



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0026582

(51)⁷ A61K 9/72; A61K 31/167; A61K 31/56; (13) B
A61K 31/58; A61K 45/06; A61K 9/00;
A61K 31/137; A61K 31/573

(21) 1-2016-01998 (22) 05/12/2014
(86) PCT/FI2014/000038 05/12/2014 (87) WO2015/082756 11/06/2015
(30) 61/913,024 06/12/2013 US
(45) 25/12/2020 393 (43) 26/09/2016 342A
(73) ORION CORPORATION (FI)
Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland
(72) MATTILA, Terhi (FI); HAPPONEN, Anita (FI); HAIKARAINEN, Jussi (FI).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM DẠNG BỘT KHÔ DỪNG ĐỂ HÍT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hai hoặc nhiều hoạt chất và tá dược tro dạng hạt. Phương pháp này bao gồm việc trộn hoạt chất thứ nhất và một phần hoạt chất thứ hai với tá dược thứ nhất để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất, trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược thứ hai để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai, và cuối cùng trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai với nhau, trong đó hai loại tá dược khác nhau về kích thước hạt trung bình của chúng. Mức liều hạt mịn của hoạt chất thứ hai có thể được điều chỉnh một cách đơn giản bằng cách thay đổi tỷ lệ mà nó được chia giữa tá dược thứ nhất và thứ hai.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hai hoặc nhiều hoạt chất và tá dược tro dạng hạt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc hít dùng để điều trị các bệnh đường hô hấp như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD) thường được điều chế dưới dạng bột khô và được phân phối bằng cách sử dụng bình xịt bột khô (dry-powder inhaler - DPI). Các thuốc này được micron hóa sao cho có đường kính khí động lực có thể hít được mà thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 μ m. Các hạt đã được micron hóa này có xu hướng dính kết và có đặc tính chảy kém. Để làm tăng khả năng chảy và định liều chính xác, các hạt dược chất mịn có kích thước có thể hít được thường được trộn với các hạt tá dược thô hơn để tạo ra hỗn hợp mong muốn, trong đó các hạt dược chất mịn bám vào các hạt tá dược thô hơn. Kỹ thuật này đòi hỏi phải phá vỡ các khối kết tụ dược chất/tá dược trước khi chúng đi vào miệng và họng của bệnh nhân, nơi các hạt lớn riêng rẽ và các hạt lớn và nhỏ bị kết tụ có xu hướng lắng xuống. Sự sol khí hóa và sự tách kết tụ có hiệu quả của bột cần lực tác động lên các hạt (ví dụ, lực giữa hạt và bề mặt của thiết bị, giữa các hạt dược chất và các hạt tá dược hoặc giữa chính các hạt dược chất) phải được khắc phục sao cho thu được liều hạt mịn (fine particle dose - FPD) cao của các hạt thuốc ở kích thước có thể hít được. Sự cải thiện FPD và sự đồng nhất liều đã được báo cáo bằng cách điều chỉnh một cách thích hợp khoảng kích thước của các hạt tá dược.

Sự tương tác giữa dược chất và tá dược còn phức tạp hơn khi bột hít là các hạt của hai hoặc nhiều hoạt chất khác nhau. Trong quá trình nghiên cứu các sản phẩm kết hợp này, thường muốn điều chỉnh mức FPD của mỗi hoạt chất một cách độc lập. Tuy

nhiên, điều này thường tỏ ra khó khăn do nỗ lực tác động mức FPD của một hoạt chất cũng tác động đến FPD của (các) hoạt chất khác của sản phẩm kết hợp.

Các nỗ lực kiểm soát hiệu quả của các sản phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hai hoặc nhiều hoạt chất gần đây đã được thông báo. EP 2221048 bộc lộ phương pháp trộn trước thứ nhất mỗi hoạt chất khác nhau với tá dược khác nhau (khác nhau về kích thước hạt của chúng) và, sau đó, trộn hỗn hợp trộn trước thu được với nhau trong quy trình trộn chính để thu được chế phẩm cuối. Phương pháp này được cho là làm cho mỗi hoạt chất kết dính với một tá dược, nhưng không kết dính với tá dược khác. Sau đó, FPD của một hoạt chất có thể được điều chỉnh độc lập với hoạt chất khác bằng cách điều chỉnh một cách thích hợp kích thước hạt của mỗi tá dược.

Phương pháp này trong EP 2221048 có nhược điểm ở chỗ các loại lactoza khác nhau có sự phân bố kích thước hạt khác nhau là cần thiết đối với mỗi bước điều chỉnh. Các loại lactoza thương mại có thể còn khác nhau về các đặc điểm khác ngoài kích thước hạt và các tác dụng bất ngờ về FPD có thể xảy ra. Do đó, cần phải có các phương pháp được đơn giản hóa để điều chỉnh mức FPD của mỗi hoạt chất một cách độc lập trong các sản phẩm dạng bột khô kết hợp dùng để hít.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng mức FPD của mỗi hoạt chất của sản phẩm kết hợp có thể được điều chỉnh một cách độc lập mà không cần thay đổi loại tá dược dùng trong chế phẩm này. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít bao gồm các bước: cung cấp hai loại tá dược khác nhau về kích thước hạt trung bình của chúng, trộn hoạt chất thứ nhất và một phần hoạt chất thứ hai với tá dược thứ nhất để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất, trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược thứ hai để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai, và cuối cùng trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai với nhau. Mức FPD của hoạt chất thứ hai có thể được điều chỉnh một cách đơn giản bằng cách thay đổi tỷ lệ mà nó được chia giữa tá dược thứ nhất và thứ hai. Việc trộn trước với tá dược thô hơn được thấy là có liên quan đến mức FPD thấp hơn. Do đó, trị số FPD của hoạt chất thứ hai có thể được điều chỉnh đến mức mong muốn bằng cách thay đổi phần hoạt chất thứ hai được

trộn trước với tá dược thô hơn. Đồng thời, mức FPD của hoạt chất thứ nhất chỉ bị ảnh hưởng ở mức tối thiểu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1a thể hiện mức độ thay đổi quan sát được về liều hạt mịn (FPD) của salmeterol xinafoat bằng cách điều chỉnh các thông số của hỗn hợp trộn trước (tỷ lệ phần trăm của lactoza mịn và tỷ lệ của salmeterol xinafoat được trộn trước với tá dược thô hơn).

Fig. 1b thể hiện mức độ thay đổi quan sát được về FPD của fluticason propionat in vitro bằng cách sử dụng các thông số hỗn hợp trộn trước khác nhau (tỷ lệ phần trăm của lactoza mịn và tỷ lệ của salmeterol xinafoat được trộn trước với tá dược thô hơn).

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai ở dạng đã được micron hóa bao gồm các bước:

- (a) trộn hoạt chất thứ nhất và một phần hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ nhất để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất;
- (b) trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ hai để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai; và
- (c) trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai với nhau;

trong đó tá dược dạng hạt thứ nhất và tá dược dạng hạt thứ hai khác nhau ở kích thước hạt trung bình của chúng, sao cho VMD (volume median diameter - đường kính trung bình theo thể tích) của tá dược dạng hạt mịn hơn là nhỏ hơn 90% VMD của tá dược dạng hạt thô hơn.

Thuật ngữ “khoảng” được dùng để chỉ mức độ biến thiên là 5% của giá trị số đã định.

Thuật ngữ “tá dược dạng hạt mịn hơn”, được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là tá dược được chọn từ các tá dược dạng hạt thứ nhất và thứ hai có trị số VMD thấp nhất. Thuật ngữ “tá dược dạng hạt thô hơn”, được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là tá dược được chọn từ các tá dược dạng hạt thứ nhất và thứ hai có trị số VMD cao nhất.

Thuật ngữ “dạng đã được micron hóa” có nghĩa là kích thước hạt nhỏ hơn khoảng 10 μ m, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 μ m, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 1 đến 6 μ m.

Kích thước hạt, ví dụ, đường kính trung bình theo thể tích (VMD), của nguyên liệu dạng hạt có thể được xác định bằng nhiều xạ kế laze (ví dụ, Malvern Instruments Ltd, UK) bằng cách sử dụng phương pháp phân tán khô và xấp xỉ Fraunhofer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai ở dạng đã được micron hóa bao gồm các bước:

(a) trộn hoạt chất thứ nhất và một phần của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ nhất có VMD nằm trong khoảng từ 30 đến 70 μ m để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất;

(b) trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ hai có VMD nằm trong khoảng từ 80 đến 150 μ m để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai; và

(c) trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai, tùy ý với tá dược dạng hạt thứ nhất hoặc thứ hai bổ sung, với nhau và

(d) tùy ý trộn hỗn hợp thu được với tá dược dạng hạt thứ nhất hoặc thứ hai bổ sung.

Các hoạt chất thứ nhất và thứ hai, được hiểu trong bản mô tả này là khác nhau, nói chung có thể là hai hoạt chất bất kỳ thích hợp để dùng bằng cách hít ở dạng bột khô dưới dạng kết hợp. Đặc biệt là, các hoạt chất có thể được chọn từ các hoạt chất hữu ích trong việc điều trị các bệnh đường hô hấp như bệnh hen và COPD. Phương pháp theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít mà kết hợp nhiều hơn hai hoạt chất khác nhau, ví dụ, trong việc điều chế chế phẩm kết hợp chứa ba hoạt chất.

Theo một phương án theo sáng chế, các hoạt chất thứ nhất và thứ hai được chọn từ các steroid chống viêm và các chất giãn phế quản. Ví dụ về các steroid chống viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, budesonit, fluticason, beclometason, ciclesonit, fluticason, mometason và các muối được dụng của chúng. Ví dụ về chất giãn phế quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, formoterol, salmeterol, aclidini, arformoterol, carmoterol, fenoterol, glycopyroni, indacaterol, ipratropi, olodaterol, salbutamol, tiotropi, umeclidini, vilanterol và các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hoạt chất thứ nhất là steroid chống viêm và hoạt chất thứ hai là chất giãn phế quản. Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, hoạt chất thứ nhất là chất giãn phế quản và hoạt chất thứ hai là steroid chống viêm. Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, hoạt chất thứ nhất là budesonit hoặc muối được dụng của nó và hoạt chất thứ hai là formoterol hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế, hoạt chất thứ nhất là fluticason hoặc muối được dụng của nó và hoạt chất thứ hai là salmeterol hoặc muối được dụng của nó.

Các hoạt chất cần phải ở dạng đã được micron hóa, tức là có kích thước hạt thấp hơn khoảng $10\mu\text{m}$, ví dụ, nằm trong khoảng từ $0,5$ đến $10\mu\text{m}$, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 1 đến $6\mu\text{m}$, sao cho có thể lắng ở các vùng đích trong phổi. Các phương pháp thông thường, như nghiền, có thể được dùng để thu được hoạt chất ở dạng đã được micron hóa.

Lượng hoạt chất trong chế phẩm dạng bột khô dùng để hít có thể thay đổi phụ thuộc vào, ví dụ, hoạt chất và loại bình xịt bột khô được dùng. Nói chung, lượng hoạt chất trong chế phẩm dạng bột khô dùng để hít nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30%, thường là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%, khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án theo sáng chế, tá dược được dùng trong chế phẩm dạng bột khô dùng để hít là mono- hoặc disacarit, cụ thể là lactoza hoặc manitol, ví dụ, alpha lactoza monohydrat. Nói chung, kích thước hạt của tá dược được ưu tiên sao cho nó có thể được cuốn theo dòng không khí nhưng không vào sâu trong phổi. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ các hạt có kích thước có thể hít được ($< 10\mu\text{m}$) có thể có mặt trong tá dược vì vậy các hạt tá dược mịn có thể giúp trong việc đạt được trị số FPD cao hơn. VMD của tá dược, như lactoza, được dùng trong chế phẩm này nằm trong khoảng thích hợp, ví dụ, từ 30 đến $150\mu\text{m}$. Tá dược có VMD mong muốn có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này như bằng cách trộn cùng với bột tá dược có kích thước hạt đã biết hoặc bằng cách rây.

Trong phương pháp theo sáng chế, hai tá dược dạng hạt được dùng khác nhau ở kích thước hạt trung bình của chúng sao cho VMD của tá dược dạng hạt mịn hơn là nhỏ hơn 90% VMD của tá dược dạng hạt thô hơn. Theo một phương án theo sáng chế, VMD của tá dược dạng hạt mịn hơn là nhỏ hơn 85% VMD của tá dược dạng hạt thô hơn. Theo một phương án khác theo sáng chế, VMD của tá dược dạng hạt mịn hơn nằm trong khoảng từ 30 đến $70\mu\text{m}$, ví dụ, nằm trong khoảng từ 35 đến $65\mu\text{m}$, và VMD của tá dược dạng hạt thô hơn nằm trong khoảng từ 80 đến $150\mu\text{m}$, ví dụ, nằm trong khoảng từ 90 đến $120\mu\text{m}$.

Tỷ lệ khối lượng của tá dược dạng hạt mịn hơn và tá dược dạng hạt thô hơn trong chế phẩm dạng bột khô dùng để hít có thể thay đổi trong khoảng rộng, nhưng thường nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5, thường hơn là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 3, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5.

Tốt hơn là, tá dược dạng hạt thứ nhất và thứ hai là lactoza.

Ở bước thứ nhất của quy trình trộn, toàn bộ hoạt chất thứ nhất và một phần hoạt chất thứ hai được trộn với tá dược dạng hạt thứ nhất (ví dụ, tá dược dạng hạt mịn hơn) để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất. Ở bước này, toàn bộ hoặc chỉ một phần trong tổng số tá dược thứ nhất có thể được sử dụng. Nếu chỉ một phần tá dược thứ nhất được sử dụng ở bước này, thì tỷ lệ này thường nằm trong khoảng 5 – 80%, ví dụ, nằm trong khoảng 10-75%, tổng lượng được dùng trong chế phẩm. Sau đó, phần còn lại của tá dược dạng hạt thứ nhất có thể được sử dụng trong các bước trộn sau. Các thành phần của hỗn hợp trộn trước thứ nhất được trộn trong thiết bị trộn thích hợp, ví dụ, máy trộn bột tốc độ thấp hoặc máy trộn bột tốc độ cao. Tốc độ trộn và thời gian trộn có thể thay đổi trong phạm vi rộng tùy thuộc vào thiết bị trộn được dùng nhưng nói chung được chọn để tạo ra chế phẩm bột đồng nhất. Tốc độ trộn có thể, ví dụ, nằm trong khoảng 10 – 50 vòng/phút, ví dụ, nằm trong khoảng 20 - 40 vòng/phút. Thời gian trộn có thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 60 phút, ví dụ, nằm trong khoảng từ 3 đến 15 phút.

Hỗn hợp trộn trước thứ hai được chuẩn bị bằng cách trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ hai (ví dụ, tá dược dạng hạt thô hơn) để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai. Ở bước này, toàn bộ hoặc chỉ một phần trong tổng số tá dược thứ hai có thể được sử dụng. Nếu chỉ một phần tá dược thứ hai được sử dụng ở bước này, thì tỷ lệ này thường nằm trong khoảng 1-50%, ví dụ, nằm trong khoảng 1-30%, tổng lượng được dùng trong chế phẩm. Sau đó, phần còn lại của tá dược dạng hạt thứ hai có thể được sử dụng trong bước trộn cuối. Các điều kiện trộn giống như trên đây có thể được dùng.

Tiếp theo, các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai được rây một cách thích hợp và sau đó, được trộn với nhau. Nếu chỉ một phần tá dược thứ nhất được sử dụng trong quá trình chuẩn bị hỗn hợp trộn trước thứ nhất, thì phần còn lại của tá dược thứ nhất (ví dụ, phần còn lại của tá dược dạng hạt mịn hơn) được trộn ở bước này với hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai để thu được hỗn hợp chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai. Sau đó, tốt hơn là hỗn hợp này được rây. Các điều kiện trộn giống như trên đây có thể được dùng.

Nếu chỉ một phần tá dược thứ hai được sử dụng trong quá trình chuẩn bị hỗn hợp trộn trước thứ hai, thì phần còn lại của tá dược thứ hai (ví dụ, phần còn lại của tá dược dạng hạt thô hơn) lúc này có thể được trộn với hỗn hợp thu được ở trên chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai để thu được chế phẩm dạng bột khô dùng để hít cuối. Các điều kiện trộn giống như trên đây có thể được dùng. Chế phẩm cuối có thể được nạp vào bình xịt bột khô thích hợp.

Nếu muốn, các tá dược hoặc hoạt chất khác có thể được bổ sung vào chế phẩm này trong các bước trộn nêu trên hoặc trong các bước trộn tiếp.

Trong quá trình nghiên cứu chế phẩm dạng bột khô dùng để hít kết hợp tổ hợp các hoạt chất, thường cần phải điều chỉnh liều hạt mịn (FPD) của một hoạt chất một cách độc lập với hoạt chất khác. Theo phương pháp theo sáng chế, FPD của hoạt chất thứ hai trong chế phẩm có thể được điều chỉnh một cách độc lập đơn giản bằng cách thay đổi tỷ lệ hoạt chất thứ hai mà được trộn với tá dược dạng hạt thứ nhất. Việc trộn trước hoạt chất này với tá dược thô hơn được thấy là có liên quan đến mức FPD thấp hơn. Do đó, trong trường hợp tá dược dạng hạt thứ nhất là tá dược dạng hạt mịn hơn, thì FPD của hoạt chất thứ hai có thể được tăng lên bằng cách làm tăng tỷ lệ hoạt chất thứ hai mà được trộn với tá dược dạng hạt thứ nhất. Ngược lại, FPD của hoạt chất thứ hai có thể được giảm bằng cách làm giảm tỷ lệ hoạt chất thứ hai mà được trộn với tá dược dạng hạt thứ nhất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ sau.

Ví dụ 1

Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít theo bảng 1 được điều chế.

Bảng 1. Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít

Formoterol fumarat dihydrat	1,71 g
Budesonit	60,9 g
Lactoza A (VMD = 55µm)	862 g
Lactoza B (VMD = 105µm)	575 g

Hỗn hợp trộn trước thứ nhất được chuẩn bị bằng cách trộn 0,855 g formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa, 60,9 g budesonit đã được micron hóa và 287 g lactoza A trong máy trộn bột kiểu trộn lắc tiếp theo rây hỗn hợp này và trộn nó với phần còn lại (575 g) của lactoza A trong máy trộn bột kiểu trộn lắc. Hỗn hợp trộn trước thứ hai được chuẩn bị bằng cách trộn 0,855 g formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa và 192 g lactoza B trong máy trộn bột kiểu trộn lắc tiếp theo rây hỗn hợp này và trộn nó với 192 g lactoza B trong máy trộn bột kiểu trộn lắc. Hai hỗn hợp trộn trước này được gộp lại bằng cách rây và sau đó, được trộn với phần còn lại (191 g) của lactoza B trong máy trộn bột kiểu trộn lắc để thu được chế phẩm cuối. Thời gian trộn của mỗi bước là 5 phút ở tốc độ 35 vòng/phút.

Ví dụ 2 (Ví dụ so sánh)

Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít theo ví dụ 1 được điều chế ngoại trừ tất cả formoterol fumarat dihydrat được kết hợp trong hỗn hợp trộn trước thứ hai (với lactoza B).

Ví dụ 3 (Ví dụ so sánh)

Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít theo ví dụ 1 được điều chế ngoại trừ tất cả formoterol fumarat dihydrat được kết hợp trong hỗn hợp trộn trước thứ nhất (với lactoza A).

Ví dụ 4

Các chế phẩm thu được trong các ví dụ 1, 2 và 3 được nạp vào dụng cụ bình xịt bột Easyhaler® và các trị số FPD của các hoạt chất (formoterol fumarat dihydrat và

budesonit) được xác định in vitro bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Các trị số liều hạt mịn (FPD) của các chế phẩm thu được trong các ví dụ 1-3.

Ví dụ số	FPD của formoterol ($\mu\text{g}/\text{liều}$)	FPD của budesonit ($\mu\text{g}/\text{liều}$)
2	2,8	137
1	3,1	139
3	3,6	133

Có thể thấy được rằng FPD của formoterol fumarat dihydrat có thể được điều chỉnh bằng cách trộn một phần formoterol fumarat dihydrat với lactoza B (lactoza thô hơn) còn FPD của budesonit chỉ bị ảnh hưởng tối thiểu. Mức độ thay đổi của FPD phụ thuộc vào tỷ lệ của formoterol mà được trộn với lactoza B (lactoza thô hơn).

Ví dụ 5

Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít theo bảng 3 được điều chế.

Bảng 3. Chế phẩm dạng bột khô dùng để hít

Salmeterol xinafoat	1,9 g
Fluticason propionat	13,0 g
Lactoza A (VMD = $55\mu\text{m}$)	145,5 g
Lactoza B (VMD = $105\mu\text{m}$)	339,6 g

Hỗn hợp trộn trước thứ nhất được chuẩn bị bằng cách trộn 0,95 g salmeterol xinafoat đã được micron hóa, 13,0 g fluticason propionat đã được micron hóa và 107,3 g lactoza A trong máy trộn bột kiểu trộn lắc. Hỗn hợp trộn trước thứ hai được chuẩn bị bằng cách trộn 0,95 g salmeterol xinafoat đã được micron hóa và 7,3 g lactoza B trong máy trộn bột kiểu trộn lắc. Hai hỗn hợp trộn trước này được gộp lại bằng cách rây và sau đó, được trộn với 38,2 g lactoza A trong máy trộn bột kiểu trộn lắc. Hỗn hợp thu được được rây và cuối cùng được trộn với 332,3 g lactoza B trong máy trộn bột kiểu trộn lắc để thu được chế phẩm cuối. Thời gian trộn của mỗi bước là 5 phút ở tốc độ 35 vòng/phút.

Ví dụ 6: Ảnh hưởng của tỷ lệ salmeterol/lactoza trong hỗn hợp trộn trước thứ hai lên liều hạt mịn (FPD)

Đã nghiên cứu được rằng sự thay đổi về tỷ lệ của salmeterol/lactoza B trong hỗn hợp trộn trước thứ hai ảnh hưởng như thế nào lên liều hạt mịn (FPD) của chế phẩm salmeterol/fluticason cuối. Một loạt các chế phẩm salmeterol/fluticason được điều chế như trong ví dụ trên ngoại trừ tỷ lệ của salmeterol được sử dụng trong hỗn hợp trộn trước thứ hai cũng như tỷ lệ của lactoza A (trong tổng số lactoza) được sử dụng trong chế phẩm này được thay đổi. Các chế phẩm này được nạp vào dụng cụ bình xịt bột Easyhaler® và các trị số FPD của các hoạt chất được xác định in vitro bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các kết quả được làm phù hợp trong mô hình toán học thể hiện ảnh hưởng của các biến số lên FPD của các hoạt chất. Các mức độ thay đổi quan sát được của FPD của salmeterol xinafoat và fluticason propionat lần lượt được thể hiện trên Fig. 1a và 1b. Trên các hình vẽ này, tỷ lệ (% tổng số) salmeterol xinafoat (SX) được trộn với lactoza A (lactoza mịn hơn) trong hỗn hợp trộn trước thứ nhất được thể hiện trên trục x. Tỷ lệ lactoza A (% tổng số lactoza) được sử dụng trong chế phẩm này được thể hiện trên trục y. Trị số FPD thu được của salmeterol xinafoat được thể hiện trên Fig. 1a là các vùng nằm trong khoảng từ 4 µg/liều đến 10 µg/liều. Trị số FPD thu được của fluticason propionat được thể hiện tương tự trên Fig. 1b.

Các hình vẽ này chứng tỏ rằng trị số FPD (được ghi trong ô) của mỗi hoạt chất của chế phẩm có thể được tăng lên bằng cách làm tăng tỷ lệ lactoza A (lactoza mịn hơn) trong chế phẩm này. Ví dụ, FPD của salmeterol có thể được tăng nằm trong khoảng từ 4 µg/liều đến 10 µg/liều bằng cách làm tăng tỷ lệ của lactoza A (lactoza mịn hơn) từ 0% đến 30% (Fig. 1a). Đồng thời, FPD của fluticason tăng nằm trong khoảng từ 60 µg/liều đến 100 µg/liều (Fig. 1b).

Mặt khác, khi một phần salmeterol của chế phẩm này được trộn với lactoza B (lactoza thô hơn), thì trị số FPD của salmeterol giảm. Mức độ giảm này phụ thuộc vào tỷ lệ của salmeterol mà được trộn với lactoza B (lactoza thô hơn). Ví dụ, khi tỷ lệ của lactoza A và lactoza B được cố định ở mức 10:90 (tức là, tỷ lệ của lactoza A là 10%) trong chế phẩm này, thì FPD của salmeterol có thể được làm giảm tuyến tính từ

khoảng 7,2 µg/liều xuống khoảng 5,5 µg/liều bằng cách làm tăng phần salmeterol mà được trộn với lactoza B (lactoza thô hơn) từ 0% đến 100%. Kết quả này tương ứng với mức giảm 24% của FPD của salmeterol. Quan trọng là, đồng thời trị số FPD của fluticason chỉ giảm xuống 5% (nằm trong khoảng từ 74 µg/liều xuống 70 µg/liều). Do đó, tỷ lệ trộn của hoạt chất thứ hai trong tổ hợp với loại lactoza thứ hai khác nhau về kích thước hạt so với loại lactoza thứ nhất tạo ra phương pháp điều chỉnh FPD của hoạt chất thứ hai trong khi chỉ ảnh hưởng tối thiểu đến FPD của hoạt chất thứ nhất của chế phẩm này.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai ở dạng đã được micron hóa bao gồm các bước:

(a) trộn hoạt chất thứ nhất và một phần hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ nhất để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất;

(b) trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ hai để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai; và

(c) trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai với nhau;

trong đó tá dược dạng hạt thứ nhất và tá dược dạng hạt thứ hai khác nhau ở kích thước hạt trung bình của chúng, sao cho VMD (*volume median diameter* - đường kính trung bình theo thể tích) của tá dược dạng hạt mịn hơn nhỏ hơn 90% VMD của tá dược dạng hạt thô hơn.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó VMD của tá dược dạng hạt mịn hơn nhỏ hơn 85% VMD của tá dược dạng hạt thô hơn.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó VMD của tá dược dạng hạt mịn hơn nằm trong khoảng từ 30 đến 70 μ m và VMD của tá dược dạng hạt thô hơn nằm trong khoảng từ 80 đến 150 μ m.

4. Phương pháp điều chế chế phẩm dạng bột khô dùng để hít chứa hoạt chất thứ nhất và thứ hai ở dạng đã được micron hóa bao gồm các bước:

(a) trộn hoạt chất thứ nhất và một phần của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ nhất có VMD nằm trong khoảng từ 30 đến 70 μ m để thu được hỗn hợp trộn trước thứ nhất;

(b) trộn phần còn lại của hoạt chất thứ hai với tá dược dạng hạt thứ hai có VMD nằm trong khoảng từ 80 đến 150 μ m để thu được hỗn hợp trộn trước thứ hai; và

(c) trộn các hỗn hợp trộn trước thứ nhất và thứ hai, tùy ý với tá dược dạng hạt thứ nhất hoặc thứ hai bổ sung, với nhau và

(d) tùy ý, trộn hỗn hợp thu được với tá dược dạng hạt thứ nhất hoặc thứ hai bổ sung.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tá dược dạng hạt thứ nhất và thứ hai là lactoza.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó các hoạt chất thứ nhất và thứ hai được chọn từ các steroid chống viêm và các chất giãn phế quản.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hoạt chất thứ nhất là steroid chống viêm và hoạt chất thứ hai là chất giãn phế quản.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hoạt chất thứ nhất là chất giãn phế quản và hoạt chất thứ hai là steroid chống viêm.

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó steroid chống viêm là budesonit, fluticason, beclometason hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chất giãn phế quản là formoterol, salmeterol hoặc muối dược dụng của chúng.

11. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hoạt chất thứ nhất là budesonit hoặc muối dược dụng của nó và hoạt chất thứ hai là formoterol hoặc muối dược dụng của nó.

12. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hoạt chất thứ nhất là fluticason hoặc muối dược dụng của nó và hoạt chất thứ hai là salmeterol hoặc muối dược dụng của nó.

13. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hoạt chất thứ nhất là beclometason hoặc muối dược dụng của nó và hoạt chất thứ hai là formoterol hoặc muối dược dụng của nó.

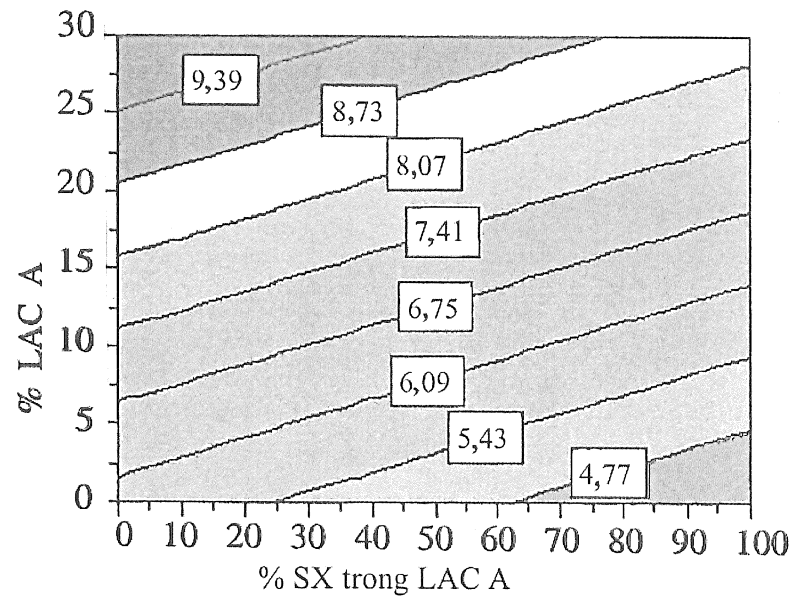


FIG. 1a

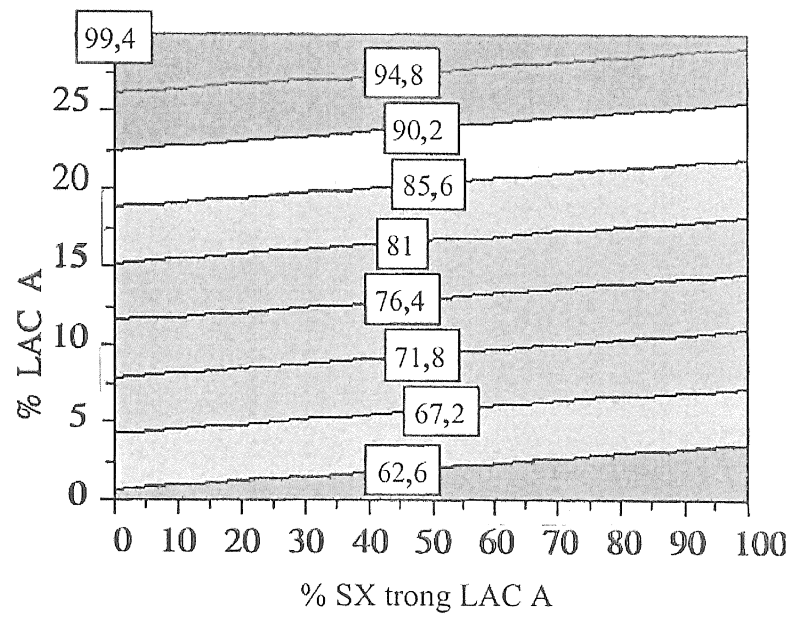


FIG. 1b