و تتراهيدروفيوران tetrahydrofuran (THF) (١٠٠ مل) و ٠,٥ مولار محلول HCl مائي (١٨ مل) ، على جهاز Parr تحت ٦٠ رطل على البوصة المربعة H_2 لمدة يوم واحد. تم ترشيح خليط التفاعل من خلال حشية سيليت Celite وتم تركيزه ليعطينا مادة صلبة بيضاء. تمت إعادة بلورة هذه المادة الصلبة من ماء / إيثانول ethanol لتنتج مركب العنوان في صورة ١,٧٦٢ جرام (٦٠ ٪) من مسحوق أبيض؛ عند نقطة انصهار ١٥٠ °م (درجات انكماش المادة الصلبة، تتغير تدريجيا إلى زيت وتتحلل مع رغوة عند ١٩٥ °م).

التحليل المحسوب	C، ٤١,٢٢؛	H، ٦,١٢؛	N، ٢٢,١٩؛	Cl، ٩,٣٦
المكتشف-	C، ٤١,٠٩	H، ٦,١٠؛	N، ٢٢,١٢؛	Cl، ٩,٢٨

المثال ٢: صيغ الأقراص

يتم تحضير الصيغ التالية أ، ب، ج بالتحبيب المبتل لمكونات بها محلول povidone، ويتبع ذلك إضافة ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate والكبس compression

الصيغة أ

	مجم/ قرص	مجم / قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠	٢٥٠
لاكتوز B.P lactose	٢١٠	٢٦
بوفيدون B.P povidone	١٥	٩
جليكولات نشا صوديوم sodium starch hlycollate	٢٠	١٢
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٥	٣
	٥٠٠	٣٠٠

الصيغة ب

	مجم/ قرص	مجم / قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠	٢٥٠
لاكتوز lactose	١٥٠	-
أفيسيل PH 101 avicel	٦٠	٢٦
بوفيدون B.P povidone	١٥	٩
جليكولات نشا صوديوم sodium starch hlycollate	٢٠	١٢
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٥	٣
	٥٠٠	٣٠٠

الصيغة ج

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	١٠٠
لاكتوز lactose	٢٠٠
نشا	٥٠
بوفيدون B.P povidone	٥
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٤
	٣٥٩

يتم تحضير الصيغ التالية د، هـ، بالضغط المباشر للمكونات الممتزجة. ويكون اللاكتوز lactose في الصيغة هـ من النوع المشكل بالضغط .

الصيغة د

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
أفيسيل avicel	١٥٠
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٤
	٤٠٤

٥ **الصيغة هـ**

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
لاكتوز lactose	١٥٠
أفيسيل avicel	١٠٠
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٥
	٥٠٥

الصيغة و (صيغة الإطلاق المتحكم فيه)

يتم تحضير الصيغة بواسطة التحبيب المبتل للمكونات (فيما يلي) مع محلول من بوفيدون povidone ويتبع ذلك إضافة ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate و الضغط.

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٥٠٠
هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)	١١٢
لاكتوز B.P. lactose	٥٣
بوفيدون B.P. povidone	٢٨
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٧
	٧٠٠

٥ **المثال ٣ : صيغ الكبسولات**

الصيغة أ

يتم تحضير صيغة الكبسولة بخلط مكونات الصيغة د في لمثال ٢ فيما سبق وتعبئتها إلى كبسولة جيلاتين صلبة مكونة من جزأين. يتم تحضير الصيغة ب (فيما يلي) بطريقة مماثلة.

الصيغة ب

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
لاكتوز B.P. lactose	١٥٠
جليكولات نشا صوديوم sodium starch hlycollate	٢٥
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٢
	٤٢٠

الصيغة ج

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
ماكروجول 4000 B. P.	٣٥٠
	٦٠٠

يتم تحضير الكبسولات بصهر ماكروجول 4000 B. P.، وتشتيت المكون الفعال active lngredient في المصهور وتعبئة المصهور في كبسولة جيلاتين صلبة من جزأين.

٥ **الصيغة د**

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
ليستين lecithin	١٠٠
زيت الفول السوداني	١٠٠
	٤٥٠

يتم تحضير الكبسولات بتشتيت المكون الفعال active lngredient في ليستين lecithin وزيت الفول السوداني وتعبئة مادة التشتيت في كبسولات جيلاتينية رقيقة، ومرنة.

الصيغة هـ (صيغة الإطلاق المتحكم فيه)

يتم تحضير صيغة الكبسولة التالية ذات الإطلاق المتحكم فيه ببثق المكونات أ، وب، ج باستخدام وسيلة بثق، ويتبعها تحويل المكونات إلى كريات من مادة البثق والتجفيف بعد ذلك يتم تغليف الكريات المجففة بغشاء تحكم في الإطلاق (د) وتتم تعبئتها في كبسولة جيلاتينية صلبة من ٥ جزأين.

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٢٥٠
سيليلوز دقيق البلورة microcrystalline cellulose	١٢٥
لاكتوز B.P. lactose	١٢٥
سيليلوز إيثيل ethyl cellulose	١٣
	٥١٣

المثال ٤: محلول يعطى في العين

	مجم/ قرص
المكون الفعال active lngredient	٠,٥
بروبيلين جليكول propylene glycol	٠,٢ جرام
ثيومرسال thio,ersal	٠,٠٠١ جرام
ماء نقي إلى رقم هيدروجيني pH معدل إلى ٧,٥	١٠٠ مل

المثال ٥ : الصيغة القابلة للحقن

المكون الفعال active lngredient	٠,٢٠٠ جرام
محلول سترات منظم معقم، خالي من البيروجين (رقم هيدروجيني pH ٧) إلى	١٠ مل

تمت إذابة المكون الفعال active lngredientفي معظم المحلول المنظم السترات citrate (٣٥° – ٤٠° م)، وبعد ذلك يتم تشكيله إلى الحجم المطلوب ويتم ترشيحه من خلال مرشح معقم دقيق المسام إلى قارورة زجاجية من الكهرمان معقمة ١٠ مل (نوع ١) ويتم إحكام غلقها بغطاء معقم وعليه موانع تسرب علوية.

المثال ٦: الحقن في العضل

المكون الفعال active lngredient	٠,٢٠ جرام
كحول بنزيل benzyl alcohol	٠,١٠ جرام
جليكوفيورول glycofurol ٧٥.	١,٤٥ جرام
ماء للحقن بكمية كافية	٣ مل

تتم إذابة المكون الفعال active lngredient في جليكوفيورول glycofurol. بعد ذلك تتم إضافة كحول بنزيل benzyl alcohol وتتم إذابته، وتتم إضافة الماء إلى ٣ مل. بعد ذلك يتم ترشيح الخليط من خلال مرشح دقيق المسام ويتم إحكام غلقه في قوارير زجاجية معقمة ٣ مل من الكهرمان amber glass vials (نوع ١).

المثال ٧: معلق الشراب syrup suspension

المكون الفعال active lngredient	٠,٢٥ جرام
محلول سوربيتول sorbitol	١,٥٠ جرام
جليسيرول glycerol	٢ جرام
بنزوات صوديوم sodium benzoate	٠,٠٠٥ جرام
نكهة flavour،	٠,٠١٢٥ مل
ماء نقي بكمية كافية	٥ مل

تتم إذابة بنزوات الصوديوم sodium benzoate في جزء من الماء النقي وتتم إضافة محلول السوربيتول sorbitol . تتم إضافة المكون الفعال active lngredient وتتم إذابته. تتم إضافة الجليسيرول glycerol والنكهات ويتم خلطها. تمت إضافة الماء إلى حجم دقيق يبلغ ٥ مل.

المثال ٨: التحاميل suppository

المكون الفعال active lngredient (٦٣ ميكرو متر) *	٢٥٠
دهون صلبة hard fat، BP (Witepsol H25 – Dynamit NoBell)	١٧٠٠
	١٩٥٠

* يتم استخدام المكون الفعال active lngredient في صورة مسحوق بينما يكون ٩٠ ٪ على الأقل من الجسيمات بقطر ٦٣ ميكرو متر أو أقل.

يتم صهر خُمْس Witepsol H15 في وعاء مغلف ببخار عند ٤٥ م بحد أقصى. يتم نخل المكون الفعال active lngredient من خلال منخل ٢٠٠ ميكرو متر وتتم إضافة القاعدة المنصهرة مع الخلط، باستخدام جهاز silverson مزود برأس قاطع، حتى يتم الحصول على مشتت سلس . مع

الإبقاء على درجة حرارة الخليط عند ٤٥ م ، تتم إضافة Witepsol H15 إلى المعلق ويتم تقليبه لضمان تكون خليط متجانس. يتم تمرير المعلق بالكامل من خلال مصفاة من فولاذ لا يصدأ ٢٥٠ ميكرو متر يتم تركه مع التقليب المستمر ليبرد إلى ٤٠ م. عند درجة حرارة تتراوح من ٣٨ م إلى ٤٠ م، تتم تعبئة ٢,٠٢ جرام من الخليط في قوالب بلاستيك مناسبة. يتم ترك التحاميل لتبرد إلى درجة حرارة الغرفة.

المثال ٩ : فرزجات مهبلية pessaries

المكون الفعال active Ingredient (٦٣ ميكرو متر)	٢٥٠
دكستروز لا مائي dextrose	٥٤٣
نشا	٢٠٠
ستيارات ماغنيسيوم magnesium stearate	٧
	١٠٠٠

يتم خلط المكونات المذكورة فيما سبق مباشرة ويتم تحضيرها بواسطة الضغط المباشر للخليط الناتج.

المثال ١٠

أ) الفعالية المضادة للفيروس antiviral activity

تم اختبار وجود فيروس الحلأ البسيط (HSV1) في الطبقات الأحادية من خلايا Vero في صينيات متعددة العيون. وتم تحديد فعالية المركبات في تجربة اختزال اللويحات، والتي فيها تم نقل العدوى إلى طبقة أحادية بمعلق من HSV 1 ، وتم بعد ذلك تغطيتها بأجاروز غذائي في صورة جل لضمان أنه لم يكن هناك أي انتشار للفيروس في كل مكان بالمزرعة. وتم إدراج

مدى من قيم تركيز مركب له نسبة مولارية معروفة في الطبقة العلوية للأجاروز الغذائي . وتم التعبير عن أعداد اللويحات عند كل تركيز في صورة نسب مئوية لعينة المقارنة وتم رسم منحنى الاستجابة للجرعة. من هذا المنحنى تم تقدير ٥٠ ٪ تركيز تثبيطي (IC_{50}).

المركب	IC 50 ميكرو مولار
المثال ١ ب	٠,٨٤
أسيكلوفير Acyclovir	٠,٠٨ - ٠,١

ب) تحديد الإتاحة الحيوية للإعطاء عن طريق الفم

تم إعطاء جرذان Long Evans المركب المطلوب اختباره بواسطة التزقيم عند جرعة مكافئة لـ ٢٥ مجم / كجم أسيكلوفير acyclovir . وتم تجميع البول لمدة ٢٤ و٤٨ ساعة بعد إعطاء الجرعة، وتم إجراء الترشيح الفائق لها، وتم تحليلها بواسطة كروماتوجراف السائل بالطور العكسي في ضغط عالي. وتم التعبير عن الإتاحة الحيوية للإعطاء عن طريق الفم للمركب في صورة النسبة المئوية للجرعة التي تم إخراجها في البول على هيئة أسيكلوفير acyclovir .

المركب	استخلاص البول (٪ للجرعة) في صورة أسيكلو فير acyclovir
المثال ١ ب	٦٣
أسيكلوفير Acyclovir (ACV)	١٥
إستر جليسيل glycyl ester لـ AVC	٣٠
إستر -L ألانيل L-alanyl ester لـ ACV	٣٤

د) بيانات السمية toxicity

تحديد تثبيط النمو للخلايا الثديية غير المعدية Uninfected Mammalian Cells

تم قياس قدرة المركبات المرشحة لتثبيط نمو خلايا D98 (بشرية) وخلايا L (فأرية) بتحديد عدد الخلايا بعد ثلاثة أيام من تعريض عدد قياسي من الخلايا إلى نسب تخفيف متنوعة من المركب

(Rideout, J.L., Krenitsky, T.A. Koszalka, G.W., Cohn, N.K., Chao, E.Y., Elion, G.B., Latter, V.S., and Williams, R.B. (1982) J.Med.Chem. 25: 1040-1044)

بعد ذلك تمت مقارنة عدد الخلايا بالعدد الذي تم الحصول عليه في غياب المركب. تم إجراء عد للخلايا إما بواسطة عدات الجسيمات المباشرة بعد إدخال خميرة التريبسين trypsinization للطبقة الواحدة، أو بواسطة التحديد بالقياس الطيفي الضوئي لكمية البقعة الحيوية المأخوذة بواسطة الخلايا. تم الحصول على النتائج المقارنة بكلا الطريقتين.

تحليل البيانات

تم حساب تركيز المركب الناتج في ٥٠ ٪ من القيم المقارنة (IC50) إما بالاستقراء المباشر من الرسومات البيانية الخاصة بخوارزم تركيز المركب مقابل النسبة المئوية لعينة المقارنة، أو من برنامج الكمبيوتر الذي يحلل البيانات وفقا لنفس الخوارزم. وتم استخدام البيانات في مدى يتراوح من ٢٠ ٪ إلى ٨٠ ٪ من عينة المقارنة في هذه الحسابات.

المثال	سمية الخلية (٪ لعينة المقارنة عند تركيز ١٠٠ ميكرو مولار)	
	خلايا D- 98	خلايا L-
ACV (أسيكلوفير Acyclovir)	٩٩	٧٢
1B	٩١	٨٥

عناصـــر الحمايـــة

١ ١- 2- ((2-Amino-1, 6-dihydro-6-oxo- 9H- purin-9-yl) methoxy) ethyl L-valinate
٢ او ملح مقبول صيدلانياً منه .

١ ٢- ملح او مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث ان الملح يكون ملح حمض اضـــافة
٢ acid a ddition salt .

١ ٣- ملح او مركب وفقاً لعنصر الحماية ٢ ، والذي يـــتم اشـــتقاقه مـــن hydrochloric،
٢ sulphuric ، phosphoric ، maleic ، fumaric ، citric ، tartaric ، lactic ، acetic ،
٣ او p-toluenesulphonic acid .

١ ٤- 2-((2-Amino-1, 6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy) ethyl L-valinate
٢ hydrochloride.

١ ٥- 2-((2-Amino-1, 6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy) ethyl L-valinate .

١ ٦- مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة للاستخدام في العلاج الطبي .

١ ٧- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٦ ، للاستخدام في العلاج او الوقايـــة مـــن الاصـــابة
٢ الفيروسية virus infection .

١ ٨- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٧ ، للاستخدام في العلاج او الوقايـــة مـــن الاصـــابة
٢ بفيروس الهربس البسيط herpes simplex virus .

١ ٩- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٨ ، للاستخدام في العلاج او الوقايـــة مـــن الاصـــابة
٢ بفيروس الهربس البسيط من النوع ١ herpes simplex virus type 1 .

١ ١٠- مركب وفقاً للعنصر ٧ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية من الاصابة بداء جدري
٢ الماء (العنجز) المنطقية varicella zoster virus .

١ ١١- مركب وفقاً لعنصر الحماية ١٠ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية من الاصـــابة
٢ بجدري الماء (العنجز) varicella .

١ ١٢- مركب وفقاً لعنصر الحماية ١٠ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية من الاصـــابة
٢ بداء المنطقية zoster .

١ ١٣- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٩ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية مـــن الاصـــابة
٢ بفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus .

١ ١٤- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٧ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية مـــن الاصـــابة
٢ بفيروس Epstein-Barr .

١ ١٥- مركب وفقاً لعنصر الحماية ٧ ، للاستخدام في العلاج او الوقاية مـــن الاصـــابة
٢ بفيروس التهاب الكبد الوبائي B hepatitis B virus .

١ ١٦- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تـــصنيع دواء لعـــلاج او
٢ الوقاية من الاصابة الفيروسية virus infection .

١٧- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة الفيروسية بالهربس herpes virus infection .

١٨- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة بفيروس الهربس البسيط herpes simplex virus .

١٩- استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١٨ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة بفيروس الهربس البسيط من النوع ١ herpes simplex virus type 1 .

٢٠- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة بداء جدري الماء (العنقز) المنطقية varicella zoster virus .

٢١- استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من جدري الماء (العنجز) varicella .

٢٢- استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من داء المنطقية zoster .

٢٣- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة بفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus .

٢٤- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او الوقاية من الاصابة بفيروس Epstein-Barr .

١ ٢٥- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ في تصنيع دواء لعلاج او
٢ الوقاية من الاصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي B hepatitis B virus .

١ ٢٦- تركيبة صيدلانية تتضمن كعنصر فعال active ingredient مركب وفقاً لأي من
٢ عناصر الحماية ١-٥ مع واحد او اكثر من الحوامل Carriers المقبولة صيدلانياً .

١ ٢٧- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٢٦ والتي تهيء للاستخدام في العلاج او
٢ الوقاية من الاصابة بفيروس الهربس البسيط herpes simplex virus .

١ ٢٨- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٢٦ والتي تهيء للاستخدام في العلاج او
٢ الوقاية من الاصابة بفيروس داء جدري الماء (العنقز) المنطقية varicella zoster virus.

١ ٢٩- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٢٦ والتي تهيء للاستخدام في علاج او
٢ الوقاية من الاصابة بفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus .

١ ٣٠- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من العناصر ٢٦-٢٩ تهيء للاعطاء عن طريق الفم
٢ oral administration .

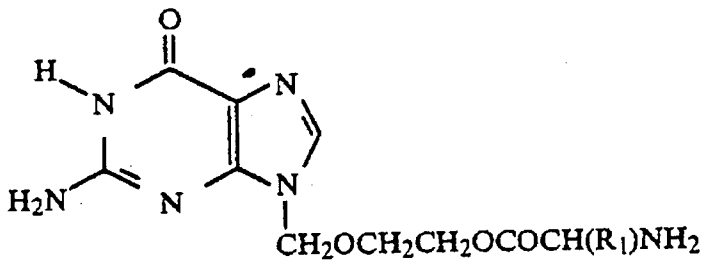
١ ٣١- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٣٠ في شكل قرص او كبسولة .

١ ٣٢- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٣١ ، حيث يحتوي القرص أو الكبسولة
٢ على ١٠ الى ١٠٠٠ ملجم من مركب وفقاً لأي من العناصر ١-٥ .

٣٣- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية ٣١ ، حيث يحتوي القـرص او الكبـسولة على ٢٠ الى ٥٠٠ ملجم من مركب وفقاً لأي من العناصر ١-٥ .

٣٤- استخدام مركبات وفقاً لعناصر ١-٥ بالاتحاد مع zidovudine في تـصنيع دواء للاستخدام في العلاج او الوقاية من الاصابة بـ HIV .

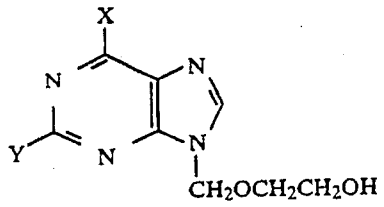
٣٥- عملية لتحضير مركب ذو الصيغة (I) :



حيث ان R_1 تمثل مجموعـة ذات الـصيغة $-CH[CH_3]_2$ او اسـتر ester المجموعـة ($OCOCH(R_1)NH_2$) حيث تكون الشغل الفراغي L- ، او ملح مقبول صيدلانياً منـه ، والتي تشتمل على :

(أ) مركب متفاعل ذو الصيغة (II) :

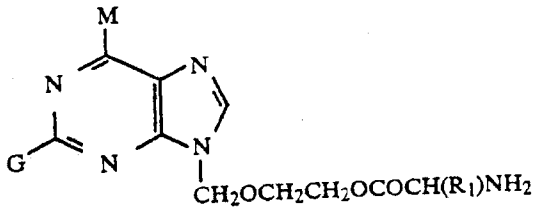
(II)



حيث ان X هي مجموعة هيدروكسي محمية protected hydroxyl group اختيارياً ، Y هي مجموعة امينو محمية protected amino اختيارياً ، مع L-valine محمية اختيارياً او اي مكافئ وظيفي منه functional equivalent ، او

(ب) تحويل مركب ذو الصيغة (III) :

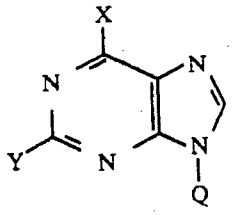
(III)



(حيث ان R_1 كما تم تعريفها بعاليه ، M تمثل مجموعة هيدروكسي hydroxyl ، G تمثل ذرة او مجموعة ذرة يمكن ان تحل بـ او تحول الى مجموعة امينو amino ، او G تمثل مجموعة امينو او M تمثل ذرة او مجموعة ذرية يمكن ان يحل محلها او تحول الى مجموعة هيدروكسي hydroxyl) الى مركب ذو صيغة بنائية (I) او اي ملح مقبول صيدلانياً منه ، او

(ج) مركب متفاعل ذو الصيغة (IV)

(IV)



(حيث ان X و Y هما كما تم تعريفها بعاليه ، Q تمثل ذرة متنقله او مجموعة ذرية متنقلة) مع مركب ذو الصيغة (V)

$$ACH_2OCH_2CH_2OCOCH(R_1)R_2 \qquad (V)$$

حيث ان R_1 هي كما تم تعريفها بعاليه ، A تمثل مجموعة ذرية ذو ذرة واحدة متنقلة ، و R_2 هي مجموعة امينو محمية protected amino اختيارياً ، وتحويلات ناتجه اختيارياً من واحد او اكثر من التحويلات الاتية في اي سلسلة مرغوبة :

١) ازالة المجموعات المحمية protection group،

٢) حيث ان المنتج الناتج عبارة عن مركب ذو الصيغة (I) ، تحول المركب المذكور الى ملح مقبول صيدلانياً منه ،

٣) حيث ان المنتج الناتج هو عبارة عن ملح مقبول صيدلانياً من مركب ذو الصيغة (I) ، وتحول من الملح المذكور الى المركب الاصلي .