



[11] رقم البراءة: ١٤٩٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/١٠/٠٩ هـ
الموافق: ٢٠٠٦/١٠/٣١ م

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

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: ١٠٠٢٠٦٣٥ [DE] م المانيا ٢٠٠٠/١٠/١٢	[72] اسم المخترع: د. كارولين بيشتولد بيترز، د. مايكل والزر، د. جورج بويك، د. رولف دوير
[51] التصنيف الدولي ^٧ : Int. Cl. ⁷ :A61K 9/00; A61K 9/14	[73] مالك البراءة: بوهنجر انجهايم فارما جي ام بي انتش اند كو. كيه جي
[56] المراجع: طلب دولي ٩٣١١٧٤٦ م ١٩٩٣/٠٦/٢٤ طلب دولي ٩٥١١٦٦٦ م ١٩٩٥/٠٥/٠٤	[74] عنوانه: ١٧٣ بنجرشتراسه، انجهايم ٥٥٢١٦، المانيا [74] الوكيل: سعود محمد الشواف [21] رقم الطلب: ٠١٢٢٠٤٦٠ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٢/٠٧/٢٨ هـ الموافق: ٢٠٠١/١٠/١٥ م
اسم الفاحص: خالد بن ناصر الأشقر	

[54] اسم الاختراع: مسحوق جديد قابل للاستنشاق inhalable يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium

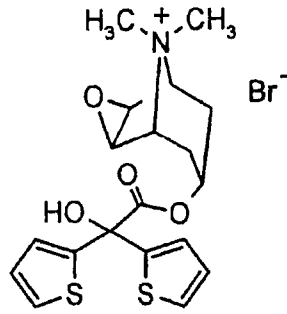
[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بمستحضرات مسحوقية powdered preparations تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium للاستنشاق inhalation، عمليات لتحضيرها بالإضافة إلى استخدامها في تحضير تركيب صيدلي pharmaceutical composition للأمراض التنفسية، وبصفة خاصة لمعالجة COPD (مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease) والربو .asthma

مسحوق جديد قابل للاستنشاق inhalable
يحتوي على تيووتروبيوم tiotropium

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يُعرف بروميد التيووتروبيوم tiotropium bromide من طلب براءة الاختراع الأوروبي رقم A1 ٧١٦ ٤١٨ وله البنية الكيميائية التالية:



٥ ويعتبر بروميد التيووتروبيوم tiotropium bromide مضاداً لإفراز الكولين anticholinergic فعالاً بدرجة عالية بفعالية تدوم طويلاً بحيث يمكن استخدامه لمعالجة الأمراض التنفسية، وبصفة خاصة COPD (مرض الانسداد الرئوي المزمن) والربو. ويشير المصطلح "تيوتروبيوم tiotropium" إلى كاتيون الأمونيوم الطلق free ammonium cation.

١٠ ولمعالجة الأمراض المذكورة أعلاه، يكون من المفيد إعطاء المادة الفعالة عن طريق الاستنشاق. وإضافة إلى إعطاء المركبات الفعالة بشكلٍ حالٍ للشعب broncholytically، في صورة إيروسولات aerosols معايرة ومحاليل قابلة للاستنشاق inhalable solutions، يعتبر استخدام مساحيق قابلة للاستنشاق تحتوي على مادة فعالة ذا أهمية خاصة.

وبالنسبة لمواد فعّالة لها فعالية عالية بصفة خاصة، لا يلزم إلا مقادير قليلة من المادة الفعّالة لكل جرعة مفردة للحصول على التأثير العلاجي المرغوب. وفي مثل هذه الحالات، ينبغي تخفيف المادة الفعّالة باستخدام سواغات excipients ملائمة لتحضير المسحوق القابل للاستنشاق. وبسبب استخدام مقدار كبير من السواغ، تتأثر خواص المسحوق القابل للاستنشاق بشكل كبير باختيار السواغ. وعند اختيار السواغ، يكون حجم جسيماته مهماً بصفة خاصة. وعموماً، كلما كان السواغ أدق، تكون خواصه الانسيابية أضعف. غير أنه، تعتبر الخواص الانسيابية الجيدة شرطاً أساسياً لمعايرة دقيقة بدرجة عالية عند تعبئة وتقسيم الجرعات المنفصلة للمستحضر، مثلاً، عند إنتاج كبسولات capsules (أنهالينات inhalettes) لاستنشاق المسحوق أو عندما يعاير المريض الجرعة المنفصلة قبل استخدام جهاز استنشاق متعدد الجرعات multi-dose inhaler. وعلاوةً على ذلك، يعتبر حجم جسيمات السواغ مهماً جداً لخصائص التفريغ للكبسولات عند استخدامه في جهاز استنشاق. ولقد وجد كذلك أن لحجم جسيمات السواغ تأثيراً كبيراً على نسبة المادة الفعّالة في المسحوق القابل للاستنشاق الذي يصرّف من أجل الاستنشاق. ويشير المصطلح "النسبة القابلة للاستنشاق من المادة الفعّالة inhalable proportion of active substance" إلى جسيمات المسحوق القابل للاستنشاق حيث تُنقل عميقاً إلى شعب الرئتين عند استنشاقها بالتنفس. ويتراوح حجم الجسيمات المطلوب لذلك ما بين ١ و ١٠ ميكرومتر micrometer (μm)، ويفضل أن يقل عن ٦ ميكرومتر.

الوصف العام للاختراع

يتمثل هدف الاختراع في تحضير مسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium يساعد على إعطاء المادة الفعّالة بنسب كبيرة قابلة للاستنشاق، مع معايرة المسحوق بشكل دقيق (بدلالة مقدار الخليط من المادة الفعّالة والمسحوق المعبأ في كل كبسولة من قبل المصنّع إضافة إلى كمية المادة الفعّالة المطلقة والمصرفّة في الرئتين من كل كبسولة عن طريق عملية الاستنشاق) باختلافات قليلة فقط بين الدفعات. ويتمثل هدف آخر للاختراع الراهن في تحضير مسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على التيوتروبيوم tiotropium يضمن خصائص تفريغ جيدة للكبسولات، سواء

أعطي إلى المريض باستخدام جهاز استنشاق، على سبيل المثال، كما وصف في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٤/٢٨٩٥٨، أو في أنابيب الاختبار in vitro باستخدام ملقف صدمي impactor أو مرطم impinger.

وتتعلق نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٠٠٤٧٢٠٠ بمستحضرات مسحوقة للاستنشاق حيث تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium وفورموتيرول formoterol.

وتتعلق نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٣١١٧٤٦ بمستحضرات مسحوقة للاستنشاق.

وتفرض حقيقة أن للتيوتروبيوم tiotropium، وبصفة خاصة بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، فعالية علاجية حتى عند جرعات منخفضة جداً، شروطاً إضافية على المسحوق القابل للاستنشاق المراد استخدامه مع إجراء معايرة دقيقة بدرجة عالية. ونظراً لأنه لا يلزم إلا تركيز منخفض من المادة الفعالة في المسحوق القابل للاستنشاق للحصول على التأثير العلاجي، فمن المهم أن تكون هناك درجة عالية من التجانس للخليط المسحوق واختلافات طفيفة فقط في خصائص التشتت بين دفعة واحدة من الكبسولات إلى أخرى. ويعتبر تجانس الخليط المسحوق والاختلافات الطفيفة في خصائص التشتت مهمين لضمان إطلاق النسبة القابلة للاستنشاق من المادة الفعالة بشكل متكرر بمقادير ثابتة وبأقل تغير محتمل.

ووفقاً لذلك، يتمثل هدف آخر للاختراع الراهن في تحضير مسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium يتميز بدرجة عالية من التجانس وانتظام التشتت. كما يزود الاختراع الراهن مسحوقاً قابلاً للاستنشاق يسمح بإعطاء النسبة القابلة للاستنشاق من المادة الفعالة بأقل تغير محتمل.

الوصف التفصيلي

لقد وجد، بشكل مثير للدهشة، أنه يمكن تحقيق الهدف المذكور أعلاه بواسطة مستحضرات مسحوقة للاستنشاق (مساحيق قابلة للاستنشاق) وفقاً للاختراع ستوصف فيما يلي.

ووفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الراهن بمساحيق قابلة للاستنشاق تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium بنسبة مئوية تتراوح من ٠,٠٤ إلى ٠,٨٪ مختلط مع سواغ مقبول فسيولوجياً، تتميز بأن السواغ يتكون من خليط من سواغ غليظ الجسيمات coarser excipient يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١٥ إلى ٨٠ ميكرومتر وسواغ دقيق الجسيمات finer excipient يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١ إلى ٩ ميكرومتر، وتتراوح نسبة السواغ دقيق الجسيمات من ٣ إلى ١٥٪ بالوزن من المقدار الكلي للسواغ. وتفضل المساحيق القابلة للاستنشاق التي تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium بنسبة تتراوح من ٠,٠٨ إلى ٠,٦٤٪، والأكثر تفضيلاً من ٠,١٦ إلى ٠,٤٪، المفضلة وفقاً للاختراع.

ويُقصد بالمصطلح "تيوتروبيوم tiotropium" كاتيون الأمونيوم ammonium الطلق. ويمكن أن يكون الأيون المعاكس counter-ion (الأنيون anion) عبارة عن كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate، بارا-تولوين كبريتونات para-toluenesulphonate أو كبريتات المثيل methyl sulphate. ويفضل البروميد bromide من بين هذه الأنيونات.

ووفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الراهن على نحو مفضل بمساحيق قابلة للاستنشاق تحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بنسبة تتراوح ما بين ٠,٠٤٨ و ٠,٩٦٪. وتكون المساحيق القابلة للاستنشاق التي تحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بنسبة تتراوح من ٠,٠٩٦ إلى ٠,٧٧٪ والأكثر تفضيلاً من ٠,١٩ إلى ٠,٤٨٪ ذات أهمية خاصة وفقاً للاختراع.

ويشتمل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide الموجود على نحو مفضل في المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع على جزيئات مذيب أثناء التبلور crystallisation. ويفضل استخدام هيدرات hydrates بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide والأكثر تفضيلاً أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate لتحضير مساحيق قابلة للاستنشاق تحتوي على التيوتروبيوم tiotropium وفقاً للاختراع. ووفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الراهن بمساحيق للاستنشاق تحتوي على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate بنسبة تتراوح ما بين ٠,٠٥ و ١٪. وتكون

المساحيق القابلة للاستنشاق التي تحتوي على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate بنسبة تتراوح من ٠,١ إلى ٠,٨٪، والأكثر تفضيلاً من ٠,٢ إلى ٠,٥٪، ذات أهمية خاصة وفقاً للاختراع.

وتتميز المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع على نحو مفضل بأن السواغ يتكون من خليط من سواغ غليظ الجسيمات يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١٧ إلى ٥٠ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٢٠ إلى ٣٠ ميكرومتر، وسواغ دقيق الجسيمات يتراوح متوسط حجم جسيماته من ٢ إلى ٨ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٣ إلى ٧ ميكرومتر. وتشير العبارة "متوسط حجم الجسيمات average particle size" المستخدمة في هذا البيان إلى القيمة التي تقابل ٥٠٪ من التوزيع الحجمي المقاس باستخدام مقياس الحيود الليزري laser diffractometer وفقاً لطريقة التشتت الجاف dry dispersion method. وتفضل المساحيق القابلة للاستنشاق التي تتراوح فيها نسبة السواغ دقيق الجسيمات من ٣ إلى ١٠٪، والأكثر تفضيلاً من ٥ إلى ١٠٪ من المقدار الكلي للسواغ. وتكون دائماً النسب المئوية المعطاة ضمن نطاق الاختراع الراهن عبارة عن نسب مئوية بالوزن.

وعند الإشارة إلى خليط ضمن نطاق الاختراع الراهن، فهذا يعني دائماً خليطاً ناتجاً من خلط المكونات المحددة بشكل واضح مع بعضها البعض. ووفقاً لذلك، عند ذكر خليط سواغات من سواغات غليظة ودقيقة الجسيمات، فهذا لا يشير إلا إلى المخاليط الناتجة من خلط مكون سواغ غليظ الجسيمات مع مكون سواغ دقيق الجسيمات.

ويمكن أن تتكون أجزاء السواغات غليظة ودقيقة الجسيمات من مواد متماثلة أو مختلفة كيميائياً، بينما تفضل المساحيق القابلة للاستنشاق التي يتكون فيها جزء السواغ غليظ الجسيمات وجزء السواغ دقيق الجسيمات من نفس المركب الكيميائي.

ومن أمثلة سواغات مقبولة فسيولوجياً يمكن استخدامها لتحضير المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع، على سبيل المثال، سكريدات أحادية monosaccharides (مثل الغلوكوز glucose أو الأرابينوز arabinose)، سكريدات ثنائية disaccharides (مثل، اللاكتوز lactose، السكروز saccharose، المالتوز maltose)، سكريدات قصيرة أو متعددة

السلسلة oligo- and polysaccharides (مثل الدكستران dextrane)، كحولات متعددة الهيدروكسيل polyalcohols (مثل السوربيتول sorbitol، المانيتول mannitol، الزيليتول xylitol)، أملاح salts (مثل كلوريد الصوديوم sodium chloride، كربونات الكالسيوم calcium carbonate) أو مخاليط من هذه السواغات مع بعضها البعض. ويفضل استخدام السكريات الأحادية أو الثنائية mono- or disaccharides، بينما يفضل استخدام اللاكتوز lactose أو الغلوكوز glucose بصفة خاصة وليس حصرياً، في صورة الهيدرات hydrates الخاصة به. ولأغراض الاختراع، يعتبر اللاكتوز lactose السواغ المفضل بصفة خاصة، بينما يعتبر أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate الأكثر تفضيلاً بصفة خاصة.

ويمكن على سبيل المثال إعطاء المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع باستخدام أجهزة استشاق تعابير جرعة مفردة من مخزن بواسطة حجرة قياس measuring chamber (مثلاً وفقاً لبراءة الاختراع الأمريكية رقم 4,570,630 A) أو بواسطة وسائل أخرى (مثلاً وفقاً لبراءة الاختراع الألمانية رقم 25 685 A 36). غير أنه، يفضل أن تعبأ المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع في كبسولات (لتحضير ما يسمى بالأنهاليتات)، حيث تستخدم في أجهزة الاستنشاق مثل تلك الموصوفة في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم 94/28958، على سبيل المثال.

وإذا أريد تعبئة المسحوق القابل للاستنشاق وفقاً للاختراع في كبسولات (أنهاليتات) وفقاً للاستخدام المفضل المذكور أعلاه، ينصح بملء الكبسولات بمقادير تتراوح من 3 إلى 10 ملغم، ويفضل من 4 إلى 6 ملغم من المسحوق القابل للاستنشاق لكل كبسولة. وعليه ستحتوي هذه الكبسولات على تيوتروبيوم tiotropium بمقدار يتراوح ما بين 1,2 و 80 ميكروغرام. وبالنسبة لملء مفضل للمسحوق القابل للاستنشاق بمقدار يتراوح من 4 إلى 6 ملغم لكل كبسولة، يتراوح محتوى التيوتروبيوم tiotropium لكل كبسولة ما بين 1,6 و 48 ميكروغرام، ويفضل ما بين 3,2 و 38,4 ميكروغرام، والأكثر تفضيلاً ما بين 6,4 و 24 ميكروغرام. فعلى سبيل المثال، يقابل محتوى من التيوتروبيوم tiotropium بمقداره 18 ميكروغرام محتوى من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بمقداره حوالي 21,7 ميكروغرام.

وبناءً على ذلك، يفضل أن تحتوي كبسولات بها ٣ إلى ١٠ ملغم من مسحوق للاستنشاق على بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide* بمقدار يتراوح ما بين ١,٤ و ٩٦,٣ ميكروغرام وفقاً للاختراع. وعندما يتراوح مقدار ملء المسحوق القابل للاستنشاق من ٤ إلى ٦ ملغم لكل كبسولة، كما هو مفضل، فإن كل كبسولة تحتوي على بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide* بمقدار يتراوح ما بين ١,٩ و ٥٧,٨ ميكروغرام، ويفضل ما بين ٣,٩ و ٤٦,٢ ميكروغرام، والأكثر تفضيلاً ما بين ٧,٧ و ٢٨,٩ ميكروغرام. ويقابل محتوى من بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide* مقداره ٢١,٧ ميكروغرام، على سبيل المثال، محتوى من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide monohydrate* مقداره حوالي ٢٢,٥ ميكروغرام.

وبناءً على ذلك، يفضل أن تحتوي كبسولات بها من ٣ إلى ١٠ ملغم من مسحوق للاستنشاق على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide monohydrate* بمقدار يتراوح ما بين ١,٥ و ١٠٠ ميكروغرام. وعندما يتراوح مقدار ملء المسحوق القابل للاستنشاق من ٤ إلى ٦ ملغم لكل كبسولة، كما هو مفضل، فإن كل كبسولة تحتوي على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم *tiotropium bromide monohydrate* بمقدار يتراوح ما بين ٢ و ٦٠ ميكروغرام، ويفضل ما بين ٤ و ٤٨ ميكروغرام، والأكثر تفضيلاً ما بين ٨ و ٣٠ ميكروغرام.

وتتميز المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع، طبقاً للهدف الذي يُبنى عليه الاختراع، بدرجة عالية من التجانس بدلالة دقة معايرة الجرعات المفردة. وتكون في مدى أقل من ٨٪، ويفضل أقل من ٦٪، والأكثر تفضيلاً أقل من ٤٪. ويمكن الحصول على المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع بالطريقة التي ستوصف فيما يلي.

فبعد توزيع المواد الأولية، يحضّر أولاً خليط السواغات من الأجزاء المحددة من السواغ غليظ الجسيمات والسواغ دقيق الجسيمات. ومن ثم يحضّر المسحوق القابل للاستنشاق وفقاً للاختراع من خليط السواغات والمادة الفعّالة. وفي حالة إعطاء

المسحوق القابل للاستنشاق باستخدام أنهاليتات في أجهزة استنشاق ملائمة، فإنه يلي تحضير المساحيق القابلة للاستنشاق صنع الكبسولات المملوءة بالمسحوق. وفي عمليات التحضير التي ستوصف فيما يلي، تستخدم المكونات المذكورة أعلاه بالمقادير الوزنية الموصوفة في الترايب المذكورة أعلاه للمساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع.

وتحضّر المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع بخلط أجزاء السواغ غليظ الجسيمات مع أجزاء السواغ دقيق الجسيمات ومن ثم خلط خليط السواغات الناتج مع المادة الفعّالة. ولتحضير خليط السواغات، توضع أجزاء السواغ غليظ الجسيمات ودقيق الجسيمات في وعاء خلط ملائم. ويفضل إضافة المكونين باستخدام غربال تحبيب granulating sieve يتراوح حجم عيونته من ٠,١ إلى ٢ ملم، ويفضل من ٠,٣ إلى ١ ملم، والأكثر تفضيلاً من ٠,٣ إلى ٠,٦ ملم. ويفضل أن يوضع السواغ غليظ الجسيمات أولاً ومن ثم يُضاف جزء السواغ دقيق الجسيمات إلى وعاء الخلط. وفي أثناء عملية الخلط هذه، يفضل إضافة المكونين على دفعات، حيث يوضع بعض من السواغ غليظ الجسيمات أولاً ومن ثم يضاف السواغ دقيق وغليظ الجسيمات بشكل متعاقب. ويفضل بصفة خاصة عند إنتاج خليط السواغات غربلة المكونين في طبقات متعاقبة. ويفضل غربلة المكونين في ١٥ إلى ٤٥ طبقة، والأكثر تفضيلاً في ٢٠ إلى ٤٠ طبقة بشكل متعاقب. ويمكن خلط السواغين أثناء إضافة المكونين. غير أنه، يفضل عدم إجراء الخلط إلا بعد غربلة المكونين في طبقة تلو الأخرى.

وبمجرد إنتاج خليط السواغات، فإنه يوضع والمادة الفعّالة في وعاء خلط ملائم. ويتراوح متوسط حجم جسيمات المادة الفعّالة المستخدمة من ٠,٥ إلى ١٠ ميكرومتر، ويفضل من ١ إلى ٦ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٢ إلى ٥ ميكرومتر. ويفضل إضافة المكونين باستخدام غربال تحبيب يتراوح حجم عيونته من ٠,١ إلى ٢ ملم، ويفضل من ٠,٣ إلى ١ ملم، والأكثر تفضيلاً من ٠,٣ إلى ٠,٦ ملم. ويفضل وضع خليط السواغات أولاً ومن ثم إضافة المادة الفعّالة إلى وعاء الخلط. ويفضل أثناء عملية الخلط هذه إضافة المكونين على دفعات. ويفضل بصفة

خاصة عند إنتاج خليط السواغات غربلة المكونين في طبقات متعاقبة. ويفضل غربلة المكونين في ٢٥ إلى ٦٥ طبقة، والأكثر تفضيلاً في ٣٠ إلى ٦٠ طبقة بشكل متعاقب. ويمكن خلط خليط السواغات مع المادة الفعالة أثناء إضافة المكونين. غير أنه، يفضل عدم إجراء الخلط إلا بعد غربلة المكونين في طبقة تلو الأخرى.

وقد يمرر الخليط المسحوق الناتج بهذه الكيفية بشكل اختياري مرة واحدة أو بشكل متكرر خلال غربال تحبيب ومن ثم تعريضه إلى عملية خلط أخرى.

ويتعلق أحد أوجه الاختراع الراهن بمسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium، حيث يمكن الحصول عليه باستخدام الطرق الموصوفة سابقاً.

وعند استخدام المصطلح "مادة فعّالة active substance" ضمن نطاق الاختراع

الراهن، فإنه يقصد منه الإشارة إلى التيوتروبيوم tiotropium. ووفقاً للاختراع، تقابل أي

إشارة إلى التيوتروبيوم tiotropium، وهو كاتيون الأمونيوم ammonium الطلق، الإشارة

إلى التيوتروبيوم tiotropium في صورة ملح (ملح التيوتروبيوم tiotropium) حيث يحتوي

على أنيون بصفته الأيون المعاكس. وأملاح التيوتروبيوم tiotropium التي يمكن

استخدامها ضمن نطاق الاختراع الراهن هي تلك المركبات التي تحتوي على

كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate،

بارا-تولولين كبريتونات para-toluenesulphonate، أو كبريتات الميثيل methyl sulphate،

إضافة إلى التيوتروبيوم tiotropium بصفته أيون معاكس (أنيون). وضمن

نطاق الاختراع الراهن، يفضل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide من بين كل

أملاح التيوتروبيوم tiotropium. وينبغي دائماً اعتبار الإشارة إلى بروميد التيوتروبيوم

tiotropium bromide ضمن نطاق الاختراع الراهن على أنها إشارة إلى كل الأشكال المعدلة

modifications البلورية والبلورية المحتملة لبروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide.

ويمكن أن تشمل هذه الأشكال المعدلة، على سبيل المثال، على جزيئات مذيب

في بنيتها البلورية. ومن بين كل الأشكال المعدلة البلورية لبروميد التيوتروبيوم

tiotropium bromide، تفضل تلك التي تشمل كذلك على ماء (هيدرات hydrates) وفقاً

للاختراع. ويفضل بصفة خاصة استخدام أحادي هيدرات بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide monohydrate ضمن نطاق الاختراع الراهن. ولتحضير التركيبات وفقاً للاختراع، ينبغي أولاً تحضير التيوتروبويوم tiotropium في صورة يمكن استخدامها لأغراض صيدلانية. ولذلك، يفضل تعريض بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide، الذي يمكن تحضيره كما هو موصوف في براءة الاختراع الأوروبية رقم A1 ٧١٦ ٤١٨، إلى خطوة تبلور أخرى. واعتماداً على ظروف التفاعل والمذيب المستخدم، يُحصل على أشكال معدلة بلورية مختلفة. ويمكن التفريق بين هذه الأشكال المعدلة، على سبيل المثال، باستخدام DSC (مقياس الحرارة بالمسح التفاضلي Differential Scanning Calorimetry).

ويُلخص الجدول التالي درجات الانصهار لأشكال معدلة بلورية مختلفة لبروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide اعتماداً على المذيب، حيث تحدد باستخدام DSC.

DSC	المذيب
٢٢٨ م°	ميثانول methanol
٢٢٧ م°	إيثانول ethanol
٢٢٩ م°	إيثانول/ماء ethanol/ماء
٢٣٠ م°	ماء
٢٢٩ م°	أيزوبروبانول isopropanol
٢٢٥ م°	أسيتون acetone
٢٢٨ م°	أسيتات الإثيل ethyl acetate
٢٢٨ م°	رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran

ولقد أثبت أحادي هيدرات بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide monohydrate أنه ملائم بصفة خاصة لتحضير التركيبة وفقاً للاختراع. ويظهر الرسم البياني لـ DSC لأحادي هيدرات بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide monohydrate إشارتين مميزتين. وقد تعزى الإشارة الأولى، العريضة نسبياً الدالة على امتصاص الحرارة بين ٥٠ و ١٢٠ م° (درجة مئوية) إلى نزع الماء من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبويوم tiotropium bromide monohydrate لإنتاجه في الصورة اللامائية anhydrous form. ويمكن أن تعزى

الذروة الثانية الحادة نسبياً الدالة على امتصاص الحرارة عند $230 \pm 5^\circ\text{C}$ إلى درجة انصهار المادة. وقد حُصل على هذه البيانات باستخدام جهاز من نوع مِتر دي إس سي ٨٢١ Mettler DSC 821 وقيِّمت باستخدام حزمة برامجيات اسمها مِتر ستار Mettler STAR.

٥ وحُصل على هذه البيانات، مثل القيم الأخرى المعطاة في الجدول أعلاه، عند معدل تسخين بلغ ١٠ كلفن/دقيقة (K/min).

وتعمل الأمثلة التالية على توضيح الاختراع الراهن بشكل إضافي.

المواد الأولية

١٠ في الأمثلة التالية، استخدام أحادي هيدرات اللاكتوز lactose-monohydrate (٢٠٠ إم 200M) بصفته السواغ غليظ الجسيمات. ويمكن الحصول عليه، على سبيل المثال، من شركة مسرز دي إم في إنترناشونال Messrs DMV International، ٥٤٦٠ فيغيل، هولندا بإسم المنتج فارماتوز ٢٠٠ إم Pharmatose 200M.

١٥ وفي الأمثلة التالية، استخدم أحادي هيدرات اللاكتوز lactose-monohydrate (حجم جسيماته ٥ ميكرومتر) بصفته السواغ دقيق الجسيمات. ويمكن الحصول عليه من أحادي هيدرات اللاكتوز ٢٠٠ إم lactose-monohydrate 200M بواسطة الطرق التقليدية (سحق إلى دقائق صغرى micronising). ويمكن الحصول على أحادي هيدرات اللاكتوز ٢٠٠ إم lactose-monohydrate 200M، على سبيل المثال، من شركة مسرز دي إم في إنترناشونال Messrs DMV International، ٥٤٦٠ فيغيل، هولندا بإسم المنتج فارماتوز ٢٠٠ إم Pharmatose 200M.

تحضير أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate:

٢٥ أضيف ١٥,٠ كغم من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide إلى ٢٥,٧ كغم من الماء في وعاء تفاعل ملائم. وسخن المزيج إلى درجة حرارة تراوحت ما بين ٨٠ و ٩٠ م° وقلَّب عند درجة حرارة ثابتة إلى أن تشكَّل محلول رائق. وعلِّق ٠,٨ كغم من فحم نباتي منشط activated charcoal، مرطب بالماء، في ٤,٤ كغم من الماء، وأضيف هذا المزيج إلى المحلول الذي يحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide وشطف

باستخدام ٤,٣ كغم من الماء. وقلّب المزيج الناتج بهذه الكيفية لمدة لا تقل عن ١٥ دقيقة عند درجة حرارة تراوحت ما بين ٨٠ و ٩٠°م ومن ثم رشح خلال مرشح مسخن إلى جهاز سخن مسبقاً إلى درجة الحرارة الخارجية التي تبلغ ٧٠°م. وشطف المرشح باستخدام ٨,٦ كغم من الماء. وبردت محتويات الجهاز بمعدل ٣-٥°م كل ٢٠ دقيقة إلى درجة حرارة تراوحت ما بين ٢٠ و ٢٥°م. كما برد الجهاز إلى درجة حرارة تراوحت ما بين ١٠ و ١٥°م باستخدام ماء بارد واكمل التبلور بالتقليب لمدة لا تقل عن ساعة واحدة. وفصلت البلورات باستخدام مجفف ماص، وغسلت الرذغة المتبلورة المفصولة باستخدام ٩ لتر من الماء البارد (تراوحت درجة حرارته ما بين ١٠ و ١٥°م) وأسيّتون acetone بارد (تراوحت درجة حرارته ما بين ١٠ و ١٥°م). وجففت البلورات الناتجة في تيار من النتروجين nitrogen عند درجة حرارة بلغت ٢٥°م لمدة تزيد عن ساعتين. فنتج ١٣,٤ كغم من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate (٨٦٪ من معدل الإنتاج النظري).

وسحق أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate البلوري الناتج بهذه الكيفية إلى دقائق صغيرة باستخدام طرق معروفة، لجعل متوسط حجم جسيمات المادة الفعّالة يفي بالمواصفات وفقاً للاختراع. وستوصف طرق تحديد متوسط حجم جسيمات العديد من مقومات التركيبة وفقاً للاختراع كما يلي.

(أ) تحديد حجم جسيمات اللاكتوز lactose دقيق التجزئة

أجهزة القياس وضبطها:

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنّع. ٢٠

جهاز القياس : مقياس طيف الحيود الليزري من نوع

هيلوس HELOS Laser-diffraction spectrometer،

(من شركة سيمباتيك SympaTec)

وحدة التشييت : مشيتت جاف من نوع رودس

RODOS dry disperser بقمع ماص، (من شركة

سيمباتيك (SympaTec)

كمية العينة : من ١٠٠ ملغم
تغذية المنتج : قناة هزازة من نوع فيبري
Vibri Vibrating channel، من شركة مسرز

سيمباتيك Messrs. Sympatec

تردد القناة الهزازة : ٤٠ يرتفع إلى ١٠٠٪
الفترة الزمنية لتغذية العينة : ١ إلى ١٥ ثانية (في حالة ١٠٠ ملغم)
البعد البؤري : ١٠٠ ملم (مدى القياس: ٠,٩-١٧٥ ميكرومتر)
زمن القياس : حوالي ١٥ ثانية (في حالة ١٠٠ ملغم)
زمن الدورة : ٢٠ ملي ثانية
البدء/التوقف عند : ١٪ على القناة ٢٨
غاز التشييت : هواء مضغوط
الضغط : ٣ بار
الخواء : أقصى قيمة
طريقة التقويم : HRLD

تحضير العينة/تغذية المنتج:

تم وزن ١٠٠ ملغم على الأقل من مادة الاختبار على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة أخرى من الورق جزأت كل التكتلات الكبيرة. ومن ثم نشر المسحوق بشكل دقيق على طول النصف الأمامي للقناة الهزازة (ابتداءً من حوالي ١ سم من الحافة الأمامية). وبعد بدء القياس، تم تغيير تردد القناة الهزازة من حوالي ٤٠٪ إلى ١٠٠٪ (إلى نهاية القياس). وتراوح الزمن المستغرق لتغذية العينة الكلية من ١٠ إلى ١٥ ثانية.

(ب) تحديد حجم جسيمات أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم

tiotropium bromide monohydrate المسحوق إلى دقائق صغرى

أجهزة القياس وضبطها:

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنّع.

جهاز القياس	: مقياس طيف الحيود الليزري (من نوع هيلوس HELOS)، من شركة سيمباتيك Sympatec
وحدة التشخيص	: مشنت جاف من نوع رودس RODOS بقمع ماص، من شركة سيمباتيك Sympatec
كمية العينة	: ٥٠ ملغم إلى ٤٠٠ ملغم
تغذية المنتج	: قناة هزازة من نوع فيبري Vibri، من شركة مسرز سيمباتيك Messrs. Sympatec
تردد القناة الهزازة	: ٤٠ يرتفع إلى ١٠٠٪
الفترة الزمنية لتغذية العينة	: ١٥ إلى ٢٥ ثانية (في حالة ٢٠٠ ملغم)
البعد البؤري	: ١٠٠ ملم (مدى القياس: ٠,٩-١٧٥ ميكرومتر)
زمن القياس	: حوالي ١٥ ثانية (في حالة ٢٠٠ ملغم)
زمن الدورة	: ٢٠ ملي ثانية
البدء/التوقف عند	: ١٪ على القناة ٢٨
غاز التشخيص	: هواء مضغوط
الضغط	: ٣ بار
الخواء	: أقصى قيمة
طريقة التقييم	: HRLD

تحضير العينة/تغذية المنتج:

تم وزن حوالي ٢٠٠ ملغم من مادة الاختبار على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة أخرى من الورق جازت كل التكتلات الكبيرة. ومن ثم نثر المسحوق بشكلٍ دقيقٍ على طول النصف الأمامي للقناة الهزازة (ابتداءً من حوالي ١ سم من الحافة الأمامية). وبعد بدء القياس، تم تغيير تردد القناة الهزازة من حوالي ٤٠٪ إلى ١٠٠٪ (إلى نهاية القياس). وينبغي تغذية العينة بشكلٍ متواصلٍ قدر الإمكان. غير أنه، لا ينبغي أن يكون مقدار المنتج كبيراً بحيث لا يمكن الحصول على تشنت كافٍ. وتراوح الزمن

المستغرق لتغذية العينة الكلية من حوالي ١٥ إلى ٢٥ ثانية بالنسبة لعينة مقدارها ٢٠٠ ملغم، على سبيل المثال.

(ج) تحديد حجم جسيمات اللاكتوز ٢٠٠ إم lactose 200M

أجهزة القياس وضبطها:

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنِّع.

جهاز القياس : مقياس طيف الحيود الليزري (من نوع

هيلوس HELOS)، من شركة سيمباتيك Sympatec

وحدة التشتيت : مشتت جاف من نوع رودس RODOS بقمع

ماص، من شركة سيمباتيك Sympatec

كمية العينة : ٥٠٠ ملغم

تغذية المنتج : قناة هزازة من نوع فيبري Vibri، من شركة

سيمباتيك Sympatec

تردد القناة الهزازة : ١٨ يرتفع إلى ١٠٠٪

البعد البؤري (١) : ٢٠٠ ملم (مدى القياس: ١,٨-٣٥٠ ميكرومتر)

البعد البؤري (٢) : ٥٠٠ ملم (مدى القياس: ٤,٥-٨٧٥ ميكرومتر)

زمن القياس : ١٠ ثوان

زمن الدورة : ١٠ ملي ثانية

البدء/التوقف عند : ١٪ على القناة ١٩

الضغط : ٣ بار

الخواء : أقصى قيمة

طريقة التقييم : HRLD

تحضير العينة/تغذية المنتج:

تم وزن حوالي ٥٠٠ ملغم من مادة الاختبار على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة

أخرى من الورق جزأت كل التكتلات الكبيرة. ومن ثم نقل المسحوق إلى قمع القناة

الهزازة. وشكّلت فجوة تراوح قطرها من ١,٢ إلى ١,٤ ملم بين القناة الهزازة والقمع.

وبعد بدء القياس، رفعت قيمة السعة المضبوطة للقناة الهزازة من صفر إلى ٤٠٪ حتى حصل على دفق متواصل للمنتج. ومن ثم قُلت قيمة السعة إلى حوالي ١٨٪. وعند نهاية القياس، رفعت قيمة السعة إلى ١٠٠٪.

الأجهزة

٥ يمكن على سبيل المثال، استخدام المكنات والأجهزة التالية، لتحضير المساحيق القابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع:

وعاء الخلط أو خلط المسحوق: خلط بعجلة غيرو Gyrowheel mixer سعته ٢٠٠ لتر؛ النوع: DFW80N-4؛ تصنعه: شركة مسرز إنغلسمان Messrs Engelsmann، D-67059 لودفيغشافن.

١٠ غربال التحبيب: كوادرو كوميل Quadro Comil؛ النوع: 197-S؛ تصنعه: شركة مسرز جويستين أند كتين باوم Messrs Joisten & Kettenbaum، D-51429 برغيش-غلاباك.

المثال ١:

١,١: خليط السواغات:

١٥ استخدم ٣١,٨٢ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (٢٠٠ إم 200M) بصفته مكون السواغ غليظ الجسيمات. واستخدم ١,٦٨ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) بصفته مكون السواغ دقيق الجسيمات. وبلغت نسبة مكون السواغ دقيق الجسيمات في خليط السواغات الناتج الذي مقداره ٣٣,٥ كغم، ٥٪.

٢٠ وأضيف حوالي ٠,٨ إلى ١,٢ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (٢٠٠ إم 200M) إلى وعاء خلط ملائم خلال غربال تحبيب ملائم حجم عيونه ٠,٥ ملم. وتمت غربلة طبقات متعاقبة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) على دفعات تراوح مقدارها من حوالي ٠,٠٥ إلى ٠,٠٧ كغم وأحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (٢٠٠ إم 200M) على دفعات تراوح مقدارها من ٠,٨ إلى ١,٢ كغم. وأضيفت ٣١ طبقة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate

للاستنشاق (٢٠٠ إم 200M) و ٣٠ طبقة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) (قيمة التفاوت المسموح به: ± 6 طبقات).
ومن ثم خلطت المقومات المغرولة مع بعضها البعض (خلطت بسرعة ٩٠٠ دورة في الدقيقة (revolutions per minute (rpm)).

١,٢ : الخليط النهائي

لتحضير الخليط النهائي، استخدم ٣٢,٨٧ كغم من خليط السواغات (الناتج في الخطوة ١,١) و ٠,١٣ كغم من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate المسحوق إلى دقائق صغرى. وبلغ محتوى المادة الفعالة في المسحوق القابل للاستنشاق الناتج الذي مقداره ٣٣,٠ كغم، ٤,٠٪.

وأضيف حوالي ١,١ إلى ١,٧ كغم من خليط السواغات (الناتج في الخطوة ١,١) إلى وعاء خلط ملائم خلال غربال تحبيب ملائم حجم عيونه ٠,٥ ملم. ومن ثم تمت غربلة الطبقات المتعاقبة من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate على دفعات مقدارها حوالي ٠,٠٠٣ كغم وخليط السواغات (الناتج في الخطوة ١,١) على دفعات تراوح مقدارها من ٠,٦ إلى ٠,٨ كغم. وأضيفت ٤٦ طبقة من خليط السواغات و ٤٥ طبقة من المادة الفعالة (قيمة التفاوت المسموح به: ± 9 طبقات).

ومن ثم خلطت المقومات المغرولة مع بعضها البعض (بسرعة ٩٠٠ دورة في الدقيقة). ومرر الخليط النهائي خلال غربال تحبيب مرتين إضافيتين ومن ثم خلط (بسرعة ٩٠٠ دورة في الدقيقة).

المثال ٢:

٢٠ أنتجت كبسولات استنشاق (أنهالينات) لها التركيب التالي باستخدام الخليط الناتج وفقاً للمثال ١:

أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide : ٠,٠٢٢٥ ملغم
monohydrate

أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٢٠٠ إم 200M) : ٥,٢٠٢٥ ملغم

أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) : ٠,٢٧٥٠ ملغم

٤٩,٠ ملغم	كبسولة جيلاتينية صلبة gelatine capsule
٥٤,٥ ملغم	المجموع
	<u>المثال ٣:</u>
	كبسولات استنشاق بالتركيب:
٠,٠٢٢٥ ملغم	أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate
٤,٩٢٧٥ ملغم	أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٢٠٠ إم 200M)
٠,٥٥٠٠ ملغم	أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)
٤٩,٠ ملغم	كبسولة جيلاتينية صلبة
٥٤,٥ ملغم	المجموع
	وُحِصِلَ على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقة مماثلة لتلك الموصوفة في المثال ١.
	<u>المثال ٤:</u>
	كبسولات استنشاق بالتركيب:
٠,٠٢٢٥ ملغم	أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate
٥,٢٠٢٥ ملغم	أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٢٠٠ إم 200M)
٠,٢٧٥٠ ملغم	أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)
١٠٠,٠ ملغم	كبسولة متعدد إيثيلين polyethylene
١٠٥,٥٠ ملغم	المجموع
	وُحِصِلَ على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقة مماثلة لتلك الموصوفة في المثال ١.
	ولأغراض الاختراع الزاهن، يدل متوسط حجم الجسيمات على القيمة بوحدة الميكرومتر حيث يكون لـ ٥٠٪ من الجسيمات وفقاً للتوزيع الحجمي متوسط حجم جسيمات أقل من

أو يساوي القيمة المحددة. ويستخدم الحيوذ الليزري/التشتت الجاف كطريقة قياس لتحديد التوزيع الكلي لحجم الجسيمات.

عناصر الحماية

- ١ - مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium بنسبة تتراوح من ٠,٠٤٪ إلى ٠,٨٪ بالوزن في خليط مع سواغ excipient مقبول فسيولوجياً، يتميز بأن السواغ excipient يتكون من خليط من سواغ غليظ الجسيمات coarser excipient يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١٥ إلى ٨٠ ميكرومتر وسواغ دقيق الجسيمات finer excipient يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١ إلى ٩ ميكرومتر، وتتراوح نسبة السواغ دقيق الجسيمات finer excipient من ٣ إلى ١٥٪ من المقدار الكلي للسواغ excipient.
- ٢ - مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لعنصر الحماية ١، يتميز بأن التيوتروبيوم tiotropium يكون موجوداً في صورة كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate، بارا-تولوين كبريتونات para-toluenesulphonate أو كبريتات المثل methyl sulphate.
- ٣ - مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢، يتميز بأنه يحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بنسبة تتراوح ما بين ٠,٠٤٨٪ و ٠,٩٦٪ بالوزن.
- ٤ - مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية ١، ٢ أو ٣، يتميز بأنه يحتوي على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate بنسبة تتراوح ما بين ٠,٠٥٪ و ١٪ بالوزن.
- ٥ - مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية ١، ٢، ٣ أو ٤، يتميز بأن السواغ excipient يتكون من خليط من سواغ غليظ الجسيمات coarser excipient

- ٣ يتراوح متوسط حجم جسيماته من ١٧ إلى ٥٠ ميكرومتر وسواغ دقيق
- ٤ الجسيمات finer excipient يتراوح متوسط حجم جسيماته من ٢ إلى ٨ ميكرومتر.
- ١ -٦ مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية ١، ٢، ٣، ٤ أو
- ٢ ٥، يتميز بأنه تتراوح نسبة السواغ دقيق الجسيمات finer excipient من ٣ إلى
- ٣ ١٠٪ بالوزن من المقدار الكلي للسواغ excipient.
- ١ -٧ مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية ١، ٢، ٣، ٤، ٥
- ٢ أو ٦، يتميز بأن لملاح التيوتروبيوم tiotropium salt المستخدم متوسط حجم جسيمات
- ٣ يتراوح من ٠,٥ إلى ١٠ ميكرومتر.
- ١ -٨ مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٧،
- ٢ يتميز باستخدام سكريدات أحادية monosaccharides، سكريدات ثنائية disaccharides،
- ٣ سكريدات قصيرة ومتعددة السلسلة oligo- and polysaccharides، كحولات متعددة
- ٤ الهيدروكسيل polyalcohols، أملاح salts أو مخاليط من هذه السواغات excipients مع
- ٥ بعضها البعض بصفتها السواغات excipients.
- ١ -٩ مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لعنصر الحماية ٨، يتميز باستخدام
- ٢ الغلوكوز glucose، الأرابينوز arabinose، اللاكتوز lactose، السكروز saccharose،
- ٣ المالتوز maltose، الدكستران dextrane، السوربيتول sorbitol، المانيتول mannitol،
- ٤ الزيليتول xylytol، كلوريد الصوديوم sodium chloride، كربونات الكالسيوم
- ٥ calcium carbonate أو مخاليط من هذه السواغات excipients مع بعضها البعض بصفتها
- ٦ السواغات excipients.

- ١-١٠ مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لعنصر الحماية ٩، يتميز باستخدام
 ٢ الغلوكوز glucose أو اللاكتوز lactose أو مخاليط من هذه السواغات excipients مع
 ٣ بعضها البعض بصفتها السواغات excipients.
- ١-١١ عملية لتحضير المساحيق powders للاستنشاق inhalation وفقاً لأي من
 ٢ عناصر الحماية من ١ إلى ١٠، تتميز بأنه في الخطوة الأولى تخلط أجزاء السواغ
 ٣ غليظ الجسيمات coarser excipient مع أجزاء السواغ دقيق الجسيمات finer excipient
 ٤ وفي الخطوة التالية يخلط خليط السواغات excipients الناتج بهذه الكيفية مع ملح
 ٥ التيوتروبيوم tiotropium salt.
- ١-١٢ استخدام مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية من
 ٢ ١ إلى ١٠ لتحضير تركيب صيدلي pharmaceutical composition لمعالجة الربو asthma
 ٣ أو COPD (مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease).
- ١-١٣ استخدام مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder وفقاً لأي من عناصر الحماية من
 ٢ ١ إلى ١٠، لتحضير كبسولة capsule (أنهاليت inhalette).
- ١-١٤ كبسولة capsule، تتميز بأنها تحتوي على مسحوق powder للاستنشاق inhalation
 ٢ يتراوح مقداره من ٣ إلى ١٠ ملغم وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٠.
- ١-١٥ كبسولة capsule، وفقاً لعنصر الحماية ١٤، تتميز بأنها تحتوي على تيوتروبيوم
 ٢ tiotropium بمقدار يتراوح ما بين ١,٢ و ٨٠ ميكروغرام.