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

[11] رقم البراءة: ٢٨٧
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٦/٠٣/٠٤هـ
الموافـــق: ٢٠٠٥/٠٤/١٣م

# [12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** تروفست ايفا، فلك جون
[73] **مالك البراءة:** استرا اكتيبولاج
**عنوانه:** سوديرتالجي، اس-١٥١ ٨٥، السويد
[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٩٤١٥٠٢٥٢
[22] **تاريخ الإيداع:** ١٤١٥/٠٥/١٧ هـ
الموافق: ١٩٩٤/١٠/٢٢ م

[51] **التصنيف الدولي[٧] :**
**Int. Cl.[7]:** A61K 9/16, A61K 9/72, B01J 2/00

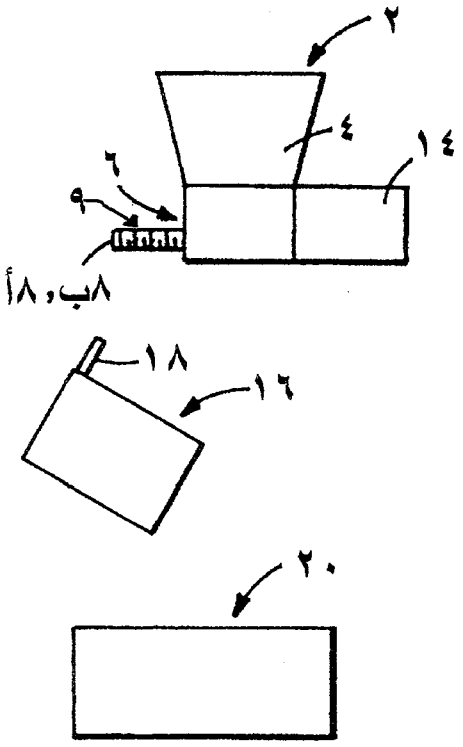
[56] **المراجع:**
براءة أمريكية ٤١٦١٥١٦ ١٩٧٩/٠٧/١٧ م
براءة أمريكية ٥١٤٣١٢٦ ١٩٩٢/٠٩/٠١ م

**اسم الفاحص:** عبدالله بن سليمان المعيوف

[54] **اسم الاختراع:** طريقة وجهاز لتكتيل المساحيق

[57] **الملخص:** يتعلق الاختـــراع بطريقـــة لمعالجـــة دواء مسحوق مجزأ ناعم ذي مقاس جسيمي أصغر من ١٠ ميكرومتر µm وله خصائص انسياب وتدفق ضـــعيفة لتشكيل باستعمال طريقة متحكم بها ، كتل أو حبيبات ، تنساب وتتدفق بحريّة وهـــي قـــادرة علـــى التفتـــت والانقسام لتوفير دواء مجزأ ناعم ، تتضمن الطريقـــة خطوات التكتل لدواء مسحوق مجزأ ناعم عن طريـــق تلقيم ملقم لولبي بالمادة . ويسمح الملقم هـــذا بمـــرور المادة من خلالها وبالتالي الحصول على كتل . الكتل الناتجة للحصول على كتل أكثر تكوراً وأكثر كثافـــة وأكثر التزازاً من الكتل التي حصل عليها من عمليـــة التكتل في ملقّم لولبي ثم فرز الكتل للحـــصول علـــى مقاس متناسق للحاصل النهائي. ويمكن وفقاً للاختراع الراهن ، بالإضافة إلى ذلك ، تـــوفير جهـــاز تنفيـــذ الطريقة المذكورة .

١٩ عنصر حماية، ٧ أشكال




الشكل (١)

# طريقة وجهاز لتكتيل المساحيق

## الوصف الكامل

### خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع بطريقة وبجهاز لعمل مسحوق يتكون من جسيمات بمقاس جسيمي أقل من ١٠ ميكرومتر ، تتدفق بحرية عن طريق دفعها ( الجسيمات ) ميكانيكياً لتكوين كتل .

تستعمل المساحيق المتكونة من جسيمات صغيرة جداً عادة في العلاج بالاستنشاق حيث مقاس الجسيمات ذو أهمية بالغة إذا يجب أن يكون قطر الجسيمات التي تستنشق أقل من ١٠ ميكرومتر لضمان نفاذ الجسيمات ، بصورة مناسبة ، إلى داخل منطقة الشعب الهوائية من الرئتين .

إن معظم الأدوية المسحوقة ناعماً ، من مثل المساحيق الدقيقة ، خفيفة كالغبار وكالزغب وهي تسبب مشكلات لدى تناولها علاجيا وتخزينياً . وبالنسبة للجسيمات ذات قطر أقل من ١٠ µm فإن قوى فاندر والس اكبر - بوجه عام - من قوة الجاذبية الأرضية وبالتالي فالمادة متماسكة مشكلة كتلاً غير محددة الشكل . إن مثل هذه المساحيق لها خصائص تدفق حر ضعيفة جداً ، الأمر الذي يجعل غالباً صعوبة بالتداول ومعايرة مضبوطة ( محكمة ) .

هناك طريقة محتملة في جعل هذه المساحيق ذات تدفق حر أو تحسن - على الأقل - في خصائص تدفقها وهو دفعها ، بطريقة محكمة وهي أن تشكل الأولية جسيمات أكبر ، كتلاً. تشكل غير محددة الشكل بطريقة عشوائية ، إذا تناولت الأدوية هذه ، المسحوقة ناعماً ، على سبيل المثال ، أثناء التخزين أو النقل أو النخل أو الغربلة أو المزج أو الطحن .

بوجه عام أن الكتل الكروية تتدفق بحرية وتملأ بسهولة وعلى نسق واحد فلها شكل مثالي بالنسبة للأغطية وهي لذلك ، تستعمل على العموم في تصنيع صياغات العقاقير .

يمكن أن يحسن تدفق المساحيق المتماسكة جداً عن طريق التكتل المستحث بالاهتزاز . اعتماداً على نوع المسحوق ، يضاف سائل ( في الغالب الماء ) أو ربط صلبة اثناء عملية التكتل ، إلا أنه من المحتمل أيضاً أن يتكتل بدون ربط .

وتعد طريقة التكتل قابلة التطبيق ، من حيث المبدأ ، على كل المواد ، بما فيها مزائج مساحيق مختلفة . فإنه يمكن أن تحبب أي مسحوق أو يعمل كريات ، بدون رباط عن طريق اهتزاز للمادة الحبيبية .

والمبدأ العام في إنجاز التكتل هذه هو أن تعرض الجسيمات منفردة إلى حركة منظمة لطبقة مسحوق بدون تغيير الخواص الفيزيائية أو الكيميائية للجسيمات الأولية . تتكون المساحيق المتكتلة من كرات كبيرة نسبياً وأكثر كثافة ومدمجة ،وهي تظهر خواص التدفق العادية ، إلا أن ينبغي أن يكون للكرات ، في الوقت نفسه تماسك داخلي منخفض إلى درجة كافية لكي تتقسم إلى جسيمات صغيرة أولية لدواء من مقاس فعال علاجي أثناء الاستنشاق بأداة الاستنشاق . ويمكن الطريقة التي يستنشق بها تمكن الجرعة أن تصل إلى المسالك الهوائية . من المحتمل بهذا النوع من التعاطي ، أن تعطى جرعة صغيرة وبهذا يقلل من الآثار الجانبية غير المرغوب بها ، تلك التي قد تحدث إذا انتهت إلى جزء آخر من الجسم ، مثل القناة المعدية المعوية أو الفتحة الحنجرية . تعد طرقاً عملياً التكتل المتحكم بها معروفة في الطريقة السابقة وذلك من كلاً من كلاوسين Claussen وبتزو Petzow قد وصفا ( في مجلة تقنية المواد Journal of Materials Technology ، المجلد ٤ (٣) من صـ ١٤٨ إلى ١٥٦ (١٩٧٣)) طريقة عملية لتكتل جافة حيث لم يضف ربط عمداً لاعداد الكريات بمدى المقاس 0.1 - 3mm عن طريق تقليب في اسطوانة مائلة بزاوية على المحور الأفقي للدوران . وبحسب المؤلفين فإن عملية تكتل جافة تتطلب بالنسبة لجسيمات صغيرة إلى نوى للشروع = البدء إلا انه جميع المساحيق تقريباً تتكون من كتل طبيعية تقوم بعمل نوبات . وقد استنتج المؤلفان إلى ان التكتل من أدوات مستعملة عادة مثل طبل دوار أو صينية تحبيب تشكل توزيع بمقاس

واسع من الكتل ، ذلك التوزيع الذي يحتاج إلى نخلٍ متكرر ويظهر الحـــاصل المتكـــون في الغالب، ذو كروية سيئة وكثافة منخفضة .

وتذكر براءة اختراع أمريكية أ - ٥,١٤٣,١٢٦ ناقل اهتزازياً لتشكيل كتل قابلة للتدفق من مسحوق سابق رديء التدفق محبب ناعماً باستعمال طريقة بحيث يعرض المسحوق الـــرديء ليتدفق إلى خطوة اهتزاز ميكانيكي مسبق النقل والمعايرة .

وتذكر براءة اختراع بريطانية أ - ١,٥٦٩,٦١١ GB -A عملية لتكتل عقار ضمن حبيبـــات ناعمة . تستعمل الرطوبة في العملية هذه رباطاً لتوفير قالب يضغط بالبثق عبر منخل ليـــؤدي إلى كتل .

تذكر براءة الاختراع البريطانية أ - ٢,١٨٧,٩٥٢ طريقة يتضام بها الأبيوبروفـــن البلـــوري بالعجن في اللحظة التي تنقل بواسطة قوالب ناقلة عبر جهاز البثق . هذا ويمكن أن تمرر الكتل الحصول عليها عبر صينية بثق مثبتة على نهاية جهاز البثق .

## وصف عام للاختراع

يهدف الاختراع الراهن إلى توفير طريقة عملية تكتل متحكم بها لدواء من مســـحوق مجـــزأ ناعم ذي مقاس جسيمي أولى من ١٠ ميكرومتر ، ويفضل أصغر من ٥ ميكرومتر ، مثـــال ذلك مساحيق دقيقة لا يحتاج فيها إلى ربط وأن الكتل المحصول عليها فيها متناسقة المقـــاس ولها بنية تركيب توفر قابلية للدفق كافية لنقل ومعايرة مثل تلك المساحيق ؛ بالرغم منن أنهـــا ذات تماسك داخلي منخفض في كسرها ، داخل أداة الاستنشاق ، مثال ذلـــك مســـحوق جاف ، كسرها إلى جسيمات دواء ذي مقاس علاجيـــاً أي إلى جســـيمات ذات مقـــاس جسيمي من ١٠ ميكرومتر .

وتوفر الطريقة ،وفقاً للاختراع ، عملية في تسهيل التداول الفني وتزيد إلى حد كبير القيمـــة الطبية للمادة . وقد وجد أن الطريقة هذه تنتج كتلاً ذات خصائص تداول ممتازة أن لها قـــوة

كافية لتحمل ظروف التعبئة والتخزين ، إلا أنها - مع هذا - ناعمة بما فيه الكفاية إلى حدٍ أنها تنقسم إلى جسيمات أولية أثناء المعالجة بالاستنشاق .

وقد وجد وفقاً للاختراع الراهن طريقة واعدة في الكتل ، تتضمن إخضاع جسيمات الدواء المجزأة ناعماً ، والدواء يمكن أن يكون في مزيج مع أي مكون آخر منشود دمجه إلى الكتل ، وإلى وحدة ميكانيكية تعمل في ظروف معينة .

وهناك طريقة واعدة أكثر وعلى الأخص في معاملة دواء مسحوق مجزأ ناعماً وله مقاس جسيمي أصغر من ١٠ ميكرومتر وله خصائص تدفق وبطريقة متحكم بها في تكون كتل حبيبات تتدفق بحرية وقادرة على الانقسام لتوفر الدواء المجزأ ناعماً ، متضمناً الخطوات الآتية:

(أ) تكتل الدواء المسحوق ذي مقاسات جسيمية أصغر من ١٠ ميكرومتر عن طريق تلقيم المادة إلى اللولب الملقم ، تاركة المادة لكي تمر عبر اللولب الملقم وبذلك يحصل على الكتل .

(ب) تكوير الكتل الناتجة لتوفير كتل أكثر كروية وأكثر كثافة وأكثر التزازاً من الكتل المحصول عليها من عملية التكتيل في اللولب الملقم .

(جـ) تليين الكتل للحصول على مقاس متناسق للحاصل النهائي .

وفقاً للاختراع هناك جهاز واعد لأداء طريقة معاملة دواء مسحوق مجزأ ناعم وله مقاس جسيمي أصغر من ١٠ ميكرومتر وذو خصائص تدفق قليلة لتشكيل بطريقة متحكم بها ، كتل أو حبيبات تتدفق بحرية وقادرة على الانقسام لتوفير الدواء المجزأ ناعماً ، حيث يتضمن الجهاز لولب ملقم ذي لولبين تآزرين ، على الأقل ، يدوران معاً ، أداة وجهاز تكوير لتكوير الكتل الناجمة وجهاز وأداة تصنيف ، لتصنيف بغية الحصول على قياس متناسق بالنسبة للحاصل النهائي . أضف إلى ذلك أن هناك خطوات مفضلة بالنسبة للطريقة توضح من عناصر الحماية الملحقة المتوقعة على ٢ إلى ١٠ منها وأن هناك نموذجان مفضلة للجهاز

تتضح من عناصر الحماية الملحقة المتوقعة على ١١ إلى ١٦ . وهناك أيضاً استعمال واعد للجهاز لتنفيذ الطريقة وفقاً للاختراع .

ومن هدف الاختراع كذلك توفير استعمال الكتل المصنعة وفقاً للطريقة في منشقة مسحوق جاف محفزة للتنفس مثل تيور بوهالر Turbuhaler® .

٥ **شرح مختصر للرسومات**

وأما الآن فتوصف عملية التكتل للمسحوق بالرجوع إلى الرسومات التي تظهر نموذجياً مفضلاً للجهاز بالإضافة إلى الرسومات البيانية لنتائج التجارب المطبقة وفقاً للاختراع ، حيث :

الشكل ١ : يبين منظراً تخطيطياً لنموذج أول لجهاز وفقاً للاختراع .

الشكل ٢أ : يبين منظراً تخطيطياً للوالب في الملقم اللولبي .

الشكل ٢ ب : يبين منظراً تخطيطياً للوالب المثبتة داخل العلبة .

الشكل ٣ : يبين منظراً تخطيطياً لنموذج ثانٍ لجهاز وفقاً للاختراع .

الشكلان ٤أ و ٤ ب : يبينا اختلافات في الكتل المحلول عليها من ملقم لولبي له لولب ذات بعد طولي ولوالب ذات بعد قصير على التوالي .

الشكل ٥ : رسم بياني مبيناً مقارنة بالنسبة لمقاس جسيمات الكتلة على أنها دالة اللوالب المختلفة .

الشكل ٦ : رسم بياني يبين توزيع مقاس لكريات على أنها دالة لوالب مختلفة .

الشكل ٧ : رسم بياني لتحليل غربلة مبريثات الثربوتالين terbutaline الدقيقة المعالجة في جهاز وفقاً للاختراع .

١٠

## الوصف التفصيلي

لقد بُين في الشكل ١ الجهاز المستعمل للقيام بالطريقة وفقاً للاختراع . يتضمن الجهاز وحدة تكوين الكتل في شكل جهاز ملقم لولبي ٢ يشمل وعاء استقبال ٤ وآلة ملقم لولبي تشمل آلة الملقم اللولبي ٦ على لولبين - على الأقل - ٨أ و ٨ب محاطين بعلبة ٩ أما الدواء المسحوق المجزأ فتزود به آلة الملقم اللولبي ٦ عبر الوعاء ٤ وأما الوعاء ٤ فيزود آلة تقليب ميكانيكية ( لم تبين ) لتسهل تلقيم اللوالب بالمسحوق المتماسك . ويمكن أن تكون آلة التقليب من أي نوع معروف على سبيل المثال ذات أذرع في شكل حرف I تمتد من عمود في وضع متعامد على المحور الرأسي للحاوي container .

ينقل المسحوق عبر الملقم اللولبي ٦ نتيجة للضغط المتولد بين اللولبين على الأقل - من ٨أ -، ٨ب بحركة التواء اللولبين ٨أ و ٨ب المتولدة بواسطة محرك ١٤ ، وستنضغط الجسيمات المسحوق معاً مشكلة كتلاً ناعمة بمقاييس مختلفة . أما الجسيمات المتكتلة المحصول عليها من عملية التكتل في اللولبين ٨أ و ٨ب من الملقم اللولبي ٦ أما هذه الجسيمات فلها مقاس بين ٠,١مم إلى ٢ مم وهي قابلة للدفق بحكم مقاسها وهي ناعمة مقارنةً بتركيبها البنائي .

إن آلة ملقم لولبي المناسبة الآن تستعمل بالنسبة لعملية التكتل وفقاً للاختراع هي آلة لولبين توأمي التقعر حيث أن اللولبين لهما بعدان متطابقان . وطريقة تكتل للدواء المسحوق المجزأ ناعماً في الوقت الذي يدفع المسحوق ميكانيكياً إلى داخل الأخدودين ١٠أ و ١٠ب بين البعدين ١٢أ و ١٢ب للولبين المتآزرين ٨أ و ٨ب وهما يدوران . حين يدور اللولب فإن الأبعاد ١٢أ للولب ٨أ سيتحرك إلى داخل الأخدود ١٠ب الخاص باللولب الآخر ٨ب وبالتالي يزول المسحوق الملتصق على اللولب ويدفع المسحوق في نفس الوقت نفسه إلى الأمام على شكل عملية تنظيف . وبطريقة التنظيف هذه للولبين ستؤدي إلى كتل من المسحوق ، المدفوع إلى المسافة بين اللولبين ، راجع على وجه الخصوص شكل ٢أ .

وقد بينت الاختبارات أن اللولبين توأمي التقعر ذو بعد قصير ، يعطيان الكتل الأكثر اتساقاً ولها أفضل الخواص التي تلبي مستلزمات المساحيق بالنسبة لحادثة الاستنشاق . بينت الاختبارات كذلك أن طول وسرعة دوران اللولبين على أهمية طفيفة بالنسبة لنتيجة عملية التكتل وأن الفاصلة الزمنية الرئيسية لبعد اللولبين وأن الأخدود بين البعدين من الأهمية .

ويحصل على كتل أكثر كثافة وتناسقاً من اللولبين كلما كانت المسافة بين بعدي اللولبين صغيرة قدر الإمكان . ويقتضي أن يكون القياس بين القطر الخارجي والقطر الداخلي بالنسبة للولبين من ١ إلى مم ويفضل بين ١ إلى ٥ مم .

فإذا كانت المسافة هذه كبيرة جداً فلن يكون للكتل أبعاد محددة كما يقتضي الأمر والقطر الخارجي في نموذج مفضل بالنسبة للولبين حر ٢٠مم والقطر الداخلي للولبين يقع ما بين ١٠ إلى ١٩ مم ويفضل أن يكون بين ١٥ - ١٩ مم ومن المهم أيضاً بالنسبة لخصائص الكتل المحصول عليها أن تكون العلبة ٩ حول اللولبين الملقم اللولبي مثبتة حول اللولبين بطريقة محكمة تاركة أخدود اصغر ما يكون بين جدران العلبة واللولبين راجع شكل ٢ ب فإذا كانت هناك مسافة بين الجدار واللولبين فإن الدواء المسحوق المجزأ ناعماً سيكون ملتزم في المنطقة هذه أثناء دوران اللولبين وستؤدي عملية التكتل إلى حاصل أقل تناسقاً .

تقع أبعاد اللولبين في نموذج مفضل من الاختراع بين ٢ - ٢٠ مم ، ويفضل بين ٥ - ١٥ مم . وتتضمن الملقمات اللولبية المناسبة ملقم توأمي العمود من نوع ك - ترون سودر K-Tron Soder بدون خضاضة والملقم اللولبي التوأمي برابندر Brabender من نوع DDSR/20 .

وبعد إجراء عملية التكتل يمكن أن تنقل الكتل إلى آلة غربلة للحصول على كتل ضمن مدى معين من القياس إذا ما رغب ذلك . الكتل المحصول عليها من الملقمات مقاسات مختلفة وهي ناعمة نسبياً وتحتاج إلى أن تعالج ثانية للحصول على الخصائص المنشودة . وعليه تجمع الكتل في آلة تكوير ويفضل في حاوٍ دوار ، من مثل صينية أو اسطوانة ١٦ والمفضل أن يزود بكاشطة واحدة أو أكثر ١٨ ( أظهرت تخطيطياً فقط ) أما الحاوي ١٦ فيميل ويدار .

وستؤدي حركة الدوارة الخاوي ١٦ إلى دوران الكتل وتقليب نتيجة ميل الحاوي . وستصير الكتل ، أثناء الدوران أقوى وأكثر تكوراً وكثافة التزاز وشكلاً متسقاً وسيحصل لها سطح خارجي أملس أكثر . إن الخصائص المنجزة بالحاوي الدوار ستحمس كذلك القابلية للتدفق ومقاومة الكسر أثناء التداول والتخزين .

وتحدد سرعة الحاوي خصائص الكتل عملية التكوير هذه . فقد بينت الاختبارات أن السرعة المحورية المثلى للحاوي التي بين ٠,٢ إلى ٢,٠ ويفضل بين ٠,٤ إلى ١,٠ متر / ثانية . ويفضل من عملية التكوير من ١ إلى ٢٠ دقيقة .

فقد بينت الاختبارات أنه بعد ٣ إلى ١٠ دقائق تكتسب الكتل ، غالباً ، قياساً مثالياً لازماً ، قابليته للكسر لتوفر الدواء المجزأ ناعماً وكثافة بالنسبة لاستعمال مستقبلاً . إن هذه الخصائص، كما ذكر آنفاً ، هي في غاية الأهمية ، إذا ما استعملت الكتل في معالجة الاستنشاق .

لقد أظهرت الاختبارات أن زاوية ميل الحاوي ١٦ المثلى التي تقع بين ١٠° - ٨٠° م من الشاقول ، ويفضل أن تختار ما بين ٣٠° - ٦٠° إذ تعطي وفعل النمو بالنسبة للكتل يعمل حاوي التحبب من مادة لا تتفاعل ولا تلوث المسحوق ، من مثل معدن أو لدائن أو أي مادة مناسبة أخرى . و تجنب القوى الكهربائية الساكنة يوصل ، أثناء عملية التكوير ، بالأرض .

وبعد إجراء عملية التكوير في الحاوي المائل ١٦ ، تعد الكتل إلى منخل ٢٠ له مقاس فتحة يقع بين ٠,٢ - ٢,٠ مم ، ويفضل بين ٠,٣ - ١,٠ مم . تستعمل الغربلة لكي يحصل على مقاس متناسق للكتل . تتوقف مستلزمات استعمال العملية هذه ، بدرجة كبيرة ، على نوع آلة الاستنشاق المستعملة .

تغدو مستلزمات المقاس والكثافة الملائمة أكثر إلحاحاً إذا كانت الكتل المستعملة في منشقة مسحوق جاف أو منشقة جرعة معيارية . ومن الأهمية القصوى أثناء الاستنشاق أن تنكسر الكتل إلى كمية كبيرة من جسيمات أولية ذات مقاس جسيمي أصغر من ١٠ ميكروميتر .

وربما كان من المفيد في استخدام العملية ، وفقا للاختراع في أكثر الطرق كفاءة واقتصادية لخفض الكتل إلى الحد الأدنى تلك كبيرة جداً لتعاد إلى العملية ثانية من المفيد أن تدمج غربلة وعملية تكوير في العملية .

ولقد أظهرت الاختبارات أن أكثر الطرق الفعالة في القيام بعملية التكتل وفقاً للاختراع هذا، هي في دمج خطوتين آخرين من الغربلة وخطوة أخرى من عملية التكوير ، وهناك خطوة غربلة أخرى تدمج في العمليةِ مباشرة بعد عملية التكوير في الملقم اللولبي . وبعد الغربلة هذه، تكور الكتل في حاوي التحبب ، وتجرى خطوة غربلة أخرى ثانية بعد عملية التكوير هذه ثم تجرى بعد ذلك خطوة تكوير أخرى ثانية وتختم كامل العملية الغربلة النهائية . ستوفر خطوات الغربلة الأخرى هذه وعملية التكوير عملية أكبر فعالية وستكون الكتل المحصول عليها بعد عملية التكوير الثانية متناسقة وقد بين جهاز وفقاً لهذا النموذج هذا من الاختراع في الشكل ٣ . وقد كتل الدواء المسحوق والمجزأ ناعماً وفقاً للشكل هذا في آلة ملقم لولبي ٦ . وقد دفعت الكتل الناتجة في غربال ٢٢ . ثم تدفع الكتل بعد ذلك الكتل المنخولة إلى حاوي التحبب المائل ١٦ . وبعد إجراء عملية التكوير في الحاوي ١٦ ، تدفع الكتل إلى منخل ثانٍ ٢٤ للحصول على مقاس أكثر تناسقاً . بعد الغربلة الثانية هذه ، تكور الكتل مرة ثانية في حاوي تحبب مائل ثانٍ ٢٦ . وحاوي التحبب الثاني ٢٦ هذا هو النوع نفسه الذي منه الحاوي الأول وقد حددت سرعة وزمن عملية التكوير آنفاً بالنسبة من عملية تكويره وتنخل الكتل بعد عملية التكوير الثانية عبر منخل نهائي ٢٠ للحصول على مقاس متناسق للحاصل النهائي . وتعد الغربلة ضرورية مثل ما يحدث في حالة قد تنمو كبيراً أثناء عملية

التكوير وبالتالي قد يحتوي الحاصل النهائي كتلاً لها مقاس أكبر من المقاس اللازم ، أي من ٠,٢ إلى ٢ مم ، ويفضل من ٠,٣ إلى ١ مم .

تستعمل الكتل المحصول عليها من العملية ، تبعاً للاختراع ، في منشقة مسحوق جاف ويفضل في منشقة مسحوق جاف تحفز على التنفس . من أجل ذلك كانت صلابة الكتل من الأهمية القصوى . لقد قيست صلابة الكتل اللازمة القابلة للتكسير والتفتت إلى جسيمات أثناء عملية الاستنشاق قيست بجهاز اختيار الصلابة للأجسام الدقيقة MHT - 4 ( من إنتاج شركة A Paar ، النمسا ) ، وقد وجد أن الصلابة تتراوح بين ٠,٥ إلى ٢٠ ميلي نيوتين بالنسبة للكتل ذات خصائص جيدة في تفكك التكتل ، تلك التي تقاسم وتتفتت إلى الجسيمات الأولية المطلوبة في منشقة خلال عملية الاستنشاق .

وبقيم تزيد عن ٢٠ ميلي نيوتين ، فإن تفكك التكتل بالنسبة للكتل سيكون أقل ، وفوق القيمة ١٠٠ ميلي نيوتين ، فإنه يحصل عملية تفكك تكتل للكتل قليلة جداً . وها هي عملية التكتل وفقاً للاختراع توصف الآن .

بالتجارب ، يقصد منها التوضيح ولكنها لا تحدد مدى الاختراع كما ذكر في عناصر الحماية المرفقة .

مثال ١

لقد حددت خواص كتل ثلاث مساحيق مختلفة ، وقد بينت في الجدول أدناه . لقد مرر المسحوق المكون من جسيمات مجزأة ناعماً عبر خطوات الطريقة وفقاً للاختراع .

| المادة | قطر الكتلة المتوسط ( ميكرومتر) | مساحة السطح (م$^2$/جرام) | الكثافة الظاهرية (جرام /مل) |
|---|---|---|---|
| التربيوتالين Terbutaline | ١,٧ | ٩ | ٠,٢٥ |
| بودسونيد Budesonide | ٢,٠ | ٦ | ٠,٢٤ |
| (لاكتوز) سكر اللبن Lactose | ٣,٠ | ٦ | ٠,٣٢ |

وكما هو المعهود فإنه يمكن أن تحدد الكثافة الضخمة بالنسبة للمساحيق المكونة من جسيمات مجزأة ناعماً لتتراوح بين ٠,٢ مغم إلى ٠,٤ جرام / مل بالنسبة للجسيمات ذات المقاس الجسيمي الأقل عن ١٠ ميكرومتر µm . تتفاوت مساحة السطح بين المواد إلا أنه لا يوجد اختلاف بين مسحوق سحيق ومسحوق متكتل ( ومتكورة ) . تقع بين ٢٢٠م$^{٢}$/ جرام ، والفضل ٣ - ١٢م$^{٢}$ / جرام .

مثال ٢

وكما يفحص شكل الكتل المحصول عليها بالطريقة تبعاً للاختراع ، فقد ركبت آلة تصوير فيديو ذات سرعة عالية في نهاية اللولبين . ومن ثم كان ممكناً رؤية الحاصل الناتج عن الملقم اللولبي ومقارنة الكتل المتكونة مع مسحوق غير معالج تحت ظروف تجريبية مختلفة . لقد أخذت عينات وفحصت ثانية تحت المجهر .

وفي التجربة على كبريتات التربوتالين terbutaline sulphate ذات كتلة متوسط (MMD) من ١,٢ ميكرومتر أضيف إلى الملقم الأسطواني التوأمي ك - ترون سودر K - tron soder ( بسرعة ١٥ جرام / دقيقة ) باستعمال لولبين توأمين مقعري الجانب ببعد طويل الكتل الناتجة وفحصت تحت المجهر . يبين الشكل ٤أ صورة لكتل غير المنتظمة الكتل الناعمة التي حصل عليها . وفي تجربة أخرى ، فقد غير اللولبان ذو البعد الطويل إلى لولبين توأمين قصيري البعد ومقعري الجانب من النوع نفسه وقد أضيفت المادة نفسها إلى الجهاز ذاته وتحت ظروف التجربة نفسها . يبين الشكل ٤ ب صورة للكتل التي كانت أكثر انتظاما .

مثال ٣

نظراً لأهمية أبعاد اللولبين فلقد ثبت ثانية لكي تفحص مقاس الكتل بخاصة تناسق الكتل - على انه مقلم هام بالنسبة لدقة الجرعة . تشير النتائج بوضوح إلى ضرورة استعمال طرائق تكتل محكمة جيداً .

لقد استعمل في التجارب ، ملقم لولبي توأم من برابندر Brabender من نوع DDSR/20 اضيف سكر لبن lactose سحيق ( القطر المتوسط للكتلة أقل من ٤ ميكرومتر MMD< 4 μm ) إلى الملقم ذي مقاسات لولبية توأمية مختلفة (٢٠/١١ ، ٢٠/١٢ ، ٢٠/٢٠ ) ( طول البعد وفقاً لقائمة البيانات Brabender التقنية ) . أضيفت الكتل الناعمة الملمس من الملقم إلى غربال اهتزاز دواري gyro - vibrating sieve بمقاس شبكة من ٠,٥ مم . وقد ضبطت سرعة التلقيم على الغربال بحيث مرّ المسحوق عبر الغربال في الحال ، بمعنى أنه لم يكن ليحصل تكتل على الغربال . وقد أجريت تجربتنا لكل لولب .تبين ببعد أطول ( مثل ٢٠/٢٠) ينتج عنها كتل أقل تحديداً وأضخم . وقد أضيف مسحوق سحيق بطء ، على أنه تجربة مقارنة ، بمعلقة إلى الغربال مباشرة أي دون مرور في الملقم اللولبي . وقد حصل على اهتزاز عظيم لمقاس الكتل ، الأمر الذي يشير إلى ضرورة استعمال ملقم لولبي للحصول على كتل أكثر انتظاماً وبمردود وافٍ .

ملخص التجارب هذه موجود في شكل ٥ . إن إمكانية إعادة إنتاج تشكيل تكوين الكتل وخصائصها ، مثل المقاس والكثافة الضخمة والتوزيع يحصل عليها بذلك بالاختراع الراهن، الأمر ذو الأهمية البالغة بالنسبة لشيء ذو أهمية خاصة عندما يعد المسحوق المتكتل والمتكور للاستعمال في آلة استنشاق مقدر الجرعات .

مثال ٤

لقد أخذت القياسات الآتية بغية تحديد مقاس الكتل على أنه دالة البعد اللولبي . وقد أديرت الكتل المحصول عليها في الملقم اللولبي التوأمي Brabender من نوع DDSR/20 بسرعة ٣٥ دورة لكل دقيقة في حوض ( قطره ٣٢٠مم ) لمدة ٥ دقائق . وقد رتبت الكتل بحسب المقاس في أجزاء مختلفة ( أقل من ٠,٣١٥ ، ٠,٣١٥ إلى ٠,٥ ، ٠,٥ إلى ٠,٠٧١ ، ٠,٠٧١ إلى ١ وأكبر من ١ مم ) بالتمرير عبر منخل اهتزازي دواري ( روسيل فينكس

Russel Finex) . تبين الغربلة هذه أن مقاس الكريات يعتمد ، إلى حد كبير على مقاس وشكل اللوالب . تحدد الصلابة النهائية للكتل بطريقة التكوير . النتائج تقع في الشكل ٦ .

مثال ٥

في تجربة أخرى ، أن مقاس الكتل يتوقف بصورة أقل على سرعة اللوالب منها على مقاس اللوالب . وقد لقمت كبريتات التربوتالين السحيقة ( قطر الكتلة المتوسط ١,٢ µm ) في ملقم لولبي توأمي من نوع ك - ترون K - Tron Twin - Screw Feeder بلولب وسرعات مختلفة . سرعة التغذية ٣٠ بالنسبة للوالب قصيرة البعد تساوي ١٠ بالنسبة للوالب طويلة البعد (١٥ جرام / دقيقة ) لقد رتبت الكتل بحسب القياسات عبر ثلاثة أبعاد شبكية ( ٠,٣ ، ٠,٥ ، ٠,٧ مم ) والنتائج موجودة في الشكل ٧ .

مثال ٦

وقد بين ، في تجربة أخرى أنه بالحصول على قياس متناسق للكتل الناجمة من عملية التكتل في الملقم اللولبي ، يزيد المردود في الخطوات التالية إلى الحصول على مدى توزيع أكثر ضيقاً للكريات . وقد حسن هذا كذلك باستعمال طريقة متعددة الخطوات كما هو مبين في الشكل ٣ . لقد كتلت في التجربة كبريتات التربيوتالين terbutaline السحيقة وكورت ، ورتبت - بحسب المقاس - الكتل الناتجة في أجزاء مختلفة ، ملء كل جزء من منشقة مسحوق . بعد ذلك حددت الجرعة المعيارية لكل جزء . وقد بينت النتائج في الرسم البياني أسفل حيث يبين العلاقة بين الأجزاء المختلفة من المادة وتعطي الجرعة المعيارية نحو ٢٠٪ اختلافا في الجرعة عند استعمال مقاسات كتلية مختلفة الأمر الذي يدل بوضوح على ضرورة استعمال مقاس متناسق للكتل من اجل الحصول على جرعة ثابتة واختلافات ضئيلة من كمية دفعة إلى دفعة كمية .

| مقاس الجزء | الجرعة المعيارية (ملجم / جرعة ) |
|---|---|
| < ٠,١٤ | ٠,٦٥ |
| ٠,١٤ - ٠,٣ | ٠,٦٢ |
| ٠,٣ - ٠,٥ | ٠,٥٩ |
| ٠,٥ < | ٠,٥٥ |

هذا وتعطي عملية التكتل المذكورة في الاختراع الراهن مردوداً عالياً للعملية الإجمالية واختلاف مقبول بين كل دفعة كمية وأخرى بالنسبة للحاصل النهائي :

تعديلات مكمنة possible modifications

يمكن ، بالطبع ، تعديل الطريقة ، بالإضافة إلى الجهاز ، وفقا للاختراع ضمن مجال عناصر الحماية المرفقة ، ولذلك فمن الممكن تعديل التركيب مقاس الملقمات اللولبية بالإضافة إلى السرعة وطول اللوالب . يمكن ، بالطبع تعديل مقاس الفتحات في المناخل التي استعملت ، كما يمكن بالإضافة إلى ذلك أن تستعمل لوالب إضافية بالطريقة نفسها .

من الممكن أيضاً تعديل المقاس والشكل والسرعة وزاوية ميل حاوي التحبب وبالتالي تغيير مقاس الكتل النهائية . ويمكن كذلك عمل التكوير في ما يسمى ماريوميريزر marumerizer وهو جهاز متوفر تجارياً للتكوير أو التحبب . ويمكن كذلك عمل التكوير بأي طريقة مناسبة أخرى باستعمال دوران وعاء متناظر ( مماثل ) أو حاوٍ يمكن أن يدور ، من مثل أي حاوٍ أسطوانياً كان أو برميلاً .

## عناصـــر الحمايـــة

١ – طريقة معالجة دواء مسحوق مجزأ ناعماً ، له مقاس جسيمي أولي أقل مـن ١٠ ميكرومتر µm وله خواص تدفق ضعيفة لتشكيل ، في طريقة متحكم بها ، كتـل أو حبيبات تتدفق بحرية وقادرة على التفتيت لتوفير دواء مجزأ ناعماً ، تشمل الطريقـــة الخطوات :

(أ) تكتل الدواء المسحوق وله مقاسات أصغر من ١٠ ميكرومتر µm للمـــادة بتلقيم المادة إلى ملقم لولبي تاركاً المادة تعبر خلال الملقم اللولبي للحصـــول بذلك على كتل .

(ب) إن تكوير الكتل الناتجة بغية توفير كتل أكثر كروية وأكثر كثافة وأكـــثر التزازاً من الكتل المحصول عليها من عملية التكتل في الملقم اللولبي .

(ج) فرز الكتل للحصول على مقاس متناسق من الحاصل النهائي.

٢ – طريقة وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث تتميز بحاوٍ مائل ، ويفضل أن يكون مزوداً بمكشاط أو أكثر ، يستعمل في تكوير الكتل الناتجة من عملية التكتل .

٣ – طريقة وفقا لعنصر الحماية ١ أو ٢ ، حيث تتميز بوجود غربال يســـتعمل في فرز الكتل الناتجة .

٤ – طريقة وفقا لعنصر الحماية ١ ، حيث تتميز بأن المقـــاس الجســـيمي للـــدواء المسحوق المجزأ ناعماً أصغر من ١٠ ميكرومتر µm ، يقع مقاس الكتل بعد عمليـــة التكتل ، أقل من أو يساوي ٢ مليمتر mm .

١ ٥ - طريقة وفقا لعنصر الحماية ١ ، حيث تتميز بدفع الدواء المسحوق ناعماً في
٢ ملقم لولبي يشمل لولبين توأمين مقعرين لهما بعد للوالب حوالي ٢ إلى ٢٠ مليمتر
٣ ويفضل من ٥ إلى ١٩ mm مليمتر .

١ ٦ - طريقة وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٥ ، حيث تتميز بأنه بعد عملية
٢ التكتل في الملقم اللولبي يشمل إضافة إلى ذلك خطوة فرز المسحوق المتكتل للوصول
٣ إلى كتل بمقاس متناسق .

١ ٧ - طريقة وفقا لعنصر الحماية ٦ ، تتميز بأنه بعد عملية التكوير تتضمن خطوة
٢ أخرى من الفرز وخطوة أخرى من عملية التكوير .

١ ٨ - طريقة وفقا لعنصر الحماية ٧ ، تتميز بأن فرزاً آخر وغربالاً آخر يستعملان
٢ وأنه يستعمل حاوٍ آخر مائل للتحبب بالنسبة لعملية التكوير ، على أنه يفضل أن
٣ يزود بمكشاط واحد أو أكثر .

١ ٩ - طريقة وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة ، تتميز بأن السرعة المحيطية
٢ لحاوي التحبب يفضل أن تكون من ٠,٥ إلى ١,٠ متر / ثانية .

١ ١٠ - طريقة وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة ، تتميز بأن يفضل أن يكون
٢ زمن التكوير من ٢ إلى ٢٠ دقيقة .

١ ١١ - جهاز لمعالجة دواء مسحوق مجزأ ناعماً له مقاس جسيمي أصغر من ١٠ µm
٢ ميكرومتر وله خواص انسياب وتدفق ضعيفة تؤدي بالدواء المسحوق ، بطريقة

متحكم بها ، أن يشكل كتلاً وحبيبات ليست ملزوزة تتدفق وتنساب بحرية وقادرة على التفتت لتوفير دواء مجزأ ناعماً ، حيث يتضمن الجهاز ملقماً لولبياً مزود اً بلولبين تآزرين على الأقل يدوران وبآلة تكوير لتكوير الكتل الناتجة ، وآلة فرز لفرز الكتل بغية الحصول على مقاس متناسق للحاصل النهائي .

١٢ - جهاز وفقاً للعنصر الحماية ١١ ، حيث يتميز بأنه يستعمل حاوٍ مائل للتجنب ويفضل أن يكون مزوداً بمكشاط واحد أو أكثر ، يستعمل في تكوير الكتل الناتجة من عملية التكتل .

١٣ - جهاز وفقاً لعنصري الحماية ١١ أو ١٢ ، يتميز بأنه يستعمل منخل ( غربال ) لفرز الكتل الناتجة .

١٤ - جهاز وفقاً لعنصر الحماية ١١ ، يتميز بأن الملقم اللولبي تتضمن لولبين توأمين مقعرين لهما بعد لولب حوالي ٢ إلى ٢٠ mm مليمتر، ويفضل من ٥ إلى ١٥ mm مليمتر.

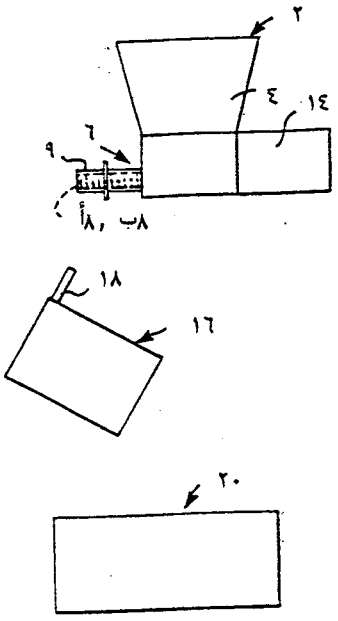
١٥ - جهاز وفقاً لعنصري الحماية ١١ و ١٢ ، يتميز بأنه يتضمن منخلاً أولاً آخر ومنخلاً ثانياً آخر وحاو مائلاً آخر للتحبب يفضل أن يكون مزوداً بمكشاط واحد أو أكثر .

١٦ - جهاز وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١١ إلى ١٥ ، يتميز بأن ثقوب المناخل ذات مقاس يقع بين ٠,٢ إلى ٢,٠ mm ويفضل إلى ١,٠ mm .

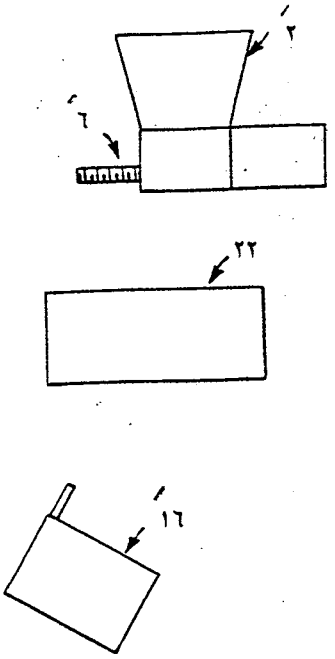
١٧ - استعمال جهاز وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١١ إلى ١٦ ، لتنفيذ طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٠ .

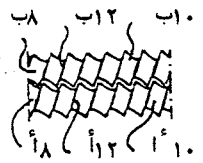
١٨ - كتل صنعت وفقاً للطريقة التي ذكرت في عناصر الحماية من ١ إلى ١٠ باستعمال جهاز وفقاً لما ذكر في عناصر الحماية من ١١ إلى ١٦ للاستعمال في منشفة مسحوق جاف محفز للتنفس .

١٩- كتل وفقاً لعنصر الحماية ١٨ بحيث أن المنشقة هي تيور بوهالر®Turbuhaler .

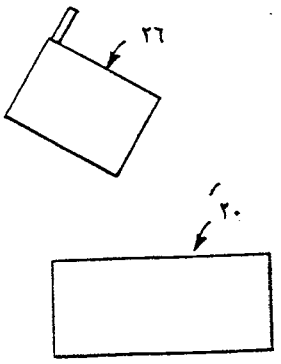



شكـل ١

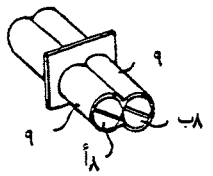


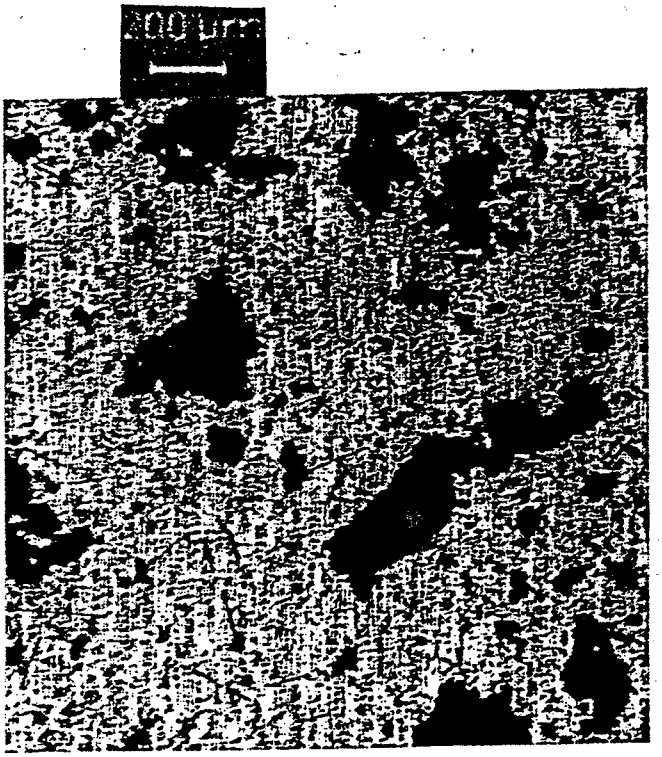

شكـل ٢ أ



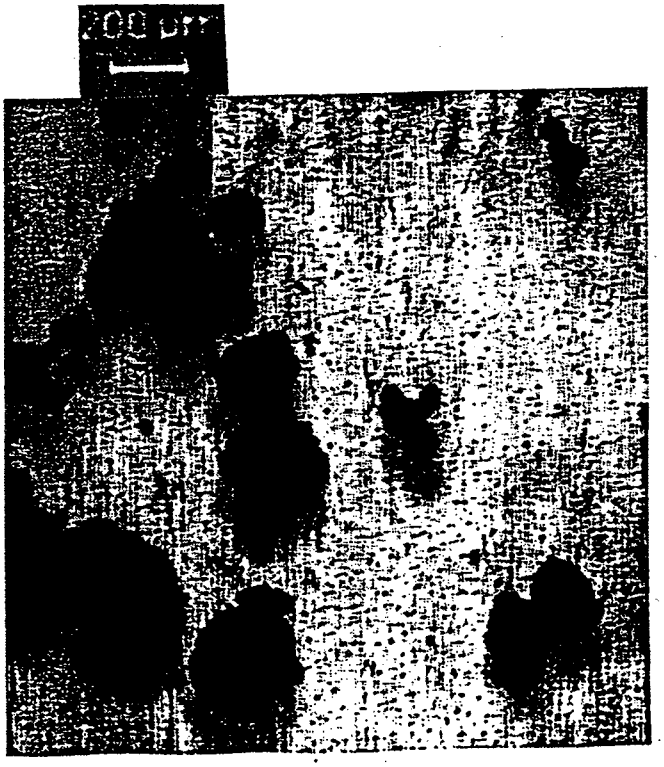

شكـل ٣




شكـل ٢ ب

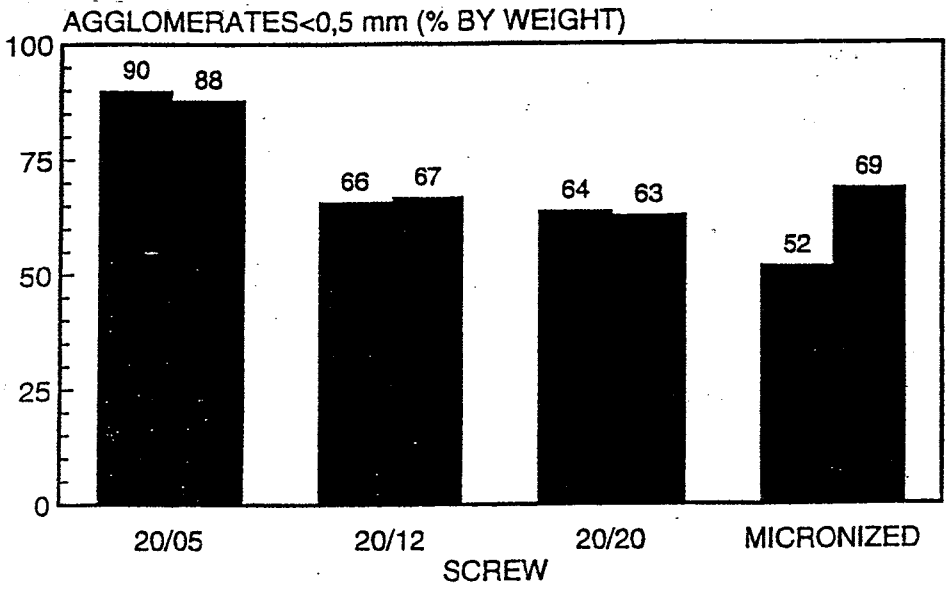



شكـــل ٤ أ



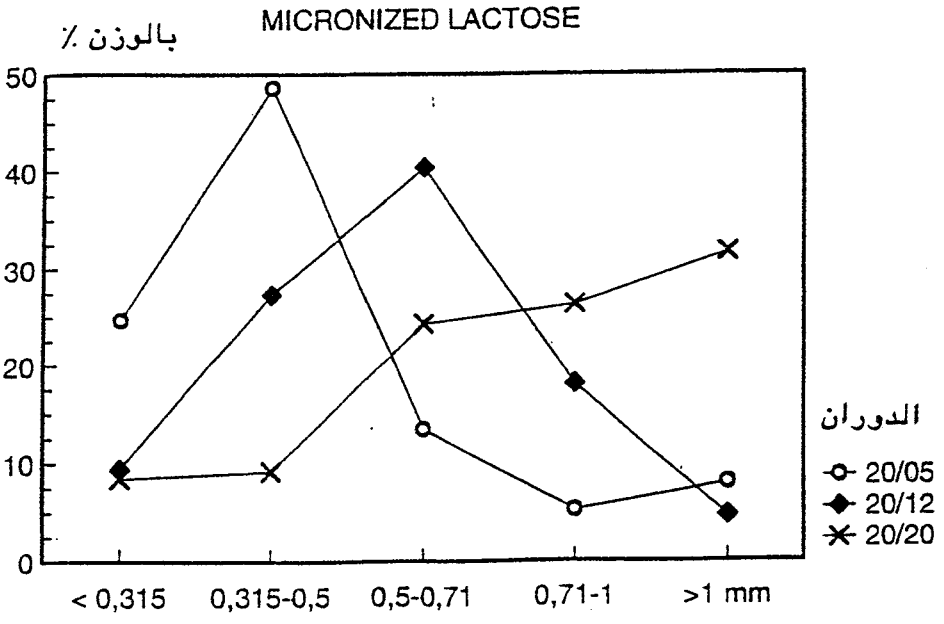

شكـــل ٤ب

حجم جسيمات متكتلة باعتبارها داله اللوالب المختلفة



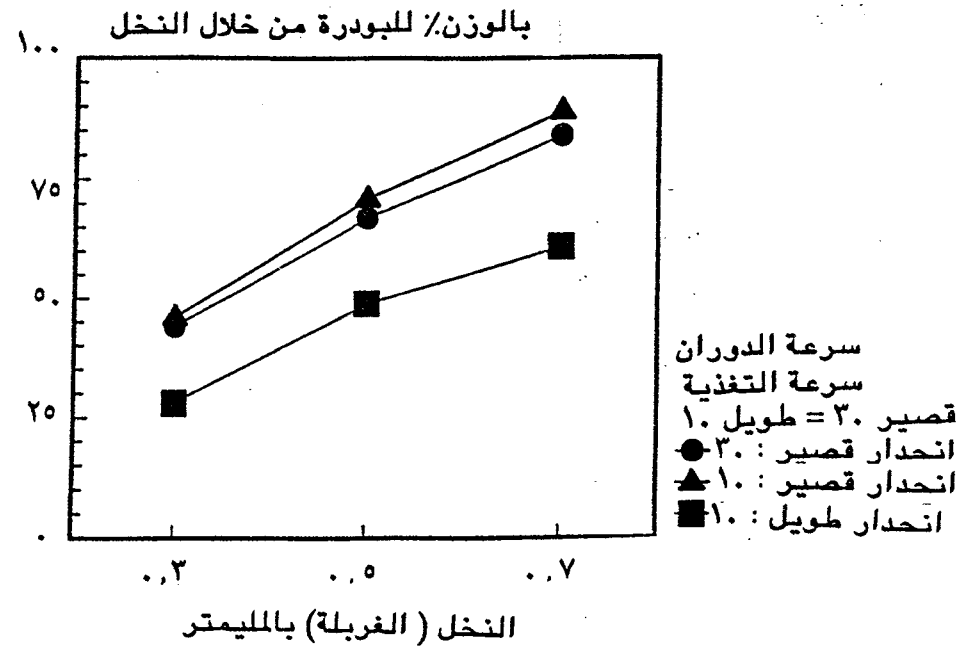

شكـــل ٥

توزيع الحجم للكريات باعتبارها داله اللوالب المختلفة




شكـــل ٦

تحليل بالنخل من كبريتات التربتلين المعالجة




شكـــــل ٧