



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

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

(11)



1-0027029

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/40; A61K 31/54; (13) B
B65D 83/54; A61M 15/00; A61K
31/167; A61K 31/573

(21) 1-2016-02353

(22) 23/12/2014

(86) PCT/EP2014/079259 23/12/2014

(87) WO2015/101576 09/07/2015

(30) 13199784.3 30/12/2013 EP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/10/2016 343A

(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)

Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

(72) BONELLI, Sauro (IT); COPELLI, Diego (IT); DAGLI ALBERI, Massimiliano (IT);
USBERTI, Francesca (IT); ZAMBELLI, Enrico (IT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG DUNG DỊCH TẠO KHÍ DUNG CHỨA CHẾ PHẨM KẾT
HỢP CỦA GLYCOPYRONI BROMUA VÀ FORMOTEROL, BÌNH XỊT ĐỊNH
LIỀU NÉN ÁP SUẤT VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM GIẢM LƯỢNG SẢN PHẨM
BIẾN CHẤT CỦA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng với bình xịt định liều nén áp suất chứa glycopyroni bromua và formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung, được làm ổn định bằng một lượng đã chọn của axit khoáng và trong đó lượng sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxi-phenyl)propan-2-ylamino]etyl] phenyl]formamit là thấp hơn lượng giới hạn khi được bảo quản trong các điều kiện lão hóa cấp tốc ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% trong 6 tháng trong bình, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP). Một hoặc nhiều thành phần hoạt tính tùy ý có thể là corticosteroid dạng xịt được chọn từ beclometason dipropionat, budesonit hoặc epime-22R của nó, ciclesonit, flunisolit, fluticason propionat, fluticason furoat, mometason furoat, v.v. Sáng chế còn đề cập đến bình xịt định liều nén áp suất và phương pháp làm giảm lượng sản phẩm biến chất của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng với bình xịt định liều nén áp suất (pMDI), chứa glycopyroni bromua và formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này, tùy ý kết hợp với corticosteroid dạng xịt (ICS), được làm ổn định bằng một lượng đã chọn của axit khoáng, được phẩm này được chứa trong bình kim loại, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các được phẩm pMDI trên đây mà khi được bảo quản trong các bình được phủ nêu trên trong một khoảng thời gian dài dưới các điều kiện khắc nghiệt về nhiệt độ và độ ẩm tương đối (RH), đã cho thấy lượng của các sản phẩm biến chất, cụ thể là lượng N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl]phenyl]formamit biến chất thấp hơn nhiều lượng giới hạn (có nghĩa là thấp hơn 0,10% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt).

Sáng chế cũng mô tả các được phẩm dạng dung dịch tạo khí dung ổn định này dùng để phòng ngừa và trị liệu các bệnh về đường hô hấp, đặc biệt là các rối loạn hô hấp tắc nghẽn như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glycopyroni bromua (cũng được biết là glycopyrolat) là tác nhân chống tiết cholin muscarin M3 được sử dụng để làm giảm tiết nước bọt đi kèm với việc sử dụng thuốc gây mê nhất định và trị liệu bổ sung đối với bệnh loét dạ dày, tá tràng. Hợp chất này cũng được báo cáo là có hiệu quả trong điều trị các triệu chứng bệnh hen (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

WO 2005/107873 đề cập đến việc sử dụng glycopyrolat để điều trị bệnh hen ở trẻ em.

WO 01/76575 bộc lộ được phẩm giải phóng có kiểm soát để phân phối trong phổi chứa glycopyrolat. Dược phẩm này nhằm mục đích sử dụng trong điều trị các bệnh về hô hấp, đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD). Đơn sáng chế này tập trung vào chủ yếu là dược phẩm dạng bột khô thích hợp để phân phối bằng bình chứa bột khô (DPI).

WO 2005/074918 bộc lộ các chế phẩm kết hợp của glycopyrolat với các dược chất glucocorticoid và việc sử dụng chúng để điều trị các bệnh về đường hô hấp.

WO 2005/110402 đề cập đến các chế phẩm kết hợp của glycopyrolat với chất chủ vận beta-2 thuộc loại indan hoặc các dẫn xuất benzothiazol-2-on để điều trị các bệnh viêm đường hô hấp hoặc các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp.

WO 2006/105401 đề cập đến các chế phẩm kết hợp của tác nhân chống tiết cholin, corticosteroid và chất chủ vận beta-2 tác dụng lâu dài để phòng ngừa và điều trị các bệnh về đường hô hấp, các bệnh viêm đường hô hấp hoặc các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp; glycopyrolat là một trong số các tác nhân chống tiết cholin tùy ý.

Theo WO 2007/057223 và WO 2007/057222, các chế phẩm kết hợp của glycopyroni bromua với steroid chống viêm, đặc biệt là với mometason furoat được báo cáo là tạo ra lợi ích trị liệu trong điều trị các bệnh viêm đường hô hấp và các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp.

WO 2007/057221 và WO 2007/057219 lần lượt đề cập đến các chế phẩm kết hợp của muối glycopyroni với chất chủ vận beta-2 dẫn xuất indanyl (hoặc chất tương tự) hoặc với steroid chống viêm, đặc biệt là mometason furoat.

Ví dụ 4 của WO 00/07567 bộc lộ được phẩm dạng huyền phù tạo khí dung trong đó hỗn hợp chất đẩy của HFA và dinitơ monoxit, cùng với 2% trọng lượng etanol được bổ sung vào hỗn hợp của các hoạt chất được micro hóa, cụ thể là formoterol fumarat, glycopyroni bromua và dinatri cromoglycat.

Tài liệu “Martindale. The complete drug reference”, Jan. 2002, chuyên khảo về glycopyroni bromua (trang 467) bộc lộ nghiên cứu về tính tương hợp của hợp chất này với các dung dịch nước để tiêm truyền dùng để tiêm và các chất phụ gia, độ ổn định của glycopyroni bromua là không chắc chắn khi độ pH lớn hơn 6 do sự thủy phân este.

US 2002/025299 bộc lộ các dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung nén áp suất chứa các thành phần hoạt tính khác nhau trong số đó có formoterol hoặc các chế phẩm kết hợp của nó với beclometason dipropionat, còn được axit hóa bằng HCl và được bảo quản trong các bình nhất định như bình thép không gỉ hoặc nhôm anot hóa hoặc thậm chí được lót bằng lớp phủ hữu cơ trơ.

WO 2005/074900 bộc lộ chế phẩm kết hợp có thể hít của tác nhân chống tiết cholin với tác nhân bắt chước beta-2 để điều trị các bệnh viêm đường hô hấp hoặc các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp, trong các ví dụ thể hiện các dược phẩm chứa chất đồng phân đối ảnh R,R của glycopyroni bromua kết hợp với formoterol dưới dạng dược phẩm DPI hoặc huyền phù pMDI.

US 2006/0257324 bộc lộ việc phân phối chế phẩm kết hợp của hai hoặc nhiều dược chất đã được hòa tan trong hệ đồng dung môi - chất đẩy HFA về cơ bản có phân bố cỡ hạt giống nhau và do đó chúng có thể cùng lắng đọng trong cùng ống vùng phổi. Các dược phẩm này chứa chất chủ vận beta-2 (ví dụ, formoterol hoặc carmoterol) và corticosteroid (ví dụ, beclometason dipropionat), hoặc tác nhân chống tiết cholin như ipratropi, oxitropi, tiotropi hoặc glycopyroni bromua, các tác nhân này chỉ được nêu ra một cách chung chung trong phần mô tả.

Formoterol là dược chất chủ vận giải phóng adrenalin beta-2 có khả năng giãn cơ trơn trong các phế quản và mở khí đạo để làm giảm tình trạng thở khó khè. Nó thường được sử dụng để kiểm soát tình trạng bệnh hen và các tình trạng bệnh về hô hấp khác.

Gần đây, liệu pháp kết hợp hữu hiệu gồm formoterol fumarat và beclometason dipropionat (BDP) đã có trên thị trường với tên thương mại Foster®. Sản phẩm này được thiết kế để phân bố vào phổi nhờ các phương tiện tạo khí dung khác nhau cũng

bao gồm các bình xịt định liều nén áp suất (pMDI).

Về khía cạnh này, đã biết các dung dịch tạo khí dung của formoterol fumarat là tương đối không ổn định và có thời hạn sử dụng ngắn khi được bảo quản trong các điều kiện dưới điểm cực thuận. Để loại bỏ nhược điểm này, dược phẩm Foster® đã được phát triển một cách thích hợp bằng cách đưa vào một lượng thích hợp của axit vô cơ để làm ổn định thành phần formoterol ở khoảng độ pH biểu kiến đã chọn, ví dụ như được mô tả trong tài liệu EP 1157689.

Trong tài liệu WO 2011/076843, chủ đơn còn bộc lộ các dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung pMDI chứa glycopyroni bromua kết hợp với formoterol hoặc các muối của nó, tùy ý bao gồm corticosteroid dạng xịt như BDP, trong đó có bổ sung một lượng thích hợp của axit khoáng, cụ thể là HCl 1M với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ sao cho cả hai thành phần formoterol và glycopyroni bromua được làm ổn định một cách thích hợp. Ngoài ra, các dược phẩm trên đây có khả năng duy trì lượng sản phẩm biến chất, ở đây được đề cập là DP3, ở mức thấp.

Tuy nhiên, khi sử dụng lượng tương đối cao của axit làm tá dược ổn định cho cả hai thành phần formoterol và glycopyroni, lượng của DP3 đo được trong điều kiện bảo quản trong 3 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% là thực sự cao.

Do đó, như được bộc lộ trong WO 2011/076843, có thể cần có một bước nữa bao gồm loại bỏ oxy khỏi khoảng trống phía trên của bình tạo khí dung, ví dụ bằng cách thêm bước làm sạch oxy bằng cách uốn mép chân không trong quá trình nạp vào bình tạo khí dung để làm giảm lượng DP3.

Trong quá trình tạo ra các chế phẩm kết hợp này, sau đó sản phẩm biến chất DP3 được xác định là N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)-propan-2-ylamino]etyl] phenyl]formamit (tham khảo các chi tiết về phân tích trong phần thí nghiệm).

Về sự tạo thành sản phẩm biến chất này, khi định lượng được nó ở giá trị cao hơn đáng kể ngưỡng xác định/định lượng ($\geq 1,0\%$ trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 $\mu\text{g}/\text{lần}$ xịt [như được xác định trong tài

liệu hướng dẫn ICH Q3B(R2) (ICH Guideline Q3B(R2)) thì có thể là nguy cơ đối với dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp pMDI, các phương tiện làm giảm hàm lượng DP3 xuống dưới ngưỡng có thể chấp nhận được, ngoài các phương pháp đã biết, bao gồm việc loại bỏ oxy và cần có bước làm sạch chuyên dụng trong khi nạp vào bình tạo khí dung trong quá trình sản xuất, có thể đặc biệt thuận lợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế nhằm tạo ra sản phẩm chứa chế phẩm kết hợp tạo khí dung hữu dụng về phương diện lâm sàng mà kết hợp các lợi ích điều trị của formoterol hoặc các muối của nó hoặc solvat của muối này và glycopyroni bromua, tùy ý cùng với các thành phần hoạt tính bổ sung như các corticosteroid dạng xịt, cụ thể là beclometason dipropionat, sao cho mỗi thành phần được chất riêng rẽ được phân bố một cách thích hợp vào phổi với các liều hữu hiệu và thích hợp trong suốt thời gian sử dụng sản phẩm được kéo dài và lý tưởng là không cần bảo quản trong các điều kiện nhiệt độ hoặc độ ẩm đặc biệt mà theo cách khác có thể cần duy trì ở mức thấp của các sản phẩm biến chất như DP3.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng các dược phẩm chứa các chế phẩm kết hợp trên đây, một khi được bảo quản một cách thích hợp trong các bình nhôm mà bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP), ngoài ra còn được trang bị các van tiêu chuẩn, thì có khả năng làm giảm thiểu lượng của các sản phẩm biến chất trong thời hạn sử dụng của chúng, cụ thể là lượng DP3 thậm chí là thấp hơn ngưỡng phát hiện như được xác định sau khi bảo quản dưới các điều kiện khắc nghiệt về nhiệt độ và độ ẩm.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μg trên mỗi lần xịt;

- (c) chất đẩy HFA;
- (d) đồng dung môi;
- (e) axit khoáng với lượng làm ổn định;

được phẩm này được chứa trong bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

Theo sáng chế, lượng sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxypheyl) propan-2-ylamino]etyl]phenyl]formamit, dưới đây gọi tắt là DP3, là thấp hơn 0,10% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt, đó là lượng giới hạn khi được bảo quản trong các điều kiện lão hóa cấp tốc ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% trong ít nhất 6 tháng, hoặc khi được bảo quản trong 1 tháng trong các điều kiện lão hóa cấp tốc ở 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Tùy ý, được phẩm này còn bao gồm corticosteroid dạng xịt được chọn từ nhóm bao gồm beclometason dipropionat, mometason furoat, budesonit, flunisolit, fluticason propionat, fluticason furoat, ciclesonit, triamcinolon, triamcinolon axetonit, methylprednisolon và prednison.

Theo một khía cạnh được ưu tiên, sáng chế đề xuất bình xịt định liều nén áp suất bao gồm bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP), bình này chứa được phẩm dạng dung dịch tạo khí dung bao gồm:

- (a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 µg trên mỗi lần xịt;
- (b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 µg trên mỗi lần xịt;
- (c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,

(f) corticosteroid dạng xịt.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm lượng sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl] phenyl]formamit (DP3) trong thời hạn sử dụng của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μg trên mỗi lần xịt;

(c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,

(f) corticosteroid dạng xịt

phương pháp này bao gồm bước chứa dược phẩm này trong bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP) làm vật chứa dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μg trên mỗi lần xịt;

(c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,

(f) corticosteroid dạng xịt.

Sáng chế cũng mô tả được phẩm dạng khí dung như được mô tả trên đây dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn hô hấp tắc nghẽn bao gồm bệnh hen và COPD.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đã bất ngờ phát hiện ra rằng trong được phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μg trên mỗi lần xịt;

(c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,

(f) corticosteroid dạng xịt.

bằng việc sử dụng bình kim loại được phủ bên trong bằng lớp phủ đặc hiệu chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP) thì sẽ duy trì được mức của sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxypheyl)propan-2-ylamino]ethyl]-phenyl]formamit, được tạo ra do sự tương tác của formoterol và glycopyroni bromua,

thấp hơn 0,10% trọng lượng/trọng lượng, đó là lượng giới hạn (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt), khi được phẩm này được bảo quản trong các điều kiện lão hóa cấp tốc ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% trong ít nhất 6 tháng, không phụ thuộc vào loại van định lượng được sử dụng.

Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung nén áp suất chứa chế phẩm kết hợp được sản xuất với bình đặc hiệu này, sau khi bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%, ngoài mức sản phẩm biến chất DP3 thấp hơn lượng giới hạn 0,10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6µg/lần xịt) cũng cho thấy mức của toàn bộ các sản phẩm biến chất formoterol nằm trong các giới hạn chấp nhận được thấp hơn 10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt), tốt hơn là thấp hơn 3% trọng lượng/trọng lượng và tốt nhất là thấp hơn 2% trọng lượng/trọng lượng và việc duy trì mức còn lại của formoterol fumarat, thành phần không ổn định nhất của dược phẩm này, cao hơn 90% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là cao hơn 92% và tốt nhất là cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của nó.

Các mức glycopyroni bromua và corticosteroid dạng xịt tùy ý được duy trì gần như bằng các mức ban đầu tương ứng.

Các loại bình khác, được phủ bên trong bằng các polyme hoặc bằng các kỹ thuật thụ động hóa khác nhau mà sẵn có trên thị trường không có khả năng kiểm soát sự tạo ra sản phẩm biến chất cụ thể này và profil độ ổn định hóa học liên quan của các thành phần của chế phẩm kết hợp này.

Glycopyroni bromua có tên hóa học là 3-[(xyclopentylhydroxyphenylaxetyl)-oxy]-1,1-dimetylpyrolidini bromua có hai tâm không đối xứng tương ứng với bốn chất đồng phân lập thể có khả năng tạo ra khác nhau với các cấu hình (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- và (3S,2'S)-. Glycopyroni bromua dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang tinh khiết bất kỳ hoặc kết hợp bất kỳ của chúng có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, hỗn hợp raxemic của (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(xyclopentylhydroxyphenylaxetyl)oxy]-1,1-dimetylpyrolidini bromua, được xác định là hỗn hợp threo, cũng được biết là

glycopyrolat là được ưu tiên. Glycopyroni bromua có mặt trong dược phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,14% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là từ 0,008 đến 0,090% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,045% (trọng lượng/trọng lượng), trong đó % (trọng lượng/trọng lượng) có nghĩa là lượng tính theo trọng lượng của thành phần này được biểu thị theo phần trăm so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Glycopyrolat là sẵn có trên thị trường và có thể được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong US 2,956,062 hoặc trong tài liệu Franko BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960.

Formoterol, thông thường được sử dụng trong trị liệu dưới dạng hỗn hợp raxemic (R,R), (S,S) có tên hóa học là $(\pm), (R^*, R^*)$ -N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl]phenyl]formamit, có thể ở dạng bazơ tự do hoặc muối hoặc solvat của nó. Tốt hơn là, formoterol được tạo ra dưới dạng muối fumarat của nó và tốt hơn nữa là dạng solvat của muối formoterol là formoterol fumarat dihydrat. Formoterol fumarat có thể được sử dụng, ví dụ, trong dược phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,08% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là từ 0,005 đến 0,02% trọng lượng/trọng lượng.

Được ưu tiên là các thành phần dược chất của dược phẩm này được hòa tan hoàn toàn và đồng nhất trong hỗn hợp của chất đẩy và đồng dung môi, có nghĩa là dược phẩm này tốt hơn là dược phẩm dạng dung dịch.

Theo sáng chế, dược phẩm dạng dung dịch được đề cập trong đó các thành phần hoạt tính được hòa tan hoàn toàn trong dược phẩm này, khi phần mô tả chỉ nêu một cách chung chung formoterol fumarat, cũng có nghĩa là bao hàm cả các dạng của formoterol fumarat và formoterol fumarat dihydrat, đó là dạng solvat của nó sẵn có trên thị trường.

Đồng dung môi được đưa vào dược phẩm theo sáng chế có độ phân cực cao hơn độ phân cực của chất đẩy và có thể bao gồm một hoặc nhiều chất như rượu hoặc rượu polyhydric được dùng với lượng có khả năng hòa tan các thành phần dược chất

của dược phẩm này (formoterol fumarat, glycopyroni bromua và tùy ý corticosteroid dạng xịt) trong chất đẩy này.

Thuận lợi nếu đồng dung môi rượu được chọn từ nhóm các rượu alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh thấp (C_1 - C_4) như etanol và rượu isopropyl. Tốt hơn là, đồng dung môi là etanol.

Thuận lợi nếu đồng dung môi rượu polyhydric được chọn từ glyxerol, propylen glycol hoặc polyetylen glycol.

Nồng độ của đồng dung môi sẽ thay đổi phụ thuộc vào nồng độ cuối của thành phần hoạt tính trong dược phẩm và phụ thuộc vào loại chất đẩy. Ví dụ, etanol có thể được sử dụng với nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 30% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là từ 8 đến 25% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa là từ 10 đến 15% (trọng lượng/trọng lượng). Theo một trong số các phương án được ưu tiên, nồng độ của etanol là khoảng 12% (trọng lượng/trọng lượng).

Thành phần chất đẩy của dược phẩm này có thể là chất đẩy được hóa lỏng bằng áp suất bất kỳ và tốt hơn là hydrofloalkan (HFA) hoặc hỗn hợp của các HFA khác nhau, tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm HFA 134a (1,1,1,2-tetrafloetan), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan) và các hỗn hợp của chúng. HFA được ưu tiên là HFA 134a. Các HFA có thể có mặt trong dược phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 70 đến 95% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là từ 85 đến 90% (trọng lượng/trọng lượng).

Tỷ lệ giữa chất đẩy so với đồng dung môi trong dược phẩm này nằm trong khoảng từ 70:30 đến 95:5 (trọng lượng/trọng lượng).

Lượng làm ổn định của axit khoáng, đủ để làm ổn định glycopyroni bromua và formoterol, là lượng axit tương ứng với axit clohydric (HCl) 1M nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ của dược phẩm, tốt hơn là từ 0,15 đến 0,28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, tốt hơn nữa là từ 0,18 đến 0,26 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,200 đến 0,240 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, tốt nhất là từ 0,200 đến 0,227 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ và đặc biệt là từ 0,213 đến 0,222 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ của dược phẩm.

HCl có nồng độ mol khác nhau hoặc các axit vô cơ thay thế (các axit khoáng) có thể thay cho HCl 1M trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ, khi sử dụng axit ở nồng độ khác với HCl 1M thì lượng của nó phải được tính toán tỷ lệ so với nồng độ theo các bước tính toán đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các axit thay thế có thể là axit có một proton hoặc nhiều proton được dùng bất kỳ như (nhưng không chỉ giới hạn ở): các hydro halogenua (axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, v.v.) axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric, và các halogen oxoaxit.

Tùy ý, dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung có thể chứa các tá dược hoặc các chất phụ gia đã biết trong lĩnh vực này. Cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều thành phần ít bay hơi. Các thành phần ít bay hơi là hữu ích để làm tăng đường kính khí động học trung bình khối (MMAD) của các hạt khí dung khi xịt bình xịt và/hoặc để cải thiện độ hòa tan của thành phần hoạt tính trong hỗn hợp chất đẩy/đồng dung môi.

Thành phần ít bay hơi, nếu có mặt, có áp suất hơi ở 25°C thấp hơn 0,1 kPa, tốt hơn là thấp hơn 0,05 kPa. Ví dụ về các thành phần ít bay hơi như các este như isopropyl myristat, ascorbyl myristat, các tocopherol este; các glycol như propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol; và các tác nhân hoạt động bề mặt như các axit carboxylic hữu cơ no (ví dụ, axit lauric, myristic, stearic) hoặc các axit carboxylic không no (ví dụ, axit oleic hoặc ascorbic).

Lượng thành phần ít bay hơi có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 5% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 2% (trọng lượng/trọng lượng).

Theo một phương án của sáng chế, lượng nước nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% (trọng lượng/trọng lượng) tùy ý có thể thêm vào các dược phẩm này nhằm để tác động có lợi đến độ hòa tan của thành phần hoạt tính mà không làm tăng MMAD của các giọt khí dung khi xịt.

Thuận lợi nếu các dược phẩm theo sáng chế không chứa tá dược (như các chất hoạt động bề mặt) không phải là đồng dung môi, chất đẩy và lượng làm ổn định của axit.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều dược chất bổ sung để sử dụng lần lượt, đồng thời hoặc riêng rẽ. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung của dược phẩm này bao gồm thành phần hoạt tính bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh về hô hấp và các triệu chứng của chúng. Ví dụ về một hoặc nhiều dược chất bổ sung được chọn từ các nhóm sau:

chất chủ vận beta-2, được chọn từ nhóm salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA-2005; CHF 4226), indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK 642444), olodaterol, abediterol, terbutalin, salmeterol, bitolterol, metaproterenol và muối của chúng, tùy ý ở dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ hoặc hỗn hợp của chúng;

corticosteroid dạng xịt, được chọn từ nhóm beclometason dipropionat, budesonit hoặc epime 22R của nó, ciclesonit, flunisolit, fluticason propionat, fluticason furoat, mometason furoat, butixocort, triamcinolon axetonit, triamcinolon, metylprednisolon, prednison, loteprednol và rofleponit;

thuốc kháng muscarin được chọn từ methscopolamin, ipratropi, oxitropi, trospi, tiotropi, aclidini và umeclidini dưới dạng muối bromua hoặc muối với ion trái dấu được dùng bất kỳ khác;

chất ức chế phosphodiesteraza-4 (PDE-4) được chọn từ CHF 6001, cilomilast, roflumilast, tetomilast, oglemilast và muối của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế chứa corticosteroid dạng xịt được chọn từ beclometason dipropionat (BDP), budesonit, fluticason furoat, fluticason propionat và mometason furoat ngoài các thành phần formoterol fumarat và glycopyroni bromua. Trong phương án đó, corticosteroid dạng xịt được ưu tiên hơn được chọn từ BDP và budesonit. BDP hoặc budesonit có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,8% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,042 đến 0,43% trọng lượng/trọng lượng. Corticosteroid dạng xịt được ưu tiên nhất là BDP.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được xịt từ thiết bị MDI nén áp suất đã biết thích hợp bất kỳ. Các liều được mong muốn của các thành phần dược chất riêng rẽ trong dược phẩm phụ thuộc vào tính đồng nhất của thành phần và loại và mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh, nhưng tốt hơn là lượng trị liệu của thành phần hoạt tính được phân phối trong một hoặc hai lần xịt. Nói chung, liều của thành phần hoạt tính là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1000 μg trên mỗi lần xịt, ví dụ, khoảng 1 đến 300 μg /lần xịt, và đôi khi nằm trong khoảng từ 5 đến 150 μg /lần xịt. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ quen thuộc với cách xác định liều dùng thích hợp cho mỗi dược chất riêng rẽ.

Đối với formoterol fumarat dưới dạng dihydrat của nó, liều dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1 đến 24 μg trên mỗi lần xịt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến 12 μg trên mỗi lần xịt. Theo một phương án cụ thể, liều của formoterol fumarat dihydrat là 6 hoặc 12 μg trên mỗi lần xịt.

Đối với glycopyroni bromua, liều dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến 25 μg trên mỗi lần xịt. Theo một phương án cụ thể, liều của glycopyroni bromua là 6, 12,5 hoặc 25 μg trên mỗi lần xịt.

Đối với thành phần tùy chọn, khi nó được chọn từ corticosteroid dạng xịt, liều dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 20 đến 1000 μg trên mỗi lần xịt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 250 μg trên mỗi lần xịt. Theo các phương án cụ thể, liều của beclometason dipropionat và của budesonit được chọn từ 50, 100 hoặc 200 μg trên mỗi lần xịt.

Dược phẩm theo sáng chế được nạp vào các thiết bị pMDI đã biết trong lĩnh vực này. Các thiết bị này bao gồm bình được lắp van định lượng. Việc xịt bằng van định lượng cho phép giải phóng lượng nhỏ của sản phẩm phun.

Một phần hoặc toàn bộ bình chứa đã biết trong lĩnh vực này có thể được chế tạo từ kim loại, ví dụ nhôm, hợp kim nhôm, thép không gỉ hoặc nhôm anot hóa. Theo cách khác, bình này có thể là bình nhựa hoặc chai thủy tinh được phủ nhựa.

Các bình bằng kim loại dùng cho pMDI có thể có một phần hoặc toàn bộ của bề mặt bên trong được lót hoặc được thụ động hóa bằng lớp phủ hữu cơ hoặc vô cơ trơ được phủ bằng quy trình phủ thông thường hoặc bằng quy trình phủ bằng plasma. Ví dụ về các lớp phủ là các nhựa epoxy-phenol, các polyme perfluor hóa như perfluoroalkoxyalkan, perfluoroalkoxyalkylen, các perfluoroalkylen như poly-tetrafluetylen (Teflon), etylen-propylen flu hóa (FEP), polyete sulfon (PES) hoặc các hỗn hợp polyete sulfon etylen-propylen flu hóa (FEP-PES) hoặc các kết hợp của chúng. Các lớp phủ thích hợp khác có thể là polyamit, polyimit, polyamitimit, polyphenylen sulfit hoặc các kết hợp của chúng.

Theo sáng chế, các bình có bề mặt bên trong được phủ bằng nhựa chứa polyme FEP hoặc hỗn hợp FEP-PES.

Các bình thích hợp sẵn có từ các nhà sản xuất như, ví dụ, 3M, Presspart và Pressteck.

Bình được đóng kín bằng van định lượng để phân phối liều hữu hiệu dùng cho trị liệu của các thành phần hoạt tính. Thông thường, cụm lắp ráp van định lượng bao gồm đầu bịt có lỗ được tạo ra trong đó, khuôn đúc khối được gắn với đầu bịt mà chứa khoang định lượng, cần có lõi và phần mở rộng lõi, bộ phận bịt bên trong và bên ngoài khoang định lượng, lò xo quanh lõi và miếng đệm để ngăn sự rò rỉ của chất đẩy qua van.

Đệm bịt và bộ phận bịt quanh van định lượng có thể bao gồm vật liệu đàn hồi được chọn từ EPDM (etylen propylen dien monome), neopren và cao su butyl. Tốt hơn là, trong số các vật liệu này, cao su butyl chlorobutyl và cao su bromobutyl được chọn. Cao su EPDM được đặc biệt ưu tiên.

Khoang định lượng, lõi và phần mở rộng lõi được sản xuất bằng cách sử dụng các vật liệu thích hợp như thép không gỉ, các polyeste (ví dụ, polybutylenterephthalat (PBT)), hoặc các axetal. Lò xo được chế tạo bằng thép không gỉ thậm chí bao gồm titan. Đầu bịt có thể được chế tạo bằng kim loại, ví dụ nhôm, hợp kim nhôm, thép không gỉ hoặc nhôm anot hóa. Các van thích hợp sẵn có từ các nhà sản xuất như, ví dụ,

Valois-Aptar, Bepak plc, V.A.R.I., 3M-Neotechnic Ltd., Rexam, Coster.

pMDI được xịt bởi van định lượng có thể phân phối lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 150 μl , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 100 μl , và tốt hơn nữa là 50 μl hoặc 63 μl trên mỗi lần xịt.

Mỗi bình chứa đã được nạp đầy được làm khớp thuận tiện với dụng cụ tạo dòng thích hợp trước khi sử dụng để tạo ra bình xịt định liều để cấp thuốc vào phổi của bệnh nhân. Các dụng cụ tạo dòng bao gồm, ví dụ, bộ xịt van và ống dẫn hình trụ hoặc hình nón mà qua đó thuốc có thể được phân phối từ bình chứa được nạp đầy thông qua van định lượng vào miệng của bệnh nhân, ví dụ, bộ xịt miệng loe.

Theo sự sắp xếp thông thường, cần van được đặt trong chỗ chứa cần van trong cụm vòi phun có lỗ tia dẫn đến khoang mở rộng. Khoang giãn nở có lỗ tia ra kéo dài đến miệng loe. Các lỗ tia (ra) của bộ xịt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,45mm và chiều dài nằm trong khoảng từ 0,30 đến 1,7mm nhìn chung là phù hợp. Tốt hơn là, nếu lỗ tia có đường kính nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,45 mm được sử dụng, ví dụ, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 hoặc 0,42 mm.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, có ích nếu sử dụng các lỗ tia của bộ xịt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,22 mm, cụ thể là từ 0,12 đến 0,18 mm, như được mô tả trong WO 03/053501. Việc sử dụng các lỗ tia nhỏ đã nêu này có thể cũng làm tăng khoảng thời gian tạo mù và do đó, có thể làm dễ dàng cho sự phối hợp của sự tạo mù với sự hít vào chậm của bệnh nhân.

Các bộ xịt thích hợp để phân phối được phẩm theo sáng chế là các bộ xịt thông dụng, trong đó trục dọc của bình (được sắp thẳng hàng với trục dọc của chỗ chứa cần van) được để nghiêng một góc lớn hơn hoặc bằng 90° so với trục dọc của miệng loe mà thông thường được sắp thẳng hàng với lỗ tia của bộ xịt và cả bộ xịt theo WO 2012/032008, trong đó trục dọc của lỗ tia ra của bộ xịt được sắp thẳng hàng với trục dọc của chỗ chứa cần van có thể được sử dụng.

Các bộ xịt thích hợp khác để phân phối được phẩm theo sáng chế được bộc lộ trong WO 2014/033057, trong đó lỗ tia của cụm vòi phun được đặc trưng bởi sự có

mặt của chi tiết có hình ống kéo dài vào phần miệng loe từ lỗ của lỗ tia trong trục dọc được sắp thẳng hàng với trục dọc của phần miệng loe. Cụ thể là, chi tiết có hình ống này được đặt để bao quanh lỗ của lỗ tia bên trong rãnh.

Trong trường hợp sự xâm nhập của nước vào được phẩm cần phải tránh, mong muốn gấp sản phẩm MDI trong bao gói mềm dẻo có khả năng chống thấm nước. Ngoài ra, mong muốn có thể kết hợp vật liệu trong bao gói mà cho phép hấp phụ chất đẩy và đồng dung môi bất kỳ rò rỉ từ bình chứa (ví dụ, silicagel hoặc rây phân tử).

Tùy ý, dụng cụ MDI được nạp đầy được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với các dụng cụ phụ trợ thích hợp thuận tiện cho việc sử dụng bình xịt chính xác. Các dụng cụ phụ trợ này là sẵn có trên thị trường và phụ thuộc vào hình dạng và kích cỡ của chúng, được biết là "khối đệm", "bình chứa" hoặc "khoảng mở rộng". Ví dụ, Volumatic™ là một trong số các bình chứa đã biết và được sử dụng rộng rãi nhất, trong khi Aerochamber™ là một trong số các khối đệm được biết và được sử dụng rộng rãi nhất. Khoảng mở rộng thích hợp được báo cáo, ví dụ, trong WO 01/49350.

Được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với các bình xịt được kích hoạt bởi hơi nén áp suất phổ biến như các bình xịt đã biết với các tên được đăng ký là Easi-Breathe™ và Autohaler™.

Ngoài ra, được phẩm theo sáng chế có thể được cấp vào qua bộ xịt được trang bị thiết bị đo liều lượng hoặc thiết bị chỉ báo liều lượng cơ hoặc điện tử đã biết trong lĩnh vực này, các thiết bị này có thể được lắp ở phía trên bên ngoài so với bộ xịt hoặc được tích hợp bên trong bộ xịt. Thiết bị đo liều lượng hoặc thiết bị chỉ báo liều lượng như vậy có thể cho biết lần lượt giá trị theo số hoặc khoảng liều lượng được cấp vào và/hoặc giá trị theo số hoặc khoảng liều lượng còn lại trong bình.

Độ hiệu quả của dụng cụ MDI là hàm phân phối của liều được lắng đọng ở vị trí thích hợp trong phổi. Sự lắng đọng bị tác động bởi sự phân bố cỡ hạt khí động học của được phẩm mà có thể được xác định in vitro thông qua nhiều thông số.

Sự phân bố cỡ hạt khí động học của được phẩm theo sáng chế có thể được xác

định bằng cách sử dụng thiết bị va đập theo tầng (cascade impactor) theo quy trình được mô tả trong tài liệu European Pharmacopoeia 7th edition, 2013 (7.8), part 2.9.18. Dụng cụ E vận hành ở khoảng tốc độ dòng nằm trong khoảng từ 30 l/phút đến 100 l/phút được sử dụng. Sự lắng đọng của thuốc trên mỗi đĩa của thiết bị va đập theo tầng được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Các thông số sau của hạt được phát ra bởi MDI nén áp suất có thể được xác định:

- i) đường kính khí động học trung bình khối (MMAD) là đường kính xung quanh các đường kính khí động học khối lượng của các hạt phát ra được phân phối như nhau;
- ii) liều lượng được phân phối được tính từ mức lắng đọng tích lũy trong thiết bị va đập theo tầng, chia cho số lần xịt đối với một thử nghiệm;
- iii) liều hô hấp (liều hạt mịn = FPD) tương ứng với khối lượng của các hạt có đường kính ≤ 5 micron, chia cho số lần xịt đối với một thử nghiệm;
- iv) hệ số hô hấp (phân đoạn hạt mịn = FPF) là tỷ lệ phần trăm giữa liều có thể hô hấp được và liều được phân phối;
- v) liều "siêu mịn" thu được từ sự lắng đọng từ đĩa 6 (C6) tương ứng với các hạt có đường kính $\leq 1,4$ micron, chia cho số lần xịt đối với một thử nghiệm;

Các dung dịch theo sáng chế có khả năng tạo ra, khi xịt bằng dụng cụ pMDI mà chúng được chứa trong đó, FPF tổng cộng cao hơn 25%, tốt hơn là cao hơn 30%, tốt hơn nữa là cao hơn 35%.

Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có khả năng tạo ra, khi xịt, hệ số cao hơn hoặc bằng 15% các hạt được phát ra có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn 1,4 micron khi được xác định bởi các đĩa có hàm lượng từ C6 đến bộ lọc (C6-F) của thiết bị va đập theo tầng, so với tổng liều hạt mịn được thu gom trong các đĩa từ C3 đến bộ lọc (C3-F) của thiết bị va đập này. Tốt hơn là hệ số của các hạt được phát ra có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn 1,4 micron là cao hơn hoặc bằng 20%, tốt hơn nữa là cao hơn

25%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp nạp được phẩm theo sáng chế vào bình xịt khí dung. Các phương pháp và thiết bị sản xuất ở quy mô lớn thông thường là đã biết trong lĩnh vực sản xuất được phẩm dạng khí dung có thể được sử dụng để pha chế các mẻ quy mô lớn để sản xuất thương mại các bình đã được nạp đầy.

Phương pháp thứ nhất bao gồm bước:

a) pha chế dung dịch chứa glycopyroni bromua, formoterol fumarat và tùy ý corticosteroid dạng xịt, tốt hơn là được chọn từ beclometason dipropionat và budesonit, trong đồng dung môi (ví dụ, etanol), axit khoáng, chất đẩy chứa HFA và tùy ý thành phần ít bay hơi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến -60°C ở nhiệt độ này được phẩm này không bay hơi;

b) nạp nguội dung dịch đã pha chế vào bình; và

c) đặt van trên chỗ phân bình rộng và uốn mép.

Phương pháp khác bao gồm:

a) pha chế dung dịch chứa glycopyroni bromua, formoterol fumarat và tùy ý corticosteroid dạng xịt, tốt hơn là được chọn từ beclometason dipropionat và budesonit, trong đồng dung môi (ví dụ, etanol), axit khoáng, và tùy ý thành phần ít bay hơi;

b) nạp dung dịch khối vào bình mở;

c) đặt van trên bình và uốn mép; và

d) nạp chất đẩy HFA vào bình thông qua van bằng áp lực

Phương pháp khác nữa bao gồm:

a) pha chế dung dịch chứa glycopyroni bromua, formoterol fumarat và tùy ý corticosteroid dạng xịt, tốt hơn là được chọn từ beclometason dipropionat và budesonit, trong đồng dung môi (ví dụ, etanol), axit khoáng, chất đẩy chứa HFA và tùy ý thành

phần ít bay hơi sử dụng bình nén áp suất:

- b) đặt van trên chỗ phân bình rộng và uốn mép; và
- c) nạp dung dịch cuối vào bình thông qua van bằng áp lực

Theo một phương án của sáng chế, oxy về cơ bản được loại bỏ khỏi khoảng trống phía trên của bình tạo khí dung bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường để làm ổn định thêm thành phần formoterol, đặc biệt là ở các nồng độ axit cao hơn. Việc này có thể đạt được bằng các cách khác nhau phụ thuộc vào phương pháp nạp vào vật chứa. Việc làm sạch có thể đạt được, ví dụ, bằng cách uốn mép chân không hoặc bằng cách sử dụng chất đẩy. Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp nạp thứ hai được mô tả trên đây được cải biến để kết hợp với bước làm sạch oxy trong bước (c) bằng cách uốn mép chân không.

Dược phẩm được đóng gói theo sáng chế ổn định trong khoảng thời gian kéo dài khi được bảo quản trong các điều kiện bình thường về nhiệt độ và độ ẩm. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm được đóng gói ổn định trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%, tốt hơn nữa là trong ít nhất 9 tháng. Độ ổn định được đánh giá thông qua việc xác định hàm lượng của thành phần hoạt tính còn lại và hàm lượng của các tạp chất/các sản phẩm biến chất. Dược phẩm “ổn định” như được xác định trong sáng chế có nghĩa là hàm lượng của thành phần hoạt tính còn lại ít nhất là khoảng 90% trọng lượng/trọng lượng (đó là phần trăm hàm lượng tính theo trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của nó ở thời điểm 0), tốt hơn là ít nhất khoảng 95% trọng lượng/trọng lượng, và có nghĩa là tổng hàm lượng của sản phẩm biến chất là không lớn hơn khoảng 10% trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của thành phần hoạt tính ở thời điểm 0, tốt hơn là không lớn hơn khoảng 5% trọng lượng ở một thời điểm xác định khi được đo bằng HPLC/UV-VIS.

Các dược phẩm ổn định tối ưu đáp ứng các tiêu chuẩn quy định trong hướng dẫn ICH (ICH Guideline Q1A(R2)) liên quan đến thử nghiệm độ ổn định của sản phẩm thuốc cho mục đích đăng ký thuốc.

Dược phẩm chứa sản phẩm chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử

dụng cho các mục đích phòng ngừa hoặc các mục đích trị liệu hoặc để làm giảm nhẹ triệu chứng với khoảng rộng của các tình trạng, và do đó theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm bất kỳ để làm thuốc. Cụ thể là, các sản phẩm chứa chế phẩm kết hợp theo sáng chế là hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị nhiều rối loạn hô hấp, như bệnh hen các loại và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Do đó, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh về hô hấp, như bệnh hen và COPD, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các dược phẩm theo sáng chế để điều trị hoặc làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa các bệnh về hô hấp và các triệu chứng của bệnh.

Các rối loạn hô hấp có thể có lợi khi sử dụng các dược phẩm theo sáng chế có thể là các rối loạn được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn của các đường dẫn khí ngoại biên do viêm và sự có mặt của dịch nhầy gây ra, như bệnh tắc khí quản mạn tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh khí thũng, tổn thương phổi cấp tính (ALI), xơ nang, bệnh viêm mũi, và hội chứng suy hô hấp ở người lớn hoặc cấp tính (ARDS).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Độ ổn định của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế phẩm kết hợp ba thành phần được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%

Một nghiên cứu được thực hiện để đánh giá độ ổn định của chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF), glycopyroni bromua (GLY) và beclometason dipropionat (BDP) trong dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung mà thành phần của dược phẩm được thể hiện trên bảng 1 và dược phẩm này được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% trong các loại bình khác nhau được uốn mép bằng các loại van khác nhau.

Bảng 1: Thành phần của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế

phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF) dihydrat, glycopyroni bromua (GLY) và beclometason dipropionat (BDP). Hàm lượng % trọng lượng/trọng lượng có nghĩa là hàm lượng phần trăm tính theo trọng lượng của mỗi thành phần so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Thành phần	Khối lượng tính theo µg trên mỗi lần xịt (63 µL)	Khối lượng tính theo µg/µL	Hàm lượng % (trọng lượng/trọng lượng)
BDP	100	1,59	0,135
FF dihydrat	6	0,095	0,0081
GLY	12,5	0,20	0,0169
Etanol (khan)	8856	140,57	12,000
HCl 1M	14	0,22	0,0019
HFA 134a	64811,5	1028,75	87,820

Các mẻ mẫu được bảo quản đảo chiều dưới điều kiện đường như trong trường hợp xấu nhất đối với nghiên cứu độ ổn định sản phẩm thuốc, và 3 bình cho mỗi mẻ được phân tích hàm lượng còn lại của các thành phần hoạt tính và tổng các sản phẩm biến chất formoterol (trong số đó DP3: tương ứng với N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxypheyl) propan-2-ylamino]etyl] phenyl] formamit) ở thời điểm kiểm tra 6 tháng.

Cấu trúc của DP3 được xác định bằng các thử nghiệm HPLC/MS/MS được tiến hành trên các mẫu đã biến chất của chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat, glycopyroni bromua và beclometason dipropionat trong dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung.

Để quy vị trí của nguyên tử brom thay thế, chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat đơteri hóa (N-(3-deutero)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-

metoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl]phenyl] formamit), glycopyroni bromua và beclometason dipropionat được sản xuất trong các bình nhôm nhẵn, được uốn mép bằng các van được trang bị bộ phận bít bằng cao su EPDM (etylen propylen dien monome) (RB700 sẵn có của Bepak) và được bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 1 tháng. Việc phân tích các sản phẩm biến chất cho thấy rõ ràng nguyên tử đoteri của formoterol fumarat đoteri hóa được thế bằng nguyên tử brom tạo ra sản phẩm biến chất DP3. Ngoài ra, N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxypheyl) propan-2-ylamino]etyl] phenyl] formamit chuẩn được tổng hợp và được đặc trưng bởi phân tích $^1\text{H-NMR}$ và MS/MS. Phổ MS/MS của N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxypheyl) propan-2-ylamino]etyl] phenyl] formamit chuẩn cũng cho thấy mẫu phân mảnh có thể so sánh với mẫu phân mảnh của DP3.

Hàm lượng còn lại của mỗi thành phần hoạt tính, DP3 và lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol được định lượng sử dụng phương pháp HPLC/UV-VIS hiệu chuẩn. Thiết bị dò phổ khối được sử dụng để xác nhận trọng lượng phân tử của các sản phẩm biến chất dò được được tìm thấy trong mỗi bình.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2 dưới đây cũng cho thấy rằng sau 6 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 60%, các cấu hình có các kết quả tốt nhất xét về hàm lượng thành phần hoạt tính cao hơn (cụ thể là glycopyroni bromua và formoterol) và bất ngờ là các mức thấp nhất của tổng cộng các sản phẩm biến chất formoterol (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) trong sản phẩm biến chất DP3 thấp hơn lượng giới hạn 0,10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) là các dược phẩm mà trong đó được phẩm này được bảo quản trong các bình nhôm được phủ bên trong bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

Ngay cả khi đã biết từ tài liệu WO 2011/076843 như được nêu trên đây, việc uốn mép chân không cải thiện độ ổn định của dược phẩm này bằng cách loại bỏ oxy khỏi bình tạo khí dung; sự thải thiện bất ngờ về độ ổn định đã đạt được thực sự bằng cách sử dụng các bình được phủ FEP.

Dược phẩm theo sáng chế được đóng gói trong các bình được phủ bên trong bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP) cũng cho thấy mức sản phẩm biến chất DP3 thấp hơn lượng giới hạn 0,10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt), các mức sản phẩm biến chất formoterol tổng cộng thấp hơn 2% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) và việc duy trì mức còn lại của formoterol fumarat, thành phần không ổn định nhất của dược phẩm này, cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng sau khi bảo quản trong các điều kiện hiện tại.

Bảng 2: Các kết quả của thử nghiệm độ ổn định của ví dụ 1 được tiến hành trên được phẩm này được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%

Bình	Van	Uốn mép	FF còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	GLY còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	BDP còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	DP3 (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)	Lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)
Nhôm phủ FEP	EPDM 1	Bình thường	97,0	99,2	99,5	<0,10	1,6
Nhôm phủ FEP	EPDM 1	Chân không	96,9	98,9	99,3	<0,10	1,6
Nhôm phủ FEP	EPDM 2	Bình thường	98,6	100,2	99,0	<0,10	1,8
Nhôm phủ FEP	EPDM 2	Chân không	99,6	100,8	99,6	<0,10	1,6
Nhôm phủ FEP	EPDM 3	Bình thường	96,1	98,5	97,9	<0,10	0,58
Nhôm phủ FEP	EPDM 4	Bình thường	97,7	99,0	99,4	<0,10	1,5
Nhôm phủ FEP	EPDM 4	Chân không	96,3	98,6	99,1	<0,10	0,74

Nhôm phủ FEP	EPDM 5	Bình thường	99,1	100,3	99,2	<0,10	1,3
Nhôm phủ FEP	EPDM 5	Chân không	98,2	100,0	98,9	<0,10	1,8
Nhôm được phủ bằng plasma 2	EPDM 2	Bình thường	74,5	99,1	99,7	8,98	16,0
Nhôm được phủ bằng plasma 2	EPDM 2	Chân không	91,8	101,2	100,6	3,40	5,6
Nhôm được phủ bằng plasma 2	EPDM 4	Bình thường	94,8	98,4	98,3	1,21	2,6
Nhôm được phủ bằng plasma 2	EPDM 4	Chân không	85,2	98,5	98,6	5,00	8,1
Nhôm được phủ bằng plasma 2	EPDM 5	Bình thường	93,5	99,2	99,7	1,9	3,7
Nhôm anot hóa	EPDM 2	Bình thường	84,6	96,5	99,4	1,4	4,9
Nhôm anot hóa	EPDM 3	Bình thường	89,0	98,0	99,1	0,41	4,6
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 2	Bình thường	90,6	98,7	99,8	1,8	3,1
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo	EPDM 2	Bình thường	70,0	96,8	99,7	10,4	14,0
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo	EPDM 3	Bình thường	82,4	97,8	99,7	5,2	8,0

Nhôm anot hóa	EPDM 6	Bình thường	73,8	85,8	96,5	1,43	11,9
Nhôm anot hóa	EPDM 3	Bình thường	83,0	94,4	97,3	0,74	5,4
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo 2	EPDM 6	Bình thường	86,0	95,8	94,5	1,97	5,6
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 6	Bình thường	88,0	96,0	94,2	0,66	2,5
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo 2	EPDM 3	Bình thường	82,0	96,8	97,3	5,78	10,4
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 3	Bình thường	76,8	96,0	97,5	0,17	4,3

- % (trọng lượng/trọng lượng), trừ khi có quy định cụ thể, đề cập đến hàm lượng tính theo trọng lượng của mỗi chất so với hàm lượng ban đầu của nó trong được phẩm.
- Các số khác nhau đứng cạnh mỗi định nghĩa về van hoặc bình xác định các loại bình hoặc van khác nhau từ cùng nhà cung cấp hoặc các nhà cung cấp khác nhau như được báo cáo dưới đây: Các van: EPDM 1 đến 3 biểu thị loại tương ứng của Bepak: RB700, BK700, BK701; EPDM 4 đến 6 biểu thị loại tương ứng của Aptar 808, 810 và 820; Các bình: các bình được phủ FEP của 3M; các bình nhôm anot hóa, các bình nhôm được phủ bằng plasma 2 và 3 và các bình có bề mặt nhôm được thụ động hóa flo là của Presspart.

Ví dụ 2

Độ ổn định của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế phẩm kết hợp ba thành phần được bảo quản trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%

Một nghiên cứu sâu hơn được tiến hành để đánh giá độ ổn định của chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF), glycopyroni bromua (GLY) và beclometason dipropionat (BDP) trong dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung với thành phần giống như thành phần được thể hiện trong bảng 1 của ví dụ 1 và dược phẩm này được bảo quản trong các điều kiện khắc nghiệt hơn, và cụ thể là trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%, sử dụng các loại bình khác nhau được uốn mép bằng các loại van khác nhau.

Các mẻ mẫu được bảo quản đảo chiều dưới điều kiện dường như trong trường hợp xấu nhất đối với nghiên cứu độ ổn định sản phẩm thuốc và 3 bình cho mỗi mẻ được phân tích hàm lượng còn lại của các thành phần hoạt tính và tổng các sản phẩm biến chất formoterol (trong số đó DP3: tương ứng với N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl]phenyl]formamit) ở thời điểm kiểm tra 1 tháng.

Hàm lượng còn lại của mỗi thành phần hoạt tính, DP3 và lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol được định lượng bằng cách sử dụng phương pháp HPLC/UV-VIS hiệu chuẩn. Thiết bị dò MS được sử dụng để xác nhận trọng lượng phân tử của các sản phẩm biến chất dò được tìm thấy trong mỗi bình.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3 dưới đây đã xác nhận rằng các dược phẩm thu được sau 6 tháng bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Bảng 3: Các kết quả của thử nghiệm độ ổn định của ví dụ 2 được tiến hành trên được phẩm này được bảo quản trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%

Bình	Van	Uốn nếp	FF còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	GLY còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	BDP còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	DP3 (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol theo fumarat theo lý thuyết)	Lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)
Nhôm phủ FEP	EPDM 1	Bình thường	96,2	99,5	99,0	<0,10	1,1
Nhôm phủ FEP	EPDM 1	Chân không	96,2	99,2	99,7	<0,10	1,3
Nhôm phủ FEP	EPDM 2	Bình thường	100,0	101,0	100,0	<0,10	1,5
Nhôm phủ FEP	EPDM 2	Chân không	100,1	101,0	99,7	<0,10	1,5
Nhôm phủ FEP	EPDM 4	Bình thường	98,7	99,5	100,2	<0,10	1,0
Nhôm phủ FEP	EPDM 4	Chân không	98,6	99,1	99,4	<0,10	0,8
Nhôm phủ FEP	EPDM 5	Bình thường	99,5	100,8	99,4	<0,10	1,0

Nhôm phủ FEP	EPDM 5	Chân không	99,2	100,0	99,6	<0,10	1,0
Nhôm anot hóa	EPDM 2	Bình thường	90,4	97,0	98,3	0,47	3,2
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 2	Bình thường	89,8	98,3	99,0	0,81	2,9
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 3	Bình thường	94,0	99,7	100,4	0,15	1,5
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo	EPDM 2	Bình thường	82,7	94,5	96,3	1,7	6,2
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo	EPDM 3	Bình thường	88,0	97,3	99,4	0,98	4,6

- % (trọng lượng/trọng lượng), trừ khi có quy định cụ thể, đề cập đến hàm lượng tính theo trọng lượng của mỗi chất so với hàm lượng ban đầu của nó trong được phẩm.
- Các số khác nhau đứng cạnh mỗi định nghĩa về bình hoặc van xác định các loại bình hoặc van khác nhau từ cùng nhà cung cấp hoặc các nhà cung cấp khác nhau như được báo cáo dưới đây: Các van: EPDM 1 đến 3 biểu thị loại tương ứng của Bepak: RB700, BK700, BK701; EPDM 4 và 5 biểu thị loại tương ứng của Aptar 808, 810. Các bình: các bình được phủ FEP của 3M; các bình nhôm anot hóa, các bình nhôm được phủ bằng plasma 2 và 3 và các bình có bề mặt nhôm được thụ động hóa flo của Presspart

Ví dụ 3

Độ ổn định của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế phẩm kết hợp ba thành phần được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% ở các nồng độ HCl khác nhau

Một nghiên cứu sâu hơn được tiến hành để đánh giá độ ổn định của chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF), glycopyroni bromua (GLY) và beclometason dipropionat (BDP) trong các dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung tương ứng với chế phẩm kết hợp của ví dụ 1 (bảng 1) trong đó lượng axit clohydric 1M được thay đổi nằm trong khoảng từ 0,200 đến 0,240 µg/µL và được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%, trong các bình nhôm được phủ FEP theo sáng chế (như được định nghĩa trước đây) được uốn mép bằng các van EPDM (loại 2, tương ứng với Bepak BK700).

Các mẻ mẫu được bảo quản đảo chiều dưới điều kiện đường như trong trường hợp xấu nhất đối với nghiên cứu độ ổn định sản phẩm thuốc, và 3 bình cho mỗi mẻ được phân tích hàm lượng còn lại của các thành phần hoạt tính và tổng các sản phẩm biến chất formoterol (trong số đó DP3: tương ứng với N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl) propan-2-ylamino]etyl] phenyl] formamit) ở thời điểm kiểm tra 6 tháng.

Hàm lượng còn lại của mỗi thành phần hoạt tính, DP3 và lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol được định lượng bằng cách sử dụng phương pháp HPLC/UV-VIS hiệu chuẩn. Thiết bị dò MS được sử dụng để xác nhận trọng lượng phân tử của các sản phẩm biến chất dò được tìm thấy trong mỗi bình.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 4 dưới đây đã xác nhận rằng các dược phẩm thu được sau 6 tháng bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% với các khoảng chi tiết hơn về lượng của HCl 1M có mặt trong dược phẩm được bảo quản trong các bình được phủ FEP.

Bảng 4: Các kết quả của thử nghiệm độ ổn định của ví dụ 3 được tiến hành trên được phẩm dạng dung dịch chứa BDP (100 µg/liều) FF dihydrat (6 µg/liều) GLY (12,5 µg/liều), etanol khan (12 % trọng lượng/trọng lượng; 8856 µg/liều), HFA 134a (cho đến 100% trọng lượng/trọng lượng), HCl 1M (với các lượng thay đổi như được thể hiện chi tiết dưới đây) được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%

Hàm lượng HCl 1M (µg/µl)	Uốn mép	FF còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	GLY còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	BDP còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	DP3 (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)	Lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)
0,200	Bình thường	92,1	95,6	96,9	<0,10	2,58
0,213	Bình thường	95,3	97,0	96,9	<0,10	1,68
0,222	Bình thường	96,8	101,0	102,3	<0,10	0,70
0,227	Bình thường	97,3	101,7	103,0	<0,10	0,60
0,231	Bình thường	96,5	101,2	102,1	<0,10	0,97
0,236	Bình thường	94,8	101,2	102,3	<0,10	1,67
0,240	Bình thường	92,1	102,3	101,5	<0,10	2,80

Ví dụ 4

Độ ổn định của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế phẩm kết hợp ba thành phần khác nữa được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%

Một nghiên cứu được thực hiện để đánh giá độ ổn định của chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF), glycopyroni bromua (GLY) và budesonit trong dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung mà thành phần của dược phẩm được thể hiện trên bảng 5 và dược phẩm này được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% trong các loại bình khác nhau được uốn mép bằng các loại van khác nhau.

Bảng 5: Thành phần của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung chứa chế phẩm kết hợp ba thành phần formoterol fumarat (FF) dihydrat, glycopyroni bromua (GLY) và budesonit. Hàm lượng % trọng lượng/trọng lượng có nghĩa là hàm lượng phần trăm tính theo trọng lượng của mỗi thành phần so với tổng trọng lượng của dược phẩm này.

Thành phần	Khối lượng tính theo μg trên mỗi lần xịt (63 μL)	Khối lượng tính theo $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	Hàm lượng % (trọng lượng/trọng lượng)
Budesonit	100	1,59	0,135
FF dihydrat	6	0,095	0,0081
GLY	12,5	0,20	0,0169
Etanol (khan)	8856	140,57	12,000
HCl 1M	14	0,22	0,0019
HFA 134a	64811,5	1028,75	87,820

Các mẻ mẫu được bảo quản đảo chiều dưới điều kiện đường như trong trường hợp xấu nhất đối với nghiên cứu độ ổn định sản phẩm thuốc và 3 bình cho mỗi mẻ được phân tích hàm lượng còn lại của các thành phần hoạt tính và tổng các sản phẩm biến chất formoterol (trong số đó DP3: tương ứng với N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-

hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl) propan-2-ylamino]etyl] phenyl] formamit) ở thời điểm kiểm tra 6 tháng.

Hàm lượng còn lại của mỗi thành phần hoạt tính, DP3 và lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol được định lượng sử dụng phương pháp HPLC/UV-VIS hiệu chuẩn. Thiết bị dò phổ khối được sử dụng để xác nhận trọng lượng phân tử của các sản phẩm biến chất dò được tìm thấy trong mỗi bình.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 6 dưới đây đã xác nhận rằng sau 6 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 60%, các cấu hình có các kết quả tốt nhất xét về hàm lượng thành phần hoạt tính cao hơn (cụ thể là glycopyroni bromua và formoterol), các mức thấp nhất của tổng cộng các sản phẩm biến chất formoterol (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) và chủ yếu trong sản phẩm biến chất DP3 thấp hơn lượng giới hạn 0,10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) là các dược phẩm mà trong đó dược phẩm này được bảo quản trong các bình nhôm được phủ bên trong bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

Dược phẩm theo sáng chế được đóng gói trong các bình được phủ bên trong bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP), ngay cả khi có mặt corticosteroid dạng xịt khác (budesonit thay cho BDP) cũng cho thấy mức sản phẩm biến chất DP3 thấp hơn lượng giới hạn 0,10% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt), các mức sản phẩm biến chất formoterol tổng cộng thấp hơn 2% trọng lượng/trọng lượng (so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt) và việc duy trì formoterol fumarat, thành phần không ổn định nhất của dược phẩm này, mức còn lại cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng sau khi bảo quản trong các điều kiện hiện tại.

Bảng 6: Các kết quả của thử nghiệm độ ổn định của ví dụ 4 được tiến hành trên được phẩm này được bảo quản trong 6 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%

Bình	Van	Uốn mép	FF còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	GLY còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	Budesonit còn lại (% trọng lượng/trọng lượng)	DP3 (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)	Lượng tổng cộng của các sản phẩm biến chất formoterol (% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết)
Nhôm phủ FEP	EPDM 2	Bình thường	97,1	99,0	100,6	<0,10	0,82
Bề mặt nhôm được thụ động hóa flo	EPDM 2	Bình thường	91,3	97,3	99,2	1,92	3,86
Nhôm được phủ bằng plasma 3	EPDM 2	Bình thường	94,2	96,7	98,6	0,20	0,85

- Các số khác nhau đứng cạnh mỗi định nghĩa về van hoặc bình xác định các loại bình hoặc van khác nhau từ cùng nhà cung cấp hoặc các nhà cung cấp khác nhau như được báo cáo dưới đây: Các van: EPDM 2 biểu thị loại của Bepak BK700; Các bình: các bình được phủ FEP của 3M; các bình nhôm được phủ bằng plasma 3 và các bình có bề mặt nhôm được thụ động hóa flo của Presspart.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 μg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μg trên mỗi lần xịt;

(c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định;

dược phẩm này được chứa trong bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

2. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, lượng sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)-propan-2-ylamino]etyl] phenyl]formamit (DP3) là thấp hơn 0,10% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 μg /lần xịt khi được bảo quản trong các điều kiện lão hóa cấp tốc ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong ít nhất 6 tháng.

3. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lượng làm ổn định của axit khoáng là lượng axit tương ứng với axit clohydric 1M nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

4. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 3, trong đó lượng làm ổn định của axit khoáng là lượng axit tương ứng với axit clohydric 1M nằm trong khoảng từ 0,200 đến 0,240 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

5. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 4, trong đó lượng làm ổn

định của axit khoáng là lượng axit tương ứng với axit clohydric 1M nằm trong khoảng từ 0,200 đến 0,227 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

6. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó đồng dung môi là etanol.
7. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1, trong đó muối formoterol là formoterol fumarat.
8. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1, trong đó dạng solvat của muối formoterol là formoterol fumarat dihydrat.
9. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm chất chủ vận beta-2, các corticosteroid dạng xịt, các tác nhân kháng muscarin, và các chất ức chế phosphodiesteraza-4.
10. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 9, trong đó corticosteroid dạng xịt được chọn từ nhóm beclometason dipropionat, budesonit hoặc epime-22R của nó, ciclesonit, flunisolit, fluticason propionat, fluticason furoat, mometason furoat, butixocort, triamcinolon axetonit, triamcinolon, metylprednisolon, prednison, loteprednol và rofleponit.
11. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 10, trong đó corticosteroid dạng xịt beclometason dipropionat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 250 μg trên mỗi lần xịt.
12. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 10, trong đó corticosteroid dạng xịt budesonit có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 250 μg trên mỗi lần xịt.
13. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 1, trong đó mức của toàn bộ các sản phẩm biến chất formoterol là thấp hơn 10% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 μg /lần xịt và mức còn lại của formoterol fumarat là cao hơn 90% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng ban đầu

của nó.

14. Dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung theo điểm 13, trong đó mức của toàn bộ các sản phẩm biến chất formoterol là thấp hơn 2% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6µg/lần xịt và mức còn lại của formoterol fumarat là cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của nó.

15. Bình xịt định liều nén áp suất bao gồm bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP), bình này chứa được phẩm dạng dung dịch tạo khí dung bao gồm:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 µg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 µg trên mỗi lần xịt;

(c) chất đẩy HFA;

(d) đồng dung môi;

(e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,

(f) corticosteroid dạng xịt.

16. Phương pháp làm giảm lượng sản phẩm biến chất N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-metoxyphenyl)propan-2-ylamino]etyl]phenyl]formamid (DP3) trong thời hạn sử dụng của dược phẩm dạng dung dịch tạo khí dung được dự định sử dụng trong bình xịt định liều nén áp suất chứa:

(a) glycopyroni bromua với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 26 µg trên mỗi lần xịt;

(b) formoterol hoặc muối của nó hoặc solvat của muối này với liều nằm trong khoảng từ 1 đến 25 µg trên mỗi lần xịt;

- (c) chất đẩy HFA;
- (d) đồng dung môi;
- (e) axit khoáng với lượng làm ổn định; và tùy ý,
- (f) corticosteroid dạng xịt

đặc trưng ở chỗ, phương pháp này bao gồm bước chứa dược phẩm này trong bình tạo khí dung, bên trong bình này được phủ bằng nhựa chứa polyme etylen propylen flo hóa (FEP).

17. Phương pháp theo điểm 16, phương pháp này còn đặc trưng ở chỗ mức của toàn bộ các sản phẩm biến chất formoterol thấp hơn 10% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6 µg/lần xịt và mức còn lại của formoterol fumarat là cao hơn 90 trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của nó.

18. Phương pháp theo điểm 16 hoặc 17, phương pháp này còn đặc trưng ở chỗ mức của toàn bộ các sản phẩm biến chất formoterol là thấp hơn 2% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng formoterol fumarat theo lý thuyết là 6µg/lần xịt và mức còn lại của formoterol fumarat là cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng so với hàm lượng ban đầu của nó.