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

[11] رقم البراءة: ٧٩٠
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٤/١٥هـ
الموافق: ٢٠٠٦/٠٥/١٣م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** د. دايتر هوكرينر، د. كارولاين بيكتولد - بيترز ، مايكل ترونك ، مايكل والز

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

[74] **الوكيل:** سعود محمد الشواف

[21] **رقم الطلب:** ٠٢٢٣٠٢٥٤

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٣/٠٦/١٠هـ
الموافق : ٢٠٠٢/٠٨/١٩م

[51] **التصنيف الدولي[٧] :**
Int. Cl.[7]: A61K 09/48

[56] **المراجع:**

طلب اوروبي	٤١٨٧١٦	١٩٩٠/٠٩/١٢م
طلب اوروبي	١٠٧٢٢٥٨	١٩٩٩/٠٧/٢٨م

اسم الفاحص :محمد بن علي المحزري

[54] **اسم الاختراع:** كبسولات للاستنشاق

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الراهن بكبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation (إنهاليتات inhalettes) تحضّر من مواد خاصة بالكبسولة capsules materials بها محتوى رطوبة moisture content منخفض، تحتوي على مادة التيوتروبيوم الفعّالة active substance tiotropium في صورة مستحضرات مسحوقة powder preparations وتتميز بدرجة عالية من الثبات

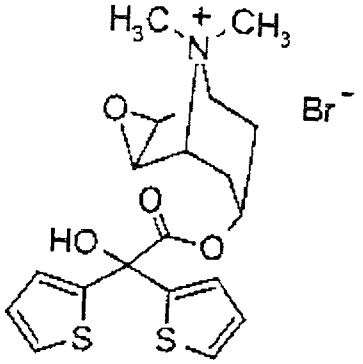
كبسولات للاستنشاق

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بكبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation (إنهاليتات inhalettes) تحضّر من مواد خاصة بالكبسولة capsules materials بها محتوى رطوبة moisture content منخفض، تحتوي على مادة التيوتروبيوم الفعّالة active substance tiotropium في صورة مستحضرات مسحوقة powder preparations وتتميز بدرجة عالية من الثبات stability.

يُعرف بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide من طلب براءة الاختراع الأوروبي رقم A1 ٧١٦ ٤١٨ ويكون له البنية الكيميائية chemical structure التالية:



ويعتبر بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide مضاداً لإفراز الكولين anticholinergic فعّالاً بدرجةٍ عالية بفعالية تدوم طويلاً long-lasting effect بحيث يمكن استخدامه لمعالجة الأمراض التنفسية respiratory complaints، وبصفة خاصة COPD (مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease) والربو asthma.

ويقصد بالمصطلح "تيوتروبيوم tiotropium" كاتيون الأمونيوم الطلق free ammonium cation.

وعند معالجة الأمراض المذكورة أعلاه، يكون من المفيد إعطاء المادة الفعّالة active substance عن طريق الاستنشاق inhalation. وبالإضافة إلى إعطاء المركبات الفعّالة بشكل حالٍ للشعب broncholytically active compounds عن طريق الاستنشاق في صورة حلالات هوائية ومحاليل معايرة metered aerosols and solutions، قد تُعطى كذلك هذه العلاجات medicaments في صورة مساحيق قابلة للاستنشاق inhalable powders تحتوي على مادة فعّالة.

وبالنسبة لمواد فعّالة لها فعالية efficacy عالية بصفة خاصة، لا يلزم إلا مقادير قليلة من المادة الفعّالة لكل جرعة مفردة single dose لتحقيق التأثير العلاجي المرغوب. وفي مثل هذه الحالات، ينبغي تخفيف diluted المادة الفعّالة باستخدام سواغات excipients ملائمة لتحضير المسحوق القابل للاستنشاق. وبالنسبة لمواد فعّالة تتميز بفعالية عالية بصفة خاصة، يكون من المهم بصفة خاصة، لضمان بقاء المحتوى المعطى ثابتاً بشكل متكرر reproducibly constant، تحضير التركيب الصيدلي pharmaceutical composition في صورة تتميز بدرجة عالية من الثبات. وإذا لم يُحصل على هذه الدرجة العالية من الثبات، فإنه يكون من غير الممكن ضمان إعطاء جرعة منتظمة uniform dosage من المادة الفعّالة.

الوصف العام للاختراع

يتمثل هدف الاختراع في تحضير كبسولة معدّة للاستنشاق تحتوي على مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium، بحيث تكفل درجة ثبات كافية للمادة الفعّالة.

ويتمثل هدف آخر للاختراع في تحضير كبسولة معدّة للاستنشاق تكفل بفضل ثباتها إطلاق المادة الفعّالة بدقة معايرة عالية high metering accuracy (من حيث مقدار المادة الفعّالة وخليط المسحوق المعبّأ powder mixture packed داخل كل كبسولة من قبل المصنّع وكذلك كمية المادة الفعّالة التي تطلقها كل كبسولة في عملية الاستنشاق وتصرّفها إلى الرئتين lungs).

ويصف الاختراع الراهن كذلك تحضير كبسولة معدّة للاستنشاق تسمح بإعطاء المادة الفعّالة عند تفريغ الكبسولة بشكل كامل.

ويتمثل هدف آخر للاختراع في تحضير كبسولات معدّة للاستنشاق لها خواص ثقب perforation qualities مفيدة بالإضافة إلى درجة ثبات مفيدة وهشاشة brittleness منخفضة ولذلك يمكن أن تستخدم بدون أية مشاكل في أجهزة الاستنشاق المصممة لإعطاء الإنهاليات inhalettes.

الوصف التفصيلي للاختراع

وبشكل مثير للدهشة، وجد في الوقت الحاضر أنه يمكن حل المشاكل المذكورة أعلاه باستخدام كبسولات معدّة للاستنشاق (إنهاليات inhalettes) وفقاً للاختراع الموصوف فيما يلي من هذا البيان.

وتكون الكبسولات المعدّة للاستنشاق (الإنهاليات inhalettes) وفقاً للاختراع عبارة عن كبسولات تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium، بصفته المسحوق القابل للاستنشاق، مخلوطاً مع سواغ مقبول فسيولوجياً، تتميز بأنه يكون للمادة الخاصة بالكبسولة محتوى رطوبة moisture content منخفض.

وعرّف المفهوم محتوى رطوبة منخفض ضمن نطاق الاختراع الراهن بكونه مكافئاً لمستوى رطوبة TEWS يبلغ أقل من ١٥٪.

ويقصد بمصطلح "مستوى رطوبة وفقاً لـ TEWS" ضمن نطاق الاختراع الراهن مستوى الرطوبة الذي يمكن تحديده باستخدام جهاز قياس الرطوبة moisture measuring apparatus من النوع MW 2200 المصنّع من قبل شركة TEWS. وتكون طريقة القياس المستخدمة عبارة عن طريقة غير مباشرة. وتُقاس الفعاليات الناشئة من المحتوى المائي water content (امتصاص بالموجات الصغرية microwave absorption بواسطة الماء الموجود في المنتج) ويُشار إليها بكونها قيمة موجات صغرية microwave value. ولتحديد المحتوى المائي كنسبة مئوية بالوزن percent by weight، ينبغي معايرة calibrated الجهاز باستخدام عينات معايرة calibration samples. ويستخدم الجهاز

منحنى المعايرة calibration curve الناتج في قياسات لاحقة لإجراء الحسابات. ويحدد مستوى الرطوبة بالنسبة المئوية ويخزن في الذاكرة memory.

وقد يستخدم مجفف بالهالوجين halogen drier، على سبيل المثال، لمعايرة جهاز TEWS ضمن نطاق الاختراع الراهن. وبسبب أنه يُعاير جهاز TEWS باستخدام مجفف بالهالوجين halogen ضمن نطاق الاختراع الراهن، يعتبر مفهوم مستوى الرطوبة وفقاً لجهاز TEWS مكافئاً لمفهوم محتوى الرطوبة وفقاً للمجفف بالهالوجين halogen drier. فعلى سبيل المثال، ضمن نطاق الاختراع الراهن، يكافئ مستوى رطوبة وفقاً لجهاز TEWS يبلغ ١٥٪ محتوى رطوبة وفقاً لمجفف بالهالوجين halogen يبلغ ١٥٪ وبينما يقدم جهاز TEWS طريقة نسبية لقياس المحتوى المائي، بفضل نمط تشغيله، يقدم المجفف بالهالوجين halogen قيماً مطلقة absolute values لمحتوى الرطوبة في الكبسولة. ويحدد المحتوى المائي عن طريق الخسارة الوزنية في المجفف بالهالوجين halogen drier. وتسخن الكبسولات، ومن ثم يرتشح الماء water escapes. وتجفف الكبسولات إلى أن يُحصل على وزن ثابت constant weight ومن ثم تستخرج النتائج. ويمثل الفرق في الكتلة بين الوزن الابتدائي starting weight والوزن النهائي final weight (بوحدة الغرام grams) المحتوى المائي في الكبسولات ويمكن تحويله إلى نسبة مئوية بالوزن. وعند قياس المحتوى المائي، يقارن جهاز TEWS فقط منحنيات القياس للكبسولات الحالية مع منحنيات معايرة داخلية internal calibration curves. وتسجل منحنيات المعايرة هذه باستخدام كبسولات بها محتوى مائي محدد تم تحديد محتواها المائي المطلق مسبقاً باستخدام طريقة المجفف بالهالوجين halogen drier. وبهذه الطريقة، تقام العلاقة مع نسب المحتوى المائي المطلقة وفقاً للطريقة النسبية لجهاز TEWS بمساعدة طريقة المجفف بالهالوجين halogen drier.

وللكبسولات المفضلة المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ١٢٪، وبشكل مفضل بصفة خاصة أقل من أو يساوي ١٠٪.

ويقصد بالمصطلح "مادة خاصة بالكبسولة capsules material"، ضمن نطاق الاختراع الراهن، المادة التي يُصنع منها غلاف shell الكبسولة المعدّة للاستنشاق. وتختار المادة

الخاصة بالكبسولة وفقاً للاختراع من بين جيلاتين gelatine، مشتقات سليلوزية cellulose derivatives، نشا starch، مشتقات نشوية starch derivatives، كيتوسان chitosan ومواد بلاستيكية اصطناعية synthetic plastics.

وإذا استخدم جيلاتين gelatine بصفته مادة خاصة بالكبسولة، قد يستخدم في خليط admixture مع مواد إضافة additives أخرى تختار من بين غليكول متعدد إثيلين polyethylene glycol (PEG)، ويفضل PEG 3350، غليسرول glycerol، سوربيتول sorbitol، بروبيلين غليكول polypropylene glycol، بوليمرات إسهامية معوّقة block copolymers من متعدد أكسيد الإثيلين polyethylene oxide ومتعدد أكسيد البروبيلين polypropylene oxide (PEO-PPO) ومتعددات كحول polyalcohols ومتعددات إيثر polyethers أخرى. وضمن نطاق الاختراع الراهن، يفضل بصفة خاصة استخدام الجيلاتين gelatine في خليط مع PEG، ويفضل PEG 3350. وتحتوي بشكل مفضل كبسولة جيلاتينية gelatine capslues وفقاً للاختراع على PEG بمقدار يبلغ ١-١٠٪ (٪ بالوزن)، ويفضل ٣-٨٪. وتحتوي كبسولات جيلاتينية مفضلة بصفة خاصة على PEG بمقدار يبلغ ٤-٦٪، ويعتبر محتوى PEG يبلغ حوالي ٥٪ الأكثر تفضيلاً وفقاً للاختراع.

وفي حالة استخدام مواد خاصة بالكبسولة تحتوي على جيلاتين gelatine، فإنه يفضل أن يكون للكبسولات وفقاً للاختراع محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ١٢٪، وبشكلٍ مفضل بصفة خاصة أقل من أو يساوي ١٠٪.

وإذا استخدمت مشتقات سليلوزية cellulose derivatives بصفتها مادة خاصة بالكبسولة، فإنه يكون من المفضل استخدام هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز hydroxypropylmethylcellulose، هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropylcellulose، مثيل سليلوز methylcellulose، هيدروكسي مثيل سليلوز hydroxymethylcellulose وهيدروكسي إثيل سليلوز hydroxyethylcellulose. وفي هذه الحالة، يستخدم هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)، ويفضل بصفة خاصة HPMC 2910 بصفته مادة خاصة بالكبسولة. وعندما تستخدم مشتقات سليلوزية cellulose derivatives بصفتها مواد خاصة بالكبسولة، فإنه يفضل أن تكون نسبة محتوى الرطوبة وفقاً لـ TEWS أو المجفف

بالهالوجين halogen أقل من ٨٪، ويفضل بصفة خاصة أن تبلغ أقل من ٥٪. والأكثر تفضيلاً، أن تجفف الكبسولات المعدّة للاستنشاق التي تتكون من مشتقات سليلوزية cellulose derivatives إلى محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ٤٪، ويفضل بصفة خاصة أن يبلغ أقل من ٢٪، قبل تعبئتها بالمسحوق القابل للاستنشاق الذي يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium.

وإذا استخدمت مواد بلاستيكية اصطناعية بصفتها مادة خاصة بالكبسولة، فإنه يفضل اختيار هذه المواد وفقاً للاختراع من بين متعدد إثيلين polyethylene، متعدد كربونات polycarbonate، متعدد إستر polyester، متعدد بروبيلين polypropylene وترفثالات متعدد الإثيلين polyethylene terephthalate. وتشتمل مواد بلاستيكية اصطناعية مفضلة بصفة خاصة للكبسولات المعدة للاستنشاق وفقاً للاختراع على متعدد إثيلين polyethylene، متعدد كربونات polycarbonate أو ترفثالات متعدد الإثيلين polyethylene terephthalate. وإذا استخدم متعدد الإثيلين polyethylene بصفته واحداً من المواد الخاصة بالكبسولة المفضلة بصفة خاصة وفقاً للاختراع، فإنه يستخدم بشكل مفضل متعدد إثيلين polyethylene له كثافة تتراوح بين ٩٠٠ و١٠٠٠ كغم/م^3 Kg/m^3، ويفضل من ٩٤٠-٩٨٠ كغم/م^3، ويفضل بصفة خاصة ٩٦٠ كغم/م^3 (متعدد إثيلين ذو كثافة عالية high-density polyethylene). وعندما تستخدم مواد بلاستيكية اصطناعية بصفتها مواد خاصة بالكبسولة، فإنه بشكل اختياري تبلغ نسبة محتوى الرطوبة وفقاً للـ TEWS أو المجفف بالهالوجين halogen أقل من ٣٪، وبشكل اختياري أقل من ١٪.

وبعد أن يتم تحضير الكبسولات الفارغة باتباع أحد التجسيدات المذكورة أعلاه، تُعبأ الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع بمسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium. وقد تجرى هذه الخطوة باستخدام طرق معروفة من التقنية. وقد تحضّر كذلك الكبسولات المعدّة للاستنشاق الفارغة والمعدّة للتعبئة filling باستخدام طرق معروفة من التقنية السابقة. فعلى سبيل المثال، تتضمن طرق الإنتاج الممكنة طريقة التغطيس dipping، طريقة ضغط السفع blast pressure، القولبة بالحقن injection moulding، البثق extrusion والسحب العميق deep drawing، وتُعرف جميعها في التقنية.

وعند إنتاج الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع، فمن الضروري أن تُجفّف الكبسولات الفارغة، إذا لم يكن للمادة الخاصة بالكبسولة محتوى رطوبة منخفض بشكل ملائم نتيجة لتخزينها storage أو إنتاجها production قبل تعبئتها بالمسحوق القابل للاستنشاق الذي يحتوي على المادة الفعّالة. ويجرى هذا التجفيف drying إلى أن يتم الوصول إلى نسبة رطوبة تتوافق مع نسبة محددة لا تزيد عن ١٥٪ من محتوى رطوبة محدد عن طريق TEWS أو المجفف بالهالوجين halogen وفقاً للاختراع.

وضمن نطاق الاختراع الراهن، يعتبر المصطلح "كبسولة معدّة للاستنشاق capsule for inhalation" مرادفاً لكلمة "إنهاليت inhalettes".

ومن جانب آخر، يتعلق الاختراع الراهن باستخدام كبسولات، تتميز بمحتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يقل عن ١٥٪ وقد تتكون من المواد الخاصة بالكبسولة المذكورة أعلاه، لتحضير إنهاليتات inhalettes (كبسولات معدّة للاستنشاق) تحتوي على مسحوق قابل للاستنشاق يشتمل على تيوتروبيوم tiotropium. وضمن نطاق الاختراع الراهن، يشير المصطلح "كبسولة capsules" إلى الكبسولات المعدّة للاستنشاق الفارغة، أي الكبسولات التي لم تحتو بعد على أي مسحوق قابل للاستنشاق.

ووفقاً للاختراع، تفضل كبسولات معدّة للاستنشاق تحتوي على مسحوق قابل للاستنشاق به محتوى تيوتروبيوم tiotropium يتراوح من ٠,٠٠١ إلى ٢٪. وتفضل بصفة خاصة كبسولات معدّة للاستنشاق تحتوي على مسحوق قابل للاستنشاق به محتوى تيوتروبيوم tiotropium يتراوح من ٠,٠٤ إلى ٠,٨٪، وبشكل مفضل ٠,٠٨ إلى ٠,٦٤٪، ويفضل بصفة خاصة ٠,١٦ إلى ٠,٤٪. وتكافئ النسب المئوية المحددة بشأن محتوى التيوتروبيوم tiotropium ضمن نطاق الاختراع الراهن النسبة المئوية بالوزن، اعتماداً على الكمية الكلية total quantity للمسحوق القابل للاستنشاق.

ويقصد بالمصطلح "تيوتروبيوم tiotropium" كاتيون الأمونيوم الطليق free ammonium cation. وقد يكون الأيون المعاكس counter-ion (الأنيون anion) عبارة عن كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate، بارا-تولوين كبريتونات para-toluenesulphonate أو كبريتات المثيل methylsulphate. ويفضل

البروميد bromide من بين هذه الأنيونات anion. ووفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الراهن بشكل مفضل بإنهاليتات inhalettes تحتوي على مساحيق قابلة للاستنشاق تتميز بمحتوى بروميد تيوتروبيوم tiotropium bromide يتراوح من ٠,٠٠١٢ إلى ٢,٤١%.

ووفقاً للاختراع، يكون من المفيد بصفة خاصة استخدام مساحيق قابلة للاستنشاق تحتوي على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بنسبة تتراوح من ٠,٠٤٨ إلى ٠,٩٦%، ويفضل من ٠،٠٩٦ إلى ٠,٧٧%، ويفضل بصفة خاصة من ٠,١٩ إلى ٠,٤٨%.

وقد تحتوي المساحيق القابلة للاستنشاق الموجودة في الإنهاليتات inhalettes وفقاً للاختراع على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide الذي يفضل وجوده في صورة مركبات الهيدرات hydrates الخاصة بها. ويعتبر مركب أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم البلوري crystalline tiotropium bromide monohydrate الأكثر تفضيلاً للاستخدام. ووفقاً لذلك، يتعلق الاختراع الراهن بإنهاليتات inhalettes تحتوي على مساحيق معدّة للاستنشاق تشتمل على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate البلوري بنسبة تتراوح من ٠,٠٠١٢ إلى ٢,٥%. وتعتبر إنهاليتات inhalettes تحتوي على مساحيق قابلة للاستنشاق تشتمل على أحادي هيدرات بروميد تيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate بلوري بنسبة تتراوح من ٠,٠٥ إلى ١%، وبشكل مفضل من ٠,١ إلى ٠,٨%، والأكثر تفضيلاً من ٠,٢ إلى ٠,٥% ذات أهمية خاصة وفقاً للاختراع.

وضمن نطاق الاختراع الراهن، ينبغي بشكل مفضل أن تُفهم أية إشارة إلى المصطلح "أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate " على أنها إشارة إلى أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate البلوري الخاص والذي يمكن الحصول عليه باستخدام طريقة التخليق الموصوفة بالتفصيل في الجزء المتعلق بالتجارب.

وتحتوي المساحيق القابلة للاستنشاق المعبأة في الكبسولات المعدّة للاستنشاق (الانهاليتات inhalettes) وفقاً للاختراع، بالإضافة إلى المادة الفعّالة، على سواغ excipient واحد على الأقل. وقد يتكون هذا السواغ من جزء سواغ excipient fraction يكون متجانساً من حيث متوسط الحجم الجسيمي average particle size للسواغ (مثلاً ١٥-٨٠ ميكرومتر (μm))

أو يشير بشكل اختياري إلى خليط من سواغ غليظ coarser excipient له متوسط حجم جسيمي يتراوح من ١٥-٨٠ ميكرومتر وسواغ دقيق finer excipient له متوسط حجم جسيمي يتراوح من ١ إلى ٩ ميكرومتر. وإذا استخدمت مخاليط سواغ من أجزاء سواغ غليظة ودقيقة، تتراوح بشكل مفضل نسبة السواغ الدقيق في كمية السواغ الكلية من ١ إلى ٢٠٪.

وإذا كانت الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع تتكون من خليط من أجزاء سواغ غليظة ودقيقة، فمن الأكثر تفضيلاً أن تحتوي على سواغ غليظ له متوسط حجم جسيمي يتراوح من ١٧ إلى ٥٠ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٢٠ إلى ٣٠ ميكرومتر، وسواغ دقيق له متوسط حجم جسيمي من ٢ إلى ٨ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٣ إلى ٧ ميكرومتر. وتشير عبارة "متوسط الحجم الجسيمي average particle size" المستخدمة في هذا البيان إلى القيمة التي تقابل ٥٠٪ من التوزيع الحجمي volume distributions المقاس باستخدام مقياس حيود بالليزر laser diffractometer وفقاً لطريقة التشتت الجاف dry dispersion. وتستخدم بشكل مفضل مساحيق قابلة للاستنشاق لتحضير الإنهاليتات inhalettes وفقاً للاختراع تحتوي على نسبة من السواغ الدقيق في مقدار السواغ الكلي تتراوح من ٣ إلى ١٥٪، والأكثر تفضيلاً من ٥ إلى ١٠٪. وتكون دائماً النسب المئوية المعطاة ضمن نطاق الاختراع الراهن عبارة عن نسب مئوية بالوزن.

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

ويمكن أن تتكون أجزاء السواغ من مواد متماثلة كيميائياً chemically identical أو مختلفة كيميائياً chemically different، بينما تفضل المساحيق القابلة للاستنشاق حيث تتكون أجزاء السواغ من نفس المركب الكيميائي chemical compound.

وإذا استخدم خليط من أجزاء سواغ غليظة ودقيقة بصفته السواغ، قد تتكون كذلك هذه الأجزاء من مواد متماثلة كيميائياً أو مختلفة كيميائياً، بينما تفضل المساحيق القابلة للاستنشاق حيث يتكون جزء السواغ الغليظ وجزء السواغ الدقيق من نفس المركب الكيميائي.

وتشمل أمثلة سواغات مقبولة فسيولوجياً يمكن استخدامها لتحضير المساحيق القابلة للاستنشاق المستخدمة في الإنهاليتات inhalettes وفقاً للاختراع، على سبيل المثال، سكريدات أحادية monosaccharides (مثل الغلوكوز glucose أو العرابينوز arabinose)، سكريدات ثنائية disaccharides (مثل، اللاكتوز lactose، السكروز saccharose، المالتوز maltose)، سكريدات قصيرة السلسلة أو متعددة oligo-and polysaccharides (مثل دكستران dextran)، متعددات كحول polyalcohols (مثل سوربيتول sorbitol، مانيتول mannitol، زيليتول xylitol)، أملاح salts (مثل كلوريد الصوديوم sodium chloride، كربونات الكالسيوم calcium carbonate) أو مخاليط من هذه السواغات مع بعضها البعض. ويفضل استخدام سكريدات أحادية أو ثنائية mono- or disaccharides، حيث يفضل استخدام اللاكتوز lactose أو الغلوكوز glucose، وبصفة خاصة، إنما ليس على سبيل الحصر، في صورة مركبات الهيدرات hydrates الخاصة بها. ولتحقيق أغراض الاختراع، يعتبر اللاكتوز lactose السواغ المفضل بصفة خاصة، بينما يعتبر أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate الأكثر تفضيلاً بصفة خاصة.

وقد تعطى، على سبيل المثال، الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع باستخدام أجهزة استنشاق كما هو موصوف في نشرة براءة الاختراع الدولية رقم ٩٤/٢٨٩٥٨. ويبيّن جهاز استنشاق مفضل بصفة خاصة لاستخدام الإنهاليتات inhalettes وفقاً للاختراع بمنظر ممدد في الشكل ١.

ويتميز جهاز الاستنشاق هذا (من نوع هانديهالر Handihaler) المعدّ لاستنشاق تراكيب صيدلية مسحوقة powdered pharmaceutical compositions من كبسولات بمبيت housing ١ يحتوي على نافذتين windows ٢، سطح deck ٣ يوجد فيه منافذ لدخول الهواء air inlet ports ويتصل بحجرة الكبسولة capsule champer ٦، التي يزود عليها زر انضغاطي push buttom ٩ مزود بمسمارين حادين sharpened pins ٧ وقابل للحركة moveable مقابل زنبرك spring ٨، وقطعة فمية mouthpiece ١٢ تتصل بالمبيت ١، السطح ٣ وغطاء cover ١١ عن طريق عمود دوران spindel ١٠ ليمكنها من أن تُفتح أو تُغلق

flipped open or shut. وتغلق حجرة الكبسولة باستخدام مرشح filter ٥. ويُحمل المرشّح بواسطة حامل مرشّح filter holder مثبت بالقطعة الفمية ١٢.

وقد تحتوي الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع على مقادير تتراوح من ٢ إلى ٥٠ ملغم، وبشكل مفضل من ٤ إلى ٢٥ ملغم من المسحوق القابل للاستنشاق لكل كبسولة معدّة للاستنشاق. ومن ثم تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium بمقدار يتراوح من ١,٢ إلى ٨٠ ميكروغرام. وإذا كانت كل كبسولة معدّة للاستنشاق تحتوي على المقدار المفضل بصفة خاصة الذي يتراوح من ٤ إلى ٦ ملغم من المسحوق القابل للاستنشاق، فإن كل منها تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium بمقدار يتراوح من ١,٦ إلى ٤٨ ميكروغرام، ويفضل من ٣,٢ إلى ٣٨,٤ ميكروغرام، ويفضل بصفة خاصة من ٦,٤ إلى ٢٤ ميكروغرام. ويكافئ محتوى تيوتروبيوم tiotropium يبلغ ١٨ ميكروغرام على سبيل المثال محتوى بروميد تيوتروبيوم tiotropium bromide يبلغ حوالي ٢١,٧ ميكروغرام.

وبناءً على ذلك، يفضل أن تحتوي كبسولات معدّة للاستنشاق بها ٣ إلى ١٠ ملغم من المسحوق القابل للاستنشاق وفقاً للاختراع على بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide بمقدار يتراوح بين ١,٤ و٩٦,٣ ميكروغرام. وعند استخدام محتوى مفضل من المسحوق القابل للاستنشاق يتراوح من ٤ إلى ٦ ملغم في كل كبسولة معدّة للاستنشاق، فإنه تحتوي كل كبسولة على مقدار من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide يتراوح بين ١,٩ و٥٧,٨ ميكروغرام ويفضل بين ٣,٩ و٤٦,٢ ميكروغرام ويفضل بصفة خاصة بين ٧،٧ و٢٨,٩ ميكروغرام. ويكافئ محتوى بروميد تيوتروبيوم tiotropium bromide يبلغ مقداره ٢١,٧ ميكروغرام من بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، على سبيل المثال، محتوى يبلغ حوالي ٢٢,٥ ميكروغرام من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate.

وبناءً على ذلك، تحتوي بشكل مفضل الكبسولات المعدّة للاستنشاق التي تشتمل على المسحوق القابل للاستنشاق بمقدار يتراوح من ٣ إلى ١٠ ملغم على أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate بمقدار يتراوح من ١,٥ إلى ١٠٠ ميكروغرام. وباستخدام محتوى مفضل من مسحوق قابل للاستنشاق يتراوح من ٤ إلى ٦ ملغم في كل

كبسولة معدّة للاستنشاق، يتراوح محتوى أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate في كل كبسولة من ٢ إلى ٦٠ ميكروغرام، ويفضل من ٤ إلى ٤٨ ميكروغرام، ويفضل بصفة خاصة من ٨ إلى ٣٠ ميكروغرام.

وتتميز الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع، طبقاً لهدف الاختراع الراهن بدرجة عالية من التجانس من حيث دقة accuracy الجرعات المفردة. وتبلغ هذه الدقة حوالي أقل من ٨%، ويفضل أقل من ٦%، ويفضل بصفة خاصة أقل من ٤%.

ويمكن الحصول على المساحيق القابلة للاستنشاق المستخدمة بشكلٍ مفضل لتعبئة الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع باستخدام الطريقة الموصوفة أدناه.

وبعد أن يتم توزين المواد الأولية starting materials، تتمثل الخطوة التالية في تحضير خليط السواغات في تلك الحالات حيث يكون السواغ المستخدم عبارة عن خليط من أجزاء غليظة ودقيقة. وإذا كان السواغ المستخدم عبارة عن جزء متجانس من حيث متوسط حجمه الجسيمي (مثلاً ١٥-٨٠ ميكرومتر)، يمكن أن تحذف الخطوة الأولى هذه.

ومن ثم يحضّر المسحوق القابل للاستنشاق من السواغ، وبشكلٍ محتمل من خليط السواغات، والمادة الفعّالة. وتجفف الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع قبل تعبئتها بالمسحوق القابل للاستنشاق الذي يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium إلى أن يتم الوصول إلى المستوى الأقصى المسموح به من محتوى الرطوبة المحدد عن طريق TEWS أو المجفف بالهالوجين halogen وفقاً للاختراع. ومن ثم تنتج الكبسولات المعدّة للاستنشاق والمعبأة بالمسحوق باستخدام الطرق المعروفة في التقنية.

وفي عمليات التحضير الموصوفة في هذا البيان أدناه، تستخدم المكونات المذكورة أعلاه بالمقادير المقاسة بالوزن الموصوفة في تراكيب المساحيق القابلة للاستنشاق المذكورة أعلاه.

وإذا استخدمت مخاليط من أجزاء سواغ غليظة ودقيقة بصفتها السواغ، توضع أجزاء السواغ الغليظة والدقيقة في وعاء خلط ملائم. وبشكل مفضل يُضاف المكونان باستخدام غربال تحبيب granulating sieve يتراوح حجم مسامه mesh size من ٠,١ إلى ٢ ملم (mm)، ويفضل من ٠,٣ إلى ١ ملم، والأكثر تفضيلاً من ٠,٣ إلى ٠,٦ ملم. وبشكلٍ مفضل، يوضع

السواغ الغليظ أولاً ومن ثم يضاف جزء السواغ الدقيق إلى وعاء الخلط. وأثناء عملية الخلط هذه، يُضاف بشكل مفضل المكونان على دفعات batches، مع وضع جزء من السواغ الغليظ أولاً ومن ثم إضافة السواغ الدقيق والغليظ على التعاقب. ويفضل بصفة خاصة عند إنتاج خليط السواغ غربلة طبقات متعاقبة alternate layers من المكونين. ويفضل غربلة ١٥ إلى ٤٥ طبقة، والأكثر تفضيلاً ٢٠ إلى ٤٠ طبقة على التعاقب من كل من المكونين. وقد يجرى خلط السواغين أثناء إضافة المكونين. غير أنه، يفضل عدم إجراء الخلط إلا بعد غربلة المكونين طبقة تلو الأخرى layer by layer.

وتُحذف هذه الخطوة، بالطبع، إذا استخدم جزء سواغ ذو حجم جسيمي متجانس (مثلاً متوسط حجم جسيمي يبلغ ١٥-٨٠ ميكرومتر).

ومن ثم يوضع السواغ، وبشكل اختياري خليط السواغ والمادة الفعّالة في وعاء خلط ملائم. ويكون للمادة الفعّالة المستخدمة متوسط حجم جسيمي يتراوح من ٠,٥ إلى ١٠ ميكرومتر، ويفضل من ١ إلى ٦ ميكرومتر، والأكثر تفضيلاً من ٢ إلى ٥ ميكرومتر. وبشكلٍ مفضل يضاف المكونان باستخدام غربال تحبيب يتراوح حجم مسامه من ٠,١ إلى ٢ ملم، وبشكل مفضل من ٠,٣ إلى ١ ملم، والأكثر تفضيلاً من ٠,٣ إلى ٠,٦ ملم. وبشكل مفضل، يوضع خليط السواغ أولاً ومن ثم تضاف المادة الفعّالة إلى وعاء الخلط. وأثناء عملية الخلط هذه، يضاف بشكل مفضل المكونان على دفعات. ويفضل بصفة خاصة عند إنتاج خليط السواغ غربلة طبقات متعاقبة من المكونين. ويفضل غربلة ٢٥ إلى ٦٥ طبقة، والأكثر تفضيلاً ٣٠ إلى ٦٠ طبقة على التعاقب من كل من المكونين. وقد يجرى خلط خليط السواغ مع المادة الفعّالة أثناء إضافة المكونين. غير أنه، يفضل عدم إجراء الخلط إلا بعد غربلة المكونين طبقة تلو الأخرى.

وقد يضاف بشكل اختياري خليط المسحوق الناتج بهذه الكيفية مرة واحدة أو بشكل متكرر باستخدام غربال تحبيب ومن ثم يخضع لعملية خلط أخرى.

وفي تجسيد مفضل آخر للاختراع، تعبأ الكبسولات المعدّة للاستنشاق بالمسحوق القابل للاستنشاق الذي يحتوي على بروميد التيوتربيوم tiotropium bromide الناتج عن طريق العملية المذكورة أعلاه ومن ثم تخضع لعملية التجفيف الموصوفة كما يلي.

تخضع الكبسولات المعبأة في طور أولي first phase (طور تجفيف drying phase) لرطوبة نسبية لا تزيد عن ٣٠%، ويفضل أن لا تزيد عن ٢٠%، ويفضل بصفة خاصة حوالي ٥-١٥% لمدة تبلغ ٠,٥-١٠ ساعات، ويفضل ١,٥-٧ ساعات، ويفضل ٢-٥،٥ ساعة، ويفضل بصفة خاصة حوالي ٢,٥-٤,٥ ساعة عند درجة حرارة تبلغ حوالي ١٠-٥٠°م (درجة مئوية)، ويفضل ٢٠-٤٠°م، ويفضل بصفة خاصة حوالي ٢٥-٣٥°م. ويقصد بالمصطلح "رطوبة نسبية relative humidity"، ضمن نطاق الاختراع الراهن، حاصل قسمة ضغط البخار الجزئي partial steam pressure وضغط بخار الماء steam pressure على درجة الحرارة المقصودة. وفي طور ثانٍ second phase لاحق (طور الاتزان equilibrium phase)، تعرّض الكبسولات لرطوبة نسبية لا تزيد عن ٣٥%، ويفضل أن لا تزيد عن ٢٥%، ويفضل بصفة خاصة حوالي ١٠-٢٠% لمدة تبلغ ٠,٥-١٠ ساعات، ويفضل ١,٥-٧ ساعات، ويفضل ٢-٥،٥ ساعة، ويفضل بصفة خاصة حوالي ٢,٥-٤,٥ ساعة عند درجة حرارة تبلغ حوالي ١٠-٥٠°م، ويفضل ٢٠-٤٠°م، ويفضل بصفة خاصة حوالي ٢٥-٣٥°م. ويتبع هذا الطور بشكل اختياري بطور تبريد cooling phase إذا ضبطت درجة الحرارة في الخطوات السابقة إلى مستويات أعلى من درجة حرارة الجو المحيط ambient temperature (أي ٢٣°م). وأثناء طور التبريد هذا، تعرّض الكبسولات لرطوبة نسبية تبلغ ٣٥% على الأكثر، ويفضل ٢٥% على الأكثر، ويفضل بصفة خاصة حوالي ١٠-٢٠% لمدة تبلغ ٠,١-٦ ساعات، ويفضل ٠,٥-٤ ساعات، ويفضل ٠,٧٥-٢,٥ ساعة، ويفضل بصفة خاصة حوالي ١-٢ ساعة عند درجة حرارة تبلغ حوالي ٢٣°م. وفي تجسيد مفضل بصفة خاصة، تكون القيم المحددة للرطوبة النسبية في طور الاتزان وطور التبريد متماثلة.

وعند استخدام المصطلح "مادة فعّالة active substance" ضمن نطاق الاختراع الراهن، فهذا يعني الإشارة إلى تيوتروبيوم tiotropium. ووفقاً للاختراع، تقابل أية إشارة إلى التيوتروبيوم tiotropium، وهو كاتيون أمونيوم ammonium طلق، الإشارة إلى تيوتروبيوم tiotropium في صورة ملح (ملح التيوتروبيوم tiotropium salt) يحتوي على أنيون بصفته الأيون المعاكس counter-ion. وتكون أملاح التيوتروبيوم tiotropium salts التي يمكن استخدامها ضمن نطاق الاختراع الراهن عبارة عن تلك

المركبات التي تحتوي على كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate، بارا-تولوين كبريتونات para-toluenesulphonate، أو كبريتات المثيل methylsulphate إضافة إلى التيوتروبيوم tiotropium بصفته أيون معاكس (أنيون). وضمن نطاق الاختراع الراهن، يفضل بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide من بين كل أملاح التيوتروبيوم tiotropium salts. وينبغي دائماً اعتبار الإشارة إلى بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide ضمن نطاق الاختراع الراهن إشارة إلى كل الأشكال المعدلة modifications اللابلورية amorphous والبلورية المحتملة لبروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide. ويمكن أن تشمل هذه الأشكال المعدلة على سبيل المثال، جزيئات مذيب molecules of solvent في بنيتها البلورية crystalline structure. ومن بين كل الأشكال المعدّلة البلورية لبروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide، تفضل تلك التي تشتمل على الماء (الهيدرات) وفقاً للاختراع أيضاً. ويفضل بصفة خاصة استخدام أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide ضمن نطاق الاختراع الراهن، الذي قد ينتج باستخدام الإجراء المذكور بالتفصيل فيما يلي من هذا البيان.

ولتحضير الكبسولات المعدّة للاستنشاق التي تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium وفقاً للاختراع، ينبغي أولاً تحضير التيوتروبيوم tiotropium في صورة يمكن استخدامها لأغراض صيدلية. ولذلك، يفضل تعريض بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide الذي يمكن تحضيره بالطريقة الموصوفة في براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 0 418 716 A1، لخطوة تبلور أخرى. واعتماداً على ظروف التفاعل والمذيب المستخدم، يُحصل على أشكال معدّلة بلورية مختلفة. ولأغراض تحضير الكبسولات المعدّة للاستنشاق وفقاً للاختراع، تبيّن أنه يكون من الملائم بصفة خاصة استخدام أحادي هيدرات بروميد تيوتروبيوم بلوري crystalline tiotropium bromide monohydrate.

وتوضح الأمثلة التالية الاختراع الراهن بتفصيل أوفى بدون حصر نطاق الاختراع بالتجسيدات المذكورة فيما يلي من هذا البيان على سبيل المثال.

المـــواد الأوليـــة

في الأمثلة التالية، يستخدم أحادي هيـــدرات اللاكتـــوز lactose-monohydrate (200M) بصفته الســـواغ. ويمكـــن الحصول عليه، على سبيل المثال، من شركة مـــسرز دي إم فـــي إنترناشونال Messrs DMV International، ٥٤٦٠ فيجيل/هولندا 5460 Veghel/NL بإسم المنـــتج فارماتوز ٢٠٠ إم Pharmatose 200M.

في الأمثـــلة التاليـــة، يستخدم كذلك أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose-monohydrate (200M) بصفته السواغ الغليظ عند استخدام مخاليط سواغ. ويمكن الحصـــول عليـــه، علـــى سبيل المثال، من شركة مســـرز دي إم فـــي إنتـــرناشونال Messrs DMV International، ٥٤٦٠ فيجيل/هولندا 5460 Veghel/NL بإسم المنتج فارماتوز ٢٠٠ إم Pharmatose 200M.

وفي الأمثـــلة التاليـــة، عند استخدام مخاليط سواغ، يـُـستخـــدم أحادي هيـــدرات اللاكتـــوز lactose-monohydrate (حجمه الجسيمي ٥ ميكرومتر) بصفته الـــسواغ الدقيـــق. ويمكـــن الحصـــول عليه مـــن أحـــادي هيـــدرات اللاكتـــوز 200M lactose-monohydrate باستخدام طرق تقليدية (سحـــق إلى دقائق صغـــرى micronising). ويمكن الحصـــول علـــى أحادي هيدرات اللاكتـــوز200M lactose-monohydrate، على سبيل المثال، من شركة مـــسرز دي إم في إنترناشونال Messrs DMV International، ٥٤٦٠ فيجيل/هولنـــدا 5460 Veghel/NL بإسم المنتج فارماتوز ٢٠٠ إم Pharmatose 200M.

تحضير أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيـــوم البلوري tiotropium bromide monohydrate

يـُـضاف ١٥,٠ كغم من بروميد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide إلى ٢٥,٧ كغم من الماء في وعاء تفاعـــل reaction vessel ملائـــم. ويسخـــن المزيج إلـــى درجـــة حـــرارة تتراوح بين ٨٠ و٩٠°م ويقلـّـــب عند درجة حرارة ثابتـــة إلى أن يتشكـّـــل محلول رائـــق clear solution. ويعلـّـــق ٠,٨ كغم من فحم منشـــط activated charoal، مرطب بالماء، فـــي ٤,٤ كغم من الماء، ويضـــاف هذا المزيج إلى المحلـــول الـــذي يحتـــوي علـــى بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide ويشـــطف باستخدام ٤,٣ كغم من الماء. ويقلـّـــب المزيج الناتج بهـــذه الكيفية لمدة لا تقـــل عن ١٥ دقيقـــة عند درجة حرارة تتراوح بيـــن ٨٠ و٩٠°م ومن ثم يرشـّـــح بواسطة مـــُرشـــح مسخـّـــن heated filter إلى جهـــاز يسخـــن مـــسبقاً

إلى درجة الحرارة الخارجية outer temperature التي تبلغ ٧٠°م. ويشطف المرشح باستخدام ٨,٦ كغم من الماء. وتبرد محتويات الجهاز بمعدل يتراوح بين ٣ و٥°م كل ٢٠ دقيقة إلى درجة حرارة تتراوح بين ٢٠ و٢٥°م. كما يبرد الجهاز إلى درجة حرارة تتراوح بين ١٠ و١٥°م باستخدام ماء بارد ويكتمل التبلور crystalisation بالتقليب لمدة لا تقل عن ساعة واحدة. وتعزل البلورات crystals باستخدام مجفف ماص suction drier وتشطف الردغة البلورية crystal slurry المعزولة باستخدام ٩ لترات من الماء البارد cold water تتراوح درجة حرارته بين ١٠ و١٥°م وأسيتون بارد cold acetone تتراوح درجة حرارته بين ١٠ و١٥°م. وتجفف البلورات الناتجة في تيار نتروجين nitrogen current عند درجة حرارة تبلغ ٢٥°م لمدة ساعتين حتى نتج ١٣,٤ كغم من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate (معدل الإنتاج= ٨٦% من القيمة النظرية).

ويُفحص أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم البلوري crystalline tiotropium bromide monohydrate الناتج باستخدام الطريقة المذكورة أعلاه باستخدام DSC (مقياس حراري بالمسح التفاضلي Differential Scanning Calorimetry). ويُظهر الرسم البياني لـ DSC إشارتين مميزتين characteristic signals. وقد تعزى الإشارة الأولى، العريضة نسبياً الماصة للحرارة endothermic signal بين ٥٠ و١٢٠°م إلى نزع الماء dehydration من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate لإنتاجه في الصورة اللامائية anhydrous form. ويمكن أن تعزى الذروة الثانية الحادة نسبياً الماصة للحرارة endothermic peak عند ٢٣٠ ± ٥°م إلى درجة انصهار melting المادة. وقد حُصل على هذه البيانات باستخدام Mettler DSC 821 وقيّمت باستخدام حزمة برامجية من متلر ستار Mettler STAR software package. وسُجلت البيانات بمعدل تسخين بلغ ١٠ كلفن/دقيقة (K/min).

وحددت مميزات أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم البلوري crystalline tiotropium bromide monohydrate وفقاً للاختراع بواسطة طيفيات IR (الأشعة تحت الحمراء) IR spectroscopy. وحصل على البيانات باستخدام مطياف

فـوريه لتحويل الأشعة تحت الحمـراء FTIR spectrometer مـن نـوع Nicolet وقيمـت باستخدام حزمة برامجيات نيكولت أومنيك Nicolet OMNIC، النسخة ٣,١. وأجـري القيـاس باسـتخدام ٢,٥ ميكرومول (µmol) مـن أحـادي هيـدرات بـروميـد التيـوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate في ٣٠٠ ملغم من KBr.

ويبيـّن الجدول التالي بعض النطاقات الأساسية لطيف IR.

العدد الموجي (سم$^{-1}$)	الصفة المميزة	نوع الاهتزاز
٣٤١٠ ،٣٥٧٠	O-H	اهتزاز مستطال elongated oscillation
٣١٠٥	C-H أريل aryl C-H	اهتزاز مستطال
١٧٣٠	C=O	اهتزاز مستطال
١٢٦٠	C-O إبوكسيد epoxide C-O	اهتزاز مستطال
١٠٣٥	C-OC إستر ester C-OC	اهتزاز مستطال
٧٢٠	ثيوفين thiophene	اهتزاز دوري cyclic oscillation

ويكون لأحادي هيـدرات بروميـد التيوتروبيـوم tiotropium bromide monohydrate البلوري الناتج بواسطة العملية المذكورة أعلاه، وفقاً لتحليل بنيـوي بالأشعـة السـينية لبلـورة مفـردة single crystal X-ray structural analysis، خليـة بسـيطة أحـادية الميـل simple monoclinic cell بالأبعـاد التـاليـة: أ= ١٨,٠٧٧٤ أنغستروم (Å)، ب= ١١,٩٧١١ أنغستروم، جـ= ٩,٩٣٢١ أنغستروم، بيتا= ١٠٢,٦٩١°، الحجـم= ٢٠٩٦,٩٦ أنغـستروم^{٣}. وجمعت هذه البيانات على مقياس حيود AFC7R ذي أربـع دوائـر 4-circuit diffraction (مـن شـركة ريجـاكو Rigaku) باسـتخدام إشـعاع نحـاس K_α أحـادي اللـون monochromatic copper K_α radiation. وقد حُـصل على التحليل البنيوي وتحـسين البنيـة البلورية بواسطة طرق مباشرة (برنامج SHELXS 86) وتحسين FMLQ (برنامج TeXsan).

ويسـحق أحـادي هيـدرات بـروميـد التيـوتروبيـوم البلـوري crystalline tiotropium bromide monohydrate الناتج بهذه الكيفية إلى دقائق صغيرة باسـتخدام طرق معروفة لجعل متوسط الحجم الجسيمي للمادة الفعـّالة يفي بالمواصفات وفقاً للاختراع.

وتوصـف طريقة تحديد متوسـط الحجـم الجسـيمي للعـديد من مقـومات ingredients التركيـب وفقاً للاختـراع كما يلي:

أ) تحديد حجم جسيم لاكتوز دقيق التجزئة finely divided lactose

أجهزة القياس وتراكيبها:

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنّع.

جهاز القياس measuring equipment:	مقياس طيف الحيود بالليزر laser-diffraction spectrometer من نوع HELOS، (شركة سيمباتيك SympaTec)
وحدة التشتيت dispersing uint:	مشتت جاف من نوع RODOS بقمع ماص suction funnel، (شركة سيمباتيك SympaTec)
كمية العينة sample quantity:	من ١٠٠ ملغم
أداة تغذية المنتج product feed:	قناة هزازة vibrating channel من نوع فيبري Vibri، شركة مسرز سيمباتيك Messrs. Sympatec
تردد frequency القناة الهزازة:	٤٠ يرتفع إلى ١٠٠%
الفترة الزمنية لتغذية العينة:	١ إلى ١٥ ثانية (في حالة ١٠٠ ملغم)
البعد البؤري focal length:	١٠٠ ملم (مدى القياس: ٠,٩-١٧٥ ميكرومتر)
زمن القياس:	حوالي ١٥ ثانية (في حالة ١٠٠ ملغم)
زمن الدورة cycle time:	٢٠ ملي ثانية
البدء/التوقف عند:	١% على القناة ٢٨
غاز التشتيت dispersing gas:	هواء مضغوط
الضغط pressure:	٣ بار
الخواء vacuum:	أقصى قيمة
طريقة التقييم:	حيود بالليزر عالي الاستبانة high resolution laser diffraction (HRLD)

تحضير العينة/تغذية المنتج

يوزن ١٠٠ ملغم على الأقل من مادة الاختبار test substance على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة أخرى من الورق تجزأ كل التكتلات lumps الكبيرة. ومن ثم ينثر المسحوق بشكل دقيق على طول النصف الأمامي للقناة الهزازة vibrating channel (ابتداءً من حوالي ١ سم من الحافة الأمامية front edge). وبعد بدء القياس، يغير تردد frequency القناة الهزازة من حوالي ٤٠% إلى ١٠٠% (إلى نهاية القياس). ويبلغ الزمن المستغرق لتغذية feed العينة الكلية من ١٠ إلى ١٥ ثانية.

ب) تحديد حجم جسيم أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate المسحوق إلى دقائق صغرى:

أجهزة القياس وتراكيبها

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنّع.

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

٥ تحضير العينة/تغذية المنتج

يوزن حوالي ٢٠٠ ملغم من مادة الاختبار على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة أخرى من الورق تجزأ كل التكتلات الكبيرة. ومن ثم ينثر المسحوق بشكلٍ دقيق على طول النصف الأمامي للقناة الهزازة (ابتداءً من حوالي ١ سم من الحافة الأمامية). وبعد بدء القياس، يغير تردد القناة الهزازة من حوالي ٤٠% إلى ١٠٠% (إلى نهاية القياس).

١٠ وينبغي تغذية العينة بشكلٍ متواصل قدر الإمكان. غير أنه، لا ينبغي أن يكون مقدار

المنتج كبيراً بحيث لا يمكن الحصول على تشتت كافٍ. ويبلغ الزمن المستغرق لتغذية العينة الكلية من حوالي ١٥ إلى ٢٥ ثانية بالنسبة لعينة يبلغ مقدارها ٢٠٠ ملغم، على سبيل المثال.

جـ) تحديد حجم جسيم اللاكتوز ٢٠٠ إم lactose 200M

أجهزة القياس وتراكيبها

تشغل الأجهزة وفقاً لتعليمات المصنّع.

جهاز القياس:	مقياس طيف الحيود بالليزر من نوع HELOS، شركة سيمباتيك SympaTec
وحدة التشتيت:	مشتت جاف من نوع RODOS بقمع ماص، شركة سيمباتيك SympaTec
كمية العينة:	٥٠٠ ملغم
أداة تغذية المنتج:	قناة هزازة من نوع Vibri، شركة مسرز سيمباتيك Messrs. Sympatec
تردد القناة الهزازة:	١٨ يرتفع إلى ١٠٠%
الفترة الزمنية لتغذية العينة:	١٥ إلى ٢٥ ثانية (في حالة ٢٠٠ ملغم)
البعد البؤري (١):	٢٠٠ ملم (مدى القياس: ١,٨-٣٥٠ ميكرومتر)
البعد البؤري (٢):	٥٠٠ ملم (مدى القياس: ٤,٥-٨٧٥ ميكرومتر)
زمن القياس:	١٠ ثوان
زمن الدورة:	١٠ ملي ثانية
البدء/التوقف عند:	١% على القناة ١٩
غاز التشتيت:	هواء مضغوط
الضغط:	٣ بار
الخواء:	أقصى قيمة
طريقة التقييم:	حيود بالليزر عالي الاستبانة

تحضير العينة/تغذية المنتج

يوزن حوالي ٥٠٠ ملغم من مادة الاختبار على قطعة من الورق. وباستخدام قطعة أخرى من الورق تُجزأ كل التكتلات الكبيرة. ومن ثم ينقل المسحوق إلى قمع القناة الهزازة. وتشكّل فجوة من ١,٢ إلى ١,٤ ملم بين القناة الهزازة والقمع. وبعد بدء القياس،

ترفع قيمة السعة amplitude المضبوطة للقناة الهزازة من صفر إلى ٤٠% حتى يُحصل على دفق متواصل continous flow للمنتج. ومن ثم تُقلل السعة إلى حوالي ١٨%. وعند نهاية القياس، ترفع السعة إلى ١٠٠%.

الأجهزة

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

وعاء خلط mixing container أو خلاط مسحوق powder mixer: خلاط بعجلة جيرو Gyrowheel mixer سعته ٢٠٠ لتر؛ النوع: DFW80N-4، تصنعه: شركة مسرز إنجلسمان Messrs Engelsmann، D-67059 لودفيكسهافن Ludwigshafen.

غربال تحبيب: كوادرو كوميل Quadro Comil؛ النوع: 197-S، تصنعه: شركة مسرز جويستين آند كتين بوم Messrs Joisten & Kettenbaum، D-51429 برجيش-جلادباك Bergisch-Gladbach.

ولتحديد مستوى الرطوبة وفقاً لـ TEWS، يستخدم الجهاز التالي وفقاً لتعليمات المصنع.

جهاز لتحديد مستوى الرطوبة وفقاً لـ TEWS:

المصنع:	شركة مسرز TEWS إلكترونيك Messrs TEWAS Electronik، هامبرج Hamburg
النوع:	MW 2200
مدى القياس:	نسبة رطوبة من ١ إلى ٨٥%
دقة القياس:	١% من القيمة النهائية لمدى القياس المختار.
التوصيلات الرئيسية:	٢٢٠ فولط(V) +/- ١٠%، ٥٠-٦٠ هرتز (Hz).

ولتحديد محتوى الرطوبة وفقاً للمجفف بالهالوجين halogen بالإضافة إلى تهيئة جهاز TEWS، يستخدم الجهاز التالي وفقاً لتعليمات المصنع.

جهاز لتحديد مستوى الرطوبة وفقاً للمجفف بالهالوجين:

مجفف بالهالوجين من نوع متلر halogen drier HR 73 Mettler؛ المصنع: شركة مسرز متلر-توليدو Messrs Mettler-Toledo، D-35396 جيسن Giesen.

ويستخدم الجهاز التالي لتعبئة الكبسولات الفارغة بمسحوق قابل للاستنشاق يحتوي على تيوتروبيوم tiotropium.

مكنة تعبئة الكبسولات:

MG2، النوع G100، المصنع: شركة MG2 S.r.l، I-40065 بيان دي ماسينا دي بيانورو Pian di Macina di Pianoro (BO)، إيطاليا Italy.

المثال ١:

١. ١: خليط السواغ

استخدم ٣١,٨٢ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (200M) بصفته مكون السواغ الغليظ. واستخدم ١,٦٨ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) بصفته مكوّن السواغ الدقيق. وشكّلت نسبة مكون السواغ الدقيق في خليط السواغ الناتج بمقدار ٣٣,٥ كغم نسبة مئوية تبلغ ٥%.

وأضيف حوالي ٠,٨ إلى ١,٢ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (200M) إلى وعاء خلط ملائم من خلال غربال تحبيب ملائم يبلغ حجم مسامه ٠,٥ ملم. وغربلت الطبقات المتعاقبة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) على دفعات يتراوح مقدارها من حوالي ٠,٠٥ إلى ٠,٠٧ كغم وأحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate للاستنشاق (200M) على دفعات يتراوح مقدارها من ٠,٨ إلى ١,٢ كغم. وأضيف ٣١ طبقة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (200M) و٣٠ طبقة من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر) (قيمة التفاوت المسموح به tolerance: ± ٦ طبقات).

ومن ثم خلطت المقومات المغربلة ingredients sieved مع بعضها البعض (تخلط بسرعة تبلغ ٩٠٠ دورة في الدقيقة revolution per minute (rpm)).

١. ٢: الخليط النهائي:

لتحضير الخليط النهائي، استخدم ٣٢,٨٧ كغم من خليط السواغ الناتج في الخطوة (١. ١) و٠,١٣ كغم من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم

tiotropium bromide monohydrate المسحوق إلى دقائق صغرى. وبلغ محتوى المادة الفعّالة في المسحوق القابل للاستنشاق الناتج بمقدار ٣٣,٠ كغم، ٠,٤%.

وتُتبع نفس الإجراءات باستخدام ٣٢,٨٧ كغم من أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (200M) فقط إذا استخدم جزء سواغ ذو متوسط حجم جسيمي متجانس بصفته السواغ. وفي هذه الحالة، تحذف الخطوة (١. ١) بطبيعة الحال.

وأضيف حوالي ١,١ إلى ١,٧ كغم من السواغ أو خليط السواغ (١. ١) إلى وعاء خلط ملائم من خلال غربال تحبيب ملائم يبلغ حجم مسامه ٠,٥ ملم. ومن ثم غربلت الطبقات المتعاقبة من أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate على دفعات يبلغ مقدارها حوالي ٠,٠٠٣ كغم و/أو خليط السواغ (١. ١) على دفعات يتراوح مقدارها من ٠,٦ إلى ٠,٨ كغم. وأضيف ٤٧ طبقة من السواغ أو ٤٥ طبقة من خليط السواغ والمادة الفعّالة (قيمة التفاوت المسموح به: ± ٩ طبقات).

ومن ثم خلطت المقومات المغربلة مع بعضها البعض (خلطت عند سرعة تبلغ ٩٠٠ دورة في الدقيقة). ومرّر الخليط النهائي خلال غربال تحبيب مرتين إضافيتين ومن ثم خُلط (خُلط بسرعة تبلغ ٩٠٠ دورة في الدقيقة).

المثال ٢:

أنتجت كبسولات معدّة لاستنشاق (إنهاليتات inhalettes) لها التركيب التالي باستخدام الخليط الناتج وفقاً للمثال ١:

أحادي هيدرات بروميد التيوتروبيوم tiotropium bromide monohydrate	٠,٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (200M)	٥,٢٠٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)	٠,٢٧٥٠ ملغم
كبسولة جيلاتينية gelatine capsule صلبة (PEG 3350 بنسبة ٥%؛ محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS بنسبة ٩%)	٤٩,٠ ملغم
المجموع	٥٤,٥ ملغم

المثـــال ٣:

كبسولات معـــدّة للاستنشاق:

أحادي هيدرات بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide monohydrate	٠,٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٤,٩٢٧٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٠,٥٥٠٠ ملغم
كبسولة جيلاتينية gelatine capsule صـــلبة (PEG 3350 بنسبة ٥٪؛ محتوى رطوبة وفقا لـــ TEWS بنسبة ٩٪)	٤٩,٠ ملغم
المجمـــوع	٥٤,٥ ملغم

وحـــُصـــل على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقـــة مماثلة وفقاً للمثـــال ١.

المثـــال ٤:

كبسولات معـــدّة للاستنشاق:

أحادي هيدرات بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide monohydrate	٠،٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٥,٢٠٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)	٠,٢٧٥٠ ملغم
HPMC (محتوى رطوبة وفقا لـــ TEWS < ٢٪)	٤٩,٠ ملغم
المجمـــوع	٥٤,٥ ملغم

وحـــُصـــل على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقـــة مماثلـــة وفقاً للمثـــال ١.

المثـــال ٥:

كبسولات معـــدّة للاستنشاق:

أحادي هيدرات بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide monohydrate	٠،٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٥,٢٠٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)	٠,٢٧٥٠ ملغم
متعدد إثيلين polyethylene (محتوى رطوبة وفقا لـــ TEWS <١٪)	١٠٠,٠ ملغم
المجمـــوع	١٠٥,٥٠ ملغم

وحـــصـــل على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقـــة مماثلة وفقاً للمثـــال ١.

المثـــال ٦:

كبسولات معـــدّة للاستنشاق:

أحادي هيدرات بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide monohydrate	٠،٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٥,٤٧٧٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)	٠,٢٧٥٠ ملغم
متعدد إثيلين polyethylene (محتوى رطوبة وفقاً لـــ TEWS <١%)	١٠٠,٠ ملغم
المجمـــوع	١٠٥,٥٠ ملغم

وحـــصـــل على المسحوق القابل للاستنشاق اللازم لتحضير الكبسولات بطريقـــة مماثلة وفقاً للمثـــال ١.

المثـــال ٧:

أنتجـــت كبســـولات معـــدّة للاستنشاق (إنهاليتات inhalettes) لها التركيـــب التـــالي باستخدام الخليط الناتج وفقاً للمثـــال ١:

أحادي هيدرات بروميـــد التيوتروبيـــوم tiotropium bromide monohydrate	٠،٠٢٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتـــوز lactose monohydrate (200M)	٥,٢٠٢٥ ملغم
أحادي هيدرات اللاكتوز lactose monohydrate (٥ ميكرومتر)	٠,٢٧٥٠ ملغم
كبسولة جيلاتينية gelatine capsule صـــلبة (PEG 3350 بنسبة ٥%)	٤٩,٠ ملغم
المجمـــوع	٥٤,٥ ملغم

وضبطت هذه الكبسولات إلى محتوى مائي بلغ حوالي ٨,٧% (قيس باستخدام جهـــاز قياس رطوبة بالموجات الصغرية microwave من TEWS) فـــي ظروف مناخية مناسبة فـــي حجرة مكيفة بالهواء air-conditioned chamber باستخدام الإجراءات التالية.

وبداية، يجرى طور تجفيف، يـــُتبع بما يسمى طور اتزان. ونهاية، تخضع الكبسولات لمـــا يسمى طور تبريد. ومن ثم تـــُعبأ الكبسولات المجففة بهذه الكيفية مباشرة بعد ذلك في علب قابلة للخزن ملائمة أو ما أشبه.

بيانات العملية

ضبط الظروف المناخية، إلى القيم المقدرة التالية:

طور تجفيف: ٣٠°م
رطوبة نسبية تبلغ ١٠%
٣,٥ ساعة

طور اتزان: ٣٠°م
رطوبة نسبية تبلغ ١٦%
٣,٥ ساعة

طور تبريد: ٢٣°م
رطوبة نسبية تبلغ ١٦%
١,٥ ساعة

ويقصد بالمصطلح "رطوبة نسبية" ضمن نطاق الاختراع الراهن حاصل قسمة ضغط البخار الجزئي وضغط بخار الماء عند درجة الحرارة المقصودة.

ولتحقيق أغراض الاختراع الراهن، يدل متوسط حجم الجسيمات على القيمة بوحدة ميكرومتر حيث يكون لـ ٥٠% من الجسيمات وفقاً للتوزيع الحجمي حجم جسيمي أقل من أو يساوي القيمة المعينة. ويستخدم الحيود بالليزر/التشتت الجاف كطريقة قياس لتحديد التوزيع الكلي للحجم الجسيمي.

عناصر الحماية

١- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation تحتوي على مسحوق قابل للاستنشاق inhalable powder من تيوتروبيوم tiotropium في خليط mixture مع سواغ مقبول فسيولوجياً physiologically acceptable excipient، تتميز بأنه يكون للمادة الخاصة بالكبسولة capsule material محتوى رطوبة منخفض reduced moisture content (محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ١٥٪).

٢- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ١، تتميز بأنه تُختار المادة الخاصة بالكبسولة capsule material من بين جيلاتين gelatine، مشتقات سليلوزية cellulose derivatives، نشا starch، مشتقات نشوية starch derivatives، كيتوسان chitosan ومواد بلاستيكية اصطناعية synthetic plastics.

٣- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٢، تتميز بأنه تكون المادة الخاصة بالكبسولة capsule material المستخدمة عبارة عن جيلاتين gelatine في خليط مع مواد إضافة additives أخرى تختار من بين جليكول متعدد إثيلين polyethylene glycol (PEG)، ويفضل PEG من نوع 3350، جليسرول glycerol، سوربيتول sorbitol، بروبيلين جليكول polypropylene glycol، بوليمرات إسهامية معوّقة block copolymer من متعدد أكسيد الإثيلين polyethylene oxide ومتعدد أكسيد البروبيلين polypropylene oxide (PEO-PPO) ومتعددات كحول polyalcohols ومتعددات إيثر polyethers أخرى.

٤- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٣، تتميز بأنه تحتوي المادة الخاصة بالكبسولة capsule material، بالإضافة إلى الجيلاتين gelatine، على PEG بمقدار يتراوح من ١-١٠٪ (% بالوزن wt٪)، وبشكل مفضل ٣-٨٪.

٥- كبسولات معـدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصري الحماية ٣ أو ٤، تتميز بأنه يكون للمادة الخاصة بالكبسولة capsule material محتوى رطوبة وفقاً لـــ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ١٢٪، وبشكل مفضل بصفة خاصة ≥ ١٠٪.

٦- كبسولات معـدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٢، تتميز بأنـه تختار المادة الخاصة بالكبسولة capsule material من المشتقات السليلوزية cellulose derivatives، هيدروكسي بروبيل مثيل سليلوز hydroxypropylmethylcellulose، هيدروكسي بروبيل سليلوز hydroxypropylcellulose، مثيل سليلوز methylcellulose، هيدروكسي مثيل سليلوز hydroxymethylcellulose وهيدروكسي إثيل سليلوز hydroxyethylcellulose.

٧- كبسولات معـدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٦، تتميز بأنـه يكون للمادة الخاصة بالكبسولة capsule material محتوى رطوبة وفقاً لـــ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ٨٪، وبشكل مفضل بصفة خاصة ≥ ٥٪.

٨- كبسولات معـدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٢، تتميز بأنـه تختار المادة الخاصة بالكبسولة capsule material من المواد البلاستيكية الاصطناعية synthetic plastics: متعدد إثيلين polyethylene، متعدد كربونات polycarbonate، متعدد إستر polyester، متعدد بروبيلين polypropylene وترفثالات متعدد الإثيلين polyethylene terephthalate.

٩- كبسولات معـدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ٨، تتميز بأنـه تختار المادة الخاصة بالكبسولة capsule material من متعدد إثيلين polyethylene، متعدد كربونات polycarbonate وترفثالات متعدد إثيلين polyethylene terephthalate.

١٠- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصري الحماية ٨ أو ٩، تتميز بأنه يكون للمادة الخاصة بالكبسولة capsule material محتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ٣٪، وبشكل مفضل بصفة خاصة ≥ ١٪.

١١- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ١٠، تتميز بأنه يحتوي المسحوق القابل للاستنشاق inhalable powder على تيوتروبيوم tiotropium بنسبة تتراوح من ٠,٠٠١ إلى ٢٪ في خليط مع سواغ مقبول فسيولوجياً physiologically acceptable excipient.

١٢- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ١١، تتميز بأنه يتكون السواغ excipient من خليط من سواغ غليظ coarser ecxipient له متوسط حجم جسيمي average particle size يتراوح من ١٥ إلى ٨٠ ميكرومتر وسواغ دقيق finer excipient له متوسط حجم جسيمي يتراوح من ١ إلى ٩ ميكرومتر بحيث تتراوح نسبة السواغ الدقيق في كمية السواغ الكلية من ١ إلى ٢٠٪.

١٣- كبسولات معدّة للاستنشاق capsules for inhalation وفقاً لعنصر الحماية ١٢، تتميز بأنه كلوريد chloride، بروميد bromide، يوديد iodide، ميثان كبريتونات methanesulphonate، بارا-تولوين كبريتونات para-toluenesulphonate أو كبريتات المثيل methylsulphate.

١٤- استخدام كبسولات فارغة empty capsules تتميز بمحتوى رطوبة وفقاً لـ TEWS أو مجفف بالهالوجين halogen يبلغ أقل من ١٥٪، لتحضير كبسولات معدّة للاستنشاق تحتوي على تيوتروبيوم tiotropium-containing capsules for inhalation وفقاً لأحد عناصر الحماية من ١ إلى ١٣.