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

[11] رقم البراءة: ٦٧٨
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٢٧/٠٣/٠٦ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٦/٠٤/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كجيل جوران أريك باكستروم، كـــارل ماجنوس اولوف داهلبـــاك، آن شـــارلوت بيرجيـــت جوهانسون، بيتر ادمان

[73] **مالك البراءة:** أسترا أكتيبولاج
عنوانه: سوديرتالجي اس-١٥١ ٨٥، السويد

[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٩٤١٥٠٠٣٠

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤١٥/٠١/١٨ هـ
الموافق : ١٩٩٤/٠٦/٢٧ م

[51] **التصنيف الدولي[٧] :**
Int. Cl.[7]: A61K 000/000

[56] **المراجع:**

براءة أمريكية	٤٩٥٩٣٥٨	١٩٨٨/٠٩/٢٥ م
براءة أمريكية	٤٩٠٧٥٨٣	١٩٩٠/٠٣/١٣ م

اسم الفاحص : إبراهيم بن محارب المطيري

[54] **اسم الاختراع:** مستحضر علاجي للاستنشاق

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بمستحضر علاجي للاستنشاق يتضمن إنسولين insulin ومـــادة تعـــزز امتصاص الإنسولين insulin في القنـــاة التنفـــسية السُّفلى، في صـــورة مستحـــضر مـــسحوق يـــصلح للاستنشاق.

٣٣ عنصر حماية ، ٩ أشكال

مستحضر علاجى للاستنشاق

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالى بمستحضر علاجى من الإنسولين insulin مناسب للاستنشاق.

يلعب الإنسولين insulin دوراً رئيسياً فى تنظيم الأيض metabolism الكربوهيدرات carbohydrate والنشا والبروتين فى الجسم، والداء السكرى diabetes mellitus (المشار إليه ببساطة بالسكر) يتسم بعدم انتظام الايض، وعلى وجه الخصوص ايض السكر، وينبه ارتفاع مستويات السكر فى الدم، لدى الأصحاء (مثل الذى يحدث بعد الطعام مباشرة) خلايا الجزر بيتا islet beta cells بالبنكرياس لإفراز الإنسولين وهرمون الببتيد peptide hormone فى تيار الدم bloodstream ، ويرتبط الإنسولين بمستقبلات الإنسولين الموجودة على عدد من أنواع الخلايا، وبشكل ملحوظ خلايا العضل وبذلك يرسل إشارة إلى الخلايا لزيادة معدل امتصاص السكر إلى الخلايا، ومع عودة السكر فى الدم إلى المستويات الطبيعية السابقة لتناول الطعام، يهبط مقدار الإنسولين أيضاً فى الدم، وفى غياب الإنسولين ، ترتفع مستويات السكر فى الدم إلى مستويات عالية بشكل خطير (حالة تسمى فرط سكر الدم hyperglycemia)، والتى قد تؤدى إلى الموت. وتتسبب زيادة الإنسولين بكثرة فى انخفاض مستويات السكر فى الدم بصورة غير طبيعية (نقص السكر فى الدم hypoglycemia)، وهى حالة خطيرة أيضاً وقد تؤدى إلى الموت. وفى الأفراد العاديين الأصحاء تمنع حلقات التغذية العكسية الموجودة فى الجسم والتى تنظم فرز الإنسولين وتنقيته من الدورة النظامية ظهور كل من حالات فرط السكر ونقص السكر فى الدم.

والداء السكرى هو مرض يؤثر على حوالى ٣٪ من الشعب السويدى، ومن الـ ٣٪، يعانى ٢٠٪ تقريباً من النوع I من السكر، أما البقية فمن النوع II من السكر.

ويبدأ النوع I من السكر، أو الداء السكرى الذى يعتمد على الإنسولين insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)، عادة فى الطفولة، فإنه يتميز بضمور خلايا بيتا بالبنكرياس، مما يؤدى إلى نقص أو توقف إنتاج الإنسولين insulin ، ويترك المريض معتمداً على الإنسولين insulin الخارجى من أجل البقاء.

والنوع II من السكر الأكثر شيوعاً أو الداء السكرى غير المعتمد على إنسولين non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)، يظهر بشكل عام لدى المرضى الذين يزيد سنهم عن ٤٠ عاماً، وهؤلاء المرضى قد تكون لديهم مستويات عادية أو عالية من الإنسولين فى الدم، فى البداية على الأقل، ولكنهم يظهرون معدلاً منخفضاً بصورة غير طبيعية من الامتصاص الخلوى للجلوكوز استجابة "للإنسولين "، وعلى الرغم من أن النوع II من السكر قد تتم معالجته فى الغالب بمراقبة النظام الغذائى للمريض، فقد يكون من الضرورى تناول إنسولين خارجى ليكون مكملاً للإنسولين الذى تفرزه خلايا بيتا لدى المريض.

ولا يمكن تناول الإنسولين عن طريق الفم بجرعات فعالة، حيث أنه يتحلل بشكل سريع بواسطة الإنزيمات فى المسار المعدى المعوى والأس الهيدروجينى pH المنخفض فى المعدة، قبل وصوله إلى تيار الدم، والطريقة المعيارية للتناول هى عن طريق حقن المريض لنفسه عادة بمحلول متساوى القوة من الإنسولين ، وتتسبب ضرورة الحقن فى شعور المرضى بعدم الملاءمة وعدم الراحة، وقد تحدث التفاعلات الداخلية عند موضع الحقن، وعلاوة على ذلك، فهناك شكل غير ملائم فسيولوجياً وغير طبيعى من تركيز البلازما للإنسولين المحقون، وهذا الشكل من تركيز البلازما غير الطبيعى غير مرغوب ويزيد من خطورة ظهور آثار جانبية تتعلق بعلاج السكر طويل الأمد.

وبسبب هذه العيوب، هناك حاجة لوجود إنسولين فى صورة قابلة للتناول عبر مسار غير الحقن، ومن خلال محاولة إنتاج تلك الأشكال المختلفة من الإنسولين ، تم تقديم عدة عروض، فعلى سبيل المثال تم اقتراح منتجات للتناول عن طريق الأنف والمستقيم والفم، مع التركيز بشكل كبير على المنتجات المعدة للتناول عن طريق الأنف، ولكن التناول عن طريق الأنف يمثل مشكلة ويسمح بإتاحة حيوية ضئيلة للغاية. ولقد اكتسب تناول العقاقير الفعالة نظامياً عن طريق الرئة فائدة متزايدة فى السنوات الأخيرة، وتناولت بعض الأبحاث إدخال الإنسولين عبر الرئة. وتتعلق غالبية تلك الأبحاث بالمحاليل أو المعلقات الخاصة بالتناول عن طريق الرئة مثل الرذاذ ووسائل الاستنشاق ذات جرعة مضغوطة محددة القياس، ولاقت كل منها نجاحاً محدوداً.

وصف عام للاختراع

لقد وجدنا حالياً أن الإنسولين قد يدخل فى مستحضر مسحوق جاف للاستنشاق يتضمن أيضاً مادة تعزز امتصاص الإنسولين فى الرئة، وقد يتم امتصاص الإنسولين من هذا المستحضر بكمية ومعدل مقبولين علاجياً، ويقصد "بتعزيز الامتصاص" أن مقدار الإنسولين الذى تم امتصاصه فى الدورة النظامية فى وجود مادة معززة أعلى من المقدار الممتص فى غياب مادة معززة.

وطبقاً لهذا الاختراع، تم تقديم مستحضر علاجى يتضمن مركبات فعالة (أ) insulin و(ب) مادة تعزز امتصاص الإنسولين فى القناة التنفسية السُفلى، ويكون هذا المستحضر فى شكل مسحوق جاف مناسب للاستنشاق يتكون فيه ٥٠٪ على الأقل من إجمالى كتلة المركبات الفعالة من (أ) جسيمات أولية يقل قطرها عن حوالى ١٠ ميكرون، مثل بين ٠,٠١ و١٠ ميكرون ويفضل بين ١ و٦ ميكرون أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة.

قد يشتمل المستحضر العلاجى وفقاً للاختراع الحالى على المركبات الفعالة المذكورة فقط أو قد يشتمل على مواد أخرى مثل المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً، وتلك المادة الحاملة قد تتكون من

جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون بحيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من المسحوق النـــاتج بأكمله من الجسيمات الأولية المتكتلة البالغ قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون، وفى المقابل قـــد تتكون المادة الحاملة carrier من جسيمات أكبر (جسيمات كبيرة coarse particles)، بحيـــث قـــد يتكون "الخليط المرتب ordered mixture " بين المركبات الفعالة والمادة الحاملة المذكورة. وفـــى الخليط المرتب المعروف فى المقابل باسم خليط تفاعلى أو لاصق، تتوزع جسيمات العقار الناعمة (فى هذا الاختراع، المركبات الفعالة) على سطح جسيمات السواغ excipient الكبيرة (فـــى هـــذا الاختراع، المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً) ويفضل فى هذه الحالة ألا تكون المركبات الفعالة فـــى صورة تكتلات قبل تكوين الخليط المرتب، وقد يكون قطر الجســيمات الكبــيرة أكــبر مـــن ٢٠ ميكرون، مثل أكبر من ٦٠ ميكرون، ولا يشكل قطر الجسيمات الكبيرة الذى يكون أكبر من تلـــك الحدود الصغرى، أهمية، حيث قد تستخدم أحجام عديدة من الجسيمات الكبيرة، حسبما يقتضى الأمر طبقاً للمتطلبات التطبيقية للتركيبة المعينة. ولا يلزم أن يكون للجسيمات الكبيرة فى الخليـط المرتب نفس الحجم، ولكن من المفيد أن يكون للجسيمات الكبيرة نفس الحجم فى الخليط المرتـــب، ويفضل أن يكون قطر الجسيمات الكبيرة ٦٠ إلى ٨٠٠ ميكرون.

ومن ثم ففى نموذج معين يقدم الاختراع الحالى مستحضراً علاجياً من الإنسولين insulin ومـــادة تعزز من امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُّفلى، حيث يكون المســـتحضر فـــى صورة مستحضر مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، يتكون ٥٠٪ بالكتلة منه مـــن (أ) جســيمات يكون قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة، وفى نمـــوذج معين آخر، يقدم الاختراع مستحضراً علاجياً يتضمن إنسولين insulin ومادة تعـــزز امتصـــاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُّفلى ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً، حيث يكون المستحضر فى شكل مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، يتكون ٥٠٪ بالكتلة منه من (أ) جسيمات قطرها أقـــل

من حوالى ١٠ ميكرون أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة، وفى نموذج معين آخر يقدم هذا الاختراع مستحضراً علاجياً يتضمن مركبات فعالة (أ) إنسولين insulin و(ب) مادة تعزز من امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُّفلى، حيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من كتلة المركبات الفعالة بأكملها (أ) و(ب) من جسيمات قطرها أقل من ١٠ ميكرون ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً حيث يكون المستحضر فى صورة مستحضر مسحوق جاف مناسب للاستنشاق قد يتكون فيه خليط مرتب بين المركبات الفعالة والمادة الحاملة المقبولة صيدلانياً.

ويفضل أن يتكون ٦٠٪ على الأقل مثل ٧٠٪ على الأقل أو ٨٠٪ على الأقل والأكثر تفضيلاً ٩٠٪ على الأقل من إجمالى كتلة المركبات الفعالة (أ) و(ب) من جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون، أو من تكتلات من تلك الجسيمات، وعندما يشتمل المستحضر المسحوق الجاف على مادة حاملة، عندما لا يكون الخليط المرتب مطلوباً، يفضل أن يتكون ٦٠٪ على الأقل مثل ٧٠٪ على الأقل أو ٨٠٪ على الأقل والأكثر تفضيلاً ٩٠٪ على الأقل بالكتلة من المسحوق الجاف من جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون أو من تكتلات من تلك الجسيمات.

وعلى الرغم من أن المسحوق الجاف المعد للاستنشاق سواء مع أو بدون مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، قد يشتمل على تكتلات من جسيمات كما ورد بعاليه، فإنه وقت الاستنشاق أية تكتلات يجب أن تتفكك بشكل جوهرى للحصول على مسحوق يتكون ٥٠٪ على الأقل منه من جسيمات قطرها يصل إلى ١٠ ميكرون. وقد تنتج التكتلات عن عملية التكتل الخاضعة للمراقبة أو قد تنتج ببساطة عن تلامس جسيمات المسحوق بشكل متقارب، وفى كلتا الحالتين من الضرورى أن تكون التكتلات قادرة على التفكك مثل عن طريق الوسائل الميكانيكية فى وسيلة الاستنشاق أو خلاف ذلك، إلى الجسيمات أنفة الذكر.

ويفضل ألا تتكون التكتلات بوجه عام فى الخليط المرتب، وفى حالة الخليط المرتب، يجب إطلاق المركبات الفعالة من الجسيمات الكبيرة ويفضل فور الاستنشاق سواء عن طريق وسائل ميكيانيكية فى وسيلة الاستنشاق أو ببساطة بفعل الاستنشاق أو بوسائل أخرى، ثم تترسب المركبات الفعالة فى القناة التنفسية السُفلى والجسيمات الحاملة فى الفم.

شرح مختصر للرسومات

شكل ١: رسم بيانى لمقارنة أثر الإنسولين insulin المستنشق بالإضافة إلى معزز مع أثر الإنسولين insulin المستنشق بدون معزز فى مستويات السكر فى الدم لدى كلب.

شكل ٢: رسم بيانى لمقارنة أثر الإنسولين insulin المستنشق بالإضافة إلى معزز مع أثر الإنسولين insulin المستنشق بدون معزز على مستويات السكر فى الدم لدى كلب ثانى.

شكل ٣: رسم بيانى لمقارنة مستويات البلازما فى الإنسولين insulin بعد استنشاق ثلاث تركيبات مختلفة من الإنسولين insulin ومعزز لدى كلب.

شكل ٤: رسم بيانى لمقارنة مستويات البلازما فى الإنسولين insulin بعد استنشاق ثلاث تركيبات مختلفة من الإنسولين insulin ومعزز لدى كلب ثانى.

شكل ٥: رسم بيانى لمقارنة مستويات السكر فى الدم بعد استنشاق ثلاث تركيبات مختلفة من الإنسولين insulin ومعزز لدى كلب.

شكل ٦: رسم بيانى لمقارنة مستويات السكر فى الدم بعد استنشاق ثلاث تركيبات مختلفة من الإنسولين insulin ومعزز لدى كلب ثانى.

شكل ٧: رسم بيانى يوضح أثر ثلاث تركيزات مختلفة من معزز عند نقل المانيتول خلال طبقة أحادية لخلية Caco-2

شكل ٨: رسم بيانى يوضح أثر ثلاث تركيزات مختلفة من معزز عند نقل المانيتول خلال طبقة أحادية لخلية Caco-2، فى وجود الإنسولين insulin .

شكل ٩: رسم بيانى لمقارنة مستويات الإنسولين insulin فى البلازما بعد استنشاق الإنسولين insulin وحدة أو الإنسولين insulin : كابرات الصوديوم ٧٥: ٢٥ أو ٩٠: ١٠.

الوصف التفصيلي

قد يستخدم أى شكل أو مشتق فعال حيوياً من الإنسولين فى الاختراع الحالى، مثل الإنسولين البقرى أو الخنزيرى أو البشرى الاصطناعى الحيوى أو شبه الاصطناعى أو المشتق الفعال حيوياً من الإنسولين البشرى (إنسولين معدل)، يشتمل على سبيل المثال على بدائل حمض أمينى معين، حسبما ورد فى "Diabetes Care" ١٣: ٩٢٣، ١٩٩٠ عن برانج Brange وآخرين، وتم تطوير إنسولين معدل من أجل تحسين الخواص العديدة، مثل تحسين الثبات أو تقديم نموذج حركى صيدلانى محسن (أى نموذج محسن من الامتصاص من خلال الغشاء الظهارى). ويجب أن يكون للإنسولين محتوى منخفض من الزنك، حيث يقلل الزنك من ذوبانية الإنسولين ، وربما يقلل معدل الامتصاص، وأيضاً بسبب أن الزنك قد يشكل ترسبات غير قابلة للذوبان غير مرغوبة مع مواد معينة من المعزز للاستخدام فى الاختراع الحالى، وعلاوة على ذلك، يجب أن يكون الإنسولين فى صورة مسحوق جاف يذوب بسرعة في محلول مائى.

وقد تكون المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى الرئة، المشار إليها لاحقاً باسم المعزز، أى مركب من المركبات العديدة التى تقوم بتعزيز الامتصاص خلال طبقة الخلايا

الظهارية فى القناة التنفسية السُّفلى، وإلى الجملة الوعائية الرئوية المجاورة، ويستطيع المعزز تحقيق ذلك من خلال أى من الأليات العديدة المحتملة:

(١) تعزيز انفاذية الإنسولين خلال الخلايا عن طريق حث التغيرات البنائية فى الوصلات المحكمة بين الخلايا الظهارية.

(٢) تعزز انفاذية الإنسولين عبر الخلايا من خلال التفاعل مع البروتين أو المكونات الدهنية بالغشاء أو استخلاصها، وبذلك تحدث اضطراب فى تكامل الغشاء.

(٣) التفاعل بين المعزز والإنسولين الذى يزيد من ذوبانية الإنسولين فى المحلول المائى، وقد يحدث ذلك من خلال منع تكوين تكتلات الإنسولين (مركب مزدوج الصيغة الجزيئية أو مركب ثلاثى الصيغة الجزيئية أو مركب سداسى الصيغة الجزيئية) أو من خلال إذابة جزيئات الإنسولين فى الأيونات الغروية للمعزز.

(٤) تقليل لزوجة أو إذابة الحاجز المخاطى الذى يبطن التجاويف ومسارات الرئة، بحيث يتعرض السطح الظهارى لامتصاص الإنسولين بشكل مباشر.

وقد تؤدى المعززات دورها من خلال آلية واحدة محددة بعاليه أو من خلال آليتين أو أكثر، وقد يكون المعزز الذى يؤثر من خلال آليات عديدة أكثر عرضه لتعزيز الامتصاص الفعال للإنسولين عن المعزز الذى يستخدم آلية واحدة فقط أو اثنتين، فعلى سبيل المثال المواد المخففة للتوتر السطحى هى فئة من المعززات التى تؤثر من خلال الآليات الأربع بأكملها المدرجة بعاليه، والمواد المخففة للتوتر السطحى هى جزيئات مزدوجة الألفة بها شق يألف الماء وشق يألف المواد الدهنية، مع اختلاف التوازن بين تلك الخاصيتين، فإذا كان الجزئ يألف المواد الدهنية للغاية، فإن

القابلية المنخفضة لذوبان المادة فى الماء قد تحدد من صلاحيتها، وإذا كان الجزء الذى يألف الماء هو السائد بشكل كبير، فإن الخصائص الفعـــالة السطحية

للجزيئات قد تكون عند أدنى حد، ومن ثم، فيجب أن تحقق المادة المخففة للتوتر السطحى تـوازن ملائم بين القابلية الكافية للذوبان والنشاط السطحى الكافى.

وهناك خاصية أخرى للمادة المخففة للتوتر السطحى قد تكون ذات أهمية، وهى صـــافى شـــحنة المادة المخففة للتوتر السطحى عند قيمة الأس الهيدروجينى pHفى الرئـــة (٧,٤ تقريبـــاً) والأس الهيدروجينى pH متساوى الجهد الكهربائى للإنسولين هو ٥.٥. وعند أس هيدروجينى pH يبلـــغ ٧,٤، يكون للإنسولين صافى شحنة سالبة، ويؤدى ذلك إلى تنافر الكتروســـتاتى بيـــن جزيئـــات الإنسولين ، مما يمنع التكتل ويزيد بذلك القابلية للذوبان، فإذا كانت المادة المخففة للتوتر الســطحى سالبة الشحنة، ولكنها قد تتفاعل مع الإنسولين ، من خلال التفاعل الصاد للماء، على سبيل المثال، فقد يحدث تنافر إضافى فيما بين جزيئات الإنسولين ، ومن ثم فإن المادة المخففة للتوتر الســطحى الأنيونية تكون ذات ميزة إضافية (مقارنة مع مخففات التوتر الســـطحى ذات شـــحنة محـــايدة أو موجبة عند أس هيدروجينى pH فسيولوجى) وهى تعزيز الامتصاص من خلال المســـاعدة فـــى موازنة الإنسولين فى الحالة المونومرية monomeric .

وتم اختبار عدد من المركبات المختلفة المحتمل أن تصلح كمعززات فى طـــرق الاخـــتراع فـــى الفئران، كما ورد فى مثال ٥ لاحقاً. وقد يختبر أحد المتمرسين فى المجـــال مـــواد أخـــرى ذات خصائص معروفة معززة للامتصاص أو ذات خصائص مادية تجعل منهم مواد صالحة للاستخدام فى طريقة الاختراع، وذلك فى هذا الاختبار الذى يتم داخل الجسم الحـــى أو فـــى المقـــابل فـــى الاختبار الذى يتم فى المعمل المذكور فى مثال ٦ .

وقد تقدم توليفة من مادتين معززتين أو أكثر نتائج مرضية، ويعتبر استخدام تلك التوليفة فى طريقة الاختراع فى إطار الاختراع.

ويدمج المعزز الذى يصلح فى طرق الاختراع تعزيز امتصاص الإنسولين insulin بشكل فعال من خلال (١) نقص السمية فى التركيزات المستخدمة، و(٢) خواص جيدة للمسحوق، أى نقص الثبات الشمعى أو اللزج فى الحالة الصلبة، وقد يتم اختبار سمية مادة محددة بواسطة

وسائل معيارية مثل عن طريق اختبار MTT، كما ورد على سبيل المثال فى (Int. J. Pharm, 65 (1990)) صفحات ٢٤٩ إلى ٢٥٩، وقد تتأكد خصائص المسحوق بمادة محددة من البيانات المنشورة على المادة أو تجريبياً.

هناك نوع من المعززات مشجع للغاية وهو ملح الحمض الدهنى، ولقد وجد أن أملاح الصوديوم sodium salts من الأحماض الدهنية المشبعة fatty acid التى يبلغ طول سلسلة الكربون carbon chain بها ١٠ (أى كابرات الصوديوم sodium caprate) و١٢ (لورات الصوديوم sodium laurate) و١٤ (ميريستات الصوديوم sodium myristate) تؤدى دورها بصورة جيدة فى طريقة الاختراع، ولقد وجد أيضاً أن حمض النحاسيك capric acid فعالاً فى طريقة الاختراع. وإذا كان طول سلسلة الكربون أقصر من حوالى ١٠، فقد يكون النشاط السطحى للمادة المخففة للتوتر السطحى surface منخفضاً للغاية وإذا كان طول السلسلة أكبر من حوالى ١٤، فإن القابلية المنخفضة لملح الحمض الدهنى للذوبان فى الماء تحدد من صلاحيته.

والأكثر تفضيلاً فى الاختراع الحالى أن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين فى القناة التنفسية السُفلى هى كابرات الصوديوم.

وفى نموذج مفضل على وجه التحديد، يقدم الاختراع الحالى مستحضر علاجى يتضمن مركبات فعالة (أ) الإنسولين insulin و(ب) كابرات الصوديوم sodium caprate فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، يتكون ٥٠٪ على الأقل من إجمالى حجم المركبات الفعالة (أ) و(ب) فيه من (أ) جسيمات أولية قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون، مثل بين ٠,٠١ و١٠ ميكرون ويفضل بين ١ و٦ ميكرون أو (ب) تكتلات من تلك الجسيمات وعلى وجه الخصوص، فى هذا النموذج المفضل على وجه التحديد يقدم هذا الاختراع:

مستحضر علاجى من الإنسولين insulin وكابرات الصوديوم حيث يكون المستحضر فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق يتكون ٥٠٪ بالكتلة على الأقل منه من (أ) جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة.

مستحضر علاجى يتضمن إنسولين insulin وكابرات الصوديوم ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً حيث يكون المستحضر فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق يتكون ٥٠٪ بالكتلة على الأقل منه من (أ) جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة.

مستحضر صيدلانى يتضمن مركبات فعالة (أ) إنسولين و(ب) كابرات الصوديوم، حيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من إجمالى كتلة المركبات الفعالة (أ) و(ب) من جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً، حيث يكون المستحضر فى صورة مستحضر مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، قد يتكون فيه خليط مرتب بين المركبات الفعالة والمادة الحاملة المقبولة صيدلانياً.

وقد تغير الأيونات المضادة المختلفة من ذوبانية ملح الحمض الدهنى المشبع فى الماء، بحيث أن المعزز الذى يكون طول الكربون له غير ١٠ إلى ١٤ قد يكون أكثر إفادة عن المعززات

المذكورة بعالية على وجه الخصوص، وقد تكون أملاح الأحماض الدهنية غير المشبعة أيضاً صالحة فى الاختراع الحالى حيث أنها تكون قابلة للذوبان فى الماء بشكل أكبر عن أملاح الأحماض الدهنية المشبعة، ومن ثم، فقد يكون لها طول سلسلة أطول من الأخيرة، وتظل تحافظ على ذوبانيتها اللازمة لمعزز امتصاص إنسولين ناجح.

يتم اختيار أملاح الصفراء، ومشتقات أملاح الصفراء من حيث صلاحيتها كمعززات فى طريقة الاختراع الحالى، ويعزز كل ما تم اختياره (أملاح الصوديوم sodium salts من ursodeoxycholate و glycocholate taurocholate و taurodihydrofusidate) بشكل فعال من امتصاص الإنسولين فى الرئة lung.

وتم أيضاً اختبار الدهون الفسفورية phospholipids كمعززات ووجد أن الدهون الفسفورية ذات سلسلة واحدة (lysophospatidylcholine) هو معزز فعال، بينما لا تكون الدهون الفسفورية ذات سلسلة مزدوجة (dioctanoylphosphatidylcholine و didecanoylphosphatidylcholine) معززات فعالة، وقد يتم شرح ذلك بأن الدهون الفسفورية ذات سلسلة مزدوجة قابلة

للذوبان بشكل أقل فى الماء عن الدهون الفسفورية ذات سلسلة واحدة، ومع ذلك، فمن المعقول توقع أن الدهون الفسفورية ذات سلسلة مزدوجة أقصر والتى تكون ذوبانيتها فى الماء أكبر من الدهون الفسفورية ذات سلسلة أكبر تستخدم كمعززات فى الاختراع الحالى بحيث قد تستخدم كل من الدهون الفسفورية ذات سلسلة واحدة وذات سلسلة مزدوجة.

تم اختبار glycoside واحد و octylglucopyranoside كمعزز فى الاختراع الحالى، ووجد أن به بعض خصائص تعزيز الامتصاص، ومن المتوقع أن تظهر الأنواع الأخرى من alkyl glycosides مثل thioglucopyranosides و maltopyranosides خصائص تعزيز الامتصاص فى طرق الاختراع الحالى.

ويعزز cyclodextrins ومشتقاته بشكل فعال من امتصاص الإنسولين insulin عبر الأنف وقد يؤثر بطريقة مشابهة لذلك فى الرئة، وتم اختبار dimethyl- β -cyclodextrin فى طريقة الاختراع الحالى ووجد أن له أثر تعزيز الامتصاص.

والمواد الأخرى التى قد تصلح كمخففات للتوتر السطحى sodium salicylate ، و sodium 5-methoxysalicylate ومخففات التوتر السطحى طبيعة الظهور naturally occurring surfactants مثل أملاح حمض glycyrrhizine و saponin glycosides و acyl carnitines .

وبالنسبة إلى المعززات الأيونية anionic (مثل مخففات التوتر السطحى الأنيونية anionic surfactants المذكورة بعاليه)، فقد تكون طبيعة الأيون المضاد هامة، وقد يؤثر الأيون المضاد المعين الذى تم اختياره على خصائص المسحوق وذوبانية المعزز أو أى تركيبة تحتوى على المعزز وثباته واسترطابه وسميته النظامية أو الموضعية، وقد يؤثر أيضاً على ثبات و/أو ذوبانية الإنسولين الذى يندمج معه، وبشكل عام، يتوقع أن الكاتيونات cations المعدنية أحادية التكافؤ مثل الصوديوم sodium و potassium و lithium و rubidium و cesiumتصلح كأيونات مضادة للمعززات الأنيونية، وتشكل الأمونيا ammonia والأمينات amines العضوية فئة أخرى من الكاتيونات التى يتوقع أن تكون ملائمة للاستخدام مع المعززات الأنيونية ذات شق حمض كربوكسيلى carboxylic acid ، ومن بين أمثلة الأمينات العضوية ethanolamine ، و diethanolamine و triethanolamine و 2-amino-2-methylethylamine و betaines و ethylenediamine و N,N-dibensylethylenetetraamine ، و arginine و hexamethylenetetraamine و N-methylpiperidine و lysine و piperazine و spermidine و spermine و tris(hydroxymethyl)aminomethane .

وحيث أنه لوحظ التعزيز الفعال لامتصاص الإنسولين فى الرئة مع عدد من المعززات الخاضعة للاختبار، فمن المتوقع أنه يوجد عدد يفوق ذلك، من المعززات التى تؤثر أيضاً بهذه الطريقة، وتعزز الكريات الرقيقة النشوية بفعالية الإتاحة الحيوية للإنسولين الذى تم إدخاله عبر أغشية الأنف، وتم اختيارها كمعزز فى طرق الاختراع، وعلى الرغم من أن تلك الكريات أثبتت أنها نادراً ما تستخدم للإدخال عبر المسار الرئوى فى النموذج الحيوانى المستخدم فى هذه البراءة، ويرجع ذلك أساساً للصعوبات الفنية، التى إذا ما تم تفاديها سوف يكون إدخالها ناجحاً عبر المسار الرئوى، وأحد فئات المعززات المواد الكلابية التى يعتقد أنها تؤثر من خلال دمج أيونات الكالسيوم، وحيث أن أيونات الكالسيوم تساعد فى الحفاظ على أبعاد المساحة بين الخلايا وتقلل بالإضافة إلى ذلك من ذوبانية الإنسولين ، فإن ربط تلك الأيونات يزيد نظرياً من ذوبانية الإنسولين ، ويزيد من انفاذية الإنسولين عبر الخلايا، وعلى الرغم من أنه تم اختبار مادة كلابية واحدة، فلقد وجد أن ملح الصوديوم بـ ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) غير فعال فى تعزيز امتصاص الإنسولين لدى نموذج الفأر الخاضع للاختبار فقد يتضح أن العوامل الكلابية لربط أيونات الكالسيوم calcium ion-binding الأخرى أكثر نفعاً.

وبشكل عام، من المفضل الحفاظ على النسبة بين الإنسولين والمعزز عالية قدر الإمكان، فى المدى الذى يسمح بتعزيز امتصاص الإنسولين بشكل فعال وسريع، ويعد هذا مهماً من أجل الحد من خطورة وجود آثار جانبية داخلية ونظامية، تصاحب المعزز، وقد تتأكد النسبة المثلى بين الإنسولين والمعزز بالنسبة إلى أى معزز محدد عن طريق اختبار النسب العديدة فى النماذج داخل الجسم الحى مثل المذكورة فى هذه البراءة، فعلى سبيل المثال، يندمج الإنسولين مع كابرات الصوديوم فى نسب الوزن/ وزن التالية: ٥٠/٥٠ و٧٥/ ٢٥ و٨٢,٥/ ١٧,٥ و٩٠/ ١٠، وتم الحصول على تحسين ملحوظ فى امتصاص الإنسولين بواسطة ٥٠٪ و٢٥٪ من كابرات الصوديوم، بينما قدم ١٠٪ تحسين ضئيل فى الامتصاص، وكانت النتائج بواسطة ١٧,٥٪

متوسطة، ويدل هذا على أن أقل تركيز فعال لكابرات الصوديوم للاستخدام فى طرق الاختراع هو ١٥ إلى ٢٥٪ تقريباً، وربما ٢٠ إلى ٢٥٪، وقد يكون لمعززات أخرى تركيزات مثلى أعلى أو أقل من الإنسولين ، ومن ثم فيجب اختبار كل معزز فردى على حده، واستناداً إلى النتائج المذكورة بعالية، من المتوقع أن تكون النسبة المثلى لنوع المعزز المخفف للتوتر السطحى بشكل عام بين ١٠ و٥٠٪ من خليط الإنسولين / المعزز، مثل بين ١٥٪ و٥٠٪ مثل بين ٢٥٪ و٥٠٪، تجدر ملاحظة أن النسب المذكورة بعالية تمثل نسبة المعزز إلى الإنسولين فقط، ولا تأخذ فى الاعتبار أية مادة حاملة أو مادة إضافية أخرى قد تتم إضافتها لتحسين خصائص المسحوق بالتركيبة على سبيل المثال.

وقد يكون مقدار الإنسولين الذى تم امتصاصه طبقاً للاختراع الحالى أعلى بشكل ملحوظ من المقدار الذى تم امتصاصه فى غياب المعزز، وفى مثال ٤ المذكور فى هذه البراءة، يتضح أن المستحضر العلاجى طبقاً للاختراع الحالى، عندما يتم استنشاقه، يظهر إتاحة حيوية جيدة تزيد ثلاث مرات عن الإتاحة الحيوية لمستحضر الإنسولين المستنشق وحده.

ويفضل أن يكون مقدار الإنسولين الذى تم امتصاصه طبقاً للاختراع الحالى أعلى بشكل ملحوظ عن المقدار الذى تم امتصاصه فى غياب المعزز ($P < ٠,٠٥$).

وكما تبين أيضاً، قد تدخل المواد الإضافية التى توجد بشكل عام فى المستحضرات العلاجية، مثل المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً فى المستحضر العلاجى طبقاً للاختراع الحالى، وقد توجد مواد إضافية على سبيل المثال من أجل تخفيف المسحوق إلى مقدار مناسب للتناول من جهاز استنشاق المسحوق المطلوب، لتسهيل معالجة المستحضر، أو لتحسين خصائص المسحوق بالمستحضر أو لتحسين ثبات المستحضر، مثل عن طريق مضادات الأكسدة أو مركبات ضبط الأس الهيدروجينى pH، أو لإضافة طعم للمستحضر، ولا يجب أن تؤثر المادة الإضافية بصورة عكسية على ثبات

الإنسولين أو معزز الامتصاص أو أن تتداخل بشكل غير مفضل مع امتصاص الإنسولين ، يجب أيضاً أن تكون ثابتة وغير مسترطبة ولها خصائص مسحوق جيدة، وليس لها آثار جانبية فى المسارات الهوائية، ومن بين أمثلة الإضافات المحتملة، يجدر ذكر، أحادى mono وثنائى di و polysaccharides و sugar alcohols و كحولات متعددة مجموعات الهيدروكسيد الأخرى، مثل lactose و glucose و raffinose و melezitose و lactitol و maltitol و trehalose و sucrose و mannitol ونشا، حيث أن sugars المختزلة مثل lactose و glucose قد تميل إلى تكوين مركبات مع بروتين، فإن sugars غير المختزلة مثل raffinose و melezitose و lactitol و maltitol و trehalose و sucrose و mannitol والنشا قد تكون إضافات مفضلة للاستخدام فى الاختراع الحالى، واستناداً إلى جهاز الاستنشاق الذى سوف يتم استخدامه، فإن إجمالى مقدار تلك الإضافات قد يختلف بقدر كبير للغاية، وفى بعض الظروف، قد تكون إضافات قليلة أو لا تكون الإضافات مطلوبة، بينما فى حالة جهاز الاستنشاق الذى يتطلب أحجام كبيرة من المسحوق للتشغيل، قد تتكون نسبة كبيرة للغاية من المستحضر العلاجى من مادة إضافية، وقد يحدد أى متمرس فى المجال مقدار المادة الإضافية المفضلة بسهولة طبقاً لظروف معينة.

وهناك آلية نافعة لإدخال المسحوق فى رئة مريض وهى من خلال وسيلة استنشاق محمولة صالحة لاستنشاق المسحوق الجاف، وتتوفر فى الأسواق عدة وسائل مصممة بشكل مثالى لادخال عوامل مضادة للربو أو مضادة للالتهاب فى الجهاز التنفسى، ويفضل أن تكون الوسيلة عبارة عن وسيلة استنشاق مسحوق جاف مصممة لتقديم حماية للمسحوق من

الرطوبة ولا تشكل خطورة تناول جرعات كبيرة بشكل عرضى، وعلاوة على ذلك، يفضل توافر أكبر عدد ممكن مما يلى: حماية المسحوق من الضوء، وجود جزء صالح للتنفس بشكل كبير وترسيب كبير فى الرئة وذلك فى معدل تدفق متسع، وانحراف ضئيل فى الجرعة والجزء الصالح

للتنفس، واحتجاز ضئيل للمسحوق فى جزء الفم، وامتزاز ضئيل لأسطح وسيلة الاستنشاق، ومرونة فى حجم الجرعة، ومقاومة ضئيلة للاستنشاق. ويفضل أن تكون وسيلة الاستنشاق مؤلفة من جرعة واحدة، على الرغم من أنه قد يتم استخدام وسيلة الاستنشاق متعددة الجرعات، وتفضل وسيلة استنشاق مسحوق جاف متعددة الجرعات تدار من خلال النفس، المعدة للاستخدام المتعدد، ويفضل أن تكون وسيلة الاستنشاق المستخدمة عبارة عن

وسيلة استنشاق مسحوق جاف ذات جرعة موحدة، تدار من خلال النفس، معدة لاستخدام واحد.

قد يتم تصنيع المستحضر المسحوق المذكور بطرق عديدة، باستخدام تقنيات تقليدية، وقد يكون من الضرورى تحويل المركبات الفعالة إلى الحجم الميكرونى، وإذا كان ملائماً (أى عندما يكون الخليط المرتب غير مطلوب) أية مادة حاملة فى طاحونة مناسبة، مثل التى تعمل بالمنفث عند نقطة معينة فى العملية، من أجل الحصول على جسيمات أولية فى معدل من الحجم مناسب للترسيب الأقصى فى المسار السفلى التنفسى (أى أقل من ١٠ ميكرو ملى)، فعلى سبيل المثال، قد يخلط المرء الإنسولين والمساحيق المعززة بطريقة جافة، مع المادة الحاملة، إذا كان مناسباً، وبعد ذلك يحول المواد سوياً إلى الحجم الميكرونى، وفى المقابل قد تتحول المواد بشكل منفصل إلى الحجم الميكرونى، وبعد ذلك يتم خلطها، وعندما تكون المركبات الخاضعة للخلط ذات خصائص مادية مختلفة مثل الصلابة واللمعان، تتنوع مقاومة التحول إلى الحجم الميكرونى، وقد تتطلب المركبات ضغوط مختلفة لكى تتكسر إلى أحجام جسيميه مناسبة. ومن ثم عندما تتحول سوياً إلى الحجم الميكرونى قد يكون الحجم الجسيمى لأحد المكونات الذى تم الحصول عليه غير مرضى، وفى هذه الحالة، قد يكون من المميز تحويل المكونات المختلفة إلى الحجم الميكرونى بشكل منفصل وبعد ذلك خلطها.

كما أنه من الممكن إذابة المكونات فى البداية، بما فيها أية مادة حاملة فى مذيب مناسب مثل الماء، عندما يكون الخليط المرتب غير مطلوب لتحقيق خلط على المستوى الجزيئى، وهذا الإجراء أيضاً يجعل من الممكن ضبط قيمة الأس الهيدروجينى pH إلى مستوى مفضل، ومن المعروف أن امتصاص الأنف للإنسولين يتأثر بقيمة الأس الهيدروجينى pH للمستحضر، مع زيادة الامتصاص عند التحرك إلى أعلى أو إلى أسفل من نقطة تساوى الجهد الكهربائى للإنسولين ، التى تكون حوالى ٥,٥ إلا أن الإنسولين قد يكون أقل ثباتاً عند أس هيدروجينى pH أعلى أو أقل بشكل ملحوظ من ٥,٥ ، وعلاوة على ذلك، يجب الأخذ فى الاعتبار الحدود المقبولة صيدلانياً من الأس الهيدروجينى pH وهى ٣,٠ إلى ٨,٥ لمنتجات الاستنشاق حيث أن المنتجات التى تخرج عن هذا الحد من الأس الهيدروجينى pH قد تحت تهيج وانقباض المسارات الهوائية،

وللحصول على مسحوق، يجب إزالة المذيب من خلال عملية تحتجز النشاط الحيوى للإنسولين ، ومن بين طرق التجفيف المناسبة التركيز تحت التفريغ، والتجفيف فى مكان مفتوح، والتجفيف بالرشاش والتجفيف بالتجميد، ويجب تفادى درجات الحرارة التى تزيد عن ٤٠°م، بشكل عام لما يزيد عن دقائق قليلة، حيث يحدث بعض التدرج فى الإنسولين ، وبعد خطوة التجفيف، قد يتم طحن المادة الصلبة، إذا لزم الأمر، للحصول على مسحوق خشن، وبعد ذلك يتحول إذا لزم الأمر إلى الحجم الميكرونى.

وقد تتم معالجة المسحوق المحول إلى الحجم الميكرونى، إذا كان ذلك مطلوباً لتحسين خصائص التدفق، مثل عن طريق التحبب الجاف لتكوين تكتلات كروية ذات خصائص معالجة فائقة، قبل إدخالها فى وسيلة الاستنشاق المطلوبة، وفى هذه الحالة، قد يتم تصميم الوسيلة لضمان أن التكتلات تتفكك بشكل جوهرى قبل خروجها من الوسيلة، بحيث أن الجسيمات التى تدخل المسار التنفسى للمريض تكون فى المدى المطلوب من الحجم.

وعندما يكون الخليط المرتب مطلوباً، قد تتم معالجة المركب الفعال عن طريق تحويله إلى الحجم الميكرونى على سبيل المثال، من أجل الحصول على جسيمات فى مدى محدد من الحجم، إذا كانت مطلوبة، وقد تتم أيضاً معالجة المادة الحاملة، للحصول على سبيل المثال على الحجم المطلوب، وخصائص السطح المطلوبة، مثل نسبة السطح إلى الوزن المعينة أو المتانة المعينة، ولضمان التوصل إلى قوى التماسك المثلى فى الخليط المرتب، وتلك المتطلبات المادية للخليط المرتب معروفة، كما هى الحالة مع الوسائل العديدة للحصول على خليط

مرتب يحقق المتطلبات المذكورة، وقد يحددها بسهولة المتمرس فى المجال طبقاً للظروف المعينة.

وسوف يتم الآن وصف الاختراع من خلال الأمثلة المعدة لتوضيح وليس تحديد مجال الاختراع.

الأمثلة

مثال مقارنة

مستحضر علاجى من الإنسولين insulin بدون معزز

يضاف إنسولين بشرى شبه اصطناعى (Diosynth ، ٠,٨ جرام) وماء (١٥٠ مل) إلى كوب، وينخفض الأس الهيدروجينى pHبواسطة ١ مولار HCL إلى أس هيدروجينى ٣,٤ وبعد ذلك يرتفع بواسطة ١ مولار NaOH إلى أس هيدروجينى ٧,٤ من أجل إذابة الإنسولين.

يضاف اللاكتوز lactose (المتوفر تجارياً، ٩,٢ جرام) ويتم ضبط الأس الهيدروجينى pH مرة أخرى إلى ٧,٤ ويتم تقليب المحلول حتى يصبح صافياً وبراقاً بصورة ضئيلة، ويتركز عن طريق التبخر عند درجة حرارة ٣٧°م لمدة يومين تقريباً.

ويتم سحق العجينة الصلبة التى تم الحصول عليها وتتم غربلتها من خلال غربـــال حجمـــه ٠,٥ ملليمتر، ويتم تحويل المسحوق الناتج إلى الحجم الميكرونى من خلال طاحونة تعمل بالنفث إلـــى جسيمات قطرها حوالى ٢ ميكرون.

مثال ١

مستحضر علاجى من الإنسولين وكابرات الصوديوم sodium caprate

بنسبة ٧٥: ٢٥

يضاف إنسولين بشرى شبه اصطناعى (٩,٧٥ جرام) وماء (٢٥٠ مل) إلى كوب وينخفـض الأس الهيدروجينى pH بواسطة ١ مولار HCL إلى أس هيدروجينى ٣,٤. وبعد ذلك يرتفع بواســطة ١ مولار NaOH إلى أس هيدروجينى ٧,٤ من أجل إذابة الإنسولين.

تضاف sodium caprate (سيجما Sigma ، ٣,٢٥ جرام)، ويتم ضبط الأس الهيدروجينى pHمـــرة أخرى إلى ٧,٤، ويتم تقليب المحلول حتى يصبح صافياً أو براقاً بصورة ضئيلة، ويـــتركز عـــن طريق التبخير عند درجة حرارة ٣٧° م لمدة يومين تقريباً.

ويتم سحق العجينة الصلبة التى تم الحصول عليها وتتم غربلتها من خلال غربـــال حجمـــه ٠,٥ ملليمتر، ويتم تحويل المسحوق الناتج إلى الحجم الميكرونى من خلال طاحونة تعمل بالنفث إلـــى جسيمات قطرها حوالى ٢ ميكرون.

مثال ٢

مستحضر علاجى من الإنسولين insulin و **sodium caprate** مع لاكتوز، بنسبة

٥٠: ٢٥: ٢٥

تمت إذابة إنسولين insulin بشرى شبه اصطناعى (٧,٥ جرام) فى الماء (١٥٠ مللتر) كما ورد فى مثال ١، وتضاف كابرات الصوديوم (٣,٧٥ جرام) ولاكتوز (٣,٧٥ جرام) ويتواصل الإجراء الوارد فى مثال ١ للحصول على مسحوق يتكون من جسيمات قطرها حوالى ٢ ميكرون .

مثال ٣

٥ مستحضر علاجى من الإنسولين insulin و **sodium caprate** مع لاكتوز،

بنسبة ٤: ٤: ٩٢

يتواصل الإجراء الوارد فى مثال ٢، باستخدام ٠,٥ جرام من إنسولين بشرى شبه اصطناعى و١٥٠ مل ماء و٠,٥ جرام من sodium caprate و١١,٥ جرام من اللاكتوز.

اختبارات الاستنشاق

١٠ اختبار ١

يستخدم المستحضر الوارد فى مثال ١، فى اختبار استنشاق لدى كلبين، وتم إدخال المستحضر فى جهاز استنشاق من نوع Wright Dust Feed. وتم إعطاؤه إلى الكلاب، وكان مستوى الجرعة وحدة/ كجم (وحدة من الإنسولين insulin البشرى= ٣٥ ميكرو جرام من

الإنسولين insulin البشرى، ١٠٠٪). وتم قياس قيم السكر فى الدم والإنسولين insulin فى ١٥ البلازما فى أوقات زمنية مختلفة، وتم تلخيص النتائج فى الجداول ١ و٢ لاحقاً.

جدول ١

عينة الدم الزمن بعد نهاية التعرض (بالدقائق)	السكر فى الدم (ملمول/ لتر)	تركيز الإنسولين insulin (ميكرو وحدة/ مللتر)
قبل	٣,٩	٦,٧٠
٠,٥	٣,٦	١٢٠,٦٦
٥	٢,٨	١٩٤,٤٧
١٠	٢,٦	١٩٥,٣٩
٢٠	n.d.	١٣٩,٧٤
٢٢,٥	١.٦	n.d.
٣١	٢,٠	٧٣,٤٢
٤٥	١,٧	٤٧,٤٩
٥٩,٥	١,٧	٣٦,٢١
٨٩,٥	٢,٣	١٩,٢٨
١٢٠	٣,٠	١٤,٥٨
٢٤٠	٤,٥	٥,٢٨
n.d. = غير محدد		

جدول ٢

عينة الدم الزمن بعد نهاية التعرض (بالدقائق)	السكر فى الدم (ملمول/ لتر)	تركيز الإنسولين insulin (ميكرو وحدة/ مللتر)
قبل	٣,٩	٤٤,٨٤
٣	٤,٢	١٦٥,١٠
٦	٤,٣	١٥٨,٢٨
١٢	٣,٩	n.d.
١٤	n.d	١٨٠,٧٢
١٩	٣,٠	١٣٣,٧٥
٣٠	٢,٧	١٤٣,٧١
٤٥	٢,٥	٩١,٦٢
٦٠	٢,٤	٦٦,٧٠
٩٠	٢,٧	٣٨,٥٨
١٢٢	٣,٧	٢٩,١٥
٢٤١	٤,١	n.d.
٢٤٢,٥	n.d.	١٩,٧٦
n.d. = غير محدد		

توضح الجداول أن تركيبة sodium caprate / الإنسولين تزيد بشكل ملحوظ مستوى الإنسولين فى البلازما وتقلل من السكر فى الدم، وتم التوصيل إلى قيمة الذروة للإنسولين فى البلازما، والقيمة الدنيا للجلوكوز فى الدم بعد ١٥ و ٦٠ دقيقة تقريباً على التوالى.

اختبار ٢

تم إعطاء كل من مستحضرات مثال المقارنة ومثال ١ إلى أربع أو خمس كلاب من خلال جهاز استنشاق من نوع Wright Dust Feed عند مستوى ثابت من الجرعات يبلغ ١ وحدة/ كجم، وتم تحديد أثر كل تركيبة على مستويات الإنسولين insulin في البلازما ومستويات السكر في الدم عند نقاط زمنية عديدة وتم توضيح النتائج في الأشكال ١ و٢، ولقد وجد أنه على الرغم من أن تركيبة مجموعة المقارنة التي لا تحتوى على أية معزز لا تحدث بشكل رئيسي أي تغيير في مستويات الإنسولين في البلازما، فإن التركيبة التي تحتوى على إنسولين ومعزز تحدث ارتفاع في مستويات الإنسولين في البلازما من حوالي ٢٠ ميكرو وحدة/ مل عند الزمن صفر إلى حوالي ٨٠ ميكرو وحدة/ ملليمتر في ١٥ دقيقة بعد استنشاق المسحوق، وبشكل مشابه، سجلت حيوانات المقارنة أقصى هبوط في السكر في الدم قدره حوالي ٠,٥ ملمول/ لتر بعد استنشاق الإنسولين بدون معزز، بينما سجلت الحيوانات التي استنشقت إنسولين ومعزز هبوط مؤقت قدرة حوالي ١,٧ ملمول/ لتر من حوالي ٤,٠ ملمول/ لتر إلى حوالي ٢,٣ ملمول/ لتر. ومن ثم، تم إمتصاص الإنسولين المندمج مع المعزز و sodium caprate في الدورة النظامية بسرعة وتمت إزالته منها، مع وجود انخفاض مؤقت مناظر في مستويات السكر في الدم، وبعكس ذلك، تم الكشف عن امتصاص الإنسولين مع المادة الحاملة (لاكتوز) ولكن بدون معزز إلى درجة ضئيلة للغاية فقط (P= ٠,٠٠٢ بالنسبة إلى الإنسولين / caprate في مقابل إنسولين insulin / لاكتوز).

اختبار ٣

تم اختبار كل من المستحضرات الواردة في الأمثلة ١ إلى ٣ عند مستويات مختلفة من الجرعات لدى كلبين، وتم تناول المستحضرات من خلال جهاز استنشاق Wright Dust Feed، وتم قياس مستويات الإنسولين في البلازما والسكر في الدم عند فترات زمنية عديدة بعد الاستنشاق، وتم

توضيح النتائج فى الأشكال ٣ إلى ٦ وتوضح أن الإنسولين المندمج مع sodium caprate فى نسب عديدة يقوم بالامتصاص بسرعة، وأنه يتم الحصول على قيم الذروة بعد ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة، ويتبعها انخفاض مناظر فى مستويات السكر فى الدم، وتبين النتائج أيضاً أنه باستنشاق مسحوق الإنسولين قد يتم الحصول على نموذج للبلازما يشبة بصورة أكبر النموذج الفسيولوجى الطبيعى عن النموذج الذى تم الحصول عليه بعد حقن الإنسولين تحت الجلد.

مثال ٤

إنسولين insulin وكابرات الصوديوم sodium caprate ، ٧٥: ٢٥

خلط المساحيق المحولة إلى الحجم الميكرونى

تم تحويل الإنسولين insulin البشرى الاصطناعى الحيوى (٥٣ جرام) إلى الحجم الميكرونى فى طاحونة من نوع Airfilco Jet Mill (وهى علامة تجارية، من شركة Airfilco Process Plant Limited)، بواسطة nitrogen مكيف الضغط (ضغط التلقيم ٧ بار bar ، ضغط الغرفة ٥ بار bar) إلى قطر متوسط للكتلة قدره ٢,٤ ميكرومتر.

وتم تحويل sodium caprate (١٧٠ جرام) إلى الحجم الميكرونى فى Airfilco Jet Mill (TM) بواسطة nitrogen مكيف الضغط (ضغط التلقيم ٥ بار، وضغط الغرفة ٣ بار) إلى قطر متوسط للكتلة قدره ١,٦ ميكرومتر.

تم خلط الإنسولين البشرى الاصطناعى الحيوى المحول إلى الحجم الميكرونى (٤٥ جرام) و sodium caprate (١٤,٢٦ جرام) بطريقة جافة طبقاً للإجراء التالى: تمت إضافة نصف الإنسولين إلى وسيلة خلط تتضمن اسطوانة خلط حجمها ٤.٤ لتر تنقسم بواسطة غربال عرضه ١ ملليمتر إلى حجرتين مع وجود حلقة معدنية فى كل حجرة للمساعدة فى الخلط والتقليب، تمت إضافة

sodium caprate ، وفى النهاية بقية الإنسولين ، وتم إغلاق اسطوانة الخلط، وتحويلها ١٨٠ درجة وتركيبها فى جهاز رج مزود بمحرك. وتم تشغيل المحرك واستمر الخلط لمدة دقيقتين تقريباً حتى يمر كل الإنسولين وكابرات الصوديوم خلال الغربال، وتم إغلاق المحرك وتحويل اسطوانة الخلط ١٨٠ درجة، وتركيبه مرة أخرى على جهاز الرج وتم تنفيذ الرج مرة أخرى حتى يمر كل المسحوق خلال الغربال، وتمت إعادة هذا الإجراء ثمان مرات للحصول على إجمالى زمن خلط ٢٠ دقيقة تقريباً.

تم إعطاء المستحضر الذى تم الحصول عليه على هذا النحو إلى ٥ كلاب، عن طريق الاستنشاق باستخدام جهاز استنشاق Wright Dust Feed، عند مستوى للجرعة قدره وحدة/ كجم، ويتحدد مستوى الإنسولين فى البلازما عند نقاط زمنية مختلفة بعد التناول.

تمت مقارنة النتائج التى تم تحقيقها مع مستويات الإنسولين فى البلازما التى تم الحصول عليها عندما يتم إعطاء الإنسولين الاصطناعى الحيوى المحول إلى الحجم الميكرونى كما وصف بعاليه بحيث يصبح متوسط القطر للكتلة ٢,٤ ميكرومتر إلى خمسة كلاب بنفس الطريقة وعند نفس مستويات الجرعة، ومع مستويات الإنسولين فى البلازما التى تم الحصول عليها عندما تم إعطاء مستحضر علاجى من الإنسولين و sodium caprate فى نسبة قدرها ٩٠: ١٠ إلى خمسة كلاب بنفس الطريقة وعند نفس مستويات الجرعات المذكورة بعالية وفى هذه الحالة، تم تحضير المستحضر العلاجى كما يلى:

تم ترشيح الإنسولين شبه الاصطناعى البشرى بواسطة الجل للحد من محتوى الزنك من ٠,٥٢٪ إلى ٠,٠١٪ بالنسبة إلى محتوى الإنسولين ، وتمت إذابة الإنسولين (٤,٥ جرام) و sodium caprate (٠,٥ جرام) فى الماء (٢٣٢ مل)، وتم تقليب المحلول حتى يصبح صافياً وتم ضبط الأس الهيدروجينى pH إلى ٧,٠، وتم تركيز المحلول عن طريق التبخير عند ٣٧°م، لمدة

يومين تقريباً، وتم سحق العجينة الصلبة التى تم الحصول عليها وغربلتها خلال غربال قدره ٠,٥ ملليمتر، وتم تحويل المسحوق الناتج إلى الحجم الميكرونى من خلال طاحونة بالمنفث إلى جسيمات بحيث يصبح متوسط القطر للكتلة ٣,١ ميكرومتر.

وتم تقديم نتائج تلك المقارنات فى شكل ٩، وتوضح النتائج وجود بعض التعديلات فى الإتاحة الحيوية للإنسولين بواسطة التركيبة ٩٠: ١٠ وتعديل كبير فى الإتاحة الحيوية للإنسولين من خلال المستحضر ٧٥: ٢٥ طبقاً للاختراع الحالى مقارنة بالإنسولين وحدة (P= ٠,٠١٤٧ عن الاختلاف بين ٧٥: ٢٥ و١٠٠: ٠).

مثال ٥

اختيار المعززات

خضعت كل من المركبات المدرجة فى جدول ٣ للاختبار من حيث قابليتها لتعزيز امتصاص الإنسولين ، وبذلك تؤثر على مستويات السكر فى الدم فى نموذج فأر، وتم استخدام أشكال

عديدة من الإنسولين ، بقرى أو بشرى شبه اصطناعى أو مأشوب، وتم تحضير كل تركيبة كما ورد فى الأمثلة ١ إلى ٣ بعالية، عن طريق تجفيف ومعالجة محلول المعزز/ الإنسولين للحصول على مسحوق قابل للاستنشاق.

وتم إعطاء المستحضر إلى فئران من خلال الاستنشاق، وتمت مراقبة مستويات السكر فى الدم لدى فئران بشكل متتال، وتمت مقارنة تلك المستويات مع القيم المناظرة التى تم الحصول عليها من فئران استنشقت تركيبات الإنسولين بدون معزز.

جدول ٣

المادة	المعزز: الإنسولين: اللاكتوز	الأثر
octylglucopyranoside	٤: ٤: ٩٢	(+)
sodium ursodeoxycholate	٤: ٤: ٩٢	+
sodium taurocholate	٤: ٤: ٩٢	+
sodium glycocholate	٤: ٤: ٩٢	+
lysophosphatidylcholine	٤: ٤: ٩٤	+
dioctanoylphosphatidylch	٢: ٤: ٩٤	(+)
didecanoylphospatidylcho	٤: ٤: ٩٤	–
sodium taurodihydrofusidate	٢: ٤: ٩٤	+
sodium caprylate	٢٥: ٧٥: ٠	–
sodium caprate	١٠: ٩٠: ٠	(+)
sodium caprate	١٧,٥: ٨٢,٥: ٠	(+)
sodium caprate	٢٥: ٧٥: ٠	+
sodium caprate	٤: ٤: ٩٢	+
sodium laurate	٢٥: ٧٥: ٠	(+)
potassium oleate	٤: ٤: ٩٢	+
potassium caprate	٢٧: ٧٣: ٠	+
lysine caprate	٣٥: ٦٥: ٠	+
sodium myristate	٣٠: ٧٠: ٠	+
dimethyl- β -cyclodextrin	٧٥: ٢٥: ٠	+

+ الأثر، يقدم المعزز انخفاض ملحوظ فى مستويات السكر فى الدم

– أثر ضئيل للغاية أو لا يوجد أثر

(+) أثر ليس ملحوظاً مثل "+"

مثال ٦

اختيار المعززات

تم إجراء اختبار معيارى فى المعمل باستخدام خط خلايا ظهارية CaCo-2 (المتوفر من خلال هيئة تجميع الاستنبات من النوع الأمريكى (ATCC) Rockville, Md., U.S.A) لتقييم قدرة المركبات المعززة العديدة على تعزيز نقل الإنسولين والوصمات الأخرى خلال الطبقة الأحادية للخلية الظهارية، كنموذج لطبقة الخلية الظهارية التى تؤثر فى الرئة لفصل التجويف عن مورد الدم الرئوى، وفى هذا الاختبار، تمت إذابة المعزز والإنسولين أو الوصمة الأخرى فى محلول مائى عند نسب و/أو تركيزات عديدة، وتم وضعها على قمة الطبقة الأحادية من الخلية، وبعد ٦٠ دقيقة، من التحضين عند ٣٧° م و٩٥٪ رطوبة نسبية، تتحدد كمية الوصمة على الناحية الجانبية من قاعدة الخلايا على سبيل المثال، باستخدام وصمة مرقمة إشعاعياً، وبالنسبة إلى المعزز المعين (sodium caprate) المختبر فى التجارب الموضحة فى الأشكال ٥ و٦، فإن مقدار الوصمة (mannitol ، وزنه الجزيئى ٣٦٠)، الذى يتضح على الناحية الجانبية من القاعدة يعتمد على تركيز المعزز المستخدم، الذى يصل إلى ١٦ مللي مولار على الأقل من sodium caprate (شكل ٧)، وهذا صحيح حتى عندما يضاف الإنسولين إلى خليط المعزز/ المانيتول mannitol (١: ٣ sodium caprate: إنسولين بالوزن) (شكل ٨)، ولقد وجد أن تركيز sodium caprate (١٦ ملى مولار) يعزز امتصاص الإنسولين عبر الطبقة الأحادية للخلية. ولقد تضاعف مقدار الإنسولين الذى مر خلال الطبقة الأحادية فى وجود ١٦ ملى مولار من sodium caprate ، مقارنة مع المقدار فى غياب أى معزز، ومن المتوقع أن تزداد انفاذية الخلايا عند تركيزات أعلى من sodium caprate ، ومع ذلك، فإن السمية الخلوية المحتملة لـ sodium caprate قد تمنع استخدام تركيزات أعلى بشكل رئيسى من هذا المعزز المعين.

وهذا النموذج المعملى من انفاذية الخلية الظهارية قد يستخدم كأداة تحرى من أجل اختبار أى معزز مفضل بسرعة من حيث صلاحيته فى طرق الاختراع.

عناصر الحماية

١ ١- مستحضر علاجى يتضمن مركبات فعالة (أ) إنسولين insulin و(ب) مـادة تعـزز
٢ امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى، فى شكل مسحوق جاف مناسـب
٣ للاستنشاق يتكون فيه ٥٠٪ على الأقل من إجمالى كتلـة المركبـات الفعالـة مـن (أ)
٤ جسيمات يصل قطرها إلى حوالى ١٠ ميكـرون، أو (ب) تكتـلات مـن الجسـيمات
٥ المذكورة.

١ ٢- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١)، يتميز بأن المستحضر العلاجى يشـتمل
٢ على المركبات الفعالة المذكورة فقط.

١ ٣- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١)، يتميز بأن المسحوق الجـاف يشـتمل
٢ على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً بالإضافة إلى المركبات الفعالة المذكورة.

١ ٤- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٣)، يتميز بأن المادة الحاملـة المذكـورة
٢ تتكون من جسيمات قطرها يصل إلى ١٠ ميكرون بحيث يتكون ٥٠٪ على الأقل مـن
٣ المسحوق الجاف المذكور من (أ) جسيمات قطرها يصـل إلـى ١٠ ميكـرون أو (ب)
٤ تكتلات من تلك الجسيمات.

١ ٥- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٣)، يتميز بأن المادة الحاملـة المذكـورة
٢ تتكون بشكل رئيسى من جسيمات خشنة، بحيث قد يتكون خليط مرتب بيـن المركبـات
٣ الفعالة المذكورة والمادة الحاملة.

٦- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٤)، حيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من المسحوق الجاف من (أ) جسيمات قطرها بين ١ و٦ ميكرون أو (ب) تكتلات من تلك الجسيمات.

٧- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١) أو عنصر الحماية (٥)، حيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من إجمالى كتلة المركبات الفعالة (أ) و(ب) من جسيمات قطرها بين ١ و٦ ميكرون.

٨- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١)، يتميز بأن الإنسولين insulin يكون بقرى أو خنزيرى أو إنسولين insulin بشرى اصطناعى حيوى أو شبه اصطناعى أو مشتق فعال حيوياً من الإنسولين insulin البشرى.

٩- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٨)، يتميز بأن الإنسولين insulin هو إنسولين insulin بشرى اصطناعى حيوى.

١٠- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٨)، يتميز بأن الإنسولين insulin هو إنسولين insulin بشرى شبه اصطناعى حيوى.

١١- مستحضر علاجى من الإنسولين insulin طبقاً لعنصر الحماية (١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُّفلى هى مادة تعزز امتصاص الإنسولين insulin خلال طبقة الخلايا الظهارية فى القناة التنفسية السُّفلى وفى الجملة الوعائية الرئوية المجاورة.

١٢- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى مادة مخفضة للتوتر السطحى.

١٣- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى مادة أنيونية مخفضة للتوتر السطحى.

١٤- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى ملح الصفراء أو مشتق ملح الصفراء.

١٥- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى مادة دهنية فسفورية phospholipid.

١٦- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى alkyl glycoside .

١٧- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى cyclodextrin أو مشتق منه.

١٨- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى ملح أو حمض دهنى.

١٩- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى ملح من حمض capric.

٢٠- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (١١)، يتميز بأن المادة التى تعزز امتصاص الإنسولين insulin فى القناة التنفسية السُفلى هى sodium caprate.

٢١- مستحضر علاجى يتضمن مركبات فعالة (أ) الإنسولين insulin و(ب) sodium caprate ، حيث يكون المستحضر فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، يتكون ٥٠٪ على الأقل من إجمالى حجم المركبات الفعالة (أ) و(ب) فيه من (أ) جسيمات أولية قطرها أقل من ١٠ ميكرون، أو (ب) تكتلات من تلك الجسيمات.

٢٢- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٢١)، يتكون بشكل رئيسى من المركبات الفعالة المذكورة.

٢٣- مستحضر علاجى طبقاً لعنصر الحماية (٢١)، يتميز بأن المستحضر يتضمن مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، بالإضافة إلى المركبات الفعالة المذكورة.

٢٤- مستحضر علاجى يتضمن إنسولين insulin و sodium caprate ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً حيث يكون المستحضر فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق يتكون ٥٠٪ بالكتلة على الأقل منه من (أ) جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون

أو (ب) تكتلات من الجسيمات المذكورة.

٢٥- مستحضر علاجى يتضمن:

مركبات فعالة (أ) إنسولين insulin و(ب) sodium caprate ، حيث يتكون ٥٠٪ على الأقل من إجمالى كتلة المركبات الفعالة (أ) و(ب) من جسيمات قطرها أقل من حوالى ١٠ ميكرون،

ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً، حيث يكون المستحضر فى صورة مسحوق جاف مناسب للاستنشاق، قد يتكون فيه خليط مرتب بين المركبات الفعالة والمادة الحاملة المقبولة صيدلانياً.

٢٦- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (١) أو عنصر الحماية (٢١)، يتميز بأن النسبة بين (أ) و(ب) فى المستحضر المذكور تتراوح بين ٩: ١ إلى ١: ١.

٢٧- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (٢٦)، يتميز بأن النسبة المذكورة تتراوح بين ٥: ١ إلى ٢: ١.

٢٨- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (٢٦)، يتميز بأن النسبة المذكورة تتراوح بين ٤: ١ إلى ٣: ١.

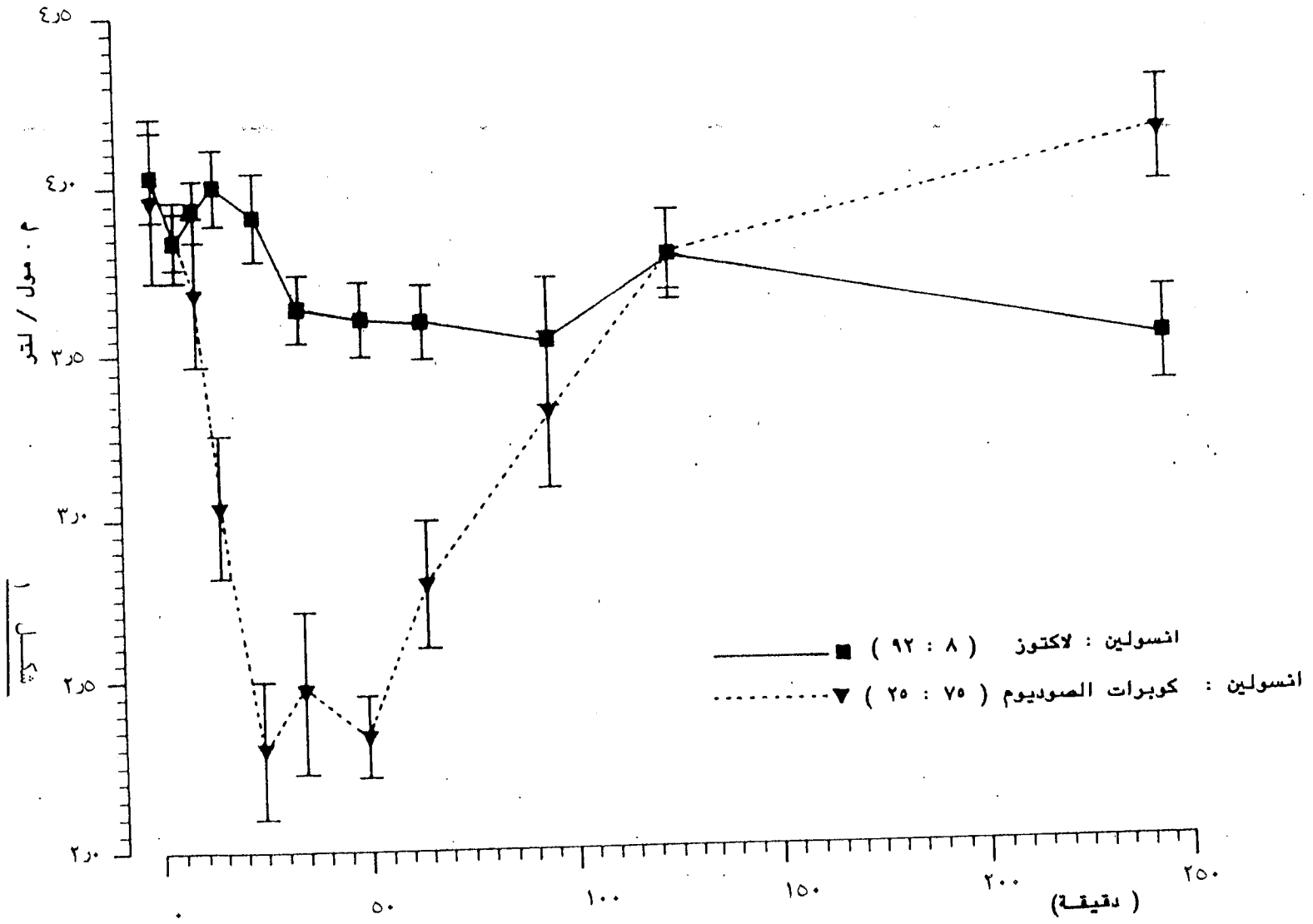
٢٩- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (٣)، أو عنصر الحماية (٢٣)، يتميز بأن المادة الحاملة المذكورة يتم اختيارها من أحادى -mono وثنائي -di وعديد السكريد polysaccharides وكحولات السكر sugar alcohols و polyols الأخرى polysaccharides.

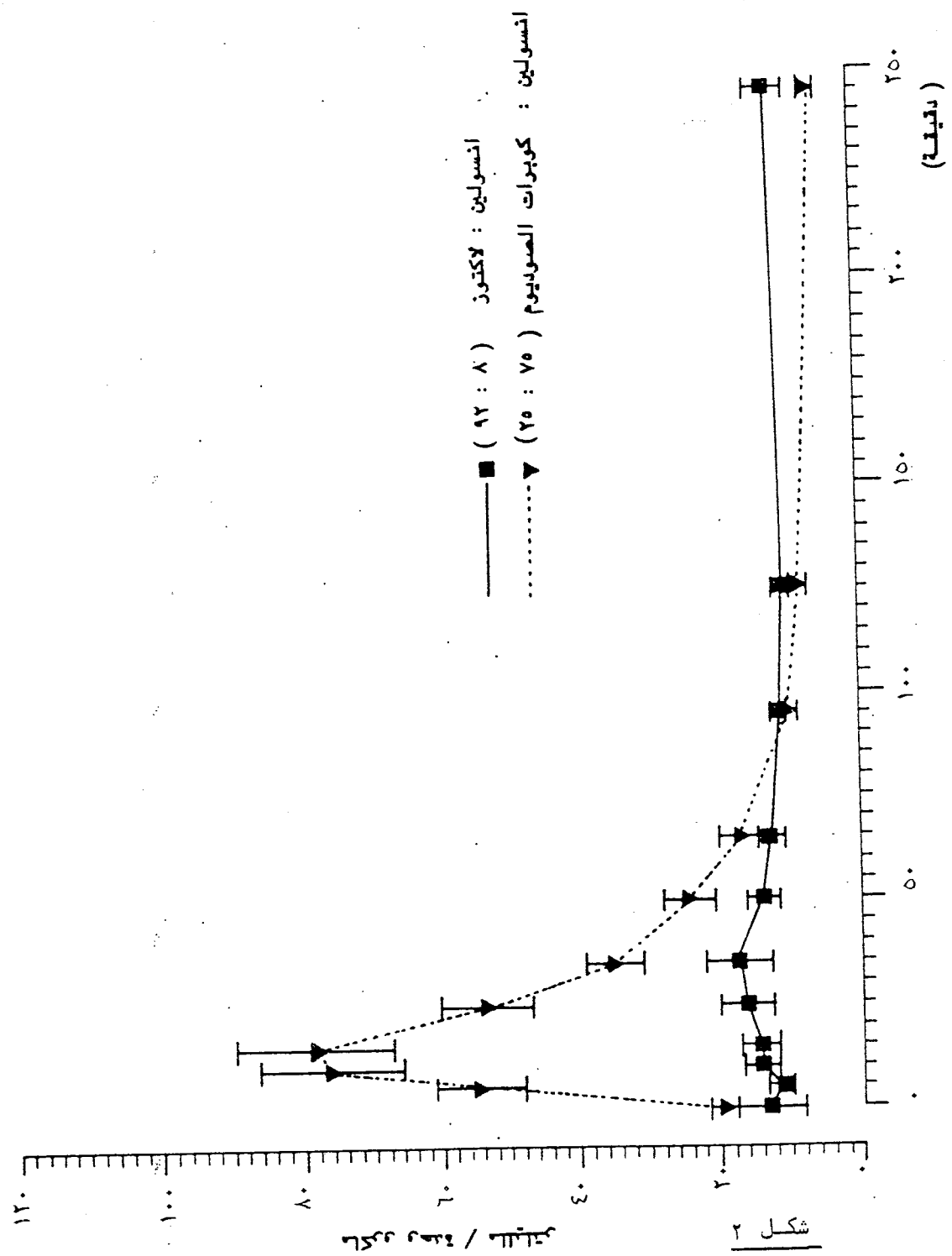
١ ٣٠- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (٣)، أو عنصر الحماية (٢٣)، يتميز
٢ بأن المادة الحاملة المذكورة هى سكر غير مختزل non-reducing sugar .

١ ٣١- مستحضر صيدلانى طبقاً لعنصر الحماية (٣٠)، يتميز بأن المادة الحاملة المذكورة
٢ هى raffinose أو melezitose أو lactitol أو maltitol أو trehalose أو sucrose أو
٣ mannitol أو نشا.

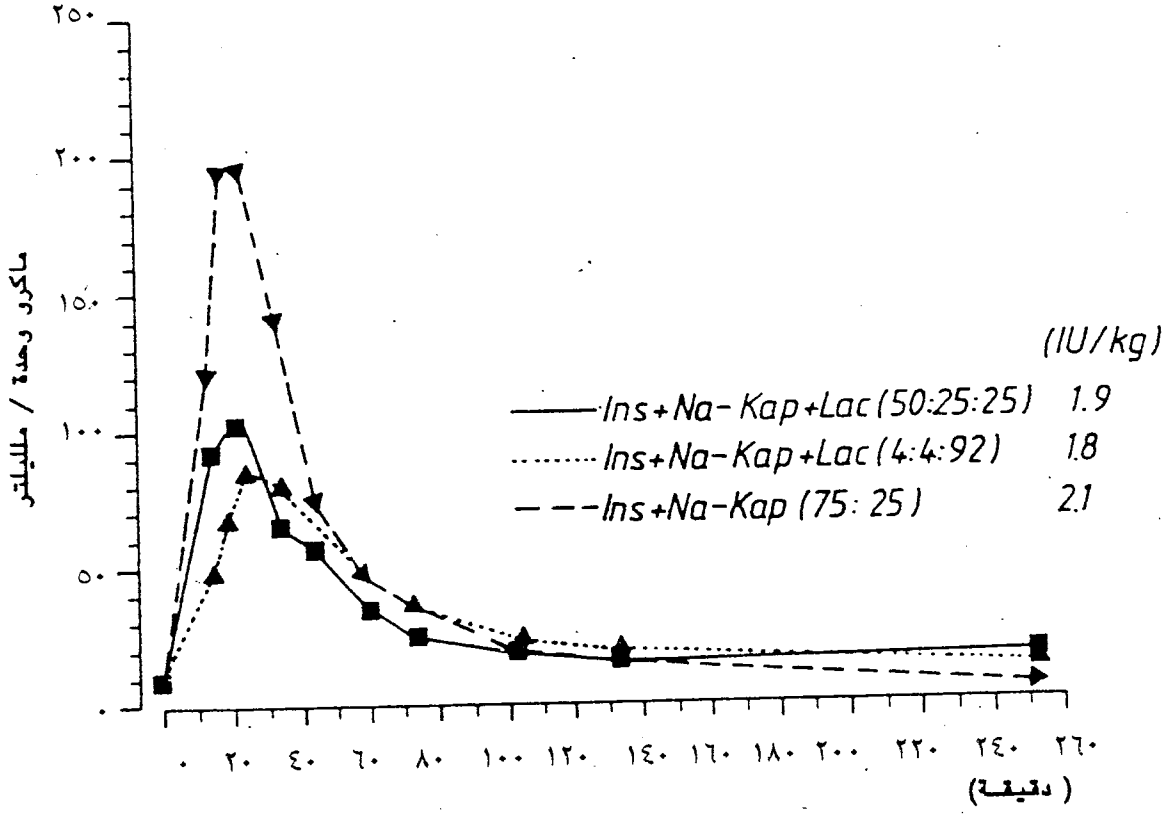
١ ٣٢- وسيلة لاستنشاق المسحوق الجاف تحتوى على مستحضر علاجى طبقاً لعنصر
٢ الحماية (١)، أو عنصر الحماية (٢١).

١ ٣٣- وسيلة استنشاق مسحوق جاف، تدار من خلال النفس تتكون من جرعة واحدة
٢ معدة لاستخدام واحد، تحتوى على مستحضر علاجى للاستنشاق، حيث يتضمن
٣ المستحضر مركبات فعالة (أ) إنسولين insulin و(ب) sodium caprate ، ويكون فى
٤ صورة مسحوق جاف، حيث يتكون ٥٠٪ من إجمالى كتلة المركبات الفعالة (أ) و(ب)
٥ من جسيمات قطرها يصل إلى ١٠ ميكرون.

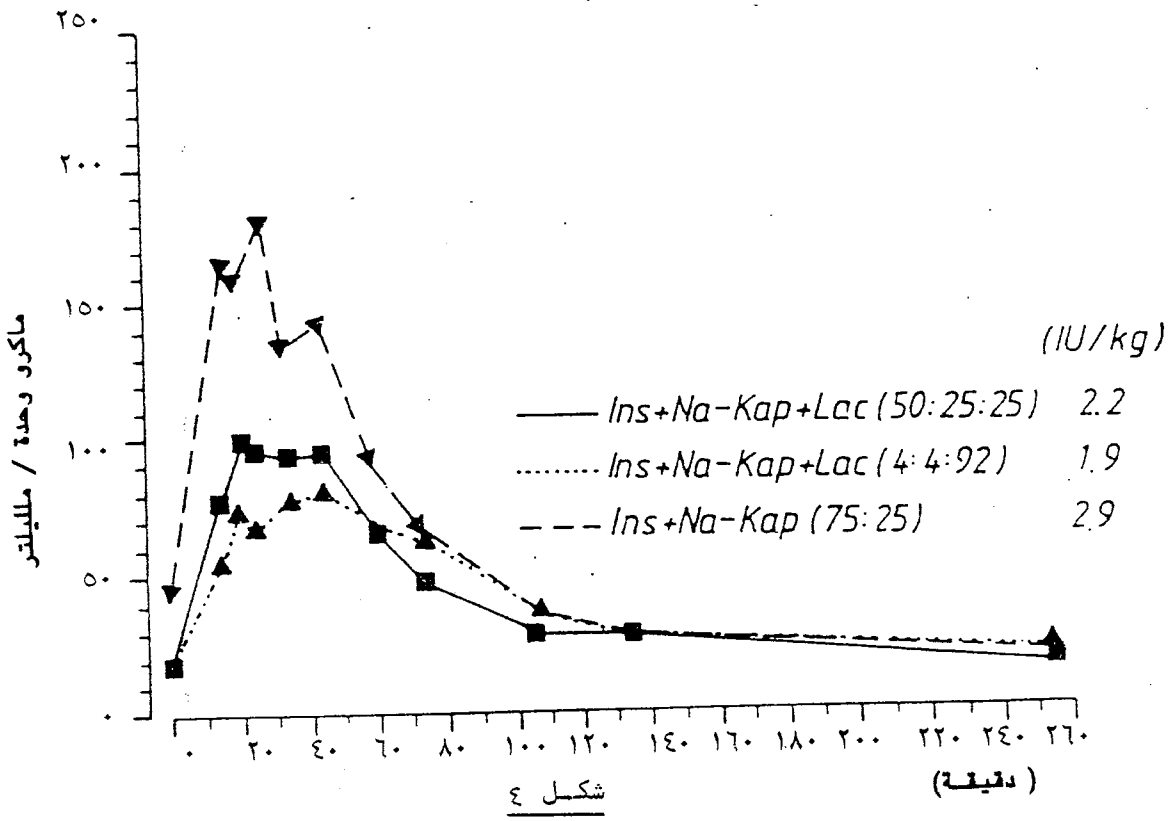

٤ر٥
٤ر٠
٣ر٥
٣ر٠
٢ر٥
٢ر٠
م . مول / لتر
جلوكوز الدم
٠
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
(دقيقة)
انسولين : لاكتوز (٨ : ٩٢)
انسولين : كوبرات الصوديوم (٧٥ : ٢٥)


انسولين : لاكتوز (٨ : ٩٢)
انسولين : كوبرات الصوديوم (٧٥ : ٢٥)
(دقيقة)
٢٥٠
٢٠٠
١٥٠
١٠٠
٥٠
٠
٢٠
٤٠
٦٠
٨٠
١٠٠
١٢٠

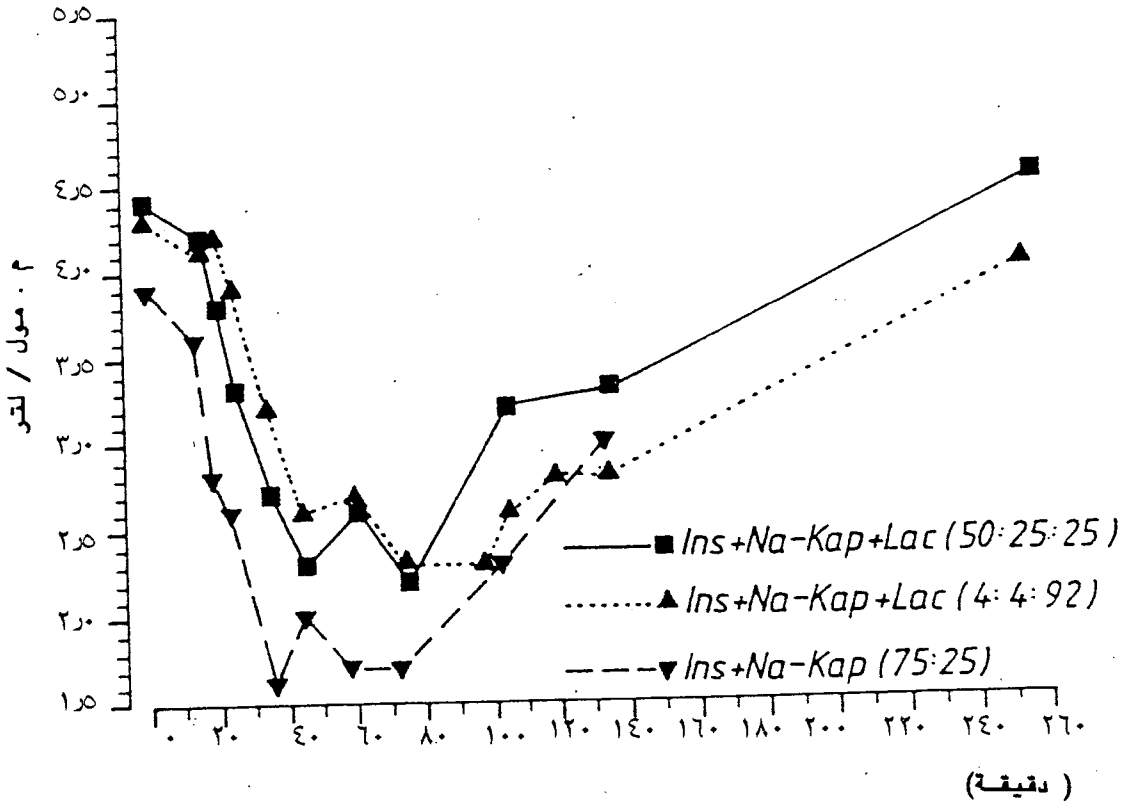
شكل ٢


٢٥٠
٢٠٠
١٥٠
١٠٠
٥٠
٠
ماكرو وحدة / ملليلتر
(IU/kg)
Ins+Na-Kap+Lac (50:25:25) 1.9
Ins+Na-Kap+Lac (4:4:92) 1.8
Ins+Na-Kap (75:25) 2.1
٠ ٢٠ ٤٠ ٦٠ ٨٠ ١٠٠ ١٢٠ ١٤٠ ١٦٠ ١٨٠ ٢٠٠ ٢٢٠ ٢٤٠ ٢٦٠
(دقيقة)

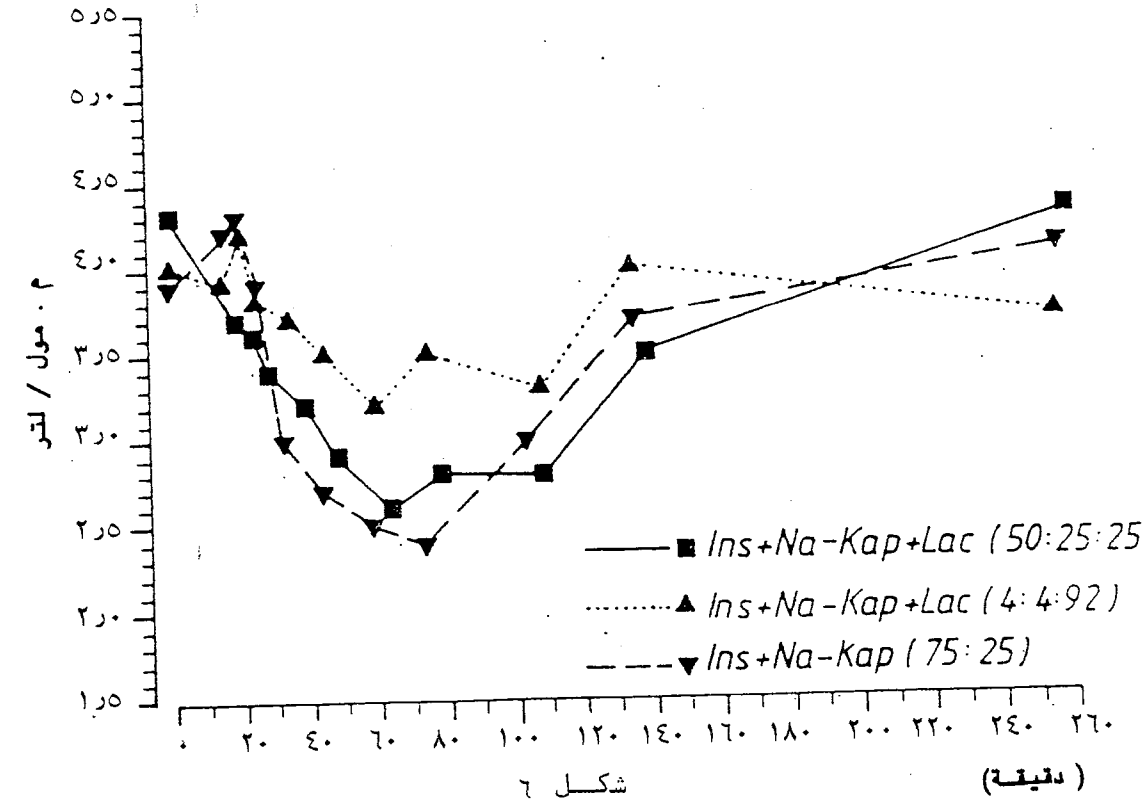
شكل ٣


٢٥٠
٢٠٠
١٥٠
١٠٠
٥٠
٠
ماكرو وحدة / ملليلتر
(IU/kg)
Ins+Na-Kap+Lac (50:25:25) 2.2
Ins+Na-Kap+Lac (4:4:92) 1.9
Ins+Na-Kap (75:25) 2.9
٠ ٢٠ ٤٠ ٦٠ ٨٠ ١٠٠ ١٢٠ ١٤٠ ١٦٠ ١٨٠ ٢٠٠ ٢٢٠ ٢٤٠ ٢٦٠
(دقيقة)

شكل ٤

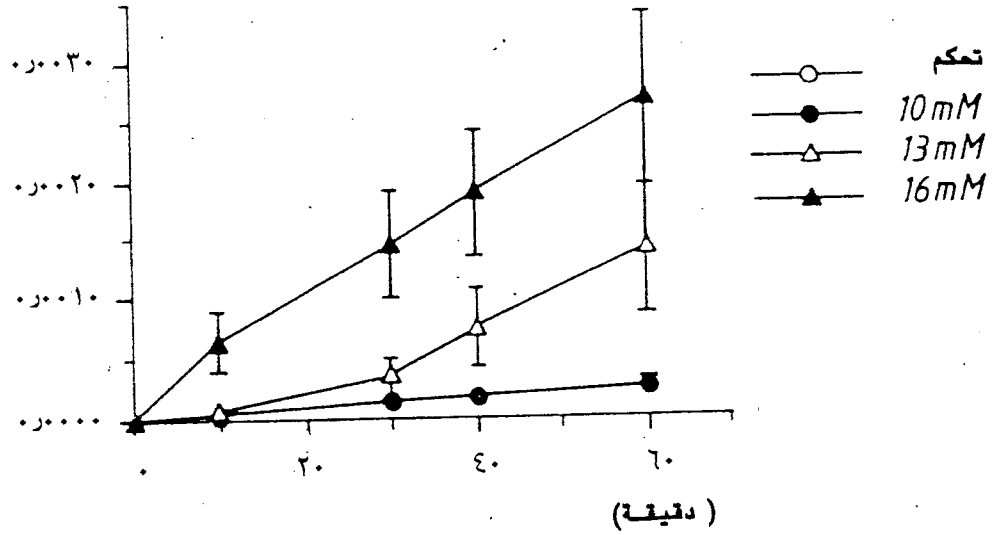

٥ر٥
٥ر٠
٤ر٥
٤ر٠
٣ر٥
٣ر٠
٢ر٥
٢ر٠
١ر٥
م . مول / لتر
٠ ٢٠ ٤٠ ٦٠ ٨٠ ١٠٠ ١٢٠ ١٤٠ ١٦٠ ١٨٠ ٢٠٠ ٢٢٠ ٢٤٠ ٢٦٠
(دقيقة)
Ins+Na-Kap+Lac (50:25:25)
Ins+Na-Kap+Lac (4:4:92)
Ins+Na-Kap (75:25)

شكل ٥


٥ر٥
٥ر٠
٤ر٥
٤ر٠
٣ر٥
٣ر٠
٢ر٥
٢ر٠
١ر٥
م . مول / لتر
٠ ٢٠ ٤٠ ٦٠ ٨٠ ١٠٠ ١٢٠ ١٤٠ ١٦٠ ١٨٠ ٢٠٠ ٢٢٠ ٢٤٠ ٢٦٠
(دقيقة)
Ins+Na-Kap+Lac (50:25:25)
Ins+Na-Kap+Lac (4:4:92)
Ins+Na-Kap (75:25)

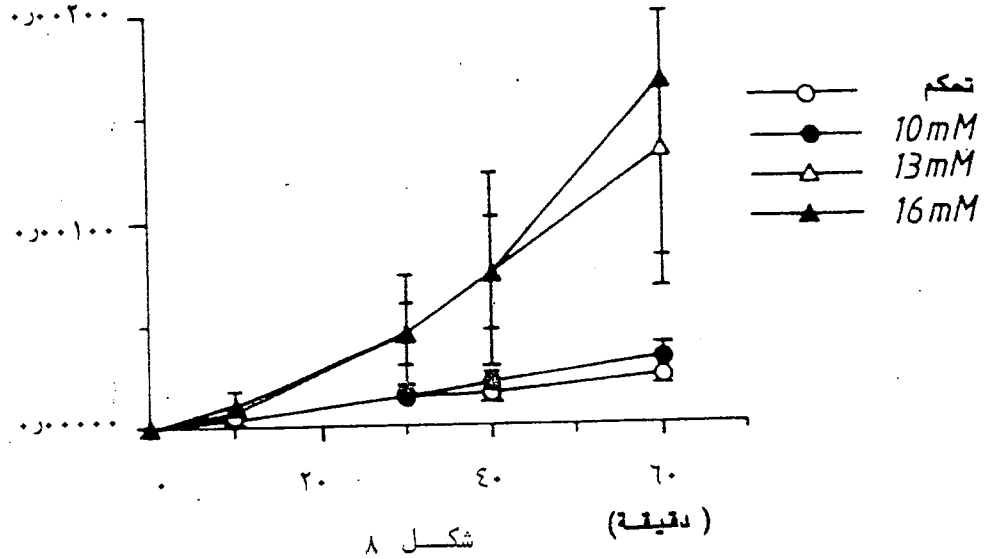
شكل ٦

A


٠ر٠٠٣٠
٠ر٠٠٢٠
٠ر٠٠١٠
٠ر٠٠٠٠
٠
٢٠
٤٠
٦٠
(دقيقة)
تحكم
10mM
13mM
16mM

شكل ٧

B


٠ر٠٠٢٠٠
٠ر٠٠١٠٠
٠ر٠٠٠٠٠
٠
٢٠
٤٠
٦٠
(دقيقة)
تحكم
10mM
13mM
16mM

شكل ٨

تركيز انسولين بعد الاستنشاق بـ ٥ دقائق

وحدة / كفك الاقيام العادية + اس أي أم (أن = ٥)

