



[11] رقم البراءة: ١٥٠١  
[45] تاريخ المنح: ١٣/١٠/١٤٢٧هـ  
الموافق: ٠٤/١١/٢٠٠٦م

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

## [12] براءة اختراع

<p>[51] التصنيف الدولي<sup>٧</sup> : Int. Cl.<sup>7</sup>:A61K 47/36</p> <p>[56] المراجع: براءة أمريكية ٦١١٥٦٧ ١٩٩٤/٠٨/٢٤م براءة أمريكية ٩٦١٩١٩٧ ١٩٩٨/٠٦/٢٧م</p> <p>اسم الفاحص: عبدالمحسن بن صالح الجيد</p>	<p>[72] اسم المخترع: اندرو كلارك، مي-شانج كو، سيسلي لالور، باري جون الدوس</p> <p>[73] مالك البراءة : انهالي ثيرابيوتيك سيستمز، انك. عنوانه: ١٥٠ اندستريال رود، سان كارلوس، كاليفورنيا ٩٤٠٧٠، امريكا</p> <p>[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار</p> <p>[21] رقم الطلب: ٩٩٢٠٠٧١٨</p> <p>[22] تاريخ الإيداع : ٢٢/٠٧/١٤٢٠هـ الموافق : ٣١/١٠/١٩٩٩م</p>
---	--

[54] اسم الاختراع: عامل فعال active agent في صورة

مسحوق جاف dry powder للإعطاء في الرئة

lung

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بتركيبات مواد دقائقية وطرق

لإعطاء عامل فعال active agent إلى رئة lung

مريض بشري. تكون صيغة العامل الفعال في

صورة مسحوق جاف dry powder وتظهر (i)

معدل امتصاص منخفض، و(ii) مقاومة للنمو

المسترطب، وعلى وجه التحديد تحت ظروف

محاكية للرئة lung .

عامل فعال active agent في صورة مسحوق جاف dry powder للإعطاء في الرئة lung

### الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بإعطاء محسن من صيغة عامل فعال active agent من مسحوق جاف dry powder إلى داخل الرئة lung . وبمزيد من التحديد، يتم توجيه الاختراع إلى جسيمات مسحوق جاف dry powder قابلة للتحويل إلى أيروسول aerosolized ، والتي تكون عند استنشاقها مقاومة للنمو المسترطب. وتسمح هذه السمة الخاصة بالمسحوق (أي، مقاومة النمو المسترطب) بوصول نسبة أكبر من الجسيمات particles التي تم استنشاقها إلى داخل الرئة lung ، وبالتالي تزيد من الإتاحة الحيوية لعامل فعال active agent يتم إعطاؤه داخل الرئة lung .

اتضح أن الإعطاء الرئوي للعوامل الفعالة يعد طريقة فعالة للإعطاء لكل من استخدامات العقاقير الموضوعية والجهازية. يتم تصميم صيغ العامل الفعال الرئوي بحيث يتم إعطاؤها عن طريق استنشاق المريض لتشتيت عقار بحيث يمكن أن يصل العامل الفعال داخل مادة التشتيت إلى داخل الرئة lung . وقد تبين أنه يتم امتصاص عقاقير معينة يتم إعطاؤها إلى الرئة lung بسهولة من خلال المنطقة الحويصلات مباشرة في دورة الدم. ومع ذلك، تعتبر النسبة المئوية من العقار المستنشق التي تصل فعلا إلى داخل الرئة lung تكون صغيرة للغاية. بالنسبة للإعطاء داخل الرئة lung ، يتراوح متوسط ما يفقده العقار من حوالي ٣٠٪ إلى الجهاز، وحوالي ٣٥٪ إلى الحلقوم (المسالك الهوائية العليا upper airways). ومن نسبة الـ ٣٥٪ المتبقية، يتم فقد حوالي ٢٠٪ من العقار إلى المسالك الهوائية الموصلة، في حين يتم امتصاص حوالي ١٥٪ في منطقة الحويصلات . وكما أوضح :

Gonda et al, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Volume 6, Issue 4

(1990) pages 273 - 313

من المتوقع أن امتصاص العقار في المسالك الهوائية البعيدة والحوصلات يكون أسرع منه في المسالك الهوائية العليا نظرا لأن حواجز الانتشار تكون أرق وتكون مساحة السطح أكبر في تلك المناطق. ومع ذلك، نظرا لأن جزء صغير فقط من العقار الذي يتم استنشاقه يصل فعليا إلى سطح الحوصلات ، فإن هناك حاجة إلى طرق جديدة لزيادة كمية العقار التي تصل في النهاية إلى الدورة الجهازية.

في إحدى تلك الطرق لحل هذه المشكلة، يصف Backstrom في البراءة الأمريكية رقم ٥,٥٠٦,٢٠٦ استخدام المعززات التي تسمح بزيادة الامتصاص من خلال طبقة الخلايا الطلائية في قناة التنفس السفلى، وبالتالي تعمل في النهاية على زيادة كمية العقار الذي يصل إلى الدورة الجهازية. يتم إعطاء المركبات التي تم استنشاقها وفقا لـ Backstrom في صورة جسيمات بقطر أقل من ١٠ ميكرو،. تشمل مواد تعزيز النفاذية على مخفضات التوتر السطحي، وأملاح أمض دهنية، وأملاح الصفراوية، ومشتقاتها، ومواد أخرى. يصف Wong وآخرين البراءة الأمريكية رقم ٥,٤٥١,٥٦٩ ، على نحو مماثل استخدام مخفض توتر سطح الرئة lung لتعزيز الامتصاص الرئوي للبروتينات والبيبتيديتات peptides.

في مجهود لتقليل الحاجة إلى معززات النفاذية، يصف الطلب الدولي رقم ٩٦/٣٢١٤٩، والمحدد تحت عنوان أنظمة استنشاق علاجية، الإغطاء الرئوي لأدوية تم تحويلها إلى أيروسول aerosolized والتي تكون في صورة مسحوق جاف dry powder وتكون قابلة للتشتت. يتم امتصاص مثل هذه الأدوية بسهولة في الرئتين بدون الحاجة إلى استخدام معززات نفاذية. يتم وصف مجهودات مماثلة لزيادة الإتاحة الحيوية من العقاقير المستنشقة في طلب البراءة الدولية

رقم ٩٧/٤٤٠١٣ المعينة لـ MIT و Penn State. في هذا اطلب، يتم استخدام الجسيمات particles الخفيفة الهوائية ديناميكيا (التي تتسم بكثافة أقل من ٠,٤ جرام / سم ٣ بمتوسط قطر كبير أكبر من ٥ ميكرون) للإعطاء المعزز لعامل علاجي أو تشخيصي إلى منطقة الحويصلات من الرئة lung . لمزيد من تعزيز الإتاحة الحيوية للعقار، يكشف طلب البراءة الدولي رقم ٩٨ / ٣١٣٤٦ ٥ المعين أيضا لـ MIT و Penn State عن إدراج مخفض للتوتر السطحي surfactant في الجسيمات particles الخفيفة الهوائية الديناميكية لتعزيز امتصاص العامل ولزيادة إتاحتها الحيوية.

إلى جانب مشكلة الامتصاص المنخفض من العوامل الفعالة المعطاة عن طريق الرئة lung من خلال الخلايا ظاهرية في قناة التنفس السفلى، يكون العامل الآخر الذي يساهم في كميات صغيرة من العقار المستنشق الذي يصل إلى داخل الرئة lung هو النمو المسترطب. نتيجة لطبيعتها القابلة للذوبان في الماء، تحدث معظم الأيروسولات aerosols aerosols الترسي المتزايد للجسيمات في قناة التنفس العليا كنتيجة للنمو المسترطب :

(Hickey, et al Journal of Pharmaceutical Sciences, Volme 79, Number 11 , pages 1009 – 1014)

١٥ لبحث معدل النمو للمساحيق في الأوساط، تم تحضير مساحيق من فلورو سين صوديوم ثنائي مغلفة بحمض دهني تقنية انعقاد الامتزاز. وقد اتسمت المساحيق المغلفة بمعدل MMAD يتراوح بين حوالي ٤ إلى حوالي ٧ ميكرون وقد أظهرت معدل نمو منخفض عند مقارنتها بالمساحيق غير المغلفة.

٢٠ وعلى الرغم من الكثير من الطرق المذكورة فيما سبق، لا تزال النسبة المئوية للعقار الذي يصل بفة عامة إلى سطح الحويصلات من الرئة lung عند الاستنشاق منخفضا للغاية. وبالتالي، تدعو

الحاجة إلى جهود جديدة ومحسنة لزيادة كمية العقار المستنشق المترسب في داخل الرئة lung ، وبالتالي لزيادة الإتاحة الحيوية للعوامل الفعالة المستنشقة.

### وصف عام للاختراع

لا يتعلق الأمر فقط بحجم وكثافة الجسيمات particles والتي تعد من المعايير الهامة للتوفر الحيوي المتزايد للعقاقير التي يتم إعطاؤها إلى منطقة الحويصلات من الرئة lung ، ولكن يتعلق الأمر أيضا بقدرتها على امتصاص الماء نظراً لأنها تنتقل من خلال الرئة lung إلى الحويصلات. وقد اكتشفنا أن مجرد تغليف الجسيم ليس كافياً لتقليل امتزاز الماء في الرئة lung ، وبدلاً من ذلك يجب أن يحتوي الجسيم بالكامل على خواص تثبيط النمو المسترطب لكي تحافظ على توزيع حجم جسيمات مناسب في الأيروسول aerosol عندما ينتقل من خلال الرئة lung ، ويمكن من مروره، بدون ترسيب مسبق في المناطق العليا من الرئة lung ، إلى سطح الحويصلات alveolar surface .

وبناء على ما سبق، في أحد الجوانب يتم توجيه الاختراع إلى جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent إلى حويصلات مريض بشري، بحيث تشتمل الجسيمات particles المذكورة على العامل الفعال وعلى حوالي ٤٠ ٪ على الأقل بالوزن من مثبت للنمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من سيكلو دكستريين- بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلو دكستريين hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin ، سلفو بيوتيل إيثر بيتا- سيكلو دكستريين sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin ، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، دكستران dextran ، ومالتو دكستران maltodextrin ، حيث يتم إدراج مثبت للنمو المسترطب في الجسيمات، وحيث تظهر الجسيمات particles انخفاضاً في الجرعة المطلقة تحت ظروف الرئة lung المحفزة بما لا يقل عن حوالي ٢٥ ٪.

وفقا لجانب آخر من الاختراع، يتم توجيه الاختراع إلى جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent إلى حويصلات مريض بشري، بحيث تشمل الجسيمات particles المذكورة على عامل فعال active agent وعلى ٤٠ ٪ على الأقل بالوزن من مثبط النمو المسترطب يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من سيكلو دكسترين- ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، دكستران dextran ، ومالتو دكستران maltodextrin ، حيث يتم إدراجها في الجسيمات، وحيث تظهر الجسيمات particles مؤشر امتصاص أقل من حوالي ٦,٥.

وفقا لجانب آخر من الاختراع، يتم توجيه الاختراع إلى جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent إلى حويصلات مريض بشري، بحيث تشمل الجسيمات particles المذكورة على عامل فعال active agent وعلى ٤٠ ٪ على الأقل بالوزن من مثبط النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من سيكلو دكسترين- بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، و هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلو دكسترين hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin ، و سلفو بيوتيل إيثر، و سيكلو دكسترين- بيتا  $\beta$ -cyclodextrin sulfobutylether ، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، ودكستران dextran ومر، ومالتو دكستران maltodextrin ، حيث يتم إدراجها في الجسيمات، وحيث تحافظ الجسيمات particles على توزيع حجم جسيمات أيروسول aerosol أدنى من ٣ ميكرون MMAD عند إعطائها في الحويصلات .

في جانب آخر يتم توجيه الاختراع الحالي إلى طريقة لتحضير جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent إلى حويصلات مريض بشري وتشتمل على:

تحضير خليط من (١) حوالي ٤٠ ٪ بالوزن على الأقل (مواد صلبة) من مثبط النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من سيكلو دكسترين- بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، و هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلو دكسترين hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin ، وسلفو بيوتيل

إيثر sulfobutylether ، و سيكلو دكسترين - بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، ونشا هيدروكسي إيثيل عامل hydroxyethylstarch ، ودكستران dextranomer ، ومالتو دكستران maltodextrin ، (٢) عامل فعال، و(٣) مذيب؛ وتجفيف بالرش للخليط للحصول على جسيمات متجانسة من مثبط النمو المسترطب والعامل الفعال، حيث تظهر الجسيمات particles انخفاضاً في الجرعة المطلقة تحت تأثير ظروف الرئة lung المحفزة بما لا يقل عن حوالي ٢٥٪.

في جانب آخر من الاختراع، يتم توجيه الاختراع إلى طريقة لإعطاء عامل فعال active agent إلى رئتي مريض بشري، حيث يتم إعطاء الجسيمات particles التي تم تحويلها إلى أيروسول aerosolized والتي تتسم بالسماوات التي تم وصفها فيما سبق بالاستنشاق إلى مريض بشري.

يتم توجيه جانب آخر من الاختراع إلى طريقة لزيادة كمية العامل الفعال المترسب في داخل الرئة lung ، وتشتمل على:

إدراج في جسيمات مسحوق جاف dry powder لعامل فعال active agent للاستنشاق ، حوالي ٤٠٪ بالوزن على الأقل من مثبط النمو المسترطب يتم انتقاؤه من المجموعة التي تحتوي على سيكلو دكسترين - بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، و هيدروكسي بروبييل - بيتا - سيكلو دكسترين hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin ، وسلفو بيوتيل إيثر sulfobutylether ، و سيكلو دكسترين - بيتا  $\beta$ -cyclodextrin ، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، ودكستران dextran ، ومالتو دكستران maltodextrin ، بحيث عند تحويل الجسيمات particles إلى أيروسول aerosol واستنشاقها، يتم ترسيب ٢٠٪ على الأقل من الجرعة الاسمية في داخل الرئة lung .

طوال هذه المواصفة وعناصر الحماية، يتم استخدام كلمات "اشتمل" ، و"يشتمل" و"مشمتمل" بمعنى غير حصري، فيما عدا حيثما يتطلب السياق خلاف ذلك.

سيكون مفهوماً بوضوح أنه، على الرغم من أنه تتم الإشارة إلى عدد من المنشورات السابقة في الطلب، فإن هذه الإشارة لا تشكل إقراراً بأن أي من هذه الوثائق يشكل جزءاً من المعرفة العامة الشائعة في المجال، في أستراليا أو في أي مكان من دولة أخرى.

ستصبح هذه الأهداف والأهداف والسمات الأخرى الموافقة للاختراع أكثر وضوحاً بشكل تام عند قراءة الوصف التفصيلي التالي بالاشتراك مع الأشكال والمثلة المرفقة.

### شرح مختصر للرسومات

الشكل ١ : يوضح سمات امتصاص الرطوبة للعديد من صيغ المسحوق المجفف بالرش، بمعدل امتصاص رطوبة (٪ بالوزن) على محور رأسي و ٪ رطوبة نسبية على محور أفقي. (دوائر: ٢٠٪ إنسولين insulin ، ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، ١٨٪ مانيتول mannitol ، ٢,٦ جليسين glycine ؛ مربعات: ١٠٠٪ دكستران dextran (١٠ ك)؛ أشكال سداسية: ١٠٠٪ hydroxypropylmethylcellulose ؛ X: ١٠٠٪ hydroxypropyl-β-cyclodextrin ، و ± : ١٠٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch بوزن جزيئي منخفض)؛

الشكل ٢ : يوضح سمات امتصاص رطوبة لـ ٣ صيغ من صيغ المسحوق المجفف بالرش، (دوائر: ٢٠٪ إنسولين insulin ، ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، ١٨٪ مانيتول mannitol ، ٢,٦ جليسين glycine ؛ مربعات : ٢٠٪ إنسولين insulin ، ٢,٦ جليسين glycine ، و ٤٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و ١٨٪ مانيتول mannitol ، و ١٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ؛ وأشكال سداسية: ١٠٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch). وتعمل إضافة واحد أو أكثر من HGI إلى صيغة معينة على تقليل امتصاص الرطوبة.

الشكل ٣ : يوضح نتائج TAM ( مراقبة الفعالية الحرارية) للعديد من صيغ المسحوق الجاف من الإنسولين المتنوعة، وهو يوضح فعالية عاملين مثاليين لتثبيط النمو المسترطب في تقليل خواص التميؤ لهذه المساحيق بفعالية؛

الشكل ٤ : عبارة عن مخطط امتصاص رطوبة لثلاث صيغ مجففة بالرش، ويوضح فعالية الصيغ التي تحتوي على عامل تثبيط النمو المسترطب في تقليل كل من معدل امتصاص الماء ومحتواه الكلي. (٢٠٪ إنسولين insulin ، ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، ١٨٪ مانيتول mannitol ، ٢,٦ جليسين glycine ؛ مربعات: ١٠٠٪ هيدروكسي بروبيل - بيتا- سيكلو دكستران hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin مجفف بالرش spray-dried ، وأشكال سداسية: ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢٠٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ بيتا- سيكلو دكستران سلفونيل بيوتيل إيثر  $\beta$  cyclodextrin sulfonylbutyl ether ، و ١٠٪ سترات صوديوم sodium citrate ؛ و

الشكل ٥ : عبارة عن مخطط امتصاص رطوبة يقارن بين ٥ صيغ مختلفة مجففة بالرش. يوضح المخطط أيضا قدرة الصيغ التي تحتوي على HGI على تقليل معدل امتصاص الماء ومحتواه عند مقارنته بالصيغ التي لا تحتوي على HGI. (دوائر: ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢٠٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و ١٠٪ سترات صوديوم sodium citrate ؛ ومربعات: ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٥٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و ٢٥٪ سترات صوديوم sodium citrate ؛ وأشكال سداسية: ١٠٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ؛ و X: ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، و ١٨٪ مانيتول mannitol ، و ٢,٦

جليسين glycine ؛ و  $\pm 20\%$  ليوسين leucine ، و  $50\%$  نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و  $30\%$  سترات صوديوم sodium citrate .

### الوصف التفصيلي

يقدم الاختراع الحالي تركيبة دقائق وطريقة لإعطاء عن طريق الرئة lung لجسيمات مكونة من عامل فعال active agent وعامل مثبت للنمو المسترطب، وفقا لما يتم إعطاؤه فيما سبق. يعد الاختراع مثيرا للدهشة في أنه يقدم توفر حيوي متزايد من العامل الفعال على جسيمات عامل فعال active agent غائب عامل تثبيط النمو المسترطب أو يحتوي على عامل تثبيط النمو المسترطب ممتص بمفرده على سطحه. ويعتقد أنه بتوزيع عامل تثبيط النمو المسترطب طوال الجسيمات particles بدلا من وجوده في صورة غلاف فقط على السطح، حيث يتم تآكل سطح الجسيمات particles أو تتم إذابته أثناء مرورها من خلال مسالك الهواء، ويتم كشف الطبقات الداخلية الجديدة من عامل تثبيط النمو المسترطب، وبالتالي يوفر ذلك إلى جسيمات طبقة جديدة من القدرة على تثبيط النمو المسترطب.

### التعريفات

تتسم المصطلحات التالية وفقا لاستخدامها في الطلب بالمعاني المشار إليها.

١٥ " عامل فعال" وفقا لما يتم وصفه في الطلب يشتمل على عامل، عقار، مركب، أو تركيبة مادة أو خليط يقدم تأثير صيدلاني إلى حد ما، وغالبا يكون مفيدا، يمكن توضيحه في الكائن الحي أو في المعمل. وهذا يشتمل على أغذية، ومكملات الأغذية، والمواد الغذائية، والعقاقير، واللقاحات، والفيتامينات، والعوامل المفيدة الأخرى. وفقا لاستخدامه هنا، يشتمل المصطلح أيضا على أي مادة فعالة فسيولوجيا أو صيدلانيا تحدث تأثير موضعي أو جهازية في مريض ما.

يشير مصطلح " مسحوق جاف dry powder " إلى تركيبة مسحوق تحتوي على جسيمات صلبة مشتتة على نحو دقيق وتكون حرة التدفق وقادرة على (١) تشتتها بسهولة في وسيلة استنشاق و(٢) يتم استنشاقها بواسطة مريض بحيث يصل جزء من الجسيمات particles إلى الرئتين ليسمح باختراقها داخل الحويصلات . يعتبر مثل هذا المسحوق " قابل للاستنشاق respirable " أو مناسب للإعطاء في الرئة lung . نمطيا يحتوي المسحوق الجاف على كمية أقل من حوالي ١٠ ٪ رطوبة، وعلى نحو مفضل أقل من ٥ ٪ رطوبة، وعلى نحو مفضل أكثر يحتوي على أقل من ٣ ٪ رطوبة.

يعني مصطلح " مثبط للنمو المسترطب Hygroscopic growth inhibitor (HGI) "، أي مادة تعمل عند إدراجها في جسيمات الاختراع، على تقليل معدل و/ أو مدى امتصاص الماء. وتكون المواد المناسبة للاستخدام كمثبط للنمو المسترطب فعالة، عند إدراجها في جسيمات الاختراع بتركيز مناسب، لتثبيط النمو المسترطب للجسيمات تحت ظروف توجد نمطيا في الرئة lung بنسبة ٥ ٪ على الأقل، وعلى نحو مفضل بنسبة ١٠ ٪ على الأقل، وعلى نحو مفضل أكثر بنسبة ١٥ ٪ على الأقل، وعند مقارنتها بجسيمات تحتوي على نفس الكميات النسبية من المكونات الجسيمية، عدا HGI.

بصفة عامة يتم وصف النمو المسترطب للجسيمات من حيث نسبة النمو المسترطب، أي، نسبة MMAD للجسيمات تحت تأثير ظروف توجد نمطيا في الرئة lung مقارنة بـ MMAD للجسيمات قبل الاستنشاق. كتوضيح على هذا، لا يغير الجسيم الذي يتسم بنسبة نمو مسترطب يبلغ ١ من حجمه عند الاستنشاق والتعرض لظروف الوسط الرئة lung . يتم تحديد جسيمات النمو المسترطب بالتجربة لمعالجة المساحيق في غرفة وسط تحاكي ظروف الرئة lung ، أي، ٣٢ . ٣٢ م و ٩٥ - ٩٩,٥ ٪ رطوبة نسبية. بميزد من التحديد، يتم تحويل جرعة من الجسيمات

particles إلى أيروسول aerosol في غرفة نمو وفقا لما هو موصوف فيما سبق. بعد ذلك يتم تمرير الأيروسول aerosol في ضاغط تتابعي، لتحديد قطر هوائي ديناميكي متوسط كتلة للجسيمات .

على نحو بديل، يمكن أن نحسب MMAD لتركيبية مسحوق معين تحت ظروف محاكية لظروف الرئة lung لتحديد نسبة النمو المتوازن. يتم تحديد MMAD لجسيم المسحوق الذي تم تحويله إلى أيروسول aerosolized في الرئة lung بحساب تركيز المواد الصلبة (نسبة المسحوق إلى الماء) والتي يصبح عندها المحلول المائي متساوي التوتر السطحي، أي، نسبة التركيز التي يصل عندها قطرة السائل إلى التوازن في الرئة lung ، والتي تسمح بعد ذلك بحساب MMAD للقطرة من المحلول متساوي التوتر السطحي. بعد ذلك يتم تقسيم MMAD لقطرة من المحلول ذي التساوي في التوتر السطحي على MMAD المحدد بالتجربة للمسحوق الذي يخضع لتأثير الظروف المحيطة للحصول على نسبة النمو المسترطب.

يضم الاختراع الحالي الجسيمات particles التي تدمج HGI وتتوي على MMAD أدنى من ٣ ميكرون تحت تأثير ظروف محاكية لظروف الرئة lung وفقا لما تم وصفه فيما سبق.

تكون " الظروف المحاكية لظروف الرئة lung " عبارة عن ٣٢-٣٧ م<sup>٣</sup> و ٩٥-٩٩,٥ % رطوبة نسبية.

يكون " مؤشر الامتصاص Sorption Index " أو " SI " عبارة عن مجموع النسبة المئوية من الوزن المكتسب من مسحوق جفاف وفقا للاختراع عند نسبة ١٠ % و ٢٠ % و ٣٠ % و ٤٠ % من الرطوبة النسبية (٢٥ م<sup>٣</sup>)، ويتم قسمتها على أربعة. يتم تحديد مؤشر الامتصاص باستخدام محلل امتصاص مقياس جاذبية، مثل 1000-DVS، والذي يتم تصنيعه من قبل :

Moisture Measurements System (London, UK) أو ميزان الرطوبة، الذي يتم تصنيعه بواسطة

.VT1 Corporation (Hialeah, FL)

ويعني مصطلح " جسيمات عامل فعال Particles of active agent " العامل الفعال وفقا لما تم تعريفه به فيما سبق في صورة جسيمات تكون مناسبة لإعطاء عن طريق الرئة lung . تشكل الجسيمات particles مسحوق جاف dry powder . كما سيكون مفهوما أنه يمكن إدراج أكثر من عامل فعال active agent واحد في صيغة العامل الفعال التي تم تحويلها إلى أيروسول aerosolized وأن استخدام المصطلح " عامل agent " يستثني لا محالة استخدام اثنين أو أكثر من هذه العوامل.

وتكون الجسيمات particles التي تحتوي على مثبت نمو مسترطب " مدرج incorporated " داخل الصيغة هي تلك الجسيمات particles التي تحتوي على HGI موزع في جميع الجسيمات، بدلا من أن يكون موجودا على هيئة غلاف فقط على السطح.

يقصد بـ " الإتاحة الحيوية الرئوي في الرئة in-lung pulmonary bioavailability " كمية العامل الفعال التي، بعد ترسبها في الرئة lung ، يتم امتصاصها وتصبح متوفرة في دورة الدم الجهازية للكائن الثديي بالنسبة للكمية التي يتم امتصاصها في الدم من موضع الحقن تحت الجلد ( % ممتصة / % مترسبة) بالنسبة (للحقن تحت الجلد subcutaneous). تشمل أنظمة النموذج التمثيلي لتحديد التوفرات الحيوية في الرئة lung على جرد، او كلب، وكائنات رئيسيات غير الإنسان. يمكن أن تركز التوفرات الحيوية النسبية في الرئة lung على إعطاء مباشر في الرغامي administration أو بالاستنشاق inhalation.

يعطي تعبير " جرعة مطلقة Emitted Dose " أو "ED" إشارة إلى توزيع المسحوق الجاف داخل وسيلة مستنشاق مناسب بعد حدث الإطلاق أو التشثيت. يتم تعريف ED بأنها نسبة الجرعة المطلقة إلى جرعة عادية (أي، كتلة المسحوق لكل وحدة جرعة تم وضعها في وسيلة مستنشاق

مناسبة قبل الإطلاق). يعتبر ED متغير محدد بالتجربة، ويتم تحديده نمطياً باستخدام تجهيز وسيلة في المعمل تحاكي جرعات المريض. لتحديد قيمة ED، يتم وضع جرعة اسمية من المسحوق الجاف في مستنشق مسحوق جاف dry powder مناسب، والذي يتم تشغيله بعد ذلك لتشيت المسحوق. بعد ذلك يمكن سحب الأيروسول aerosol الناتج بفراغ من الوسيلة، حيث يتم التقاطها على مرشح مقطرن مثبت في فتحة الوسيلة التي توضع في الفم. تشكل كمية المسحوق التي تصل إلى المرشح الجرعة المطلقة. على سبيل المثال، بالنسبة لصورة من ٥ مجم، جرعة تحتوي على مسحوق جاف dry powder في وسيلة استنشاق، في حالة ما إذا نتج عن التشيت للمسحوق استخلاص ٤ مجم من المسحوق على مرشح مقطرن وفقاً لما تم وصفه فيما سبق، وبعد ذلك تكون الجرعة المطلقة لتركيبه المسحوق الجاف عبارة عن: ٤ مجم (جرعة مطلقة) / ٥ مجم (جرعة اسمية)  $\times 100 = 80\%$ . بالنسبة للمساحيق غير المتجانسة، توفر قيمة ED مؤشراً على توزيع العقار في وسيلة الاستنشاق بعد إطلاقها بدلاً من المسحوق الجاف، وتستند على وزن العقار بدلاً من على الوزن الكلي للمسحوق.

ويعني المصطلح " انخفاض في الجرعة المطلقة تحت ظروف محاكية لظروف الرئة " قيمة ED تحت تأثير ظروف محيطية (%) مطروحا من قيمة ED عند ٣٢-٣٧ م<sup>٣</sup> و ٥- ٩٩,٥ % رطوبة نسبية. ١٥

ويقصد من تعبير مسحوق " قابل للتشتت dispersible " هو المسحوق الذي يكون له قيمة ED تبلغ حوالي ٣٠ % على الأقل، ويفضل أكثر ٤٠-٤٥ % ويفضل أكثر كذلك حوالي ٥٠-٦٠ % على الأقل.

يعتبر " قطر متوسط الكتلة Mass median diameter " أو " MMD " عبارة عن مقياس لمتوسط حجم الجسيمات، نظراً لأن المساحيق الخاصة بالاختراع تكون بصفة عامة متعددة التشتت (أي،

تتكون من مدى من أحجام الجسيمات). ويتم تحديد قيم MMD في الطلب بالتقسيم بالطرد المركزي، على الرغم من أنه يمكن استخدام أي عدد من التقنيات المستخدمة على نحو شائع لقياس متوسط الحجم الجزيئي (مثلاً، مقياس الإلكترون electron microscopy ، والانتثار الضوئي light scattering ، وحيود الليزر laser diffraction).

٥ يعتبر " قطر متوسط الكتلة الهوائي الديناميكي Mass median aerodynamic diameter " أو " MMAD " عبارة عن مقياس للحجم الهوائي الديناميكي للجسيم المتشتت. يتم استخدام القطر الهوائي الديناميكي في وصف مسحوق تم تحويله إلى أيروسول aerosolized من حيث خاصية الاستقرار، ويكون القطر الخاص بكثافة وحدة يحتوي على نفس سرعة الاستقرار، في الهواء، كما في الجسيم. يشتمل القطر الهوائي الديناميكي على شكل الجسيم، والكثافة والحجم المادي لجسيم ما. وفقاً لاستخدامه هنا، يشير مصطلح MMAD نقطة المنتصف أو متوسط توزيع حجم الجسيم الهوائي الديناميكي من مسحوق تم تحويله إلى أيروسول aerosolized محدد بالضغط المتتابع، ما لم تتم الإشارة إلى خلاف ذلك.

يشير مصطلح " سواغ أو مادة ناققلة مقبولة صيدلانيا Pharmaceutically acceptable excipient or carrier " إلى سواغ يمكن إدراجه في جسيمات الاختراع ويتم أخذها في الرئتين بالاشتراك مع جسيمات بدون أي آثار سامة غير ملائمة على المريض، وعلى وجه التحديد على رئتي المريض.

يقصد بـ "كمية فعالة دوائي Pharmacologically effective amount " أو " كمية فعالة فسيولوجيا من عامل فعال حيويًا physiologically effective amount of a bioactive agent " كمية من عامل فعال active agent موجود في تركيبة مسحوق جاف dry powder لمادة دقائقية وفقاً لما تم وصفه في الطلب وتكون مطلوبة لتوفير مستوى مرغوب فيه من العامل افعال حيويًا في تيار

الدم لدى المريض المطلوب علاجه ليعطي استجابة فسيولوجية متوقعة عند إعطاء مثل هذه التركيبية عن طريق الرئة lung . ستعتمد الكمية الدقيقة على العديد من العوامل، مثلا، العامل الفعال حيويًا، والفعالية المحددة للتركيبية، ووسيلة الإعطاء المستخدمة، والخصائص المادية للمسحوق، والاستخدام المنشود، واعتبارات المريض، ويمكن تحديدها بسهولة من قبل الشخص المتمرس في المجال، بناء على المعلومات المتوفرة في الطلب. ٥

٢: مركبات المسحوق القابل للاستنشاق

يتم تحديد جسيمات الاختراع الحالي لمقاومة النمو المسترطب والتي تحدث عادة عند الإعطاء في لارئة lung لصيغ مسحوق جاف dry powder ، وبالتالي تمكن جزء كبير من الجسيمات particles المستنشقة من الوصول إلى داخل الرئة lung . يتم التوصل إلى تحقيق هذه السمة من الجسيمات، أي، مقاومة النمو المسترطب، بإدراج عامل تثبيط النمو المسترطب، أي، عامل يكون وجوده داخل الجسيمات particles فعالا في تقليل معدل و/ أو مدى امتصاص الماء بواسطة الجسيمات، وعلى وجه التحديد، عند تعرضها لظروف الوسط الموجود داخل الرئة lung . ١٠

أ- العامل الفعال Active Agent

يشتمل العامل الفعال المطلوب إدراجه في تركيبات المواد الدوائية التي تم وصفها في الطلب على مضادات حيوية antibiotics ، وعوامل مضادة للفيروسات antiviral agents ، وعوامل مضادة للصرع anepileptics ، ومواد مسكنة analgesics ، وعوامل مضادة للالتهابات anti-inflammatory agents ، وعوامل موسعة للشعب bronchodilators . يمكن أن يكون العامل الفعال عبارة عن مركب غير عضوي أو عضوي، بما في ذلك، وبدون حصر، العقاقير التي تعمل على الأعصاب الطرفية peripheral nerves ، ومستقبلات أدرينالية الإشارة adrenergic receptors ، ومستقبلات منشطة بالكولين cholinergic receptors ، وعضلات الهيكل ٢٠

العظمي skeletal muscles ، ونظام الأوعية القلبية cardiovascular system ، والعضلات  
الملساء smooth muscles ، والجهاز الدوري blood circulatory system ، ومواضع الرؤية  
المشتركة synoptic sites ، ومواضع اتصال المرسل العصبي junctional sites ، وأنظمة الغدد  
الصماء والهرمونات endocrine and hormone systems ، والجهاز المناعي immunological  
system ، والجهاز التناسلي reproductive system ، والنظام العظمي skeletal system ،  
وأنظمة نظيرة الغدد الصماء autacoid systems ، والجهاز الغذائي وجهاز الإخراج excretory  
systems ، وجهاز الهستامين histamine system ، والجهاز العصبي المركزي central nervous  
system. يمكن انتقاء العوامل المناسبة من، على سبيل المثال، عديدات السكريات  
polysaccharides ، و مركبات الستيرويد steroids ، والمنومات hypnotics والمسكنات  
sedatives ، والمنشطات الذهنية psychic energizers ، والمهدئات tranquilizers ، ومضادات  
الاختلاج anticonvulsants ، ومرخيات العضلات muscle relaxants ، وعوامل مضادة لمرض  
باركنسون antiparkinson agents ، ومواد مخدرة analgesics ، ومضادات الالتهابات  
anti-inflammatories ، ومركبات قابضة لعضلات muscle contractants ، ومضادات  
الميكروبات antimicrobials ، ومضادات مرض الملاريا antimalarials ، وعوامل هرمونية  
hormonal agents بما في ذلك موانع الحمل contraceptives ، وعوامل محاكي الودي  
sympathomimetics ، وعديدات الببتيد polypeptides ، والبروتينات القادرة على استثارة  
التأثيرات الفسيولوجية proteins capable of eliciting physiological effects ، ومدرات البول  
diuretics ، وعوامل تنظيم الدهون lipid regulating agents ، وعوامل مضادة للأندروجين  
antiandrogenic agents ، وعوامل مضادة للطفيليات antiparasitics ، والأورام neoplastics ،  
وعوامل مضادة للأورام antineoplastics ، ومركبات مدنية لسكر الدم hypoglycemics ،  
وعوامل غذائية ومكملات غذائية nutritional agents and supplements ، ومكملات النمو

، growth supplements ، ودهون fats ، وعوامل مضادة للالتهاب للأمعاء antienteritis agents ،  
ومحاليل كهربائية electrolytes ، ولقاحات vaccines وعوامل تشخيصية diagnostic agents .  
تشتمل أمثلة العوامل الفعالة المناسبة للاستخدام في هذا الاختراع على، ولكن ليس سبيل الحصر،  
كالسيتونين calcitonin ، ومعزز تكون الخلايا الحمر (EPO)، وعامل VIII، وعامل IX، و إنزيم  
، سيريداز ceredase ، و كريزيم cerezyme ، وسيكلو سبورين cyclosporin ، وعامل تحفيز  
مستعمرة الخلية الحبيبية (GMCSF)، وهرمون النمو، وهرمون النمو البشري (HGH)، وهرمون  
إطلاق هرمون النمو (GHRH)، وهيبارين، وهيبارين له وزن جزيئي منخفض (LMWH)، و  
إنترفيرون ألفا  $\alpha$  interferon ، وإنترفيرون بيتا interferon beta ، وإنترفيرون جاما interferon  
gamma ، وإنترليوكين-2 interleukin-2 ، وهرمون إطلاق هرمون انبثاق الببيضة من  
جريبات جراف (LHRH), luteinizing hormone releasing hormone ، وإنسولين  
insulin ، و سوماتو ستاتين somatostatin ، ونظائر سوموستاتين بما في ذلك أوكريوتيد  
، somatostatin analogs including octreotide ، ونظير فاسوبريسين vasopressin analog ،  
وهرمون محفز حويصلي (FSH) follicle stimulating hormone (FSH) ، وعامل نمو شبيه  
بالإنسولين insulin-like growth factor ، وإنسولين تروبين insulintropin ، ومضاد مستقبل  
إنترلوكين-1 interleukin-1 receptor antagonist ، وإنترلوكين-3 interleukin-3 ،  
وإنترلوكين-4 interleukin-4 ، وإنترلوكين-6 interleukin-6 ، وعامل محفز مستعمرة  
التهام خلايا (M-CSF) macrophage colony stimulating factor (M-CSF) ، وعامل نمو  
الأعصاب nerve growth factor ، وهرمون شبيه الغدة الدرقية (PTH) parathyroid hormone ،  
(PTH)، وألفا سيموثين 1  $\alpha$  thymosin ، ومثبط IIIa /IIb ، وألفا 1 - مضاد للتريبيسين  
respiratory ، و  $\alpha$  - 1 antitrypsin ، و VLA-4 ، وجسم مضاد لفيروس مخلوي الجهاز التنفسي respiratory  
، و syncytial virus antibody ، وجين منظم عبر الغشاء للتليف الرئوي الخلوي (CFTR)

cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene ، وإنزيم ديوكسي ريبو نيوكلاز  
deoxyribonuclease (Dnase) (Dnase) ، ومضاد للبكتيريا bactericidal / بروتين زيادة  
النفذية (BPI) (BPI) permeability increasing protein ، وجسم مضاد لـ CMV ، ومستقبل  
إنترليوكين ١- interleukin-1 ، وحمض ريتينويك ١٣- سيس 13-cis retinoic acid ، وبنقا  
ميدن إيسيثوات pentamidine isethiouate ، وكبريتات ألبوتيرول albuterol sulfate ،  
وكبريتات ميتأبروتيرينول metaproterenol sulfate ، وبكلو ميشون داي بريبيونات  
، beclomethasone dipreponate ، وتراي أمسينو لون أسيتاميد triamcinolone acetamide ،  
، وبوديسونيد أسيتونيد budesonide acetone ، فلوتيكاسون fluticasone ، و إبراتروبوم بروميد  
، ipratropium bromide ، وفلونيسوليد flunisolide ، وكرومولين صوديوم cromolyn sodium ،  
إرجوتامين طرطارات ergotamine tartrate ونظائرها analogues ، وعوامل مساعدة agonists  
ومضادات antagonists مما سبق. يمكن أيضا أن تشمل العوامل المساعدة على أحماض نووية  
nucleic acids ، تكون موجودة في صورة جزيئات حمض نووي مجرد  
bare nucleic acid molecules ، ونواقل فيروسية viral vectors ، وجسيمات فيروسية مرتبطة  
associated viral particles ، أو DNA أو RNA بلازميد، أو تركيبات أخرى من الحمض  
النووي nucleic acid من النوع المناسب لنقل العدوى أو تحويل الخلايا، وعلى وجه التحديد  
الخلايا الخاصة بمنطقة الحويصلات من الرئتين. يمكن أن تكن العوامل الفعالة في صور  
متنوعة، مثل مكونات قابلة للذوبان في الماء أو غير قابلة للذوبان، أو جزيئات محملة أو غير  
محملة، أو مكونات معقدات جزيئية أو أملاح مقبولة صيدلانيا. يمكن أن يكون وجود العوامل  
الفعالة عبارة عن جزيئات حادثة طبيعيا أو يمكن إنتاجها بطريقة ناتج عودة الارتباط، أو يمكن  
أن تكون نظائر للبروتينات الحادثة بشكل طبيعي أو المنتجة بطريقة ناتج عودة الارتباط،  
باستخدام واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids المضافة أو الملغاة. علاوة على

ذلك، يمكن أن يشتمل العامل الفعال على فيروسات حية مخففة أو مية مناسبة للاستخدام في صورة لقاحات vaccines.

ستكون كمية العامل الفعال في الجسيمات particles التي تم تحويلها إلى أيروسول aerosolized هي تلك الكمية الضرورية لإعطاء كمية فعالة علاجيا من العامل الفعال لكل وحدة جرعة للوصول إلى النتيجة المطلوبة. عند تطبيق الاختراع، سيتفاوت هذا بشكل واسع تبعا للعامل المعين، وتوفره الحيوي، وحدة الحالة المطلوب علاجا، وعدد المرضى، ومتطلبات الجرعة، والتأثير العلاجي المنشود. ستحتوي الجسيمات particles بصفة عامة في أي مكان على أي كمية تتراوح من ١ ٪ بالوزن إلى حوالي ٩٩ ٪ بالوزن من العامل افعال، ونمطيا من حوالي ٢ ٪ إلى حوالي ٩٥ ٪ بالوزن من العامل الفعال، وبشكل نمطي أكثر من حوالي ٥٥ إلى حوالي ٨٥ ٪ بالوزن من العامل افعال. ومع ذلك، تكون الجسيمات particles مفيدة بشكل خاص للعوامل افعالة التي يجب إعطاؤها في جرعات تتراوح من ٠,٠٠١ مجم / يوم إلى ١٠٠ مجم / يوم، ويفضل من ٠,٠١ مجم / يوم إلى ٥٠ مجم / يوم.

ب. مثبط النمو المسترطب

تضمن سمة أساسية من الجسيمات particles في مثبط النمو المسترطب. يكون مثبط النمو المسترطب (HGI) فعالا في تقليل معدل و/ أو المدى الذي يتم عنده امتصاص الرطوبة بواسطة الجزيئات عند الاستنشاق، بحث تحافظ الجسيمات particles على MMAD أقل من ٣ ميكرون عند الإعطاء في الحويصلات .

يتم تمييز أي مادة مناسبة للاستخدام كـ HGI أولا بالفحص الأولي لتحديد خواص امتصاصيتها للرطوبة بعد التجفيف بالرش؛ وتعتبر المواد ذات القدرة المنخفضة على الامتصاص هي تلك المفضلة للاستخدام في الاختراع الحالي، مثل تلك المواد المبينة في الشكل ٠.١ ويتم اختبار تلك

المواد HGI بعد ذلك للتأكد من مناسبتها بتحضير جسيمات تحتوي على كمية مناسبة من HGI (نمطيا تكون أكبر من حوالي ٥ إلى ١٠ في المائة بالوزن من التركيبة). وفي بعض الحالات، يمكن أيضا أن تشكل HGI علاوة على كونها موجودة باعتبارها جزء من المسحوق الكلي، غلafa إضافيا على سطح الجسيمات. بعد ذلك يتم تحديد خطوط تساوي الحرارة للربطية لجسيمات العامل الفعال التي تحتوي على HGI ولجسيمات المقارنة التي تحتوي على نفس الكميات النسبية من المكونات غير الموجودة في HGI، لتحديد ما إذا كان وجود HGI فعالا لتقليل أي من مدى أو معدل امتصاص الماء بواسطة المسحوق. نمطيا، يتم اختبار كل من التركيزات العالية والمنخفضة من HGI، لتحديد قيم المدى المفيدة لإدراجها في مساحيق الاختراع.

تشتمل المواد التي تبين إنها مفيدة باعتبارها مثبتات نمو مسترطب على، ولكن ليس على سبيل الحصر، ما يلي: الدهون الفوسفورية phospholipids للسلسلة المزدوجة، ومركبات سيكلو دكستران Cyclodextrins ومشتقاتها، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch (HES)، ودكستران dextran ، ودكستران dextranomer ، ومالتو دكستران maltodextrins، ومركبات النشا starches، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)، وإيثيل سسليلوز لإيثر هيدروكسي إيثيل cellulose ethyl hydroxyethyl ether، ومشتقات السليلوز cellulose derivatives الأخرى، مثل، تلك التي تم وصفها في :

"Cellulosics : Chemical, Biochemical and Material Aspects" (Ellis Horwood Series in Polymer Science and Technology) by J.F., B.Sc. Kennedy, G.O., B.Sc. Phillips, P.A.

Williams (Editor)

وفي :

"Comprehensive Cellulose Chemistry" by D. Klemm (Editor), Bertram Philipp, T. 5

Heinze (1998)

في بعض الحالات، يمكن أيضا أن يعمل العامل الفعال كعامل تثبيط نمو مسترطب. تشتمل العوامل الفعالة التي تميل إلى العمل باعتبارها HGIs على إنسولين insulin ، وسالمون كالسيتونين salmon calcitonin ، و PTH.

تشتمل الدهون الفوسفورية phospholipids للسلسلة المزدوجة الخاصة بالاستخدام في الاختراع الحالي على فوسفاتيديل كولين phosphatidylcholines مثل :

1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)-1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DOPC), 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC),

، وما شابه ذلك. كما يكون مناسباً للاستخدام كمثبط للنمو المسترطب مركبات فوسفوتاديل إيثانول أمين phosphatidylethanolamines مثل :

1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DMPE), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DPPE), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DSPE), 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE)

، وبالمثل مركبات فوسفاتيديل جليسيرول phosphatidylglycerols مشتقة وأحماض فوسفاتيديك phosphatidic acids.

تعتبر مركبات سيكلو دكستران Cyclodextrins فئة أخرى من المركبات التي تبين إنها مفيدة كمثبطات للنمو المسترطب. تتألف مركبات سيكلو دكستران Cyclodextrins ، وقليلات السكريات sugars الحلقية التي تتخذ شكل مخروط مقطوع القمة ولها تجويف غير آلف للماء في المنتصف،

من أكثر من ست وحدات بنائية D-glucose -D. تشمل مركبات سيكلو دكستران Cyclodextrins الصالحة للاستخدام في الاختراع الحالي على سيكلو دكستران - ألفا

$\alpha$ - cyclodextrin (ست وحدات بنائية جلوكوز six glucose residues)، و بيتا- سيكلو دكستران  $\beta$ -cyclodextrin (سبع وحدات بنائية جلوكوز seven glucose residues)، وسيكلو دكستران جاما gamma-cyclodextrin (ثمان وحدات بنائية جلوكوز eight glucose residues) وفقا لعدد وحدات الجلوكوز البنائية eight glucose ، على التوالي، وكذلك مشتقاتها، مثل :

٥ 2-HP $\beta$ C 2-hydroxypropyl-p-cyclodextrin و p-cyclodextrin sulfonylbutyl ether . يعتبر 2-HP $\beta$ C سواغ excipient مفضل على نحو خاص وفقا لما توضحه خواصه المتعلقة بامتصاص الرطوبة (الشكل ١). عند رطوبة نسبية مستهدفة تبلغ ٨٠ ٪، وأظهر 2-HP $\beta$ C تغييرا في كتلة حوالي ١٦ ٪ فقط نتيجة لامتصاص الماء على مدى حوالي ٨ ساعات. يظهر سيكلو دكستران Cyclodextrins خواص مماثلة. يتم توضيح خواص امتصاص الرطوبة المفيدة لصيغة نموذجية تحتوي على (2-SBE $\beta$ C) sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin في الشكل ٤. وبالتالي، فإن هذه المواد (١) تكون مقاومة تماما لامتصاص الماء، و(٢) تظهر معدلا بطيئا لامتصاص الماء، مما يجعلها مواد مناسبة لإدراجها في المساحيق الخاصة بالاختراع.

وكذلك، من بين العوامل المفيدة كعوامل تثبيط النمو المسترطب مركبات الدكستران dextran ، والتي تكون عبارة عن عديدات سكريات polysaccharides تحتوي على مونومرات جلوكوز glucose monomers . تتسم مركبات دكستران الخاصة بالاستخدام في الاختراع الحالي وزن جزيئي يتراوح بين ١٠٠٠٠ إلى ١.٠٠٠.٠٠٠. ويفضل منها دكستران dextran ١٠، ودكستران dextran ٤٠، ودكستران dextran ٧٠، ودكستران dextran ٧٥. ومشتقات دكستران dextran مثل دكستران dextran و

(dextran 2,3-dihydroxypropyl 2-hydroxy-1,3-propanediyl ethers) ، ويمكن أيضا

٢٠ استخدام مالتو دكستران maltodextran ودكستران كبريتات صوديوم dextran sulfate sodium . تم توضيح مقاومة دكستران dextran لامتصاص الرطوبة في تجربة توازن امتصاص الرطوبة،

حيث اتضح أنه عند ٧٠٪ من الرطوبة النسبية، و ١٩٪ ماء ممتص فقط بدكستران dextran مجفف بالرش، عندما تكون الرطوبة النسبية ٨٠٪، أظهر دكستران dextran نسبة امتصاص للماء تبلغ ٢٤٪ بالوزن، وفقا لما هو موضح في المثال ٣ ومبين في الشكل ١.

كما تكون مركبات السيليلوز المشتقة Derivatized celluloses مثل هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose (HMPC)، وإيثر هيدروكسي إيثيل لإيثيل سيليلوز cellulose ethyl hydroxyethyl ether و هيدروكسي بروبيل سيليلوز hydroxypropyl cellulose ، التي لها أوزان جزيئية تتراوح من ١٠٠٠٠ إلى ٤٠٠٠٠٠ مفيدة أيضا كمثبطات نمو مسترطب.

يمكن أيضا استخدام أنواع نشا مشتقة كمثبطات نمو مسترطب. من أحد مثبطات النمو المسترطب المفضل على نحو خاص نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch (HES) الذي يتسم بوزن جزيئي يتراوح من حوالي ٧٠٠٠٠ إلى حوالي ٤٠٠٠٠٠ (انظر، مثلا، الشكل ٢). يمكن أن تجد دراسة حول HES في *Intensive Care Med* (1999) 25:258-268.

كما يكون من المناسب للاستخدام كمثبط نمو مسترطب في مالتودكستران maltodextrin ، ونشا محلل بالماء، ومشتقاته المتوفرة تجاريا. ويكون المفضل منها مالتودكستران maltodextrin ٤٠، الذي له متوسط وزن جزيئي يبلغ حوالي ٣٦٠٠.

إن HGI المفيد في الجسيمات particles والطرق الخاصة بالاختراع يجمع ما بين خاصية تقليل النمو المسترطب مع (١) الافتقار إلى السمية في التركيزات المستخدمة و (٢) خواص المسحوق الجيدقن أي، الافتقار إلى التماسك اللزج أو الشمعي في الحالة الصلبة. يمكن اختبار سمية مادة معينة بواسطة قياسية، مثل تجربة MTT، على سبيل المثال، وفقا لما يتم وصفه في

يوجد مثبط النمو المسترطب في الجسيمات particles بكمية كافية لتقليل أو منع النمو المسترطي للجسيمات، بحيث تحافظ الجسيمات particles على حجم أدنى من ٣ ميكرون عند الإعطاء لمركب تم تحويله إلى أيروسول aerosolized في الحويصلات . يمكن التأكيد على النسبة المثلى للعامل الفعال إلى HGI لأي HGI معين باستخدام ٥ نسب متنوعة للاختبار في نموذج بالمعمل مثل ذلك الذي تم وصفه فيما سبق في الطلب. على سبيل المثال، يتم دمج العامل الفعال نمطيا مع HGI، مثل نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، وذلك بالنسب التالية وزن/ وزن: ١٠ / ٩٠ ، ٢٥ / ٧٥ ، ٥٠ / ٥٠ ، ٧٥ / ٢٥ ، ٩٠ / ١٠ ، لتحديد أي النسب التي تعطي تخفيضا كبيرا في مدى او معدل امتصاص الماء في المساحيق. ومن واقع هذه البيانات، يمكن تحديد التركيز الأمثل لـHGI.

- ١٠ ستتسم مركبات HGI المختلفة، في توليفات مع عوامل فعالة مختلفة، واختياريا السواغات excipients الإضافية، بتركيزات مثلى مختلفة، بحيث يتعين اختبار كل HGI على حدة.
- بصفة عامة، تحتوي الجسيمات particles على حوالي ٥ إلى حوالي ٢٠ في المائة على الأقل بالوزن من HGI، ويفضل كمية تتراوح من حوالي ٢٠ إلى ٤٠ في المائة على الأقل من HGI، وبشكل مفضل أكثر من حوالي ٤٠ إلى حوالي ٦٠ في المائة بالوزن على الأقل أو أكثر من HGI. ستكون الكمية من HGI الضرورية لتقليل خواص امتصاص الرطوبة للمسحوق أقل منه في الحالات التي يكون فيها العامل الفعال عبارة عن بروتين أو عديد ببتيد polypeptide ، نظرا لأن البروتينات وعديدات الببتيدات polypeptides تعمل أيضا لكي تثبط النمو المسترطب. في الحالات التي لا يكون فيها العامل الفعال عبارة عن بروتين أو عديد ببتيد polypeptide ، فمن المفضل أن يحتوي الجسيمات particles على حوالي ٤٠ ٪ على الأقل من HGI، بحيث تتراوح كمية HGI في الجسيمات particles من حوالي ٤٠ ٪ إلى حوالي ٩٩ ٪ بالوزن. يعمل وجود HGI في الجسيمات particles على تحقيق أقصى استفادة من ترسيب الجسيمات particles المحولة إلى

أيروسول aerosolized في قناة التنفس السفلى، وعلى وجه التحديد سطح الحويصلات ، مقابل الفم، والحويصلات ، والمسالك الهوائية العليا، وبالتالي تزيد من الإتاحة الحيوية للعامل الفعال الذي يتم إعطاؤه إلى الرئة lung .

### ج- السواغات excipients الأخرى

- ٥ علاوة على مثبت النمو المسترطب، يمكن دمج مساحيق العامل الفعال من الاختراع الحالي اختياريًا مع مادة ناقلة أو سواغات excipients صيدلانية والتي تكون مناسبة للإعطاء في الجهاز التنفسي والرئة lung . يمكن أن تقوم مثل هذه المواد الناقلة ببساطة كعوامل تكبير عندما يكون المطلوب تقليل تركيز العامل الفعال في المسحوق الذي يتم إعطاؤه إلى مريض ما. ومع ذلك، يمكن أيضًا أن تقوم المواد الناقلة بتحسين إضافي على قابلية التشيت للمسحوق داخل وسيلة تشيت المسحوق، والتي تعمل كوسيلة لتوفير إعطاء أكثر فعالية وقابلية لإنتاج العامل الفعال ولتحسين خواص تداول العامل الفعال (مثلًا، قابلية التدفق وتناسق القوام) لتسهيل التصنيع وتعبئة المسحوق. على وجه التحديد، يمكن غالبًا أن تعمل المواد السواغة على تحسين الثبات الكيميائي والفيزيائي للجسيمات، ولتقليل بشكل إضافي محتوى الرطوبة المتبقية وتمنع امتصاص الرطوبة وأن تعزز حجم الجسيم، ودرجة التكتل، وخواص السطح (أي، القوة) ، وتسهيل الاستنشاق، واستهجان الجسيمات particles
- ١٠ المتبقية إلى داخل الرئة lung .
- ١٥

بصفة عامة توجد هذه السواغات excipients، في حالة وجودها، في تركيبة بكميات تتراوح من حوالي ١ ٪ إلى حوالي ٥٠ في المائة بالوزن، وتشتمل على، ولكن ليس على سبيل الحصر، على بروتينات، و ببتيدات peptides ، و أحماض أمينية amino acids ، و مواد كربوهيدراتية carbohydrates (مثلًا، السكريات sugars ، بما في ذلك احادي السكريات monosaccharides ، وثنائي السكريات disaccharides ، وثلاثي السكريات trisaccharides ، ورباعي السكريات

٢٠

tetrasaccharides ، وقليل السكريات oligosaccharides ، والسكريات المشبعة derivatized sugars مثل مركبات ألديتول alditols ، و أحماض ألدونيك aldonic acids ، و سكريات sugars تم إدخال مجموعة الإستر عليها وما شابه ذلك؛ و عديد السكريات polysaccharides أو بوليمرات السكر (sugar polymers) ، التي يمكن أن تكون موجودة بشكل مفرد أو في توليفة. تشتمل أمثلة سواغات excipients البروتين على زلال المصل مثل زلال مصل بشري (HAS)، وزلال بشري بناتج عودة الارتباط (rHA)، و جيلاتين gelatin ، و كاسين casein ، وما شابه ذلك. تشتمل مكونات الحمض الأميني amino acid / عديد الببتيد polypeptide التمثيلي، التي يمكن أن تعمل على هيئة محلول تنظيم، على ألانين alanine ، وجليسين glycine ، و أرجينين arginine ، و بيتاين betaine ، و هستادين histidine ، و حمض جلوتاميك glutamic acid ، و حمض أسبارتيك aspartic acid ، و سيتين cysteine ، و ليسين lysine ، و ليوسين leucine ، و أيزو ليوسين isoleucine ، و فالين valine ، و ميثيونين methionine ، و فينيل ألانين phenylalanine ، و أسبارتام aspartame ، و ثاني وثالث ببتيدات di- and tripeptides مثل : تراي ليوسين trileucine ، وما شابه ذلك. تشتمل السواغات excipients من المواد الكربوهيدراتية Carbohydrate المناسبة للاستخدام في الاختراع ، على سبيل المثال، على وحيد السكريات مثل :

monosaccharides such as fructose, maltose, galactose, glucose, D-mannose, sorbose;

disaccharides, such as lactose, sucrose, trehalose, cellobiose, and the like;

polysaccharides, such as raffinose, melezitose, and the like; and alditols, such as

mannitol, xylitol, maltitol, lactitol, xylitol sorbitol (glucitol), myoinositol.

وما شابه ذلك. ٢٠

يمكن أيضا أن تشمل التركيبات على محلول منظم أو عامل تعديل الرقم الهيدروجيني pH . تشمل المحاليل المنظمة التمثيلية على أملاح حمض عضوي مثل :

, or phosphate buffers

citric acid, ascorbic acid, gluconic acid, carbonic acid, tartaric acid, succinic acid, acetic acid, or phthalic acid; Tris, tromethamine hydrochloride

أو محاليل منظمة بوفسفات phosphate buffers . على نحو إضافي، يمكن أن تشمل التركيبات الخاصة بالاختراع على سواغات excipients / مواد إضافة إضافية، مثل فيكولز Ficolls (سكر بوليمري polymeric sugar)، عوامل مكسبة للنكهة flavoring agents ، أو عوامل مضادة للميكروبات antimicrobial agents ، أو عوامل تحلية sweeteners ، أو مضادات أكسدة antioxidants ، أو عوامل مضادة للتثبات antistatic agents ، أو مخفضات للتوتر السطحي surfactants (مثلا، بولي سوربات polysorbates مثل "TWEEN 20" and "TWEEN 80" ) وعوامل خلبية (مثلا، EDTA). يتم إدراج السواغات excipients الصيدلانية الأخرى و/ أو مواد الإضافة المناسبة للاستخدام في تركيبات المنظومة التي تم وصفها في الطلب في :

"Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams,

(1995),

وفي "Physician's Desk Reference", 52<sup>nd</sup> ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)

والتي يتم إدراج الكشف عنها في الطلب بالإشارة. تشمل السواغات excipients المفضلة للاستخدام في الصيغ الحالية على مانيتول mannitol ، و رافينوز raffinose ، وسترات

صوديوم sodium citrate ، وليوسين leucine ، وأيزو ليوسين isoleucine ، وفالين valine ، وسكروز sucrose ، ورافينوز raffinose ، و tri-leucine ، ومانيتول mannitol .

### ٣- تحضير صيغة المسحوق

٥ على نحو مفضل يتم تحضير صيغ العامل الفعال للمسحوق الجاف بالتجفيف بالرش تحت تأثير ظروف ينتج عنها مسحوق لا متبلر. يتم إجراء التجفيف بالرش للصيغ ، على سبيل المثال، وفقا لما تم وصفه بصفة عامة في "Spray"

: (1991) ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY, "Drying Handbook", 5<sup>th</sup> وفي

(1997) International Patent Publication No. WO 97/41833, Platz, R., et al., والتي يتم

إدراج محتوياتها في الطلب بالإشارة.

١٠ يتم تحضير محاليل، أو مستحلبات، أو تعاليق تحتوي على العامل الفعال، ومثبط النمو

المستترطب، واختياريا سواغات excipients أخرى. نمطيا تحتوي المحاليل أو التعاليق الخاصة

بالتجفيف بالرش على كمية تتراوح من حوالي ٠,١ إلى ١٠ نسبة مئوية بالوزن لكل حجم من

المواد الصلبة. بصفة عامة يتم الإبقاء على الرقم الهيدروجيني pH في مدى يتراوح بين حوالي

٣ إلى ٩، وسيعتمد ذلك على تأثير الرقم الهيدروجيني pH على ثبات العامل الفعال. وتكون

١٥ الأرقام الهيدروجينية pH القريبة من المتعادلة هي المفضلة، نظرا لأن مثل هذه الأرقام

الهيدروجينية pH يمكن أن تساعد في المحافظة على الموائمة الفسيولوجية للمسحوق بعد إذابة

المسحوق داخل الرئة lung . يمكن اختياريا أن تحتوي الصيغة مسبقا التجفيف بالرش على

مذيبات لا تمتزج بالماء، مثل الكحولات alcohols أو الأسيتون acetone . تكون الكحولات

alcohols التمثيلية عبارة عن كحولات alcohols صغرى مثل ميثانول methanol ، و إيثانول

٢٠ ethanol ، و بروبانول propanol ، وأيزو بروبانول isopropanol ، وما شابه ذلك. بصفة عامة

ستحتوي المحالي الناتجة على عامل فعال active agent بتركيز يتراوح من ٠,٠١ % (وزن/ حجم) إلى حوالي ٢% (وزن/ حجم)، وعادة يتراوح من ٠,١ % إلى ١ % (وزن/ حجم).

بعد ذلك تم تجفيف المحاليل بالررش في مجفف رش تقليدي مثل Niro A/S (Denmark), Buchi (Switzerland) وما شابه ذلك، مما ينتج عنه مسحوق جاف dry powder ثابت. ستختلف

الظروف المثلى لتجفيف الصيغ بالرش تبعا لمكونات الصيغة، ويتم تحديدها بصفة عامة بالتجربة. نمطيا يكون الغاز المستخدم لتجفيف الماجة المستخدمة بالرش هو الهواء، على الرغم من أن الغازات الخاملة مثل النيتروجين nitrogen أو الأرجون تكون مناسبة أيضا. علاوة على ذلك، تكون درجة الحرارة لكل من الغاز الخامل ومخرج الغاز المستخدم لتجفيف المادة التي يتم رشها بحيث لا تسبب توقف نشاط / تفكيك العامل الفعال في المادة المجففة بالرش. يتم تحديد مثل هذه الدرجات نمطيا من خلال التجربة، على الرغم من أنه بصفة عامة ستتراوح درجة حرارة المخرج من حوالي ٥٠ م° إلى حوالي ٢٠٠ م° بينما ستتراوح درجة حرارة المخرج من حوالي ٣٠ م° إلى حوالي ١٥٠ م°.

على نحو بديل، يمكن تحضير المساحيق الجافة بالتجميد، والتجفيف تحت فراغ، والتجفيف بالتجميد بالرش، أو المعالجة مائع فوق حرج، أو صور أخرى من التجفيف بالتبخير. في بعض الحالات، قد يكون من المرغوب فيه أن يتم توفير صيغة مسحوق جاف dry powder في صورة تتسم بخواص تداول / معالجة محسنة، مثلا، ثبات منخفض، وقابلية تدفق أفضل، وتكتل منخفض، وما شابه ذلك، بتحضير تركيبات مكونة من تكتلات جسيمات دقيقة، أي، كتل أو متعضات من جسيمات المسحوق الجاف للمنظومة المذكورة فيما سبق، حيث يتم تكسير التكتلات بسهولة وإعادتها إلى مكونات المسحوق الجاف الدقيقة لتناسب الإعطاء في الرئة lung ، وفقا لما تم وصفه، مثلا، البراءة الأمريكية رقم ٥٦٥٤٠٠٧ سنة ١٩٩٧ Johnson, K وآخرين

، والذي يتم دمجها في الطلب بالإشارة. على نحو بديل، يمكن تحضير المساحيق بتكتيل مكونات المساحيق، ونخل المواد للحصول على الكتل، وتكويرها لتوفير كتل ذات شكل كروي أكثر، وتحديد حجمها للحصول على منتج له شكل على نحو منتظم، وفقا لما تم وصفه، مثلا، في براءة الاختراع الدولية رقم ٠٩٦١٦ / ٩٥ سنة ١٩٩٥ للمخترع C, Ahlneck واخرين والذي يتم إدراجه في الطلب بالإشارة. يمكن أيضا تحضير المساحيق الجافة بخلط مكونات الصيغة، أو طحنها، أو نخليها أو طحنها بالنفث في صورة مسحوق جاف dry powder . بصفة عامة يكون المسحوق الناتج متبلر في الشكل على نحو أساسي.

على نحو مفضل، تتم المحافظة على المساحيق الجافة تحت تأثير ظروف جافة (أي، رطوبة منخفضة نسبيا) أثناء التصنيع، والمعالجة والتخزين.

#### ١٠ - ٤ - خواص المسحوق

تتسم جسيمات المسحوق من الاختراع بالقدرة على المحافظة على قطر هوائي ديناميكي أقل من ٣ ميكرو عند إعطائه في الحويصلات . وفقا لما يمكن أن نرى من المثال ١، اتصفت المساحيق التي تفتقر إلى مثبت النمو المسترطب والتي تتسم بـ MMAD أولي يبلغ ٣,٥ ميكرون بتشابه مع المساحيق التي لها MMAD يتراوح من ٥ إلى ٦ ميكرون. وقد أشارت الحسابات كذلك إلى أنه، عند التوازن في الرئة lung ، يزداد حجم المسحوق إلى ٩ ميكرون MMAD. من واقع هذه البيانات، تم اكتشاف أن إدراج مثبت النمو المسترطب في صيغ المسحوق التي تم وصفها في الطلب كان فعالا لتقليل على حد ملحوظ لمعدل و / أو مدى النمو المسترطب لجسيمات المسحوق الجاف، وبالتالي لا تعمل على زيادة الإتاحة الحيوية فقط لعامل فعال active agent محتوي في جسيمات المسحوق، ولكن بزيادة القابلية للتشتت لمثل هذه الصيغ كذلك.

بالنسبة للمساحيق الخاصة بالاختراع، ستكون MMAD للجسيمات في أغلب الأحيان أقل من حوالي ٣ ميكرون قبل الإعطاء في الرئة lung . نمطياً، تزداد الجسيمات particles إلى درجة معينة عند الإعطاء في الرئة lung ، على الرغم من أن ذلك سيكون إلى درجة أقل مما تفعل في غياب مثبط النمو المسترطب، وستظهر نمطياً نسب نمو مسترطب أقل من حوالي ٢,٥، وعلى نحو مفضل أقل من حوالي ٢ ، وعلى نحو مفضل أكثر من حوالي ١,٥ إلى ٢ وعلى أفضل نحو أقل من ١,٥. يمكن تحديد نسب النمو المسترطب عن طريق التجربة، بمقارنة MMAD للمسحوق المحدد تحت تأثير ظروف محيطية مقابلها تحت تأثير MMAD المحددة تحت ظروف محاكية لظروف الرئة lung في غرفة تضم وسطاً مماثل (MMAD<sub>tag</sub>/MMAD<sub>amhit</sub>). على نحو بديل، يمكن حساب MMAD للجسيم تحت تأثير ظروف الرئة lung على النحو التالي. أولاً، يتم تحديد استخدام الأوزان الجزيئية لجميع المكونات للجسيمات، وتمائل التوتر السطحي لكل واحد من المكونات. وبعد ذلك تتم إضافة هذه المواد الاصة بالتوتر السطحي وذلك لتحديد تساوي التوتر السطحي للجسيم. من هذه القيمة، يتم حساب حجم المحلول المطلوب للوصول إلى تساوي التوتر السطحي؛ يتم بعد ذلك أخذ هذا الحجم ليكون حجم كرة. من هذا الحجم الخاص بالكرة، يتم بعد ذلك حساب قطر الكرة، ويمثل MMAD الذي تم حسابه للجسيمات التي تكون تحت ظروف تبين وجودها في الرئة lung . يمكن استخدام MMAD هذه المحسوبة بعد ذلك لتحديد نسبة النمو المسترطب وفقاً لما تم وصفه فيما سبق.

نمطياً يتم تحديد خصائص امتصاص الرطوبة للجسيمات بواسطة تجارب امتصاص الرطوبة. يمكن تحديد بيانات امتصاص الرطوبة بواسطة عدد من التقنيات، مثل ميزان امتصاص الرطوبة أو وسيلة مراقبة النشاك الحراري (TAM). يتم تحديد موازين امتصاص الرطوبة بقياس فقد أو إضافة الوزن كدالة على زيادة أو نقصان نسب الرطوبة النسبية عند درجة حرارة ثابتة. يتم تكوين غاز ناقل عند RH معروفة بخلط تيار غاز جاف ورطب. بعد ذلك يتم تعريض هذا الغاز إلى

العينة الموجودة كأس العينة غير المسترطبة المثبت في الميزان الدقيق. تبعا لصورة العينة، فإنها يمكن ان تمتص أو تمتز أو تمج الرطوبة. يتم اكتشاف هذا الامتصاص بواسطة الميزان الدقيق في صورة زيادة أو نقص الوزن. يستخدم برنامج كمبيوتر لتجميع نقطة البيانات (بصفة عامة الوقت، ودرجة الحرارة ، والرطوبة النسبية، والوزن) طوال استمرار التجربة وعند نقاط التوازن المحددة للمستخدم.

يمكن أيضا أن تتصف المساحيق الخاصة بالاختراع بمؤشر امتصاص، SI، أي، مجموعة الما تم اكتسابه من النسبة المئوية للوزن للمسحوق المحدد عند ١٠٪، و ٢٠٪، و ٣٠٪ و ٤٠٪ من الرطوبة النسبية، مقسوما على أربعة. يتم تحديد مؤشر الامتصاص باستخدام محلل امتصاص مقياس وزني ، مثل 100-DVS ، المصنوع بواسطة :

١٠ Surface Measurements Systems (London, U.K.) ، أو بواسطة ميزان رطوبة، باستخدام أداة مثل MB 300G مصنوعة بواسطة VTI Corporation (Hialeah, FL). سيكون لمساحيق الاختراع نمطيا مؤشرات امتصاص أقل من حوالي ٧,٥ ، وعلى نحو مفضل أقل من حوالي ٧ ، وعلى نحو مفضل أكثر أقل من ٦,٥ ، وعلى أفضل نحو أدنى من ٦. يتم توضيح المساحيق التي تظهر قيم SI المذكورة في المثال ٢.

١٥ تكون المساحيق المفضلة في الاختراع الحالي هي تلك المساحيق التي تمتص الماء ببطء، أي، عند معدل أقل من حوالي ٠,٧٥ ٪ رطوبة كدالة على الرطوبة النسبية، ويفضل أن يكون أقل من حوالي ٠,٥٠ ٪ رطوبة كدالة على الرطوبة النسبية ، وعلى نحو مفضل أكثر أقل من حوالي ٠,٣٥ ٪ رطوبة كدالة الرطوبة النسبية، وعلى أفضل نحو أقل من حوالي ٠,٢٥ ٪ رطوبة كدالة على الرطوبة النسبية (مثلا، انظر الشكل ١). وكمقياس آخر، تمتص الجسيمات particles أقل من حوالي ٦٠ ٪ رطوبة (وزن)، وعلى نحو مفضل أقل من ٣٠ ٪ رطوبة، وعلى نحو مفضل أكثر،

أقل من ٢٥ ٪ رطوبة، وعلى نحو مفضل أكثر أيضا أقل من ٢٠ ٪ بالوزن من الماء تحت ظروف الرطوبة، و ٨٠ ٪ رطوبة نسبية. الأشكال ١ و ٢ توضح كيف تحتوي المساحيق على عامل تثبيط نمو مسترطب، عند مقارنته بصيغ المساحيق التي تفتقر إلى HGI، وتظهر كل من معدل متناقص من امتصاص الماء (يشار إليه بمنحنيات أصغر بالمقارنة بصيغة عينة المقارنة) ومدى كلي أقل من امتصاص الرطوبة. ٥

بالنظر إلى الشكل ١، تحت تأثير ظروف ٨٠ ٪ رطوبة نسبية، قام مسحوق عينة المقارنة المجفف بالرش الذي يحتوي على ٢٠ ٪ إنسولين insulin، و ٥٩ ٪ سترات صوديوم sodium citrate، و ١٨ ٪ مانيتول mannitol و ٢,٦ ٪ جليسين glycine بامتصاص ٦٠ ٪ من الرطوبة بالوزن، بينما كان تحت نفس الظروف، وقام دكستران dextran المجفف بالرش، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose، وهيدروكسي بروبيل -  $\beta$  - سيكلو دكستران ١٠ hydroxyethylstarch، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch، بامتصاص ٢٤ ٪، و ١٦ ٪، و ١٦ ٪، و ٢٤ ٪ من الرطوبة، على التوالي، مما يوضح أن خواص تثبيط النمو المسترطب الفائقة لهذه المواد. بالمثل، بالنظر إلى الشكل ٢، تحت تأثير ظروف ٨٠ ٪ من الرطوبة النسبية، في حين قامت عينة المقارنة بامتصاص ٦٠ ٪ من الرطوبة، تحت تأثير نفس الظروف، فإن المساحيق المجففة بالرش التي تحتوي على ٢٠ ٪ إنسولين insulin، و ٤٠ ٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch، و ٢,٦ ٪ جليسين glycine، و ١٨ ٪ مانيتول mannitol، و ١٩ ٪ سترات صوديوم sodium citrate، و ١٠٠ ٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch، قامت بامتصاص ٥٠ ٪ و ٢٤ ٪ رطوبة، على التوالي. علاوة على ما سبق، في كل من الشكلين، تم تقليل معدل امتصاص الماء على نحو أساسي بالنسبة للمواد HGI، عند مقارنتها بعينات المقارنة. ٢٠

يمكن أيضا أن تتصف المساحيق الخاصة بالاختراع بخاصية المحافظة على خواص قابلية جيدة للتشتت عند تعريضها لظروف الحرارة والرطوبة مثل تلك التي توجد في وسط الرئة lung . بصفة عامة سوف تظهر مساحيق الاختراع انخفاضا في الجرعة المطلقة (ED) عند ٣٢ م و ٩٥ % رطوبة نسبية (عند مقارنتها بـ ED تحت ظروف محيطية) لا تزيد عن حوالي ٣٠ % (مما يعني EDambient مطروحا منه EDhumid يساوي ٣٠ أو أقل)، وعلى نحو مفضل لا يزيد عن نسبة تتراوح من حوالي ٢٠ إلى ٢٥ %، وعلى نحو مفضل أكثر لا يزيد عن ١٥ %، وعلى أفضل نحو لا يزيد عن حوالي ١٠ %.

كتوضيح على ذلك، يوضح المثال ٢ صيغ المسحوق التي تبلغ EDs، الخاصة بها عند تقييمها في غرفة وسط مماثل، ونقص فقط من حوالي ١٠ - ١٥ % (٦٠ % صيغ مالتودكستران maltodextrin). ومما أظهر أيضا EDs جيدة تحت ظروف الرئة lung كانت صيغ المسحوق التي تحتوي على ٦٠ % نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch . ووفقا لما يمكن رؤيته من البيانات في الجدول ١، كانت زيادة كمية نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch من ٤٠ % إلى ٦٠ % (عينات ٣ / ٢ مقابل ٥ / ٤) فعالة في تقليل انخفاض ED في غرفة الوسط. في المتوسط، أظهرت هذه الصيغ انخفاضا يبلغ حوالي ٢٠ % في ED تحت ظروف الرئة lung ، بينما يحافظ على قيم ED التي تبلغ حوالي ٥٥ %.

تكون الجرعة المطلقة (ED) للمساحيق التي تحتوي على HGI، تحت تأثير ظروف محيطية، أكبر من ٣٠ % وعادة تكون أكبر من ٤٠ % . وعلى نحو مفضل أكثر، تكون الجرعة المطلقة من مساحيق الاختراع أكبر من ٥٠ %، وغالبا تكون أكبر من ٦٠ % . نمطيا تحتوي مساحيق الاختراع على نسبة كبيرة من أحجام جسيمات أيروسول aerosol particle صغيرة وبالتالي تكون فعالة للغاية عند إعطائها في صورة تم تحويلها إلى أيروسول aerosolized ، في (١) الوصول إلى منطقة

الحويصلات من الرئة lung ، و(٢) الانتشار إلى الحاجز الخلالي interstitium ، و(٣) المرور اللاحق في تيار الدم من خلال الخلية البطانية endothelium.

بصفة عامة، سيكون للمساحيق الجافة الخاصة بالاختراع محتوى رطوبة كلي تحت ظروف محيطية أدنى من حوالي ١٠٪ بالوزن، وعادة تكون أدنى من حوالي ٥٪ بالوزن، وعلى نحو مفضل تكون أدنى من حوالي ٣٪ بالوزن. تميل مثل هذه المواد الصلبة ذات نسبة الرطوبة المنخفضة إلى إظهار ثبات أكبر من المواد الصلبة " ذات الرطوبة العليا" المناظرة.

#### ٥- إعطاء المسحوق في الرئة lung

على نحو مفضل يتم إعطاء صيغ المسحوق الجاف التي تحتوي على HGI والتي تم وصفها في الطلب باستخدام أي مستنشق مسحوق جاف dry powder مناسب (DPI)، أي، وسيلة مستنشق تستخدم تنفس استنشاق المريض كوسيلة ناقلة لنقل عقار المسحوق الجاف إلى الرئتين. من بعض الوسائل المفضلة هنا وسائل استنشاق المسحوق الجاف من 'Inhale Therapeutic Systems' وفقا لما تم وصفه في :

Patton, J.S., et al., U.S. Patent No. 5,458,135 (1995); Smith, A., et al,

U.S. Patent No. 5,740,794, (1998); and Smith, A., et al., U.S. Patent No., 5,785,049,

(1998).

عند إعطائها باستخدام وسيلة من هذا النوع، يتم احتواء المسحوق الجاف في وعاء يحتوي على غطاء قابل للتفتيح أو سطح وصول آخر، على نحو مفضل عبوة أو خرطوشة مجمعة، حيث يمكن أن يحتوي الوعاء على وحدة جرعة مفردة أو وحدات جرعات متعددة. يتم وصف الطرق الملائمة لتعبئة أعداد كبيرة من العبوات مختلفة الأحجام بجرعات مقدرة من دواء المسحوق الجاف، مثلا، في

Parks, D.J., *et al.*, International Patent Publication WO 97/41031, (1997)

كما أنه من المناسب لإعطاء المساحيق الجافة التي تم وصفها في الطلب مستنشقات المساحيق الجافة من النوع الذي تم وصفه، على سبيل المثال، في :

Cocozza, S., U.S. Patent No. 3,906,950, (1974), and Cocozza, S., U.S. Patent No. 4,013,075, (1977) ٥

، حيث يتم احتواء جرعة مسبقة القياس من المسحوق الجاف داخل كبسولة جيلاتين gelatin صلب. تشمل وسائل تشتيت المسحوق الجاف الأخرى المناسبة لإعطاء المساحيق الجافة في الرئة lung على تلك التي تم وصفها، على سبيل المثال، في :

Newell, R.E., *et al.*, European Patent No. EP 129985, (1988); in Hodson, P.D., *et al.*, European Patent No. EP 472598, (1996); in Cocozza, S., *et al.*, European Patent No. EP 467172, (1994), and in Lloyd, 5 L.J. *et al.*, U.S. Patent No. 5,522,385, (1996) ١٠

كما أنه تكمن الوسائل المناسبة لإعطاء المساحيق الجافة للمنظومة من الاختراع في وسائل الاستنشاق مثل "Astra-Draco" TURBUHALER . يتم وصف هذا النوع من الوسائل بالتفصيل، في :

Virtanen, R., U.S. Patent No. 4,668,218, (1987); in Wetterlin, K., *etal.*, U.S. Patent No. 4,667,668, issued May 26, (1987); and in Wetterlin, K., *et al.*, U.S. Patent No. 4,805,811, (1989). ١٥

ومن المناسب كذلك، الوسائل التي تستفيد من استخدام المكبس لتوفير هواء إما لاحتباس أدوية مسحوقة، أو رفع دواء من مصفاة ناقلة بتمرير الهواء من خلال المصفاة، أو بخلط الهواء مع الدواء المسحوق في غرفة الخلط مع إعطاء لاحق للمسحوق للمريض من خلال فتحة الفم من الوسيلة، مثل تلك التي تم وصفها في :

Mulhauser, P., *et al*, U.S. Patent No. 5,388,572, (1997)

٥

يمكن كذلك إعطاء المساحيق الجافة التي تحتوي على HGI باستخدام مستنشيق جرعة مقطرة مضغوطة (MDI) تحتوي على محلول أو معلق من عقار في مادة دافعة لسائل حامل صيدلانيا، مثلا، كلورو فلورو كربون أو فلورو كربون، وفقا لما تم وصفه في

Laube, *et al*, U.S. Patent No. 5,320,094, (1994), and in Rubsamen, R.M., *et al*, U.S. Patent No. 5,672,581 (1994).

١٠

قبل الاستخدام، يتم بصفة عامة تزيين المساحيق الجاف، التي تحتوي على HGI تحت ظروف محيطية، وعلى نحو مفضل يتم تخزينها عند درجات حرارة عند أو أدنى من حوالي ٢٥ م، وقيم رطوبة نسبية (RH) تتراوح من حوالي ٣٠ إلى ٦٠ ٪. على نحو مفضل أكثر. يمكن الوصول إلى ظروف رطوبة نسبية مفضلة بشكل أكثر، مثلا ، أقل من حوالي ٣٠ ٪، بإدراج عامل مرطب في التغليف الثاني لصورة الجرعة. يتم تحديد خصائص المساحيق الجافة القابلة للاستنشاق من الاختراع بخواص ليست جيدة فقط لأداء الأيروسول aerosol ، وإنما بالثبات الجيد أيضا.

١٥

عند تحويل هذه المساحيق إلى صورة أيروسول aerosol لإعطاء مباشر إلى الرئة lung ، سوف يظهر العامل الفعال الموجود في صور المسحوق الجاف التي تم وصفها في الطلب توفرا حيويًا متزايدا في الرئة lung ، نتيجة لوجود HGI داخل جسيمات المسحوق، الأمر الذي يسمح بوجود

نسبة مئوية أكبر من الجسيمات particles المستنشقة للوصول إلى داخل الرئة lung بدون ترسيب مسبق في مسالك الهواء العليا نتيجة للنمو المسترطب. وبالتالي تسمح الصيغ المذكورة التي تحتوي على HGI بإعطاء كميات أصغر من العقار لكل وحدة جرعة، ويمكن حتى أن تقلل من الحاجة إلى مرات استنشاق متعددة في اليوم. علاوة على ما سبق، يوفر وجود HGI ثباتاً معزواً إلى صيغة المسحوق بتقليل أو منع امتصاص الرطوبة، وبالتالي يعزز من حالة الثبات عند عمر التخزين و الشحن لصيغ المسحوق الجاف.

يتم إدراج الكشف عن كل طلب، أو براءة، أو طلب براءة تم ذكره في هذه المواصفة بالإشارة في الطلب إلى نفس المدى كما لو كان كل طلب على حدة، أو براءة أ، طلب براءة مشار إليه على وجه التحديد بأنه مدرج بالإشارة.

١٠ توضح الأمثلة التالية، ولكن لا يقصد منها بأي حال أن تحد من مجال الاختراع الحالي.

الأمثلة

المواد والطرق

تم شراء Salmon calcitonin (sCalcitonin) من Bachem (Torrance, 20 CA).

وتم شراء زلال مصل بشري (HAS) من Miles Inc. (Kankakee, IL). وتم الحصول على داي

١٥ هيدرات سترات صوديوم Sodium citrate dihydrate من J.T, Baker (Phillipsburg, NJ). وتم

الحصول على داي بالميتويل فوسفاتيديل كولين dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) من

Avanti Polar Lipids, Alabama

## المثال رقم ١

تم تحضير الجسيمات particles التالية التي تحتوي على العامل الفعال لفحص خواص امتصاص الرطوبة و النمو المسترطب.

### أ- إنتاج المسحوق

٥ تم تحضير مساجيق Salmon calcitonin على النحو التالي. وتمت إذابة الكمية الكبرى من Calcitonin في محلول منظم بـسـتـرات صـوديـوم sodium citrate يحتوي على مانيتول mannitol و HGI ليعطينا محلول مائي يحتوي على تركيز نهائي من مواد صلبة يبلغ ٧,٥ جرام/مل والرقم الهيدروجيني pH  $6,7 \pm 0,3$ . وتم بعد ذلك ترشيح المحلول من خلال مرشح ٠,٢٢ ميكرو مولار ، وأتبعه بالتجفيف بالرش باستخدام مجفف بالرش صغير ١٠ Buchi 190 (Buchi Labortechnik AG, Meierseggstrasse, Switzerland). تم تشغيل المجفف بالرش عند درجة حرارة دخول تتراوح بين ١١٠ م° إلى ١٢٠ م° ومعدل تغذية بالسائل يبلغ ٥ مل/دقيقة، وعند درجة حرارة خروج تتراوح بين ٧٠ م° إلى ٨٠ م°، مما نتج عنه تجميع لمسحوق المتبلر الأبيض الدقيق.

١٥ تم تحضير المساحيق التي تحتوي مثبتات النمو المسترطب التالية (HGIs): و DPPC، وسيكلو دكستران Cyclodextrins ، ونشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، ودكستران dextran ، ومالتودكستران maltodextran ، وهيدروكسي بروبيل سيليلوز hydroxypropylcellulose ، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose ، وسيليلوز إيثيل هيدروكسي إيثيل إيثر cellulose ethyl hydroxyethyl ether على نحو مماثل.

وكانت تركيبة المسحوق بدون HGI حوالي ٥٪ كالكالسيونين calcitonin / ٦,٢٥ / HAS / ٧٣,٧٥  
٪ مانيتول mannitol / ١٥ ٪ سترات بالوزن. يتسم المسحوق الذي يحتوي على HGI بنفس  
الكميات النسبية من HAS/ sCalcitonin/ مانيتول / سترات citrate ، ولكن أيضا  
يحتوي على نسبة تتراوح من حوالي ١٠٪ إلى ٩٠٪ بالوزن من مثبت نمو المسترطب.

٥ يتم تخزين المساحيق الناتجة في حاويات مغطاة بإحكام في وسط جاف (> ١٠٪ RH) قبل تحليل  
النمو المسترطب.

#### ب- تحليل المسحوق

تم قياس توزيع حجم الجسيمات particles من مسحوق Calcitonin بواسطة التقسيم بالطرد  
المركزي في Horiba CAPA-700 Particle Size Analyzer عقب تشتيت المساحيق في :

Sedisperse A-1 1 (Micrometrics, Norcross, 25 GA) ١٠

تم قياس محتوى الرطوبة بواسطة تقنية كارل- فيشر باستخدام

Mitsubishi CA-06 Moisture Meter .

تم تحديد توزيع حجم جسيمات الأيروسول aerosol باستخدام ضاغط تتابعي بمعدل تدفق ٢٨ لتر/  
دقيقة، بتجاهل فقد المسحوق على مشعب المدخل واللوح النفاث للمرحلة صفر.

١٥ تم تقييم الجرعات المطلقة (ED) باستخدام وسيلة أيروسول aerosol مماثلة لتلك التي تم  
وصفها في الطلب الدولي ٠٩٠٨٥ / ٩٦. يتم تعريف الجرعة المطلقة بأنها النسبة  
المئوية للجرعة الاسمية المحتواة في داخل عبوة مجمعة تخرج من فتحة الفم  
لوسيلة الأيروسول aerosol ويتم التقاطها على مرشح من ألياف زجاجية (Gelman، بقطر ٤٧ مم)

يتم من خلاله سحب فراغ (٣٠ لتر/ دقيقة) لمدة ٢,٥ ثانية عقب تشغيل الوسيلة. يتم حساب ED بقسمة كتلة المسحوق الذي تم تجميعه على المرشح على كتلة المسحوق الموجود في العبوة المجمعة.

تتراوح ED لـ ٥٪ من مساحيق Calcitonin بين ٥٢,٦ إلى ٥٣,٩ ٪. وكانت MMAD لـ ٥٪ من مساحيق Calcitonin من ٣,٥ إلى ٣,٦ ميكرون تقريبا.

ويتم إجراء هذه التحليلات على نحو مماثل على مساحيق Calcitonin التي تحتوي على DPPC.

#### ج- نمو الجسيمات

تم إجراء الدراسة التالية للاستكشاف الإتاحة الحيوية لصيغ Calcitonin تم إعطاؤها إلى الرئة lung في صورة أيروسول aerosol مسحوق جاف dry powder .

١٠ تم إعطاء جسيمات Calcitonin من غير نوع HGI إلى ١٦ متطوع أصحاء. وقد تلقى كل شخص جرعة من أيروسول aerosol مسحوق جاف dry powder ، تحتوي على ٧٥٠ IU تقريبا (١٢٥ ميكرو جرام) من سالمون كالسيتونين salmon calcitonin ، مرقم إشعاعيا بـ  $^{99m}\text{Tc}$  10 MBq pertechnetate . تم تحويل الجسيمات particles إلى صورة أيروسول aerosol باستخدام وسائل أيروسول aerosol 'Inhale Therapeutic Systems' التي تم وصفها فيما سبق.

١٥ تم تحديد الجرعة Calcitonin التي تم إعطاؤها إلى الرئة lung والجهاز الطرفي للرئة lung (داخل الرئة lung ) باستخدام تعديل تقنيات كاميرا جاما القياسية. تم التوصل إلى تحديد كمية Calcitonin للوصول إلى الدورة الدموية الجهازية بالتجربة المناعية الإشعاعية لعينات المصل المأخوذة على مدى آخر جرعة من ٦ ساعات

Radioimmunoassay kit for the Quantitative Radioimmunoassay for the Quantitative

Determination of salmon calcitonin in serum and Plasma", Diagnostic Systems

Laboratories Inc.)

تم تحديد الإتاحة الحيوية بمقارنة الجرعة المصححة AUC (مساحة تحت المنحنى) تقديرات باستخدام الجرعة الطرفية (الحوصلات). تم استخدام شكل متكامل شبه منحرف لتحديد قيم AUCs. تم تحديد الإتاحة الحيوية النسبي بالنسبة للحقن تحت الجلد. تم إجراء تحليل إحصائي لكل من بيانات ترسيب كاميرا جاما وبيانات الإتاحة الحيوية النسبي باستخدام اختبار درجات موقعة من أزواج مقارنة لـ Wilcoxon. يعتبر اختبار Wilcoxon عبارة عن اختبار غير معياري مناسب لحجم عينة صغيرة. تم اعتبار قيمة  $p > 0,05$  ذات دلالة.

تم تثبيت توزيع الحجم للمسحوق بدون HGI قبل وبعد عملية الترقيم الإشعاعي بشكل جوهري. في فحص أنماط الترسيب بعد الاستنشاق، ٢١,٦٪ من الجرعة التي تم استنشاقها وصلت إلى أطراف الرئة lung (٤٥,٦٪ وصلت إلى كامل الرئة lung بما في ذلك أطراف الرئة lung)، بينما كان الفقد إلى الفم والحنجرة ٥٤,٤٪.

وكان الإتاحة الحيوية لمسحوق سالمون كالسيتونين salmon calcitonin ، بالنسبة إلى الحقن تحت الجلد، ٢٨٪ للجرعة التي تم إعطاؤها إلى أطراف الرئة lung . على الرغم من قيمة ٣,٥ MMAD التي تم الحصول عليها لتوزي عحجم الأيروسول aerosol ، اتصف هذا المسحوق بوظيفة مثل المسحوق الذي له MMAD يتراوح بين ٥ و ٦ ميكرون. يمكن أن نرجع هذا الأمر إلى نتيجة النمو المسترطب للجسيمات نظرا لأنها تمر من خلال مسالك الهواء، نتيجة للطبيعة المسترطبة للصيغة.

وم توفير تدعيم لهذه الآلية بحساب نسبة نمو توازن حركي هوائي للصيغة، والتي كانت ٢,٥٣. يتم بيان هذه النسبة، بحيث تحت ظروف المسالك الهوائية، تزداد الجسيمات، وعند التوازن، من قيمة MMAD بادية تبلغ ٣,٥ ميكرون، يزداد حجم جسيمات الأيروسول aerosol إلى ٩ ميكرون MMAD (أي، تزداد الجسيمات particles إلى ٢,٥٣ ضعف قطرها الحركي الهوائي الأصلي).  
٥ يتم تحديد نسب نمو التوازن بحساب تركيز المواد الصلبة (نسبة مسحوق إلى ماء) والتي عندها يصبح المحلول المائي للمسحوق متساوي التوتر السطحي، أي، التركيز الذي تصل عنده قطرة المحلول إلى التوازن في الرئة lung، مما يسمح حينئذ بحساب MMAD لقطرة ذات تساوي في التوتر السطحي. وتكون نسبة النمو عبارة عن: MM ADiMonlc drople/MMAD powderparticles nrbjct.

١٠ وبناء على ما سبق، يتم تحضير مساحيق Calcitonin التي تحافظ على MMAD تبلغ ٣ ميكرون عند إعطائها إلى الحويصلات بإدراج واحد أو أكثر من HGI في الجسيمات particles الموجودة في التركيزات التي تتراوح بين حوالي ١٠-٩٠٪، وعلى وجه الخصوص ١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٠، ٥٠، ٦٠، ٧٠، ٨٠ و ٩٠٪ بالوزن من HGI. بعد ذلك يتم اختبار المساحيق الناتجة وفقا لما تم وصفه فيما سبق لتحديد نموها المسترطب، وإذا حدث، عند تعريضها إلى ظروف وسط معين في الرئة lung. وتكون المساحيق وفقا للاختراع عبارة عن  
١٥ المساحيق التي تظهر تثبيط أو تخفيض في النمو المسترطب، وبمزيد من التحديد، تحافظ على أن يظل توزيع حجم الجسيم أدنى من ٣ ميكرون MMAD عند إعطائه إلى أطراف الرئة lung، وبالتالي تعمل على زيادة الترسيب عند أطراف الرئة lung وزيادة في الإتاحة الحيوية في الرئة lung للعامل الفعال الذي تم إعطاؤه عن طريق الرئة lung.

## المثال رقم ٢

مقاييس المسحوق في غرفة بوسط مماثل

تم تحضير المساحيق المجففة بالررش والتي تحتوي على مثبطات نمو مسترطب وفقا لما تم وصفه في المثال رقم ١. يتم توفير النسب المئوية للوزن لانسبي لمكونات المسحوق في الجدول ١ فيما يلي.

لتقييم الخواص المسترطبة لمساحيق الأيروسول aerosol ، تم وضع مساحيق جافة قابلة للاستنشاق في غرفة بوسط مماثل (غرفة وسط) والذي يحاكي الظروف الفسيولوجي لرئة lung الإنسان (٣٢ م و ٩٥ ٪ رطوبة نسبية). تمت مراقبة الغرفة بواسطة مسبارات رطوبة معايرة مسبقا ودرجة حرارة ( sense-Digi ). أظهرت البيانات مسبقا التجميع بواسطة هذا المسبار المعايير مسبقا كل من ٩٥ ٪ رطوبة نسبية و ٣٢ م محدثة على نحو متناسق بواسطة Enviro- Chamber لفترة زمنية طويلة.

تم قياس الجرعة المطلقة وحجم الجسيمات particles تحت تأثير ظروف قياسية وظروف ذات رطوبة (٣٢ م و > ٩٥ ٪ رطوبة نسبية). تم إجراء أخذ العينات تحت ظروف قياسية داخل الغرفة الوسط بحيث يتم غلق الجهاز. تم استخدام البيانات التي تم تجميعها تحت ظروف قياسية باعتبارها بيانات أساسية للمقارنة. وتم استخدام مرشحات ذات أغشية (٤٧ مم) لتجميعات ED وضغط تتابعي Anderson لقياسات توزيع حجم الجسيمات.

الجدول ١

امتصاص مؤشر	ED غرفة - E	ED, n=28 محيطة	الصيغة	رقم	رقم
5.3	67.12	76.94	%٦٠ maltodextrin insulin % ٢٠ glycine % ٢,٦ % ٤,٣ mannitol %١٣,٠٩ citrate %٠,٠١٣ citric acid	R98403	1
5.3	65.31	78.51	نفس القيمة	R98403	2
6.4	47.52	72.63	HES-hmw%40 insulin % ٢٠ glycine % ٢,٦ %١٠ mannitol % ٢٧,٤ mannitol الرقم الهيدروجيني pH ٧,٣	R98414	3
6.4	49.39	77.23	نفس القيمة	R98414	4
-	54.55	75.83	HES-hmw%60 insulin % ٢٠ glycine % ٢,٦ % ٤,٣ mannitol %١٣,٠٩ citrate %٠,٠١٣ citric acid الرقم الهيدروجيني pH ٧,٣	R99041	5
	55.48	74.23	نفس القيمة	R99041	6

توضح النتائج في الجدول ١ أن المساحيق التي تحتوي على HGI قابلة للتشتت بدرجة عالية تحت ظروف محيطية، وتحافظ على خواص التشتت الجيدة تحت ظروف محاكية لظروف الرئة lung . كما توضح النتائج كيف يمكن تحقيق أقصى استفادة من الصيغ بتعديل كمية HGI، وفقا لما يمكن أن نرى من العينات 3/4 مقارنة بالعينات ٦ / ٥، حيث كانت زيادة النسبة المئوية من نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch من ٤٠ ٪ إلى ٦٠ ٪ فعالة في تقليل الانفاض في ED تحت ظروف رطوبة عالية (ED<sub>ambiot</sub>-ED<sub>lung</sub>). مما يوضح مقاومة المساحيق التي تحتوي على HGI لامتصاص الماء، وقدرتها على المحافظة على قابلية التدفق، حتى تحت ظروف رطوبة للغاية.

وتم تحديد MMAD للمسحوق R98403 (العينات ١ و ٢ فيما سبق) تحت ظروف درجة حرارة ورطوبة معتدلة ٠.٧٠ م، و ٤٠ ٪ رطوبة نسبية). تم تخليص النتائج فيما يلي.

وزن التعبئة، مجم (جرعة من )	MMAD, بالميكرون	٥ ٪ < بالميكرون	٣,٣ ٪ < بالميكرون
٥	٢,٩	٨٤	٥٩
٥	٢,٩	٨٤	٥٩
٥	٢,٩	٩٦	٧٧
٥	٢,٤	٩٦	٧٤

كما يتضح من النتائج المذكورة فيما سبق، يحافظ هذا المسحوق النموذجي على MMAD منخفض، حتى تحت تأثير ظروف درجة حرارة ورطوبة مرتفعة.

### المثال رقم ٣

تم تحضير المساحيق المجففة بالرش وفقا لما تم وصفه في المثال رقم ١. تم تحديد سمات امتصاص الرطوبة لهذه المساحيق التي تحتوي على HGI والتي يتم تجفيفها بالرش باستخدام

محلل امتصاص قياس نوعي، DVS-1، تم تصنيعه بواسطة (VTI Corporation (Hialeah, FL) .  
. اتصفت المساحيق المجففة بالرش بالتركيبات التالي (النسب المئوية بالوزن).

أ- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، و ١٨٪ مانيتول mannitol ، و ٢,٦ جليسين glycine .

ب- ١٠٠٪ دكستران dextran ٥

ج- ١٠٠٪ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose

د- ١٠٠٪ هيدروكسي بروبيل -  $\beta$  - سيكلو دكستران hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin

هـ- ١٠٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ( بوزن جزيئي منخفض، و MW= ٢٠٠٠٠٠ )

و- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٤٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و ٢,٦٪

جليسين glycine ، و ١٨٪ مانيتول mannitol ، و ١٩٪ سترات صوديوم sodium citrate

ز- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢٠٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ ٣- سيكلو دكستران سلفونيل

بيوتيل إيثر 3-cyclodextrin sulfonylbutyl ether ، و ١٠٪ سترات صوديوم sodium citrate .

ح- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢٠٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل

hydroxyethylstarch ، و ١٠٪ سترات صوديوم sodium citrate . ١٥

ط- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٥٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل

hydroxyethylstarch ، و ٢٥٪ سترات صوديوم sodium citrate

ي- ٢٠٪ ليوسين leucine ، و ٥٠٪ نشا هيدروكسي إيثيل hydroxyethylstarch ، و ٣٠٪  
سترات صوديوم sodium citrate .

يتم تقديم سمات امتصاص الرطوبة للمساحيق أ، ب، ج، د و هـ بشكل بياني في الشكل ١.

يتم تقديم سمات امتصاص الرطوبة للمساحيق أ، و، هـ في الشكل ٢.

٥ يتم تقديم سمات امتصاص الرطوبة للمساحيق أ، د، و ز في الشكل ٤.

يتم تقديم سمات امتصاص الرطوبة للمساحيق ح، ط، و أ في الشكل ٥.

وفقا لما يمكن أن نرى من الأشكال ، فإن إضافة عامل تثبيط النمو المسترطب إلى صيغة معينة  
إذا كان فعالا في تقليل خواص الرطوبة على نحو ملحوظ، فإنه بالتالي يقلل من النمو المسترطب  
للجسيمات عندما تنتقل من خلال مسالك الهواء إلى داخل الرئة lung .

١٠ المثال رقم ٤

تمت مقارنة خواص الهدرجة للعديد من الصيغ مسحوق الإنسولين insulin المجفف بالرش  
بواسطة TAM (مراقبة النشاط الحراري) باستخدام مراقب النشاط الحراري، طراز  
2277 (Thermomerric, Sweden) . كانت ظروف التشغيل على النحو التالي: طريقة

المنحنى باستخدام وحدات انتشار RH؛ تراوحت من صفر ٪ RH إلى ٩٠ ٪ RH عند ٣ ٪ RH /

١٥ ساعة عند ٢٣ م<sup>٣</sup> بمعد تدفق نيتروجين nitrogen يبلغ ١,٤٨ SCCM. وكانت صيغ المسحوق

الجاف المستخدمة على النحو التالي:

أ- ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٥٩٪ سترات صوديوم sodium citrate ، و ١٨٪ مانيتول

mannitol ، و ٢,٦٪ جليسين glycine

ب- ٦٠٪ (وزن) إنسولين insulin ، ٢,٦٪ جليسين glycine ، و ١٠٪ مانيتول mannitol ،

و ٢٧,٤٪ سترات صوديوم sodium citrate ، و ٢,٦٪ جليسين glycine .

ج- ٤٠٪ HES-hmw ، و ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢,٦٪ جليسين glycine ، و ١٠٪

مانيتول mannitol ، و ٢٧,٤٪ سترات صوديوم sodium citrate

د- و ٦٠٪ مالتو دكستران maltodextrin ، و ٢٠٪ إنسولين insulin ، و ٢,٦٪ جليسين

glycine ، و ٤,٣٪ مانيتول mannitol ، و ١٣,٠٩٪ سترات citrate ، و ٠,١٣٪ حمض

ستريك citric acid .

يتم تقديم نتائج TAM لكل واحدة من الصيغ في الشكل ٣. بالنظر إلى الشكل ٣، يمكن أن نرى

أن إدراج Hgi في ٢٠٪ صيغ الإنسولين insulin نتج عنه انخفاض كبير في كل من مدى

ومعدل امتصاص الرطوبة مقارنة بصيغة الإنسولين insulin ٢٠٪ التي تحتوي على غير

HGI، وبالتالي تشير إلى فعالية هذه الـHGIs التمثيلي في تقليل مدى النمو المسترطب لهذه

الجسيمات.

عناصر الحماية

- ١ - جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent في حويصلات مريض بشري، ١
- وتشتمل الجسيمات particles المذكورة على العامل الفعال وعلى حوالي ٤٠ ٪ على ٢
- الأقل بالوزن من مثبت النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون ٣
- من  $\beta$ -cyclodextrin ، و hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin ، و sulfobutylether ٤
- $\beta$ -cyclodextrin ، و hydroxyethylstarch ، و dextran ، و maltodextrin ، حيث ٥
- يتم إدراج مثبت النمو المسترطب في الجسيمات، وحيث تظهر الجسيمات particles ٦
- انخفاضاً في الجرعة المطلقة تحت ظروف الرئة lung المحفزة بما لا يقل عن ٧
- حوالي ٢٥ ٪. ٨

- ٢- الجسيمات particles وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتم انتقاء مثبت النمو ١
- المسترطب من المجموعة التي تتكون من نشا hydroxyethylstarch ، و dextran ، ٢
- و maltodextrin . ٣

- ٣- الجسيمات particles وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتم انتقاء مثبت النمو ١
- المسترطب من المجموعة التي تتكون من  $\beta$ -cyclodextrin ، و hydroxypropyl- ٢
- $\beta$ -cyclodextrin ، و sulfobutylether . ٣

- ٤- الجسيمات particles وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث يكون مثبت النمو ١
- المسترطب عبارة عن نشا hydroxyethylstarch . ٢

١ -٥- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٤، حيث يكون  
٢ مثبط النمو المسترطب موجودا في الجسيمات particles بكمية كافية لكي تظهر  
٣ الجسيمات particles معدل امتصاص رطوبة يزيد عن ٠,٥٠ ٪ كدالة للرطوبة  
٤ النسبية.

١ -٦- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٥، حيث يكون  
٢ مثبط النمو المسترطب موجودا في الجسيمات particles بكمية كافية لكي تظهر  
٣ الجسيمات particles مدى كلي امتصاص رطوبة لا يزيد عن ٣٠ ٪ بالوزن عند  
٤ رطوبة نسبية تبلغ ٨٠ ٪.

١ -٧- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٦، حيث تحتوي  
٢ على جرعة مطلقة تحت ظروف محيطية تبلغ ٦٠ ٪ على الأقل.

١ -٨- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٧، حيث تحتوي  
٢ على كمية تتراوح من حوالي ٤٠ ٪ إلى حوالي ٩٩ في المائة بالوزن من مثبط  
٣ النمو المسترطب.

١ -٩- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث تحتوي على كمية  
٢ تتراوح من حوالي ٤٠ ٪ إلى حوالي ٦٠ في المائة بالوزن من مثبط النمو  
٣ المسترطب.

١ -١٠- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٩، والتي يتم  
٢ ترسيبها عند إعطائها في الرئة lung إلى مدى أكبر من ٢٠ ٪ من الجرعة الاسمية.

- ١-١١ - الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٠، حيث  
٢  
٣  
٤  
٥  
٦  
عندما يكون مثبط النمو المسترطب المذكور فعالا في زيادة الإتاحة الحيوية للعامل  
الفعال المذكور عند إعطائه في الرئة lung بمعدل حوالي خمسة في المائة، عند  
مقارنته بالإتاحة الحيوية التي تمت ملاحظتها للعامل الفعال المحتوى في نفس  
الجسيمات particles مع عدم وجود مثبط النمو المسترطب المذكور والذي تم  
إعطائه في الرئة lung .
- ١-١٢ - الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١١، حيث  
٢  
العامل الفعال active agent على بروتين أو عديد الببتيد polypeptide .
- ١-١٣ - الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٢ ، حيث يشتمل العامل  
٢  
الفعال active agent على إنسولين insulin .
- ١-١٤ - الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٢ ، حيث يشتمل العامل  
٢  
الفعال active agent على كالسيتونين calcitonin .
- ١-١٥ - الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١ ، حيث تكون الجسيمات  
٢  
particles مجففة بالرش .
- ١-١٦ - الجسيمات particles لإعطاء العامل الفعال إلى حويصلات مريض بشري،  
٢  
وتشتمل الجسيمات particles المذكورة على العامل الفعال active agent وعلى  
٣  
حوالي ٤٠ ٪ على الأقل بالوزن من مثبط النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من  
٤  
المجموعة التي تتكون من  $\beta$ -cyclodextrin ، و hydroxypropyl-  $\beta$  - cyclodextrin

- ٥ ، و  $\beta$ -cyclodextrin sulfobutylether ، و hydroxyethylstarch ، و dextran ،
- ٦ و maltodextrin ، حيث يتم إدراجها داخل الجسيمات، وحيث تتسم الجسيمات
- ٧ particles بدليل امتصاص أقل من ٦,٥ .
- ١ ١٧- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٦ ، حيث يتم انتقاء مثبط النمو
- ٢ المسترطب من المجموعة التي تتكون من نشا hydroxyethylstarch ، و dextran ،
- ٣ و maltodextrin .
- ١ ١٨- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٦ ، حيث يتم انتقاء مثبط النمو
- ٢ المسترطب من المجموعة التي تتكون من  $\beta$ -cyclodextrin ، و  $\beta$ -hydroxypropyl-
- ٣ cyclodextrin ، و  $\beta$ -cyclodextrin sulfobutylether .
- ١ ١٩- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٦ ، حيث يكون مثبط النمو
- ٢ المسترطب عبارة عن نشا hydroxyethylstarch .
- ١ ٢٠- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١٦ إلى ١٩ ، وتحتوي
- ٢ على جرعة مطلقة تحت تأثير ظروف محيطية تبلغ على الأقل ٦٠٪ .
- ١ ٢١- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١٦ إلى ٢٠ ، وتحتوي
- ٢ على كمية تتراوح من حوالي ٤٠ في المائة إلى حوالي ٩٩ في المائة بالوزن من
- ٣ مثبط النمو المسترطب .

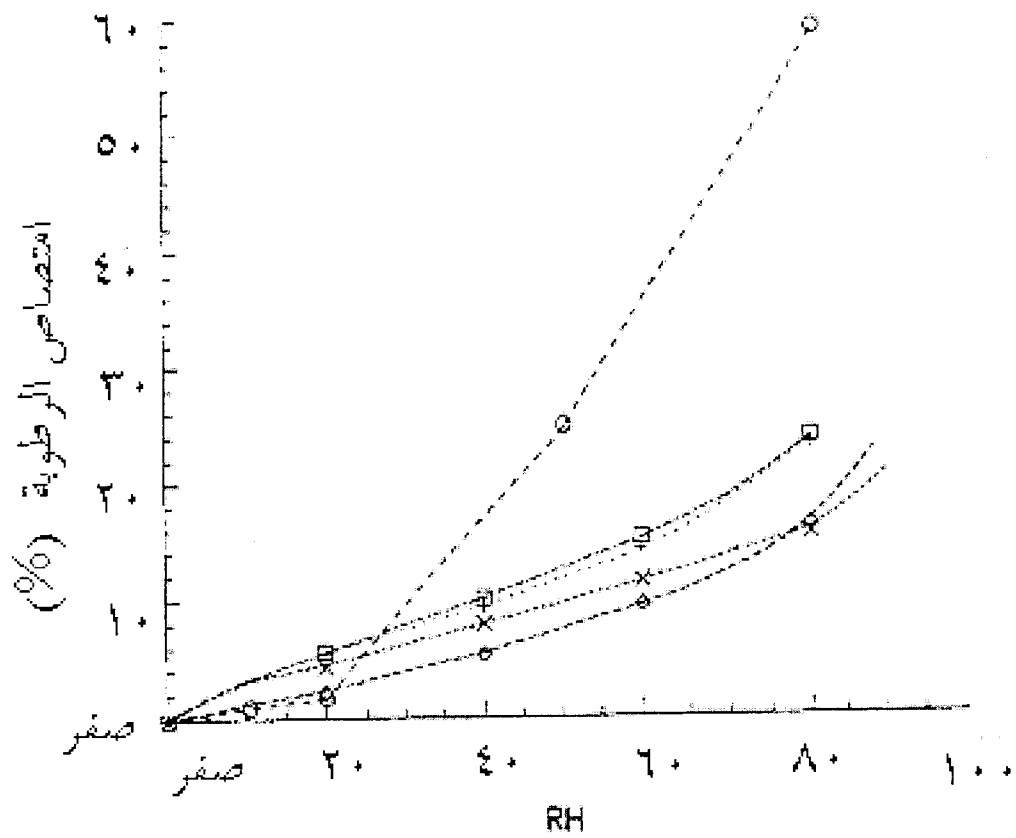
- ٢٢- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية ٢١، وتحتوي على كمية تتراوح من حوالي ٤٠ في المائة إلى حوالي ٦٠ في المائة بالوزن من مثبط النمو المسترطب. ١ ٢
- ٢٣- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١٦ إلى ٢٢، والتي عند إعطائها في الرئة lung يتم ترسيبها داخل الرئة lung إلى مدى أكبر من ٢٠ ٪ من الجرعة الاسمية. ١ ٢ ٣
- ٢٤- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١٦ إلى ٢٣، حيث عندما يكون مثبط النمو المسترطب المذكور فعالا في زيادة الإتاحة الحيوية للعامل الفعال المذكور عند إعطائه في الرئة lung بمعدل حوالي خمسة في المائة، عند مقارنته بالإتاحة الحيوية التي تمت ملاحظتها للعامل الفعال المحتوى في نفس الجسيمات particles مع عدم وجود مثبط النمو المسترطب المذكور والذي تم إعطاؤه في الرئة lung. ١ ٢ ٣ ٤ ٥ ٦
- ٢٥- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١٦ إلى ٢٤، حيث يشتمل العامل الفعال active agent على بروتين أو عديد الببتيد polypeptide. ١ ٢
- ٢٦- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٥، حيث يشتمل العامل الفعال active agent على إنسولين insulin. ١ ٢
- ٢٧- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٢٦، حيث يشتمل العامل الفعال active agent على كالسيتونين calcitonin. ١ ٢

- ١ ٢٨- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١٦ ، حيث تكون الجسيمات
- ٢ particles مجففة بالرش.
- ١ ٢٩- الجسيمات particles لإعطاء العامل الفعال في حويصلات مريض بشري،
- ٢ وتشتمل الجسيمات particles المذكورة على العامل الفعال وعلى حوالي ٤٠ ٪ على
- ٣ الأقل بالوزن من مثبت النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون
- ٤ من  $\beta$ -cyclodextrin ، و  $\beta$ -cyclodextrin - hydroxypropyl ، و  $\beta$  sulfobutylether
- ٥ -cyclodextrin ، و hydroxyethylstarch ، dextran ، و maltodextrin ، حيث يتم
- ٦ إدراجها داخل الجسيمات، وحيث تحافظ الجسيمات particles على توزيع حجم
- ٧ جسيمات أيروسول aerosol أدنى من ٣ ميكرو MMDA عند إعطائها في
- ٨ الحويصلات.
- ١ ٣٠- طريقة لتحضير جسيمات لإعطاء عامل فعال active agent في حويصلات
- ٢ مريض بشري، وتشتمل على:
- ٣ تحضير خليط من (١) حوالي ٤٠ ٪ بالوزن على الأقل (مواد صلبة) من مثبت
- ٤ النمو المسترطب الذي يتم انتقاؤه من المجموعة التي تتكون من و  $\beta$ -cyclodextrin
- ٥ ، و  $\beta$ -cyclodextrin - hydroxypropyl ، و sulfobutylether ، و  $\beta$ -cyclodextrin
- ٦ ، و hydroxyethylstarch ، و dextran ، و maltodextrin ، (٢) عامل فعال active
- ٧ agent ، و (٣) مذيب؛
- ٨ وتجفيف بالرش للخليط للحصول على جسيمات متجانسة من مثبت النمو المسترطب
- ٩ والعامل الفعال active agent ، حيث تظهر الجسيمات particles انخفاضاً في
- ١٠ الجرعة المطلقة تحت تأثير ظروف الرئة lung المحفزة بما لا يقل عن حوالي
- ١١ ٢٥ ٪.

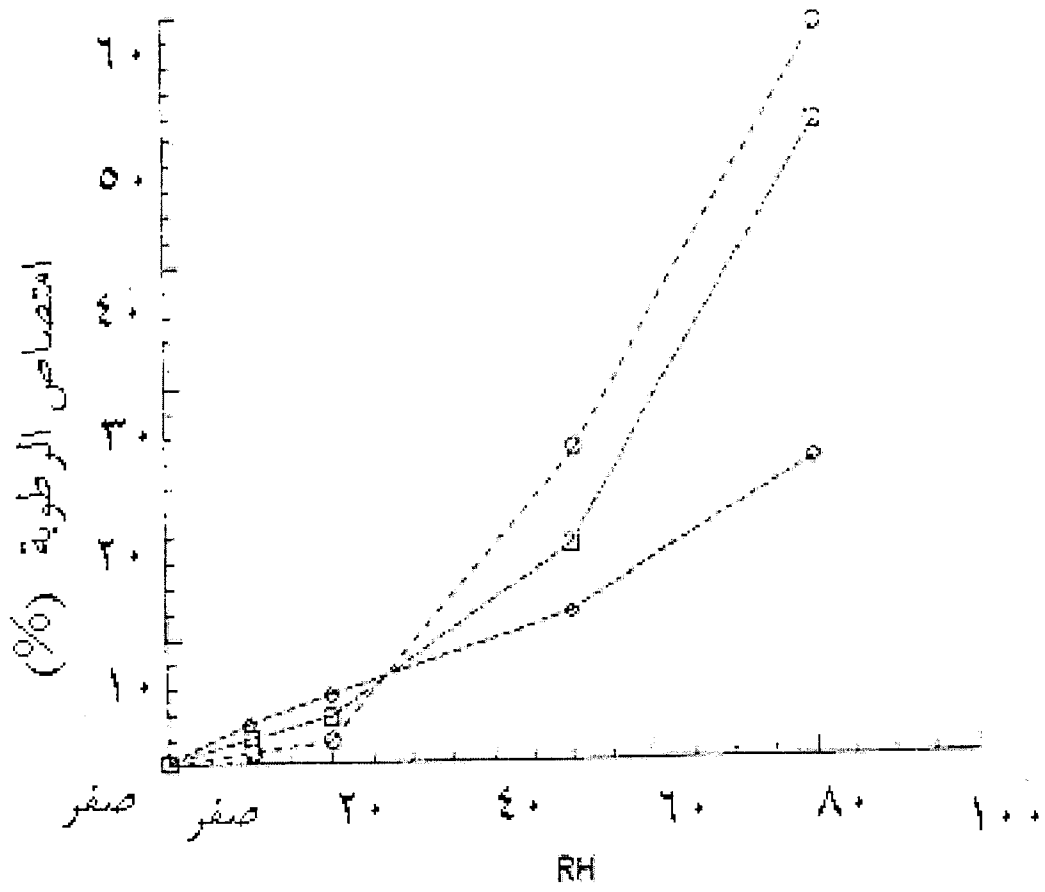
- ٣١- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٠، حيث يتم انتقاء مثبط النمو ١  
المستربط من المجموعة التي تتكون من نشا hydroxyethylstarch ، و dextran ، ٢  
و maltodextrin . ٣
- ٣٢- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٠، حيث يتم انتقاء مثبط النمو ١  
المستربط من المجموعة التي تتكون من cyclodextrin-  $\beta$  ، و hydroxypropyl-  $\beta$  ٢  
cyclodextrin ، و sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin . ٣
- ٣٣- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ١، حيث يكون مثبط النمو ١  
المستربط عبارة عن نشا hydroxyethylstarch . ٢
- ٣٤- الطريقة وفقا لأي واحد من عناصر الحماية من ٣٠ إلى ٣٣، حيث يكون ١  
المذيب ماء. ٢
- ٣٥- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ٣٠ إلى ٣٤، وتحتوي ١  
على كمية تتراوح من حوالي ٤٠ في المائة إلى حوالي ٩٩ في المائة بالوزن من ٢  
مثبط النمو المستربط. ٣
- ٣٦- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية ٣٥، وتحتوي على كمية تتراوح من ١  
حوالي ٤٠ في المائة إلى حوالي ٦٠ في المائة بالوزن من مثبط النمو المستربط. ٢
- ٣٧- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ٣٠ إلى ٣٦، حيث ١  
يشتمل العامل الفعال active agent على بروتين أو عديد الببتيد polypeptide . ٢

- ١ - ٣٨- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٧ ، حيث يشتمل العامل  
٢ الفعال على إنسولين insulin .
- ١ - ٣٩- الجسيمات particles وفقا لعنصر الحماية رقم ٣٨ ، حيث يشتمل العامل  
٢ الفعال على كالسيتونين calcitonin .
- ١ - ٤٠- جسيمات تم تحضيرها بطريقة وفقا لعنصر الحماية ٣٠.
- ١ - ٤١- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٢٩، في صورة  
٢ محولة إلى أيروسول aerosolized ، وتكون صالحة للاستخدام في إعطاء عامل  
٣ فعال active agent في رئتي مريض بشري.
- ١ - ٤٢- الجسيمات particles وفقا لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٢٩، في صورة  
٢ محولة إلى أيروسول aerosolized ، وتكون صالحة للاستخدام في إعطاء عامل  
٣ فعال active agent في رئتي مريض بشري بواسطة مستنشق مسحوق جاف  
٤ . dry powder
- ١ - ٤٣- طريقة لإعطاء عامل فعال active agent في رئتي مريض بشري، وتشتمل  
٢ الطريقة المذكورة على إعطاء بالاستنشاق لجسيمات فعالة في صورة محولة إلى  
٣ أيروسول aerosolized وفقا لأي من عناصر الحماية من رقم ١ إلى ٢٩.
- ١ - ٤٤- الطريقة وفقا لعنصر الحماية ٤٣، حيث يتم إعطاء العامل الفعال بواسطة  
٢ مستنشق مسحوق.

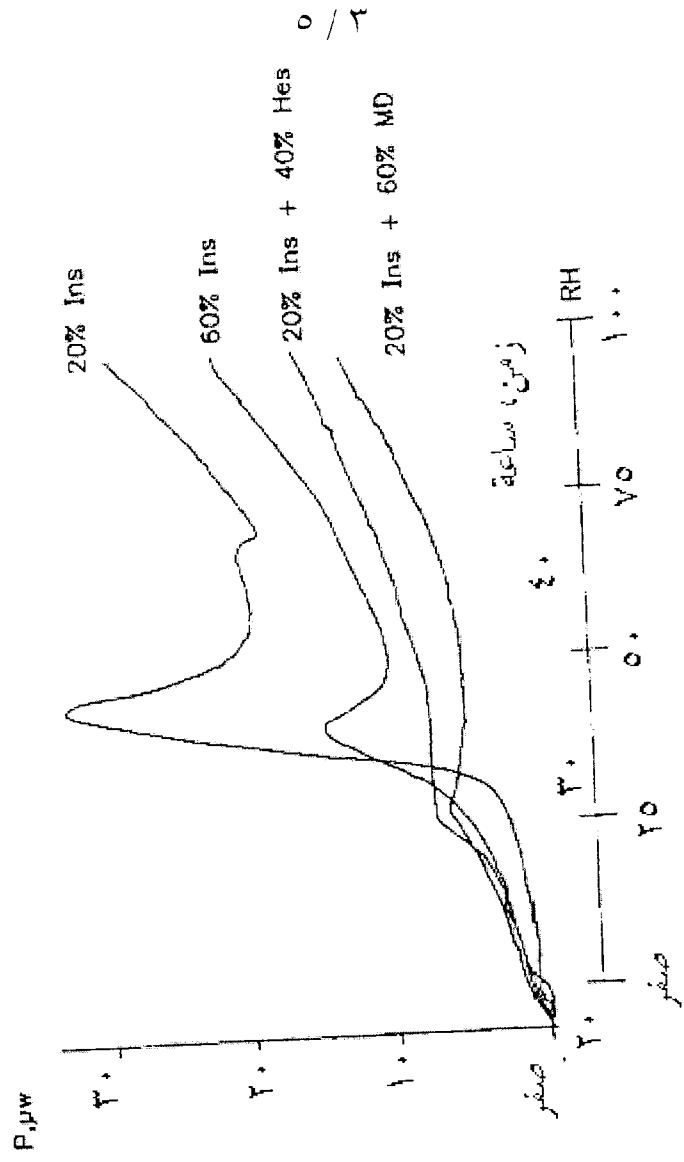
- ١ -٤٥ طريقة لزيادة كمية عامل فعال active agent مستنشق تم ترسيبه في الرئة
- ٢ lung وتشتمل على:
- ٣ إدراج في جسيمات مسحوق جاف dry powder لعامل فعال active agent
- ٤ للاستنشاق، حوالي ٤٠ ٪ على الأقل بالوزن من مثبت النمو المسترطب يتم انتقاؤه
- ٥ من المجموعة التي تتكون من  $\beta$ -cyclodextrin ، و  $\beta$ -hydroxypropyl-
- ٦ cyclodextrin ، و sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin ، ونشا hydroxyethylstarch ،
- ٧ و dextran ، و maltodextrin ، بحيث يتم عند التحويل في صورة أيروسول
- ٨ aerosol استنشاق الجسيمات، يترسب ٢٠ ٪ على الأقل من الجرعة الاسمية داخل
- ٩ الرئة lung .



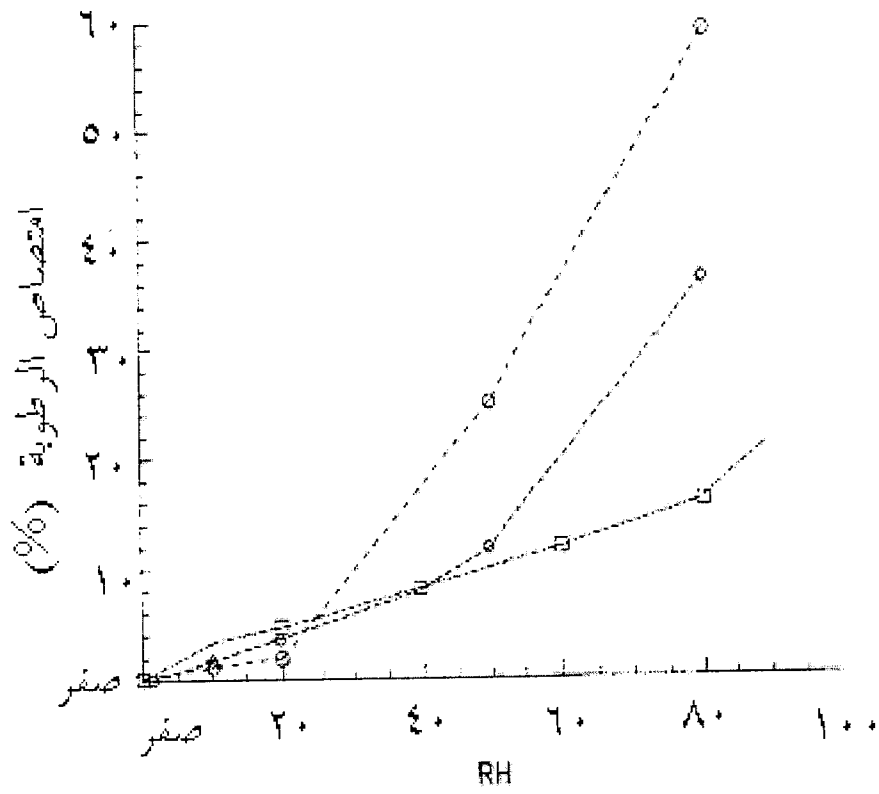
الشكل ١



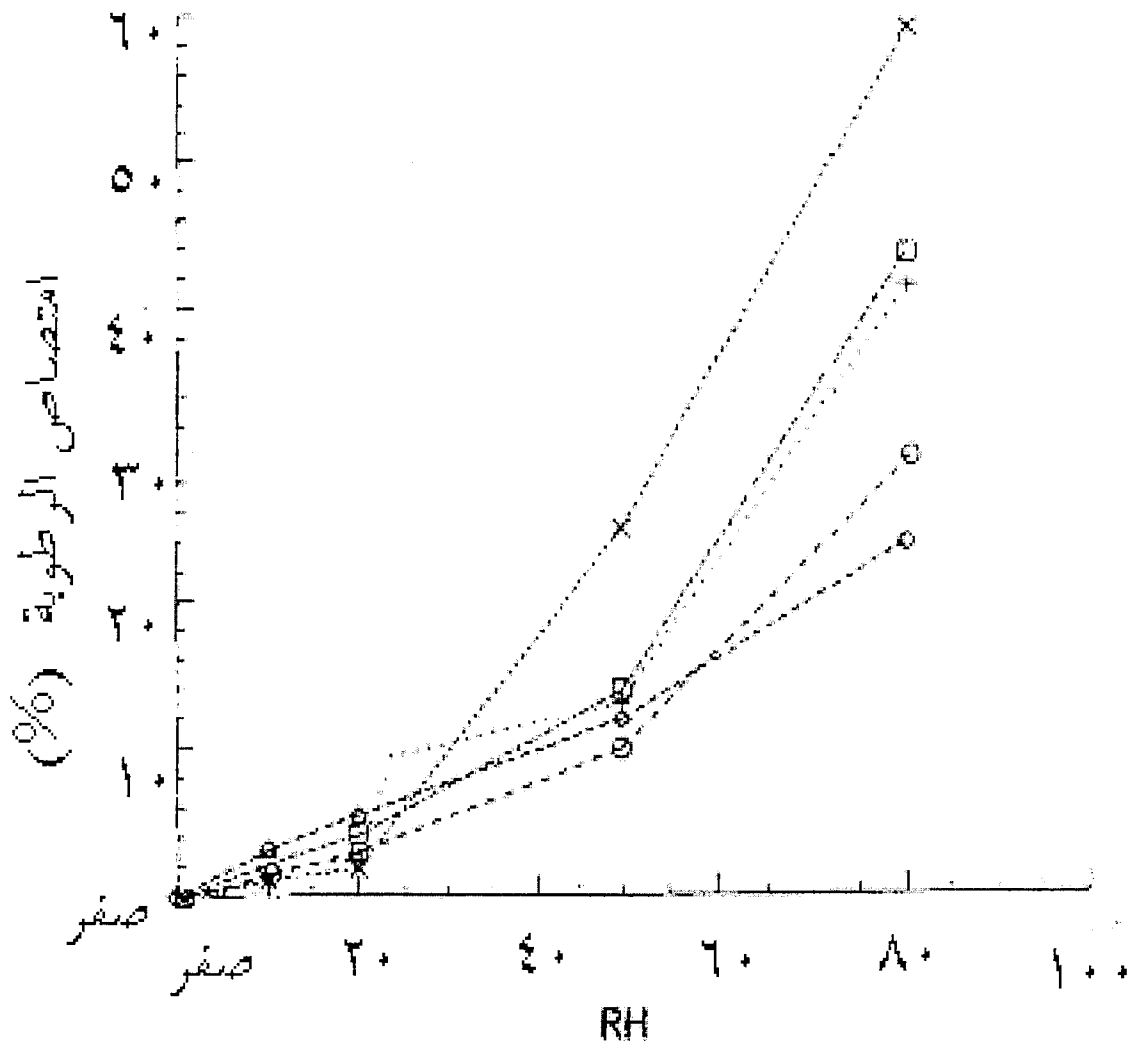
الشكل ٢



الشكل ٣



الشكل ٤



الشكل ٥