مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٢٩٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٠/١١/٢٢ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٩/١١/١٠ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: فريدريك شميدت

[73] مالك البراءة : بوهرنجر انجلهايم فارما جي ام بي اتش اند كو. كيه جي
عنوانه: ١٧٣ بنجرشتراسه ، انجلهايم ٥٥٢١٦، المانيا
جنسيته: المانية

[74] الوكيل: سعود محمد الشواف

[21] رقم الطلب: ٠٣٢٤٠٢٦٥

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٤/٠٧/٠٣ هـ
الموافق : ٢٠٠٣/٠٨/٣١ م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) : A61K 31/033

[56] المراجع:

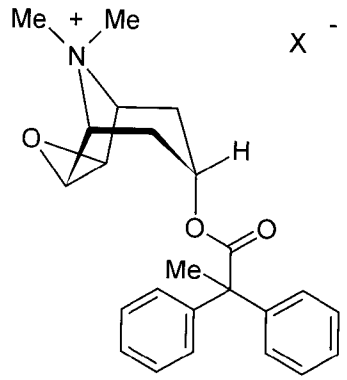
WO	١٨٩٤٨	٢٠٠١/١١/٢٩م
WO	٢٣٢٨٩٩	٢٠٠٢/٠٤/٢٥م

اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور

[54] اسم الاختراع: تركيبة حلالة هوائية للاستنشاق تحتوي علي مضاد لأفراز الكولين

Aerosol formulation for inhalation comprising an anticholinergic

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بتركيبة حلالة هوائية مائية خالية من الغازات الداسرة propellant-free لمضادات إفراز الكولين anticholinergics بالصيغة ١



١

حيث X^- يشير إلى أنيون anion.

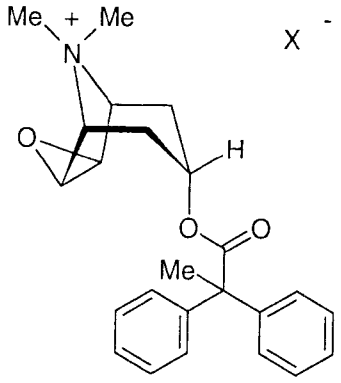
عدد عناصر الحماية (١١)

تركيبة حلالة هوائية للاستنشاق تحتوي علي مضاد لأفراز الكولين
Aerosol formulation for inhalation comprising an anticholinergic

الوصف الكامل

خلفيـــة الاختـــراع

يتعلق الاختراع الراهن بتركيبة حلالة هوائية مائية خالية مـــن الغـــازات الداســـرة propellant-free aqueous aerosol formulation لمضادات إفراز الكولين anticholinergics بالصيغة ١



١

حيث X^- يشير إلى أنيون anion.

وتعرف المركبات بالصيغة ١ من طلب براءة الاختراع الدولي رقـــم ٠٢/٣٢٨٩٩. ولها خواص عقاقيرية مهمة ويمكن أن توفر فائدة علاجية بصفتها مضادات لإفراز الكولين فعالة إلى حد كبير في معالجة الأمراض التنفسية، وبصفة خاصة في معالجـــة الأمـــراض الالتهابية و/أو الانسدادية للقناة التنفسية، وتحديداً لمعالجة الربو أو COPD (المرض الرئوي الانسدادي المزمن chronic obstructive pulmonary disease).

ويتعلق الاختراع الراهن بتركيبات مواد فعالة سائلة من هـــذه المركبـــات يمكـــن إعطاؤها عن طريق الاستنشاق؛ وينبغي أن تفي التركيبات السائلة وفقاً للاختراع بمعـــايير الجودة العالية. ويمكن استنشاق التركيبات وفقاً للاختراع عن طريق الفم أو الأنـــف. ومـــن المدرك أنه للحصول على توزيع أمثل للمواد الفعالة في الرئة أن تستخدم تركيبـــة سائلـــة تخلو من غازات داسرة تعطى باستخدام أجهزة استنشاق ملائمة. ويمكن استنشاق تركيبة من

هذا النوع عن طريق الفم أو الأنف. وتكون أجهزة الاستنشاق تلك التي يكون بإمكانها ترذيذ مقدار قليل من تركيبة سائلة في الجرعة المطلوبة لأغراض علاجية خلال ثوانٍ قليلة لتحويله إلى حلالة هوائية ملائمة للاستنشاق العلاجي، ملائمة بصفة خاصة. وضمن نطاق الاختراع، تتمثل المرذات nebuliser المفضلة في تلك التي يمكن بشكل مفضل أن ترذذ مقدار يقل عن ١٠٠ ميكرولتر، ويفضل أن يقل عن ٥٠ ميكرولتر، والأكثر تفضيلاً أن يقل عن ٢٠ ميكرولتر من محلول المادة الفعالة في نفخة واحدة أو نفختين لتشكيل حلالة هوائية لها متوسط حجم جسيمي يقل عن ٢٠ ميكرون، ويفضل أن يقل عن ١٠٠ ميكرون، حتى يساوي الجزء القابل للاستنشاق من الحلالة الهوائية الكمية الفعالة علاجياً تماماً.

ويوصف جهاز من هذا النوع لإعطاء مقدار معاير من تركيب صيدلي سائل يخلو من الغازات الداسرة للاستنشاق بالتفصيل على سبيل المثال في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩١/١٤٤٦٨ بعنوان "Atomizing Device and Methods" وأيضاً في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٧/١٢٦٨٧، انظر الشكلين ٦أ و ٦ب والوصف المرفق. وفي مرذة من هذا النوع يُحوَّل محلول صيدلي عن طريق ضغط مرتفع لا يزيد عن ٥٠٠ بار (٥٠ ميغاباسكال) إلى حلالة هوائية موجهة إلى الرئتين، يتم رشها. وضمن نطاق المواصفة الراهنة يتم الرجوع خصيصاً إلى كامل محتويات النشرات العلمية المذكورة أعلاه.

وفي أجهزة استنشاق من هذا النوع تخزن تركيبات المحاليل في خزان. ومن الضروري أن تكون تركيبات المواد الفعالة المستخدمة ثابتة بشكل كافٍ عند تخزينها وأن يكون من الممكن في نفس الوقت إعطاؤها مباشرة، بدون أية معالجة إضافية إذا كان ذلك ممكناً، وفقاً للأغراض الطبية التي تستخدم من أجلها. وعلاوة على ذلك، ينبغي أن لا تحتوي على أي مقومات قد تتفاعل مع جهاز الاستنشاق بطريقة تؤدي إلى تلفه أو تقليل الجودة الصيدلية للمحلول أو الحلالة الهوائية الناتجة.

ولترذيذ المحلول، تستخدم فوهة خاصة كما وصف على سبيل المثال في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٤/٠٧٦٠٧ أو طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٩/١٦٥٣٠، ويتم الرجوع خصيصاً هنا إلى هاتين النشرتين.

الوصـــف العام للاختراع

يتمثل هدف للاختراع في تزويد تركيبة مائية للمركب بالصيغة ١ تفـي بمعـايير الجودة العالية المطلوبة لضمان الترذيذ الأمثل لمحلول باستخدام أجهزة الاستنشاق المذكورة أعلاه. وينبغي أن تكون تركيبات المواد الفعالة وفقاً للاختراع ذات جودة صـيدلية عاليـة بشكل كافٍ، أي ينبغي أن تكون ثابتة صيدلياً خلال زمن تخزين يبلغ عدة سنوات، ويفضل سنة واحدة على الأقل، والأفضل سنتين. كما ينبغي أن يكون بالإمكـان ترذيـذ تركيبـات المحاليل الخالية من الغازات الداسرة تلك باستخدام جهاز استنشاق تحت ضغط، بينما يـتم تصريف التركيب في الحلالة الهوائية الناتجة ضمن مدى محدد.

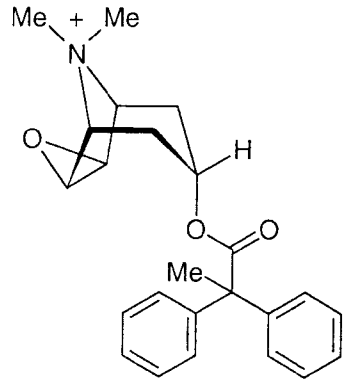
وضمن نطاق الاختراع الراهن، يفضل أن تستخدم تلك المركبات بالصيغة ١ حيث يختار الأنيون X^- من بـين: الكلوريـد chloride، البروميـد bromide، اليوديـد iodide، الكبريتات sulphate، الفوسـفات phosphate، ميثـان كبريتونـات methanesulphonate، النترات nitrate، الماليات maleate، الأسـيتات acetate، الـسيترات citrate، الفومـارات fumarate، الطرطرات tartrate، الأكسالات oxalate، السكـسينات succinate، البنـزوات benzoate وبارا-تولوين كبريتونات p-toluenesulphonate.

ويفضل اسـتخدام أملاح المركبات بالصـيغة ١ حيث X^- يـشير إلى أنيون يختار من الفئة التي تتكون من كلوريـد chloride، بروميـد bromide، ٤-تولوين كبريتـونات 4-toluenesulphonate وميثان كبريتونات methanesulphonate.

وضمن نطاق الاختراع الراهن، تفضل بصفة خاصة التركيبات التي تحتوي علـى المركب بالصيغة ١ حيث X^- يشير إلى بروميد bromide.

وعند الإشارة إلى المركب بالصيغة ١ دائماً، ضمن نطاق الاختراع الراهن، فـإن هذا يتضمن الإشارة إلى كافة الأشكال البلورية واللابلورية المعدلة الممكنة لهذا المركـب. كما أنه عند الإشارة إلى المركب بالصيغة ١ ضمن نطاق الاختراع الراهن فإن هذا يتضمن الإشارة إلى كافة الذوابات ومركبات الهيدرات hydrates الممكنة التي يمكن أن تشكـّل من هذا المركب.

وينبغي اعتبار أي إشارة إلى المركب بالصيغة ١' ضمن نطاق الاختراع الـراهن بأنها إشارة إلى الكاتيون الفعال عقاقيرياً بالصيغة التالية



١'

الذي يوجد في أملاح المركبات بالصيغة ١.

وفي التركيبة وفقاً للاختراع يكون المركب بالصيغة ١ موجوداً في حالة مذابة في الماء. ويمكن، حسب الرغبة، استخدام مذيبات إسهامية. ويفضل، وفقاً للاختراع، أن لا يستخدم أي مذيب آخر.

ووفقاً للاختراع، يفضل أن لا تحتوي التركيبة إلا على ملح واحد للمركب بالصيغة ١. غير أنه، يمكن أن تحتوي التركيبة أيضاً على خليط من أملاح مختلفة بالصيغة ١.

ويتراوح تركيز المركب بالصيغة ١ على أساس نسبة الكاتيون الفعال عقاقيرياً بالصيغة ١' في المستحضر الصيدلي وفقاً للاختراع من حوالي ٤ إلى ٢٠٠٠ ملغم/١٠٠ مل، وفقاً للاختراع، ويفضل من حوالي ٨ إلى ١٦٠٠ ملغم/١٠٠ مل. ويفضل بصفة خاصة أن يحتوي ١٠٠ مل من التركيبات وفقاً للاختراع من حوالي ٨٠ إلى حوالي ١٣٦٠ ملغم من الكاتيون بالصيغة ١'.

وإذا كان المركب بالصيغة ١ المستخدم عبارة عن المركب المفضل بصفة خاصة حيث X^- يشير إلى البروميد bromide، فإنه تتراوح نسبة المركب بالصيغة ١ وفقاً للاختراع من حوالي ٥ إلى ٢٥٠٠ ملغم لكل ١٠٠ مل، ويفضل من حوالي ١٠ إلى ٢٠٠٠ ملغم لكل ١٠٠ مل من المستحضر الصيدلي. والأكثر تفضيلاً أن يحتوي ١٠٠ مل من التركيبات وفقاً للاختراع على المركب بالصيغة ١ بنسبة تتراوح من حوالي ١٠٠ إلى ١٧٠٠ ملغم.

ويفضل أن تتراوح درجة حموضة pH التركيبة وفقاً للاختراع بين ٢,٥ و ٦,٥ والأفضل بين ٣,٠ و ٥,٠، والأكثر تفضيلاً بين حوالي ٣,٥ و ٤,٥.

وتضبط درجة الحموضة بإضافة أحماض مقبولة عقاقيرياً. ويمكن أن تستخدم أحماض غير عضوية أو عضوية مقبولة عقاقيرياً لهذا الغرض. وتختار أمثلة الأحماض غير العضوية المفضلة من الفئة التي تتكون من: حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، حمض النتريك nitric acid، حمض الكبريتيك sulphuric acid وحمض الفسفوريك phosphoric acid. وتختار أمثلة الأحماض العضوية الملائمة بصفة خاصة من الفئة التي تتكون من: حمض الأسكوربيك ascorbic acid، حمض السيتريك citric acid، حمض الماليك malic acid، حمض الطرطريك tartaric acid، حمض المالئيك maleic acid، حمض السكسينيك succinic acid، حمض الفوماريك fumaric acid، حمض الأسيتيك acetic acid، حمض الفورميك formic acid وحمض البروبيونيك propionic acid. ومن الأحماض غير العضوية المفضلة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid وحمض الكبريتيك sulphuric acid، وتعطى الأفضلية بصفة خاصة وفقاً للاختراع لحمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid. ومن الأحماض العضوية يفضل حمض الأسكوربيك ascorbic acid، حمض الفوماريك fumaric acid وحمض السيتريك citric acid. كما يمكن، حسب الرغبة، استخدام مخاليط من الأحماض المذكورة أعلاه، وبصفة خاصة في حالة الأحماض التي لها خواص أخرى بالإضافة إلى خواصها التحميضية، مثلاً تلك التي تعمل كمواد منكهة أو مواد مضادة للتأكسد، مثل حمض السيتريك citric acid أو حمض الأسكوربيك ascorbic acid.

وحسب الرغبة، يمكن استخدام قواعد مقبولة عقاقيرياً لمعايرة درجة الحموضة بدقة. وتشمل القواعد الملائمة على سبيل المثال هيدروكسيدات فلزية قلوية alkali metal hydroxides ومركبات كربونات فلزية قلوية alkali metal carbonates. ويتمثل الأيون الفلزي القلوي المفضل في الصوديوم sodium. وإذا استخدمت قواعد من هذا النوع، ينبغي توخي الحذر للتأكد من أن الأملاح الناتجة، التي تتواجد فيما بعد في التركيبة الصيدلية تامة الصنع، متوافقة عقاقيرياً مع الحمض المذكور أعلاه.

ويمكن أن تحتوي التركيبات وفقاً للاختراع على عوامل تعقيد complexing agents بصفتها مقومات أخرى. ويقصد بعوامل التعقيد ضمن نطاق الاختراع الراهن جزيئات

تكون قادرة على تكوين روابط معقدة. وينبغي بشكل مفضل أن يكون لهذه المركبات تأثير الكاتيونات التعقيدية والأكثر تفضيلاً الكاتيونات الفلزية. ويفضل أن تحتوي التركيبات وفقاً للاختراع على حمض الإديتيك editic acid (EDTA، حمض إثيلين ثاني أمين رباعي الأسيتيك ethylenediaminetetraacetic acid) أو أحد أملاحه المعروفة، مثلاً ملح الصوديوم لحمض الإديتيك sodium EDTA أو ثنائي هيدرات حمض الإديتيك ثنائي الصوديوم disodium EDTA dihydrate (إديتات الصوديوم sodium edetate)، في صورة عامل تعقيد. ويفضل استخدام إديتات الصوديوم sodium edetate، اختيارياً في صورة هيدراته، والأفضل في صورة هيدراته الثنائية. وإذا ما استخدمت عوامل التعقيد ضمن التركيبات وفقاً للاختراع، يفضل أن يتراوح مقدارها من ٥ إلى ٢٠ ملغم لكل ١٠٠ مل، والأفضل أن يتراوح من ٧ إلى ١٥ ملغم لكل ١٠٠ مل من التركيبة وفقاً للاختراع. ويفضل أن تحتوي التركيبات وفقاً للاختراع على عامل تعقيد بمقدار يتراوح من حوالي ٩ إلى ١٢ ملغم لكل ١٠٠ مل، والأفضل أن يبلغ مقدارها حوالي ١٠ ملغم لكل ١٠٠ مل من التركيبة وفقاً للاختراع.

كما تنطبق الملاحظات التي تتعلق بإديتات الصوديوم sodium edentate بشكل مشابه على مواد مضافة محتملة أخرى مماثلة لـ EDTA أو أملاحه، لها خواص تعقيدية ويمكن استخدامها عوضاً عنه، مثل حمض نتريلو ثلاثي أسيتيك nitrilotriacetic acid وأملاحه.

ويمكن إضافة سواغات مقبولة عقاقيرياً أخرى إلى التركيبة وفقاً للاختراع. ويقصد بالمواد المساعدة والمواد المضافة، في هذا السياق، أي مادة مقبولة عقاقيرياً ومفيدة علاجياً وليست مادة فعالة، ولكن يمكن تشكيلها مع المادة الفعالة في المذيب الملائم عقاقيرياً لتحسين خواص الجودة لتركيبة المادة الفعالة. ويفضل أن لا يكون لهذه المواد تأثيرات عقاقيرية مطلقاً أو تأثيرات عقاقيرية محسوسة أو على الأقل غير مرغوبة في سياق العلاج المرغوب. وتشمل المواد المساعدة والمواد المضافة على سبيل المثال، مواد مثبتة، مضادات تأكسد و/أو مواد حافظة تعمل على إطالة عمر التخزين للتركيبة الصيدلية تامة الصنع، بالإضافة إلى مواد منكهة، فيتامينات و/أو مواد مضافة أخرى معروفة في التقنية. كما تشمل المواد المضافة أملاحاً مقبولة عقاقيرياً مثل كلوريد الصوديوم sodium chloride.

وتشمل السواغات المفضلة مضادات تأكسد مثل حمض الأسكوربيك ascorbic acid، شريطة أن لا يكون قد استخدم مسبقاً لضبط درجة الحموضة، فيتامين أ، فيتامين هـ، مواد توكوفيرول tocopherols وفيتامينات مشابهة أو طلائع الفيتامينات الموجودة في جسم الإنسان.

ويمكن إضافة المواد الحافظة لوقاية التركيبة من التلوث ببكتيريا ممرضة. والمواد الحافظة الملائمة هي تلك المعروفة من التقنية السابقة، وبصفة خاصة كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride أو حمض البنزويك benzoic acid أو مركبات البنزوات benzoates مثل بنزوات الصوديوم sodium benzoate بالتركيز المعروف من التقنية السابقة. ويفضل إضافة كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride إلى التركيبة وفقاً للاختراع. ويكون مقدار كلوريد البنزالكونيوم benzalkonium chloride بين ١ ملغم و ٥٠ ملغم/١٠٠ مل من التركيبة، ويفضل أن يتراوح من ٧ ملغم إلى ١٥ ملغم/١٠٠ مل من التركيبة، والأفضل من ٩ ملغم إلى ١٢ ملغم/١٠٠ مل من التركيبة وفقاً للاختراع.

ولا تحتوي التركيبات المفضلة إلا على كلوريد البنزالكونيوم benzalkonium chloride، إديتات الصوديوم sodium edetate وكمية الحمض المطلوبة لضبط درجة الحموضة، ويفضل حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، بالإضافة إلى المذيب المتمثل في الماء والمركبات بالصيغة ١.

ويفضل أن تستخدم التركيبات الصيدلية التي تحتوي على المركبات بالصيغة ١ وفقاً للاختراع في جهاز استنشاق من النوع الموصوف هنا مسبقاً من أجل إنتاج الحلالات الهوائية الخالية من الغازات الداسرة وفقاً للاختراع. وفي هذه الحالة ينبغي مرة أخرى أن نذكر بشكل خاص وثائق براءات الاختراع الموصوفة هنا مسبقاً، والتي يتم الرجوع إليها.

وكما وصف في البداية، يكشف عن تجسيد مطور آخر لجهاز الاستنشاق المفضل في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٧/١٢٦٨٧ (انظر الشكلين ٦أ و ٦ب على وجه التحديد والفقرات المرافقة للوصف). ويمكن بشكل مفيد استخدام هذه المرذة (رسبيمات (علامة تجارية مسجلة) Respimat®) لإنتاج حلالات هوائية قابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع تحتوي على ملح تيوتروبيوم tiotropium بصفته المادة الفعالة. وبسبب شكلها الأسطواني وحجمها الملائم للاستخدام الذي يتراوح من مقدار يقل عن ٩ إلى ١٥ سم

طولاً و٢ إلى ٤ سم عرضاً، فإنه يمكن حمل الأداة في أي مكان من قبل المريض. وترُش المرذة حجماً محدداً من التركيبة الصيدلية خارجاً خلال فوهات صغيرة عند ضغوط عالية، لإنتاج حلالات هوائية قابلة للاستنشاق.

وتتكون البخاخة المفضلة بصفة أساسية من جزء مبيت علوي، مبيت للمضخة، فوهة، قامطة زنق، مبيت للزنبرك، زنبرك، ووعاء للتخزين، وتتميز بـ:

- مبيت للمضخة مثبت في جزء المبيت العلوي ويحمل عند أحد طرفيه جسم فوهة مع الفوهة أو ترتيبة الفوهة،
- مكبس مجوف مع جسم الصمام،
- شفة إطلاق قدرة يثبت فيها الجسم المجوف وتوضع في جزء المبيت العلوي،
- آلية قمط بالزنق موضوعة في جزء المبيت العلوي،
- مبيت للزنبرك بحيث يكون الزنبرك موضوعاً فيه، مثبت بشكل قابل للدوران على جزء المبيت العلوي بواسطة محمل دوّار،
- جزء مبيت سفلي مركّب على مبيت الزنبرك في الاتجاه المحوري.

ويماثل المكبس المجوف مع جسم الصمام أداة كشف عنها في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٧/١٢٦٨٧. ويبرز جزئياً في أسطوانة مبيت المضخة ويركّب ليكون قابلاً للحركة محورياً في الأسطوانة. ويتم الرجوع بصفة خاصة إلى الأشكال ١-٤، وخصوصاً الشكل ٣، والفقرات المرافقة للوصف في طلب براءة الاختراع الدولي المذكور آنفاً. وعند لحظة إطلاق الزنبرك يسلط المكبس المجوف مع جسم الصمام، عند طرفه مرتفع الضغط، ضغطاً يتراوح من ٥ إلى ٦٠ ميغاباسكال (من حوالي ٥٠ إلى ٦٠٠ بار)، ويفضل من ١٠ إلى ٦٠ ميغاباسكال (من حوالي ١٠٠ إلى ٦٠٠ بار) على المائع، وهو عبارة عن المقدار المقاس من محلول المادة الفعالة. وتفضل أحجام تتراوح من ١٠ إلى ٥٠ ميكرولتر، والأفضل أحجام تتراوح من ١٠ إلى ٢٠ ميكرولتر، بينما يفضل بصفة خاصة حجم يتراوح من ١٠ إلى ١٥ ميكرولتر لكل تشغيل.

ويفضل أن يركّب جسم الصمام عند طرف المكبس المجوف الذي يواجه جسم الفوهة.

ويفضل أن تكون الفوهة الموجودة في جسم الفوهة دقيقة البنية، أي، تنتج بواسطة الهندسة الدقيقة. ويكشف عن أجسام فوهات دقيقة البنية على سبيل المثال في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٩/١٦٥٣٠؛ ويتم الرجوع إلى محتويات هذه المواصفة، وخصوصاً الشكل ١ والوصف المرافق.

ويتكوّن جسم الفوهة على سبيل المثال من لوحين من زجاج و/أو سليكون مثبتين بإحكام مع بعضهما، ويكون لأحدهما على الأقل قناة دقيقة البنية واحدة أو أكثر تصل طرف مدخل الفوهة مع طرف مخرج الفوهة. ويكون لطرف مخرج الفوهة فتحة واحدة على الأقل مستديرة أو غير مستديرة عمقها يتراوح من ٢ إلى ١٠ ميكرون وعرضها يتراوح من ٥ إلى ١٥ ميكرون، ويفضل أن يتراوح العمق من ٤,٥ إلى ٦,٥ ميكرون وأن يتراوح الطول من ٧ إلى ٩ ميكرون.

وإن وجدت عدة فتحات للفوهة، ويفضل فتحتان، فقد تكون اتجاهات الرش للفوهات في جسم الفوهة موازية لبعضها البعض أو قد تكون مائلة بالنسبة لبعضها البعض في اتجاه فتحة الفوهة. وفي حالة جسم فوهة يحتوي على فتحتين على الأقل للفوهة عند طرف المخرج، فإن اتجاهات الرش قد تكون مائلة بالنسبة لبعضها البعض بزاوية تتراوح من ٢٠° إلى ١٦٠°، ويفضل بزاوية تتراوح من٦٠° إلى ١٥٠°، والأفضل من ٨٠° إلى ١٠٠°. ويفضل أن ترتب فتحات الفوهة بحيث تتراوح المسافة الفاصلة بينها من ١٠ إلى ٢٠٠ ميكرون، والأفضل من ١٠ إلى ١٠٠ ميكرون، والأفضل أيضاً من ٣٠ إلى ٧٠ ميكرون. والأكثر تفضيلاً أن تبلغ المسافة الفاصلة ٥٠ ميكرون. ولذلك تتلاقى اتجاهات الرش في منطقة فتحات الفوهة.

وكما ذكر مسبقاً، يصطدم المستحضر الصيدلي السائل بجسم الفوهة عند ضغط دخول لا يزيد عن ٦٠٠ بار (٦٠ ميغاباسكال)، ويفضل أن يتراوح من ٢٠٠ إلى ٣٠٠ بار (من ٢٠ إلى ٣٠ ميغاباسكال) ويرذذ من خلال فتحات الفوهة لتحويله إلى حلالة هوائية قابلة للاستنشاق. ولا تزيد أحجام الجسيمات المفضلة للحلالات الهوائية عن ٢٠ ميكرون، ويفضل أن تتراوح من ٣ إلى ١٠ ميكرون.

وتحتوي آلية القمط بالزنق على زنبرك، ويفضل زنبرك انضغاطي لولبي أسطواني يعمل كمخزن للطاقة الميكانيكية. ويؤثر الزنبرك على شفة إطلاق القدرة كعضو زنبرك

وتحدد حركته عن طريق موضع عضو الزنق. ويحدد مدى تحرك شفة إطلاق القدرة بدقة بواسطة مصد علوي ومصد سفلي. ويفضل أن يشد الزنبرك بواسطة مسننة رفع، مثلاً مسننة منزلقة لولبية، عن طريق عزم دوران خارجي يتولد عندما يدار جزء المبيت العلوي بالنسبة لمبيت الزنبرك في جزء المبيت السفلي. وفي هذه الحالة، يحتوي جزء المبيت العلوي وشفة إطلاق القدرة على مسننة مخددة ذات سرعة مفردة أو سرعات متعددة.

ويرتب عضو الزنق مع سطوح الزنق المتعشقة في شكل حلقي حول شفة إطلاق القدرة. ويتكون على سبيل المثال من حلقة مصنوعة من اللدائن أو معدن قابلة للتشوه بشكل مرن باتجاه نصف القطر بشكل متأصل. وترتب الحلقة في مستوى متعامد مع محور البخاخة. وبعد زنق الزنبرك، تنزلق سطوح الزنق لعضو الزنق في مسار شفة إطلاق القدرة وتمنع الزنبرك من أن يطلق. ويشغل عضو الزنق بواسطة زر. ويوصل زر التشغيل أو يقرن مع عضو الزنق. ومن أجل تشغيل آلية القمط بالزنق يحرك زر التشغيل بشكل موازٍ للمستوى الحلقي، ويفضل نحو البخاخة، وبذلك تشوه الحلقة القابلة للتشوه في المستوى الحلقي. وتوصف تفاصيل تركيب آلية القمط بالزنق في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٧/٢٠٥٩٠.

ويُدفع جزء المبيت السفلي بشكل محوري فوق مبيت الزنبرك ويعمل على تغطية المحمل، ناقل حركة عمود الدوران ووعاء تخزين المائع.

وعند تشغيل البخاخة، يدار الجزء العلوي من المبيت بالنسبة للجزء السفلي، بحيث يأخذ الجزء السفلي مبيت الزنبرك معه. وفي هذه الأثناء يضغط الزنبرك وينحرف بواسطة المسننة المنزلقة اللولبية، وتتعشق آلية القمط أتوماتياً. ويفضل أن تكون زاوية الدوران عبارة عن جزء من عدد صحيح من ٣٦٠ درجة، مثلاً ١٨٠ درجة. وفي نفس وقت شد الزنبرك، يتحرك مكون إطلاق القدرة في جزء المبيت العلوي إلى الأمام بمقدار معين، ويسحب المكبس المجوف إلى الخلف داخل الأسطوانة في مبيت المضخة، ونتيجة لذلك، يمتص بعض المائع من وعاء التخزين إلى حجيرة الضغط المرتفع أمام الفوهة.

وحسب الرغبة، يمكن إدخال عدة أوعية تخزين قابلة للاستبدال تحتوي على المائع المراد ترذيذه في البخاخة واحدة تلو الأخرى ومن ثم تستخدم. ويحتوي وعاء التخزين على مستحضر الحلالة الهوائية المائي وفقاً للاختراع.

وتبدأ عملية الترذيذ بالضغط بلطف على زر التشغيل. ومن ثم تفتح آلية القمط الطريق لمكون إطلاق القدرة. ويدفع الزنبرك المنحرف المكبس نحو الأسطوانة في مبيت المضخة. ويخرج المائع من فوهة البخاخة على شكل رذاذ.

ويكشف عن تفاصيل أخرى عن التركيب في طلبي براءتي الاختراع الدوليين وفقاً لمعاهدة التعاون في مجال براءات الاختراع رقم ٩٧/١٢٦٨٣ ورقم ٩٧/٢٠٥٩٠، اللذين أدمجا كمرجع.

وتصنع مكونات البخاخة (المرذة) من مادة ملائمة لعملها. ويفضل أن يصنع مبيت البخاخة وأجزاء أخرى أيضاً، إذا سمح عملها بذلك، من اللدائن، مثلاً عن طريق القولبة بالحقن. وللاستخدامات الطبية، تستخدم مواد مقبولة فسيولوجياً.

ويبين الشكلان ٦أ/٦ب، من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٧/١٢٦٨٧، المرذة من نوع رسبيمات (علامة تجارية مسجلة) ®Respimat التي يمكن بواسطتها وبشكل مفيد استنشاق مستحضرات الحلالات الهوائية المائية وفقاً للاختراع.

ويبين الشكل ٦أ مقطعاً طولياً خلال البخاخة يكون فيه الزنبرك مشدوداً، ويبين الشكل ٦ب مقطعاً طولياً خلال البخاخة يكون فيه الزنبرك مطلقاً.

<u>الوصف التفصيلي</u>

يحتوي جزء المبيت العلوي (٥١) على مبيت المضخة (٥٢)، ويثبت على طرفه الحامل (٥٣) لفوهة البخاخة. ويوجد في الحامل جسم الفوهة (٥٤) ومرشح (٥٥). ويبرز المكبس المجوف (٥٧) المثبت في شفة إطلاق القدرة (٥٦) لآلية القمط بالزنق جزئياً في أسطوانة مبيت المضخة. وعند طرفه يحمل المكبس المجوف جسم الصمام (٥٨). ويسد المكبس المجوف بواسطة الحشية (٥٩). ويوجد داخل جزء المبيت العلوي المصد (٦٠) الذي تستند عليه شفة إطلاق القدرة عندما يرتخي الزنبرك. ويوضع على شفة إطلاق القدرة المصد (٦١) الذي تستند عليه شفة إطلاق القدرة عندما يكون الزنبرك مشدوداً. وبعد شد الزنبرك، ينزلق عضو الزنق (٦٢) بين المصد (٦١) وداعم (٦٣) في جزء المبيت العلوي. ويوصل زر التشغيل (٦٤) مع عضو الزنق. وينتهي جزء المبيت العلوي في قطعة الفم (٦٥) ويغلق بواسطة الغطاء الواقي القابل للنزع (٦٦).

ويثبت مبيت الزنبرك (٦٧) مع زنبرك الانضغاط (٦٨) بشكل قابل للدوران على جزء المبيت العلوي بواسطة نتوءات التوافق الإطباقي (٦٩) ومحامل دوارة. ويدفع جزء المبيت السفلي (٧٠) فوق مبيت الزنبرك. ويوجد داخل مبيت الزنبرك وعاء التخزين القابل للاستبدال (٧١) للمائع (٧٢) المراد ترذيذه. ويغلق وعاء التخزين بواسطة السدادة (٧٣)، التي يبرز من خلالها المكبس المجوف في وعاء التخزين ويغمس طرفه في المائع (مورد محلول المادة الفعالة).

ويثبت عمود الدوران (٧٤) للعداد الميكانيكي على الجزء الخارجي لمبيت الزنبرك. ويوضع ترس الإدارة (٧٥) عند طرف عمود الدوران المواجه لجزء المبيت العلوي. وتوجد المزلقة (٧٦) على عمود الدوران.

وتكون المرذة الموصوفة أعلاه ملائمة لترذيذ مستحضرات الحلالات الهوائية وفقاً للاختراع لتشكيل حلالة هوائية ملائمة للاستنشاق.

وإذا تم ترذيذ التركيبة وفقاً للاختراع باستخدام الطريقة الموصوفة أعلاه (رسبيمات (علامة تجارية مسجلة) Respimat®)، فإنه ينبغي أن تساوي الكتلة المنفوثة، خلال ٩٧% على الأقل، ويفضل ٩٨% على الأقل من جميع عمليات التشغيل (النفخات) لجهاز الاستنشاق، كمية محددة بمدى تفاوت لا يزيد عن ٢٥%، ويفضل أن لا يزيد عن ٢٠% من هذه الكمية. ويفضل أن يتم تصريف مقدار بين ٥ و٣٠ ملغم، والأفضل بين ٥ و٢٠ ملغم من التركيبة في صورة كمية محددة لكل نفخة.

غير أن التركيبة وفقاً للاختراع يمكن ترذيذها أيضاً باستخدام أجهزة استنشاق غير تلك الموصوفة أعلاه، على سبيل المثال أجهزة استنشاق ذات تيار متدفق.

كما يتعلق الاختراع الراهن بطقم استنشاق يتكون من أحد المستحضرات الصيدلية وفقاً للاختراع الموصوفة أعلاه وجهاز استنشاق ملائم لترذيذ هذا المستحضر الصيدلي. ويتعلق الاختراع الراهن بشكل مفضل بطقم استنشاق يتكون من أحد المستحضرات الصيدلية وفقاً للاختراع الموصوفة أعلاه وجهاز الاستنشاق رسبيمات (علامة تجارية مسجلة) Respimat® الموصوف أعلاه.

وتقدم أمثلة التركيبات المبينة أدناه على سبيل التوضيح دون أن يقتصر موضوع الاختراع الراهن على التراكيب المبينة على سبيل المثال.

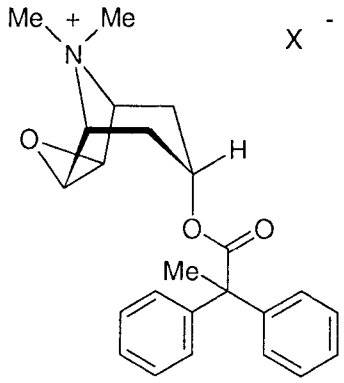
I. أمثلة على التركيبات

يحتوي ١٠٠ مل من المستحضر الصيدلي، في ماء منقى أو ماء لعمليات الحقــن، بكثافة تبلغ ١,٠٠ غم/سم^{٣}، عند درجة حرارة تتراوح من ١٥°م إلى ٣١°م على ما يلي:

المثال	مقدار (١، ١′–بروميد) (ملغم)	مقدار كلوريد بنزالكونيوم (ملغم)	مقدار ثاني هيدرات إديتات ثنائي الصوديوم (ملغم)	مقدار حمض السيتريك (ملغم)
١	٢٠٠٠	١٠	١٠	٣
٢	١٠٠٠	٩	٩	٣
٣	١٥٠٠	١٢	١٢	٥
٤	٥٠٠	١٠	١٢	٢
٥	١٥٠	٧	١٢	٣
٦	٢٥٠	١٥	٧	٢
٧	٧٥٠	١٢	١٥	٤
٨	١٥٠	–	١٢	٣
٩	٢٥٠	–	٧	٤
١٠	٧٥٠	–	١٥	٣
١١	١٠٠	٥	١٠	٣

عناصر الحماية

١ ١- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation للاستنشاق يحتوي
٢ على مركب واحد على الأقل بالصيغة



٣ ١

٤ حيث
٥ X^- يمثل أنيون anion يختار من الفئة التي تتكون من كلوريد chloride، بروميد
٦ bromide، يوديد iodide، كبريتات sulphate، فوسفات phosphate، ميثان
٧ كبريتونات methanesulphonate، نترات nitrate، ماليات maleate، أسيتات
٨ acetate، سيترات citrate، فومارات fumarate، طرطرات tartrate، أكسالات
٩ oxalate، سكسينات succinate، بنزوات benzoate وبارا-تولوين كبريتونات
١٠ p-toluenesulphonate،
١١ وحمض مقبول عقاقيرياً واحد على الأقل وبشكل اختياري سواغات و/أو عوامل تعقيد
١٢ complexing agents مقبولة عقاقيرياً.

١ ٢- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لعنصر الحماية
٢ ١، يحتوي على مركب بالصيغة ١ واحد على الأقل حيث X^- يختار من الفئة التي تتكون
٣ من كلوريد chloride، بروميد bromide، ٤-تولوين كبريتونات 4-toluenesulphonate
٤ وميثان كبريتونات methanesulphonate.

١ ٣- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لعنصر الحماية ١

أو ٢، حيث يختار الحمض المقبول عقاقيرياً من الأحماض غير العضوية وهي حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، حمض النتريك nitric acid، حمض الكبريتيك sulphuric acid وحمض الفوسفوريك phosphoric acid أو من الأحماض العضوية وهي حمض الأسكوربيك ascorbic acid، حمض السيتريك citric acid، حمض الماليك malic acid، حمض الطرطريك tartaric acid، حمض المالئيك maleic acid، حمض السكسينيك succinic acid، حمض الفوماريك fumaric acid، حمض الأسيتيك acetic acid، حمض الفورميك formic acid وحمض البروبيونيك propionic acid.

٤- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٣، يتميز بدرجة حموضة pH تتراوح من ٢,٥ إلى ٦,٥.

٥- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٤، يتميز في أنه يحتوي على كلوريد البنزالكونيوم benzalkonium chloride بصفته سواغ.

٦- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لعنصر الحماية ٥، يتميز في أن مقدار كلوريد البنزالكونيوم benzalkonium chloride يتراوح من ١ إلى ٥٠ ملغم لكل ١٠٠ مل من المحلول.

٧- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٦، يتميز في أن مقدار المركب بالصيغة I يتراوح من حوالي ٤ إلى ٢٠٠٠ ملغم لكل ١٠٠ مل من المحلول.

٨- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية ١ إلى ٧، يتميز في أنه يحتوي على عامل تعقيد complexing agent بصفته

مكون إضافي.

٩- مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٨، يتميز في أن مقدار عامل التعقيد complexing agent يتراوح من ٥ إلى ٢٠ ملغم لكل ١٠٠ مل من المحلول.

١٠- استخدام مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ٩، لتحضير دواء لمعالجة الأمراض التنفسية.

١١- طقم استنشاق يتكون من مستحضر صيدلي مائي aqueous pharmaceutical preparation وفقاً لأحد عناصر الحماية ١ إلى ٩ وجهاز استنشاق ملائم لترذيذ هذا المستحضر الصيدلي.