



(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)



1-0027347

(51)⁸ A61K 9/00; A61K 31/439

(13) B

(21) 1-2017-03673

(22) 17/05/2016

(86) PCT/IB2016/000783 17/05/2016

(87) WO2016/185282 24/11/2016

(30) 1945/MUM/2015 18/05/2015 IN

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/05/2018 362A

(73) GLENMARK SPECIALTY S.A. (CH)

Avenue Léopold-Robert 37, 2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland

(72) DHUPPAD Ulhas (IN); KOPPENHAGEN Franciscus (US); CHAUDHARI Sunil (IN); RAJURKAR Suresh (IN); DHATRAK Chandrakant (IN); KASLIWAL Alkesh (IN).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) ĐỒ CHỨA CHỨA DƯỢC PHẨM VÀ DUNG DỊCH DƯỢC PHẨM CHỨA
TIOTROPI, QUY TRÌNH BẢO CHẾ VÀ KIT CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm vô khuẩn chứa tiotropi hoặc muối dược dụng của nó dùng để xông bằng cách khí dung cho đối tượng (ví dụ, người). Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm này và kit chứa dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm vô khuẩn chứa tiotropi hoặc muối được dụng của nó dùng để xông bằng cách khí dung cho đối tượng (ví dụ, người). Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm này, đồ chứa chứa dược phẩm và kit chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất chống tiết cholin được cho là ức chế sự phản xạ qua trung gian dây thần kinh phế-vị bằng cách phong bế axetylcholin ở thụ thể tiết axetylcholin. Các chất chống tiết cholin cũng được cho là ức chế chất tiết của tuyến thanh dịch và tuyến thanh-niêm mạc của niêm mạc mũi. Các chất chống tiết cholin dùng để điều trị hoặc phòng trừ các rối loạn về đường hô hấp bao gồm tiotropi, oxitropi, ipratropi, glycopyrolat, aclidini, và các muối của chúng.

Một chất chống tiết cholin đã biết là tiotropi bromua, tên hóa học là (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylaxetyl) oxy]-9, 9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}] nonan bromua monohydrat. Tiotropi bromua được bán trên thị trường ở Mỹ bởi công ty Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. dưới dạng viên nang SPIRIVA[®] chứa lactoza và 18 μ g tiotropi (tương đương với 22,5 μ g tiotropi bromua monohydrat) và dung dịch dùng để xông SPIRIVA[®] RESPIMAT chứa tiotropi bromua, nước dùng để tiêm, edetat dinatri, benzalkoni clorua và axit clohydric. Tiotropi bromua được chỉ định để điều trị duy trì sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) và làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh COPD.

US 2004/0019073 bộc lộ dung dịch nước dùng để xông chứa tiotropi và benzalkoni clorua làm chất bảo quản.

Các dung dịch dùng để xông thường chứa chất bảo quản như benzalkoni clorua. Sự tiếp xúc thường xuyên với benzalkoni clorua ở nồng độ thấp có thể gây ra tác dụng phụ. Một số nghiên cứu (Beasley *et al.*, 1987, *British Medical Journal*, Vol 294, 1197 - 1198; Beasley *et al.*, 1988, *Br. J. Clin. Pharmac.* 25, 283 -287; Miszkiet *et al.*, 1988, *Br. J. Clin. Pharmac.* 25, 157 - 163) cũng gợi ý việc sử dụng lặp lại của việc điều trị bệnh COPD bằng benzalkoni clorua có thể dẫn đến sự co thắt phế quản nghịch lý, do benzalkoni clorua có đặc tính gây co phế quản kém hơn 7,4 lần so với histamin. Ngoài ra, sự tiếp xúc với benzalkoni clorua có thể dẫn đến bệnh hen do nghề nghiệp và cũng có thể gây ra sự co thắt phế quản phụ thuộc liều dùng.

US 2005/058606 đề cập đến dung dịch được phẩm vô khuẩn chứa tiotropi thích hợp để dùng dạng sol khí. US 2004/019073 đề cập đến được phẩm dạng sol khí không chứa chất đẩy chứa muối được dụng của tiotropi hòa tan trong nước. US 2003/215396 đề cập đến chế phẩm ở dạng dung dịch nước để sản xuất sol khí không chứa chất đẩy dùng để xông. US2003/0149007 đề cập đến dung dịch xông giãn phế quản kép, hệ thống, kit và phương pháp làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Việc điều trị bệnh COPD thường đi kèm với nhiều đơn vị liều và phải được pha loãng đến nồng độ cụ thể thích hợp để điều trị cho bệnh nhân, hoặc được cung cấp trực tiếp với sự trợ giúp của thiết bị đắt tiền và phức tạp. Quá trình này có một số vấn đề trong khi chuẩn bị liều dùng cuối và/hoặc dụng cụ để cung cấp. Ví dụ, việc điều trị bệnh COPD cần sử dụng một đơn vị liều từ nhiều đơn vị liều đôi khi không có hướng dẫn trộn hoặc pha loãng thích hợp, hoặc các hướng dẫn để chuẩn bị và sử dụng phương pháp điều trị bệnh COPD này có thể khó tuân theo hoặc có thể dễ dàng bị bỏ sót. Vấn đề nghiêm trọng hơn nữa là việc pha loãng hoặc trộn lẫn không thích hợp đối với thuốc trị bệnh COPD có thể dẫn đến việc sử dụng liều sai. Điều này có thể đặc biệt có hại cho các bệnh nhân ít dung nạp với thuốc điều trị bệnh hen liều cao. Việc trộn không đúng cũng có thể gây thất bại điều trị dẫn đến cần có sự chăm sóc y tế bổ sung, do đó làm tăng thời gian, phí tổn và chi phí cá nhân liên quan đến liệu pháp

điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dung dịch dùng để xông, đồ chứa dung dịch, kit và phương pháp cải thiện để làm thuyên giảm các hội chứng liên quan đến COPD.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất đồ chứa chứa dược phẩm, là dung dịch và thích hợp để dùng bằng máy khí dung bao gồm (i) 0,0005% đến 0,008% khối lượng/ khối lượng của tiotropi hoặc muối dược dụng của nó; (ii) nước; (iii) chất tạo phức, chất tạo phức là dinatri EDTA và có mặt ở nồng độ là 0,01% trọng lượng; và (iv) 0,9% khối lượng natri clorua; trong đó độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9, và dược phẩm này không chứa chất bảo quản amoni bậc bốn.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dung dịch dược phẩm thích hợp để dùng bằng máy khí dung chủ yếu bao gồm (i) 0,0005% đến 0,008% khối lượng/khối lượng tiotropi hoặc muối dược dụng của nó (ii) chất tạo phức, chất tạo phức là dinatri EDTA; và (iii) 0,9% natri clorua; và (iv) nước, trong đó độ pH của dung dịch dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,7 2,2 đến 2,9, dung dịch dược phẩm này không chứa chất bảo quản amoni bậc bốn, và nồng độ của chất tạo phức có mặt ở nồng độ là 0,01% khối lượng.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất đồ chứa hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai, trong đó quy trình này bao gồm các bước: (a) hòa tan tiotropi hoặc muối của nó trong nước; (b) bổ sung chất tạo phức và natri clorua vào dung dịch của bước (a); (c) điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị nằm trong khoảng từ 2,7 đến 2,9; (d) lọc dung dịch (ví dụ, bằng bộ lọc cỡ 0,2 micron); và (e) nạp dung dịch này vào đồ chứa thích hợp.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất kit bao gồm máy khí dung, hướng dẫn sử dụng máy khí dung này và lọ nhỏ đựng liều đơn vị, trong đó lọ nhỏ đựng liều đơn vị là đồ chứa hoặc chứa dung dịch dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba; tùy ý trong đó máy khí dung được chọn từ máy khí dung dạng phản lực, máy khí dung dạng siêu âm, máy khí dung dạng

lưới rung và máy khí dung được điều khiển bằng hơi thở.

Sáng chế đề xuất được phẩm vô khuẩn dùng để xông bằng cách khí dung cho bệnh nhân (ví dụ, người). Dược phẩm này chứa trong khoảng từ 0,0005% đến khoảng 0,008% khối lượng/khối lượng của tiotropi hoặc muối của nó (muối được dụng) và nước. Dược phẩm này là dung dịch. Dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất được chứa trong đồ chứa thích hợp để khí dung. Dược phẩm này có thể được dùng ở dạng khí dung để làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản ở bệnh nhân mắc COPD hoặc để làm giảm mức trầm trọng của COPD.

Theo một phương án, dược phẩm vô khuẩn là dung dịch dược phẩm có thể khí dung ở dạng liều đơn vị dùng để xông chứa trong khoảng từ 0,0005% đến 0,008% khối lượng/khối lượng của tiotropi hoặc muối được dụng của nó. Dược phẩm này có thể được dùng ở dạng khí dung để làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản ở đối tượng, như đối tượng mắc COPD.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm không chứa, hoặc gần như không chứa, chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất bảo quản là amoni bậc bốn, như muối benzalkoni (ví dụ, benzalkoni clorua). Ví dụ, dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa chất bảo quản (hoặc chất bảo quản là amoni bậc bốn) với lượng nhỏ hơn khoảng 0,1% khối lượng (như nhỏ hơn khoảng 0,05%, nhỏ hơn khoảng 0,02%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,008%), so với 100% tổng khối lượng của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm vô khuẩn là dung dịch dược phẩm có thể khí dung ở dạng liều đơn vị dùng với máy khí dung chứa trong khoảng từ 0,0005% đến 0,008% khối lượng/khối lượng của tiotropi hoặc muối được dụng của nó, trong đó dược phẩm này chứa chất tạo phức dinatri EDTA ở nồng độ là 0,01% khối lượng.

Các biến thể khác nữa theo sáng chế là dung dịch dược phẩm vô khuẩn có thể khí dung dùng để xông bằng khí dung chứa tiotropi hoặc muối của nó, trong đó dược phẩm này không chứa, hoặc gần như không chứa, (a) EDTA hoặc muối của nó và (b) muối benzalkoni, như benzalkoni clorua.

Theo một phương án được ưu tiên, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua, như tiotropi bromua monohydrat ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylaxetyl)oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan bromua, monohydrat).

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng vô định hình.

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng khan.

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng vô định hình và khan.

Dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa tiotropi hoặc muối của nó (như tiotropi bromua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,3mg, như chứa tiotropi hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,010mg đến 0,280mg; từ 0,020mg đến 0,260mg; từ 0,025mg đến 0,240mg; từ 0,005mg đến 0,1mg; từ 0,005mg đến 0,05mg; từ 0,01mg đến 0,04mg; từ 0,02 đến 0,07mg; từ 0,04mg đến 0,08mg; từ 0,04mg đến 0,10mg; từ 0,05mg đến 0,15mg; từ 0,10mg đến 0,19mg; từ 0,15mg đến 0,20mg; từ 0,20mg đến 0,25mg; hoặc từ 0,26mg đến 0,30mg. Dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa tiotropi hoặc muối của nó (như tiotropi bromua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,3mg, như chứa tiotropi với lượng nằm trong khoảng từ 0,010mg đến 0,280mg; từ 0,020mg đến 0,260mg; từ 0,025mg đến 0,240mg; từ 0,005mg đến 0,1mg; từ 0,005mg đến 0,05mg; từ 0,01mg đến 0,04mg; từ 0,02 đến 0,07mg; từ 0,04mg đến 0,08mg; từ 0,04mg đến 0,10mg; từ 0,05mg đến 0,15mg; từ 0,10mg đến 0,19mg; từ 0,15mg đến 0,20mg; từ 0,20mg đến 0,25mg; hoặc từ 0,26mg đến 0,30mg, trong mỗi liều đơn vị của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm.

Dược phẩm hoặc dung dịch chứa trong khoảng từ 0,0005% đến 0,008% khối lượng tiotropi hoặc muối của nó (như tiotropi bromua), như nằm trong khoảng từ 0,001% khối lượng đến khoảng 0,005% khối lượng tiotropi hoặc muối của nó, so với 100% tổng khối lượng của dược phẩm hoặc dung dịch. Theo các biến thể theo sáng chế, dược phẩm hoặc dung dịch có thể chứa trong

khoảng từ 0,0002% khối lượng đến khoảng 0,02% khối lượng; khoảng 0,0003% khối lượng đến khoảng 0,01% khối lượng; khoảng 0,0002% khối lượng đến khoảng 0,001% khối lượng; khoảng 0,006% khối lượng đến khoảng 0,010% khối lượng; khoảng 0,011% khối lượng đến khoảng 0,015% khối lượng; khoảng 0,016% khối lượng đến khoảng 0,020% khối lượng; khoảng 0,021% khối lượng đến khoảng 0,025% khối lượng; hoặc nằm trong khoảng từ 0,026% khối lượng đến khoảng 0,030% khối lượng tiotropi hoặc muối của nó, so với 100% tổng khối lượng của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm.

Dung dịch dược phẩm thích hợp để sử dụng bằng máy khí dung chủ yếu bao gồm:

(a) tiotropi hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,008% theo khối lượng,

(b) dinatri EDTA với lượng là 0,01%;

(c) natri clorua với lượng là 0,9%; và

(d) nước,

so với 100% tổng khối lượng của dung dịch dược phẩm, trong đó độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9 (như khoảng 2,7). Dung dịch dược phẩm không chứa, hoặc gần như không chứa, chất bảo quản là amoni bậc bốn. Theo phương án được ưu tiên khác, dung dịch dược phẩm không chứa, hoặc gần như không chứa, các chất bảo quản.

Theo một phương án, dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được đề xuất ở đây có thời hạn sử dụng dài, nghĩa là có độ ổn định trong khi bảo quản trong thời gian dài. Dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa tiotropi hoặc muối của nó với lượng lớn hơn khoảng 80%, như lớn hơn khoảng 85%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95% hoặc lớn hơn khoảng 98% so với lượng ban đầu của tiotropi hoặc muối của nó trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm sau khi được bảo quản trong thời gian 3 hoặc 6 tháng hoặc 1, 2 hoặc 3 năm ở nhiệt độ 25°C khi được bảo quản trong đồ chứa thích hợp làm bằng polyetylen tỷ trọng thấp (low density polyethylene: LDPE).

Theo phương án khác nữa, đồ chứa chứa dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm theo sáng chế, trong đó thể tích của dược phẩm hoặc dung dịch

được phẩm này nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 5 ml, như nằm trong khoảng từ 1 ml đến khoảng 3 ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 ml đến khoảng 2,5 ml. Theo phương án khác, thể tích của dung dịch tiotropi theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,05 ml đến khoảng 1,0 ml; như nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,9 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,8 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,7 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,6 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,5 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,4 ml; nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,3 ml; or nằm trong khoảng từ 0,1 ml đến khoảng 0,2 ml.

Theo các phương án khác, được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 6,0. Ví dụ, được phẩm hoặc dung dịch được phẩm có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0. Độ pH được ưu tiên của dung dịch tiotropi bromua là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,2.

Dung dịch dùng để xông có độ pH nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9.

Nồng độ osmol/kg nước dung dịch của được phẩm hoặc dung dịch được phẩm có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 500 mOsm/kg. Theo các phương án khác của sáng chế, nồng độ osmol/kg nước dung dịch của dung dịch được phẩm có thể nằm trong khoảng từ 275 đến 325 mOsm/kg.

Theo các phương án khác, được phẩm theo sáng chế chứa tiotropi hoặc muối được dụng bất kỳ của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,01% theo khối lượng, EDTA với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 0,01% theo khối lượng, natri clorua với lượng khoảng 0,9%, trong đó được phẩm này không chứa chất bảo quản và trong đó được phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0.

Theo phương án khác, dung dịch vô khuẩn dùng để xông chứa tiotropi bromua được đóng gói sẵn, trộn sẵn, định lượng sẵn. Tốt hơn, nếu dung dịch này là dung dịch sử dụng được ngay mà không cần trộn hoặc pha loãng bất kỳ bởi đối tượng trước khi sử dụng. Dung dịch này có thể được dùng để làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản ở đối tượng mắc COPD.

Theo phương án khác nữa, một hoặc nhiều đồ chứa được nạp sẵn chứa được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, mỗi đồ chứa chứa một liều đơn vị của được phẩm hoặc dung dịch được phẩm của sáng chế với lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi hoặc muối của nó để điều trị COPD. Theo một phương án, mỗi đồ chứa chứa dung dịch vô khuẩn dùng để xông, được trộn sẵn, định lượng sẵn, gần như không chứa benzalkoni clorua mà chứa một liều đơn vị của lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của tiotropi hoặc muối của nó trong một đồ chứa.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp dùng tiotropi hoặc muối của nó bao gồm bước cho đối tượng dùng bằng cách xông được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản (như chứng co thắt phế quản liên quan đến COPD) bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng bằng cách xông được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất kit và/hoặc hệ thống dùng cho thuốc giãn phế quản để làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản, ví dụ, chứng co thắt phế quản liên quan đến COPD. Kit và/hoặc hệ thống này có thể bao gồm được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, kit và/hoặc hệ thống này bao gồm dung dịch xông theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi ở dạng được đóng gói sẵn, định lượng sẵn, trộn sẵn và/hoặc một liều đơn vị để điều trị COPD. Theo phương án khác, kit và/hoặc hệ thống dùng để xông được đóng gói sẵn bao gồm một hoặc nhiều lọ nhỏ đựng một liều đơn vị được trộn sẵn, định lượng sẵn chứa được phẩm hoặc dung dịch được phẩm theo sáng chế với lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi để điều trị chứng co thắt phế quản (như chứng co thắt phế quản liên quan đến COPD), và hướng dẫn sử dụng nó.

Kit bao gồm máy khí dung, hướng dẫn sử dụng máy khí dung này và các lọ nhỏ đựng liều đơn vị chứa được phẩm theo sáng chế.

Phương án khác nữa là kit dùng để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự co phế

quản, kit này bao gồm:

(i) máy khí dung;

(ii) dược phẩm có thể khí dung để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự co phế quản (dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm của sáng chế), dược phẩm này chứa:

(a) tiotropi hoặc muối của nó; và

(b) nước.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dung dịch dùng để xông chứa tiotropi để sử dụng trong việc làm giảm sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh COPD. Quy trình này bao gồm các bước:

(a) hòa tan tiotropi hoặc muối của nó trong nước;

(b) tùy ý bổ sung chất tạo phức và natri clorua vào dung dịch thu được từ bước (a);

(c) tùy ý điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị trong khoảng từ 2,7 đến 2,9 (ví dụ, dung dịch thu được từ bước (a) hoặc bước (b)) bằng axit được dụng;

(d) lọc dung dịch (ví dụ, bằng bộ lọc cỡ 0,2 micron); và

(e) nạp dung dịch thu được vào đồ chứa thích hợp.

Phương án khác theo sáng chế đề xuất dụng cụ chứa tiotropi hoặc muối của nó, ví dụ, để làm giảm các triệu chứng của bệnh COPD.

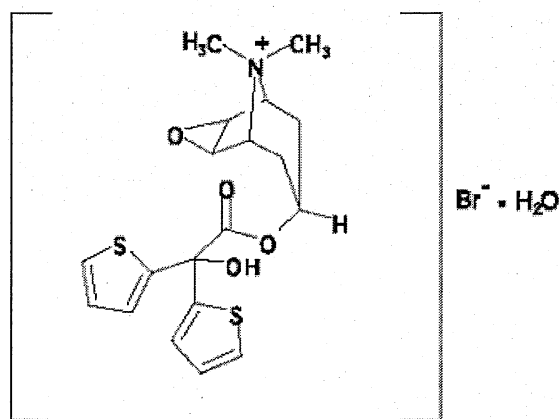
Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp cải thiện sự tuân thủ và/hoặc chất lượng cuộc sống của người dùng so với các phương pháp điều trị bệnh COPD thông thường. Phương pháp này bao gồm bước bắt đầu điều trị bằng dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm theo sáng chế, hoặc đồ chứa, kit, hoặc hệ thống theo sáng chế. Sáng chế mang lại sự thuận tiện, phương pháp điều trị bệnh nhanh chóng và đáng tin cậy đối với bệnh COPD, có sự cải tiến so với các phương pháp điều trị bệnh COPD truyền thống.

Các mục đích, dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây cùng với các hình vẽ kèm theo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các muối của tiotropi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối cộng axit và muối bazơ của nó, solvat của nó, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Các muối của tiotropi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối halogenua như muối bromua, clorua và iodua. Các muối này và các muối khác được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số RE 39.820, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó. Phương pháp điều chế tiotropi bromua monohydrat được mô tả trong Patent Mỹ số 6.777.423, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Tiotropi bromua có khối lượng phân tử bằng 472416 g/mol và công thức thực nghiệm $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$. Tiotropi bromua monohydrat ít tan trong nước và tan trong metanol. Cấu trúc hóa học được thiết lập của tiotropi bromua monohydrat là như sau:



Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiotropi" bao gồm cả các axit, muối, este, hydrat, dạng đa hình, hemihydrat, solvat, và dẫn xuất của nó.

Axit 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylaxetic là tạp chất của tiotropi được xác định là tạp chất A trong sáng chế này.

Theo sáng chế, tiotropi có thể được tạo ra trong nhiều chất dẫn thuốc được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước hoặc dung dịch rượu-nước hoặc dung dịch nước khác bất kỳ chứa lượng được dụng của chất thẩm thấu.

Theo một phương án được ưu tiên, muối tiotropi trong được phẩm hoặc dung dịch được phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua, như tiotropi

bromua monohydrat ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylaxetyl)oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatrityclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan bromua, monohydrat).

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch được phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng vô định hình.

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch được phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng khan.

Theo phương án khác, muối tiotropi trong dược phẩm hoặc dung dịch được phẩm được mô tả ở đây là tiotropi bromua dạng vô định hình và khan.

Để chỉ định điều trị với chất điều trị, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của chất điều trị sẽ được xác định bởi bác sĩ điều trị và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm lượng có hiệu quả để điều trị, làm giảm, làm dịu, cải thiện, loại trừ hoặc phòng ngừa một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh cần được điều trị, hoặc theo cách khác, tình trạng bệnh cần được phòng tránh, hoặc theo cách khác, tạo ra sự thay đổi có lợi nhận biết được trong lâm sàng đối với tình trạng bệnh này hoặc hiệu quả của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm vô khuẩn chứa tiotropi dùng để xông trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất bảo quản, tốt hơn là gần như không chứa benzalkoni clorua để điều trị sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh COPD.

Dược phẩm “gần như không chứa benzalkoni clorua” khi lượng benzalkoni clorua là không đủ để có tác dụng thiết yếu làm chất bảo quản cho dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm. Ngoài ra, trong dược phẩm “gần như không chứa benzalkoni clorua”, benzalkoni clorua có thể có mặt với nồng độ nhỏ hơn 0,008% theo khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm. Thuật ngữ “gần như không chứa chất bảo quản” để chỉ chất bảo quản có thể có mặt với nồng độ nhỏ hơn 0,008% theo khối lượng so với tổng khối lượng của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm.

Nói chung, các dung dịch dược phẩm dùng để xông chứa chất bảo quản như benzalkoni clorua. Một vấn đề nảy sinh với các dung dịch này là benzalkoni clorua có thể gây ra sự co phế quản nghịch lý nếu dung dịch này được sử dụng lặp lại trong khoảng thời gian ngắn và sự tiếp xúc thường xuyên

với benzalkoni clorua có thể dẫn đến chứng hen do nghề nghiệp. Vấn đề khác là khi bệnh nhân hít vào, benzalkoni clorua có thể gây ra sự co phế quản phụ thuộc liều dùng. Dung dịch dùng để xông theo sáng chế có thể được tạo ra mà không chứa benzalkoni clorua, nhờ đó làm cho chúng thích hợp, đặc biệt là trong các trường hợp trong đó dung dịch dùng để xông được sử dụng lặp lại trong khoảng thời gian ngắn. Ngoài ra, việc sử dụng dung dịch dùng để xông gần như không chứa benzalkoni clorua cho bệnh nhân làm giảm nguy cơ đồng thời của các tác dụng phụ liên quan đến benzalkoni clorua, một mình hoặc kết hợp với các tá dược khác và/hoặc tiotropi. Điều này cũng làm giảm tính độc và các tác dụng phụ khác liên quan đến benzalkoni clorua.

Dung dịch dùng để xông theo sáng chế cũng có thể được tạo ra ở dạng dung dịch điều trị dạng liều đơn vị, vô khuẩn.

Sáng chế đề xuất dung dịch dược phẩm dạng liều đơn vị, vô khuẩn, dùng để xông bằng cách khí dung chứa tiotropi hoặc muối của nó trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất tạo phức như axit etylen diamine tetra-acetic (EDTA).

Theo một phương án, dược phẩm này chứa:

- (i) tiotropi hoặc các muối dược dụng của nó
- (ii) nước

trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản và chất tạo phức.

Độ pH thấp, cụ thể là thấp hơn 3,2, là được ưu tiên đối với độ ổn định trong thời gian dài của các muối tiotropi trong dược phẩm. Sự không có mặt hoặc giảm nồng độ EDTA bổ sung cũng giúp làm giảm tác dụng nghịch lý liên quan đến bệnh ho.

Theo phương án khác của sáng chế, dung dịch dùng để xông có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 6,0. Theo phương án khác, dung dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0. Khoảng độ pH được ưu tiên của các dung dịch tiotropi bromua là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,2.

Dung dịch dùng để xông có độ pH nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9.

Độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit

được dụng. Ví dụ về các axit được dụng thích hợp bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về các axit chấp nhận được về mặt được lý thích hợp khác bao gồm các axit vô cơ như axit ascorbic, axit xitric, axit malic, axit maleic, axit tartric, axit succinic, axit fumaric, axit axetic, axit formic, và/hoặc axit propionic. Theo một phương án, độ pH được điều chỉnh bằng axit clohydric 1N hoặc axit sulfuric 1N. Theo phương án khác, độ pH được điều chỉnh bằng một hoặc nhiều axit hữu cơ được chọn từ axit ascorbic, axit fumaric và axit xitric. Axit hữu cơ được ưu tiên là axit xitric. Nếu muốn, hỗn hợp của các axit nêu trên cũng có thể được sử dụng, cụ thể là trong trường hợp các axit có các đặc tính khác, ngoài đặc tính axit hóa của chúng, ví dụ, các axit có tác dụng làm chất tạo hương vị hoặc chất chống oxy hóa, ví dụ như axit xitric hoặc axit ascorbic.

Dung dịch dùng để xông theo sáng chế có thể chứa natri xitrat với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (theo khối lượng) và axit xitric với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (theo khối lượng) để điều chỉnh độ pH.

Dung dịch dùng để xông có thể tùy ý chứa chất đệm. Các chất đệm thông thường và chất đệm sinh học có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 8,0 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đệm axetat, barbital, borat, Britton-Robinson, cacodylat, xitrat, colidin, format, maleat, McIlvaine, phosphat, Prideaux-Ward, succinat, xitrat-phosphat-borat (Teorell-Stanhagen), veronal axetat, MES, BIS-TRIS, ADA, ACES, PIPES, MOPSO, BIS-TRIS PROPAN, BES, MOPS, TES, HEPES, DIPSO, MOBS, TAPSO, TRIZMA, HEPPSO, POPSO, TEA, EPPS, TRICINE, GLY-GLY, BICINE, HEPBS, TAPS, và AMPD.

Theo phương án khác của sáng chế, lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi có thể là tiotropi bromua với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,3mg. Lượng hữu hiệu điều trị cũng có thể là lượng tiotropi bromua nằm giữa các khoảng sau đây: từ 0,010mg đến 0,280mg; từ 0,020mg đến 0,260mg; từ 0,025mg đến 0,240mg; từ 0,005mg đến 0,1mg; từ 0,005mg đến 0,05mg; từ 0,01mg đến 0,04mg; từ 0,02 đến 0,07mg; từ 0,04mg đến 0,08mg; từ 0,04mg

đến 0,10mg; từ 0,05mg đến 0,15mg; từ 0,10mg đến 0,19mg; từ 0,15mg đến 0,20mg; từ 0,20mg đến 0,25mg; và từ 0,26mg đến 0,30mg. Dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa tiotropi hoặc muối của nó (như tiotropi bromua) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 0,3mg, như chứa tiotropi với lượng nằm trong khoảng từ 0,010mg đến 0,280mg; từ 0,020mg đến 0,260mg; từ 0,025mg đến 0,240mg; từ 0,005mg đến 0,1mg; từ 0,005mg đến 0,05mg; từ 0,01mg đến 0,04mg; từ 0,02 đến 0,07mg; từ 0,04mg đến 0,08mg; từ 0,04mg đến 0,10mg; từ 0,05mg đến 0,15mg; từ 0,10mg đến 0,19mg; từ 0,15mg đến 0,20mg; từ 0,20mg đến 0,25mg; hoặc từ 0,26mg đến 0,30mg trong mỗi liều đơn vị của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm.

Lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi có thể là tiotropi bromua với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,030% khối lượng, bao gồm cả lượng tiotropi bromua nằm giữa các khoảng sau đây: từ 0,0002% khối lượng đến 0,02% khối lượng; từ 0,0003% khối lượng đến 0,01% khối lượng; từ 0,0005% khối lượng đến 0,008% khối lượng; từ 0,0002% khối lượng đến 0,001% khối lượng; từ 0,001% khối lượng đến 0,005% khối lượng; từ 0,006% khối lượng đến 0,010% khối lượng; từ 0,011% khối lượng đến 0,015% khối lượng; từ 0,016% khối lượng đến 0,020% khối lượng; từ 0,021% khối lượng đến 0,025% khối lượng; hoặc từ 0,026% khối lượng đến 0,030% khối lượng.

Một phương án của sáng chế là dung dịch dược phẩm thích hợp để sử dụng bằng máy khí dung chủ yếu bao gồm:

(a) tiotropi hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,008% theo khối lượng,

(b) dinatri EDTA với lượng là 0,001%;

(c) natri clorua với lượng là 0,9%; và

(d) nước,

so với 100% tổng khối lượng của dung dịch dược phẩm, trong đó độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9 (như khoảng 2,7). Theo một phương án được ưu tiên, dung dịch dược phẩm không chứa, hoặc gần như không chứa, chất bảo quản là amoni bậc bốn. Theo phương án được ưu tiên khác, dung dịch dược phẩm không chứa, hoặc gần như không chứa, các chất

bảo quản.

Theo một phương án, dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm được đề xuất ở đây có thời hạn sử dụng dài, nghĩa là có độ ổn định trong khi bảo quản trong thời gian dài. Dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm có thể chứa tiotropi hoặc muối của nó với lượng lớn hơn khoảng 80%, như lớn hơn khoảng 85%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95% hoặc lớn hơn khoảng 98% so với lượng ban đầu của nó trong dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm sau khi được bảo quản trong 3 hoặc 6 tháng hoặc 1, 2 hoặc 3 năm ở nhiệt độ 25°C khi được bảo quản trong đồ chứa bằng LDPE, đồ chứa bằng polyme olefin mạch vòng, đồ chứa bằng copolyme olefin mạch vòng, hoặc đồ chứa bằng thủy tinh thích hợp. Độ ổn định có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp động học Arrhenius

Phương án khác là đồ chứa chứa dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm theo sáng chế, trong đó thể tích của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm này nằm trong khoảng từ 0,1ml đến 5ml, như nằm trong khoảng từ 1ml đến 3ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5ml đến 2,5ml. Theo phương án khác, thể tích của dung dịch tiotropi theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,05ml đến 1,0ml; như từ 0,1ml đến 0,9ml; từ 0,1ml đến 0,8ml; từ 0,1ml đến 0,7ml; từ 0,1ml đến 0,6ml; từ 0,1ml đến 0,5ml; từ 0,1ml đến 0,4ml; từ 0,1ml đến 0,3ml; hoặc từ 0,1ml đến 0,2ml.

Theo phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa tiotropi hoặc muối dược dụng bất kỳ của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,01% theo khối lượng, EDTA với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 0,01% theo khối lượng, natri clorua với lượng khoảng 0,9%, trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản và trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dung dịch xông vô khuẩn chứa tiotropi được đóng gói sẵn, trộn sẵn, định lượng sẵn để làm thuyên giảm chứng co thắt phế quản ở bệnh nhân mắc COPD.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dung dịch vô khuẩn dùng để xông, gần như không chứa benzalkoni clorua để điều trị chứng co thắt phế quản

liên quan đến COPD. Theo phương án khác, sáng chế bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa được nạp sẵn. Mỗi đồ chứa chứa một liều đơn vị của dung dịch nước với lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi dùng để điều trị bệnh COPD. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dung dịch vô khuẩn dùng để xông, gần như không chứa benzalkoni clorua, được trộn sẵn, định lượng sẵn, chứa một liều đơn vị của lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi trong một đồ chứa.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị hoặc làm giảm sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh COPD bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng được phẩm chứa tiotropi dùng để xông theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kit và/hoặc hệ thống sử dụng chất làm giãn phế quản để làm giảm sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh COPD. Theo phương án khác, kit và/hoặc hệ thống theo sáng chế bao gồm dung dịch dùng để xông chứa lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi ở dạng được đóng gói sẵn, định lượng sẵn, trộn sẵn và/hoặc một liều đơn vị để điều trị bệnh COPD. Theo phương án khác nữa, kit và/hoặc hệ thống dùng để xông được đóng gói sẵn theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều lọ nhỏ đựng một liều đơn vị được trộn sẵn, định lượng sẵn chứa lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi dùng để điều trị sự co thắt khí quản liên quan đến bệnh COPD, và hướng dẫn sử dụng chúng.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất kit dùng để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự co phế quản, kit này bao gồm:

(i) máy khí dung;

(ii) dược phẩm có thể khí dung dùng để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự co phế quản, dược phẩm này chứa:

(a) tiotropi hoặc muối của nó; và

(b) nước.

Kit bao gồm máy khí dung, hướng dẫn sử dụng máy khí dung này và lọ nhỏ đựng liều đơn vị chứa dược phẩm theo sáng chế.

Theo phương án khác của sáng chế, nồng độ osmol/kg nước dung dịch của dung dịch dùng để xông có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 500 mOsm/kg. Theo phương án khác, nồng độ osmol/kg nước dung dịch của dung dịch này có thể nằm trong khoảng từ 275 đến 325 mOsm/kg. Theo phương án khác nữa, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa muối ion với lượng nằm trong khoảng từ 0,4 đến 1,0% trọng lượng.

Các chất điều chỉnh độ đẳng trương thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni cacbonat, amoni clorua, amoni lactat, amoni nitrat, amoni phosphat, amoni sulfat, axit ascorbic, bismut natri tartrat, axit boric, canxi clorua, canxi dinatri edetat, canxi gluconat, canxi lactat, axit xitric, dextroza, dietanolamin, dimetyl sulfoxit, edetat dinatri, edetat trinatri monohydrat, floresxein natri, fructoza, galactoza, glyxerin, axit lactic, lactoza, magie clorua, magie sulfat, manitol, polyetylen glycol, kali axetat, kali clorat, kali clorua, kali iodia, kali nitrat, kali phosphat, kali sulfat, propylen glycol, bạc nitrat, natri axetat, natri bicacbonat, natri biphosphat, natri bisulfit, natri borat, natri bromua, natri cacodylat, natri cacbonat, natri clorua, natri xitrat, natri iodia, natri lactat, natri metabisulfit, natri nitrat, natri nitrit, natri phosphat, natri propionat, natri succinat, natri sulfat, natri sulfit, natri tartrat, natri thiosulfat, sorbitol, sucroza, axit tartaric, trietanolamin, ure, uretan, uridin, kẽm sulfat, và hỗn hợp của chúng.

Các chất điều chỉnh độ thẩm thấu thích hợp có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri clorua, kali clorua, kẽm clorua, canxi clorua và hỗn hợp của chúng. Các chất điều chỉnh độ thẩm thấu khác cũng có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, manitol, glyxerol, dextroza và hỗn hợp của chúng.

Đồng dung môi bất kỳ thích hợp dùng để xông và có khả năng hòa tan hoặc làm tan tiotropi trong hỗn hợp của đồng dung môi và nước có thể được sử dụng. Ví dụ về các đồng dung môi thích hợp bao gồm, ví dụ, rượu, ete, hydrocacbon, và perflorocacbon. Tốt hơn, nếu đồng dung môi là rượu phân cực mạch ngắn. Tốt hơn nữa nếu đồng dung môi là rượu béo có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như etanol hoặc isopropanol. Đồng dung môi được ưu tiên nhất là

etanol. Ví dụ về các hydrocacbon thích hợp bao gồm n-butan, isobutan, pentan, neopentan và isopentan. Ví dụ về các ete thích hợp bao gồm ete dimetyl và ete dietyl. Ví dụ về các perflorocacbon thích hợp bao gồm perfloropropan, perflorobutan, perflorocyclobutan, và perfloropentan.

Khi etanol được sử dụng làm đồng dung môi, đồng dung môi này thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 40% khối lượng, so với tổng khối lượng của dược phẩm. Etanol cần có mặt với lượng để hòa tan hoặc làm tan hoàn toàn tiotropi trong hỗn hợp của etanol và nước. Tốt hơn, nếu etanol có mặt với lượng đủ để duy trì toàn bộ tiotropi trong dung dịch ở nhiệt độ đông đặc, như 0°C. Nói chung, khi nhiệt độ giảm đi, độ tan của thành phần có hoạt tính trong etanol giảm đi. Do đó, lượng etanol dư so với lượng cần thiết để hòa tan hoặc làm tan hoàn toàn thành phần có hoạt tính ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ trong phòng là được ưu tiên. Về mặt này, tốt hơn nếu etanol có mặt với lượng ít nhất 10% khối lượng, tốt hơn nữa nếu ít nhất 15% khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa nếu ít nhất 20% khối lượng, và tốt nhất là ít nhất 25% khối lượng. Dựa vào phần mô tả được đưa ra ở đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nồng độ của thành phần có hoạt tính thấp thường cần nồng độ đồng dung môi thấp, và ngược lại, để tạo ra dung dịch ổn định.

Các chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu béo có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon, axit béo có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon, este của axit béo có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon, lexitin, glyxerit, este propylenglycol, polyoxyetylen, polysorbat, este sorbitan và/hoặc hydrat cacbon. Axit béo có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon, dieste propylenglycol và/hoặc triglyxerit và/hoặc sorbitan của axit béo có từ 5 đến 20 nguyên tử cacbon là được ưu tiên, trong khi axit oleic và và sorbitan mono-, di- hoặc trioleat được đặc biệt ưu tiên.

Các chất chống oxy hóa thích hợp có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, axit ascorbic, với điều kiện là chất này chưa được sử dụng để điều chỉnh độ pH, vitamin A, vitamin E, tocopherol và các vitamin tương tự hoặc tiền vitamin có trong cơ thể người.

Dung dịch dùng để xông có thể được chứa trong đồ chứa ở dạng liều đơn vị, đồ chứa làm bằng polyetylen tỷ trọng thấp (LDPE), đồ chứa làm bằng polypropylen, hoặc đồ chứa làm bằng polyolefin mạch vòng. Mỗi đồ chứa ở dạng liều đơn vị có thể được bố trí trong túi tráng lá kim loại, và mỗi túi tráng lá kim loại có thể chứa hai hoặc nhiều đồ chứa ở dạng liều đơn vị. Mỗi túi tráng lá kim loại chứa đồ chứa ở dạng liều đơn vị có thể được bố trí trong hộp bìa cứng. Dung dịch dùng để xông chứa một liều đơn vị của lượng hữu hiệu điều trị của tiotropi. Hệ thống và/hoặc kit này có thể bao gồm đồ chứa ở dạng được đóng gói sẵn. Đồ chứa có nắp TWIST-FLEX™ được ưu tiên, nắp này có tay cầm giống như quai dễ nắm sao cho đồ chứa có thể được mở ra, ví dụ, bằng cách xoắn đứt quai này bằng tay. Nắp TWIST-FLEX™ có lợi ở chỗ nó cho phép phân phối dễ dàng dung dịch, ngăn ngừa sự chảy tràn và làm cho không cần mở đồ chứa hoặc làm rách bằng cách cắt hoặc giật nắp, hoặc cách tương tự, nhờ đó làm giảm sự lây nhiễm chéo. Một hoặc nhiều đồ chứa ở dạng một liều đơn vị bán thấm có thể được đóng gói sẵn trong túi tráng lá nhôm sao cho lá này tạo ra lớp ngăn cách bảo vệ đối với tác nhân lây nhiễm từ môi trường và ánh sáng, do đó nó giúp cải thiện thời hạn sử dụng và tính ổn định của dung dịch dùng để xông. Các lọ nhỏ dùng để phân phối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồ chứa bất kỳ làm bằng thủy tinh, polyetylen tỷ trọng thấp, polypropylen, polyolefin mạch vòng hoặc vật liệu khác bất kỳ có khả năng ngăn ngừa dung dịch rò rỉ ra khỏi đồ chứa này. Lọ nhỏ có thể được bịt kín bằng các cách thông thường bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nắp dạng xoáy, bịt kín bằng nhiệt, nắp dạng lắp vào, nắp dạng bật lên, nút chặn dạng xoắn, nắp dạng tháo rời, và cách tương tự.

Dung dịch dùng để xông theo sáng chế có thể được sử dụng bằng máy khí dung. Các máy khí dung thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, máy khí dung dạng phản lực, máy khí dung dạng siêu âm, máy khí dung dạng lưới rung và máy khí dung được điều khiển bằng hơi thở. Tốt hơn, nếu máy khí dung là máy khí dung dạng phản lực được nối với máy nén không khí có dòng không khí thích hợp. Máy khí dung được trang bị đầu vòi phun hoặc mặt nạ thích hợp. Dung dịch dùng để xông có thể được sử dụng bằng các máy khí

dung được sản xuất, thiết kế hoặc bán bởi công ty Omron, như máy khí dung dạng siêu âm Omron MICRO AIR™. Các máy khí dung khác cũng có thể bao gồm các máy khí dung được sản xuất, thiết kế, hoặc bán bởi công ty Aerogen. Ngoài ra, dược phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được khí dung bằng cách sử dụng dụng cụ xông khác với các dụng cụ đã mô tả trên đây, ví dụ, dụng cụ xông kiểu tia phun.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không làm giới hạn sau đây minh họa dược phẩm theo sáng chế.

Ví dụ 1

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần với lượng như được đưa ra trong bảng sau đây:

Số thứ tự	Các thành phần	Khoảng (% theo khối lượng)
1	Tiotropi bromua	0,0005 đến 0,1
2	Benzalkoni clorua	0 đến 0,008
3	Dinatri EDTA	0,001 đến 0,008
4	Natri clorua	0 đến 0,9
5	HCl 1N	0 đến 1,4
6	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ

Ví dụ 2

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần với lượng sau đây:

Số thứ tự	Các thành phần	Khoảng (% theo khối lượng)
1	Tiotropi bromua	0,0005 đến 0,1
2	Axit xitric	0 đến 0,008
3	Natri xitrat	0,001 đến 0,008
4	Natri clorua	0 đến 0,9
5	HCl 1N	0 đến 1,4

6	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ
---	-------------------	--------------

Các dược phẩm thu được từ Ví dụ 1 và Ví dụ 2 có thể được khử trùng bằng cách lọc (qua bộ lọc cỡ 0,2 micron) và nạp vào đồ chứa thích hợp. Dung dịch dược phẩm có thể được đưa vào máy khí dung thích hợp và bệnh nhân thở qua máy khí dung này để cung cấp liều dùng vào phổi.

Ví dụ 3

Các dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các loại sau:

Số thứ tự	Các thành phần	10mcg/ 2ml	20mcg/ 2ml	40mcg/ 2ml	80mcg/ 2ml
		Lượng (% theo khối lượng)			
1	Tiotropi bromua dạng khan tương đương với Tiotropi	0,0005	0,001	0,002	0,004
2	Natri clorua	0,9			
3	Dinatri edetat	0,001			
4	Axit clohydric dưới dạng dung dịch HCl 1N	lượng vừa đủ để độ pH = 2,7			
5	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ			

Quy trình sản xuất

1. Cho 95% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình sản xuất. Nước mát dùng để tiêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C.
2. Bổ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy. Kiểm tra độ trong của dung dịch.
3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy. Kiểm tra độ trong của dung dịch.
4. Kiểm tra độ pH và điều chỉnh độ pH đến mức 2,7 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N.
5. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua dạng khan vào và

hòa tan chất này trong khi khuấy. Kiểm tra độ trong của dung dịch.

6. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.
7. Lọc dung dịch này qua bộ lọc PVDF cỡ 0,22 μ .
8. Nạp vào đồ chứa thích hợp.

Ví dụ 4

Các ví dụ dưới đây minh họa tác dụng của EDTA với nồng độ khác nhau đối với độ ổn định của dược phẩm

#	Các thành phần	4A		4B		4C	
		mcg/ 2ml	% theo khối lượng	mcg/ 2ml	% theo khối lượng	mcg/ 2ml	% theo khối lượng
1	Tiotropi bromua dạng khan tương đương với tiotropi	80	0,004	80	0,004	80	0,004
2	Dinatri EDTA	--	--	20	0,001	200	0,01
3	Natri clorua	18000	0,9	18000	0,9	18000	0,9
5	Dung dịch HCl 1N	lượng vừa đủ để độ pH = 2,7					
6	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Độ pH của dung dịch		2,69		2,71		2,7	

Số liệu về độ ổn định
Các chất liên quan
Tạp chất A (axit 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylaxetic)

#	4A	4B	4C
Ban đầu	0,02	không xác định	0,01
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,01	0,03	0,02
1M ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 60%	0,05	0,06	0,05
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,17	0,16	0,2
Tổng lượng tạp chất			
Ban đầu	0,07	không xác định	0,06
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,08	0,00	0,12
1M ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	0,13	0,09	0,16
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,26	0,17	0,39
Tỷ lệ % thử nghiệm			
Ban đầu	101,5	101,1	103,1
1M ở nhiệt độ 2-8°C	101,1	99,7	102,6
1M ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	101,1	100,2	102,4
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	100,8	100,6	102,1

Quy trình sản xuất

1. Cho 90% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình.
2. Bỏ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.

3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
4. Kiểm tra độ pH và điều chỉnh độ pH = 2,7 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N.
5. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
6. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.

Ví dụ 5

Ví dụ dưới đây minh họa được phẩm chứa các chất điều chỉnh độ pH khác nhau như chất đệm xitrat và HCl 1N

Số thứ tự	Các thành phần	5A		5B	
		mcg/2ml	% theo khối lượng	mcg/2ml	% theo khối lượng
1	Tiotropi bromua dạng khan tương đương với tiotropi	80	0,004	80	0,004
2	Dinatri EDTA	20	0,001	20	0,001
3	Natri clorua	18000	0,9	18000	0,9
4	Axit xitric monohydrat	8000	0,40	--	--
5	Natri xitrat dihydrat	1200	0,06	--	--
6	HCl 1N	--		lượng vừa đủ để độ pH = 2,7	
7	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
độ pH của dung dịch		2,65		2,71	

Số liệu về độ ổn định

Các chất liên quan (Tạp chất A (axit 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylaxetic))		
#	5A	5B
Ban đầu	0,02	không xác định
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,03	0,03
1M ở nhiệt độ 25°C/RH 60%	0,06	0,06
1M ở nhiệt độ 40°C/RH 75%	0,18	0,16
Tổng lượng tạp chất		
Ban đầu	0,07	không xác định
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,16	0
1M ở nhiệt độ 25°C/RH 60%	0,26	0,09
1M ở nhiệt độ 40°C/RH 75%	0,38	0,17
Tỷ lệ % thử nghiệm		
Ban đầu	104,9	101,1
1M ở nhiệt độ 2-8°C	104,2	99,7
1M ở nhiệt độ 25°C/RH 60%	104,4	100,2
1M ở nhiệt độ 40°C/RH 75%	103,5	100,6

Quy trình sản xuất (5A)

1. Bổ sung 90% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình.
2. Bổ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
4. Bổ sung lượng theo định lượng của axit xitric monohydrat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
5. Bổ sung lượng theo định lượng của natri xitrat dihydrat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
6. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
7. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.

Quy trình sản xuất (5B)

1. Cho 90% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình.
2. Bổ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
4. Kiểm tra độ pH và điều chỉnh độ pH = 2,7 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N.
5. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
6. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.

Ví dụ 6

Ví dụ dưới đây minh họa các dược phẩm với khoảng độ pH khác nhau

Số thứ tự	Các thành phần	6A	6B	6C	6D	% theo khối lượng
		mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	
1	Tiotropi bromua dạng khan tương đương với tiotropi	80	80	80	80	0,004
2	Dinatri EDTA	20	20	20	20	0,001
3	Natri clorua	18000	18000	18000	18000	0,9
5	HCl 1N	lượng vừa đủ để độ pH = 2,7	lượng vừa đủ để độ pH = 2,9	lượng vừa đủ để độ pH = 2,4	lượng vừa đủ để độ pH = 2,2	--
6	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ

Số liệu về độ ổn định				
Các chất liên quan				
Tạp chất A (axit 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylaxetic)				
#	6A	6B	6C	6D
Ban đầu	0,03	0,03	0,02	0,03
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,04	0,05	0,05	0,06
1M ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	0,07	0,09	0,09	0,12
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,21	0,27	0,19	0,23
Tổng lượng tạp chất				
Ban đầu	0,19	0,19	0,19	0,18
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,18	0,20	0,21	0,18
1M ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	0,20	0,13	0,23	0,26
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,33	0,41	0,33	0,35
Tỷ lệ % thử nghiệm				
Ban đầu	97,9	102,5	103,1	102,8
1M ở nhiệt độ 2-8°C	95,6	102,30	102,2	102,2
1M ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	95,6	102,3	101,6	101,9
1M ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	95,0	101,4	100,8	101,2

Quy trình sản xuất

1. Cho 90% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình
2. Bổ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này

trong khi khuấy.

4. Kiểm tra độ pH và điều chỉnh, nếu muốn, bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N

5. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.

5. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.

Ví dụ 7

Ví dụ dưới đây minh họa các dược phẩm có thể tích nạp của mỗi dạng liều đơn vị khác nhau

Số thứ tự	Các thành phần	7A		7B		7C	
		80mcg/ 1ml	% theo khối lượng	80mcg/ 2ml	% theo khối lượng	80mcg/ 3ml	% theo khối lượng
1	Tiotropi bromua dạng khan tương đương với tiotropi	80	0,008	80	0,004	80	0,0026
2	Dinatri EDTA	20	0,002	20	0,001	20	0,0006
3	Natri clorua	9000	0,9	18000	0,9	27000	0,9
4	HCl 1N	lượng vừa đủ để độ pH = 2,7					
5	Nước dùng để tiêm	lượng vừa đủ 1ml		lượng vừa đủ 2ml		lượng vừa đủ 3ml	
độ pH của dung dịch		2,69		2,71		2,68	

Các chất liên quan
Tạp chất A (axit 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylaxetic)

#	7A	7B	7C
Ban đầu	không xác định	không xác định	không xác định
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,01	không xác định	không xác định
1M_ ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	0,04	0,09	0,04
1M_ ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,15	0,17	0,15
Tổng lượng tạp chất			
Ban đầu	0,09	0	0
1M ở nhiệt độ 2-8°C	0,11	0,16	0
1M_ ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	0,17	0,19	0,04
1M_ ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	0,29	0,28	0,15
Tỷ lệ % thử nghiệm			
Ban đầu	103,2	102,9	104,1
1M ở nhiệt độ 2-8°C	102,9	102,7	103,4
1M_ ở nhiệt độ 25°C/ RH 60%	101,8	101,8	102,1
1M_ ở nhiệt độ 40°C/ RH 75%	100,9	102,1	101,4

Quy trình sản xuất:

1. Cho 90% lượng theo định lượng của nước dùng để tiêm vào bình.
2. Bổ sung lượng theo định lượng của natri clorua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.
3. Bổ sung lượng theo định lượng của dinatri edetat vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.

4. Kiểm tra độ pH và điều chỉnh đến độ pH = 2,7 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N.

5. Bổ sung lượng theo định lượng của tiotropi bromua vào và hòa tan chất này trong khi khuấy.

6. Tạo thành dung dịch với thể tích toàn phần.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả ở đây cùng với các phương án cụ thể, cần hiểu rằng các phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa các nguyên lý và ứng dụng của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Đồ chứa chứa dược phẩm, mà là dung dịch và thích hợp để dùng với máy khí dung chứa (i) 0,0005% đến 0,008% khối lượng/khối lượng của tiotropi hoặc muối dược dụng của nó; (ii) nước; (iii) chất tạo phức, trong đó chất tạo phức này là dinatri EDTA có mặt ở nồng độ là 0,01% khối lượng; và (iv) 0,9% khối lượng natri clorua, trong đó độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9, và dược phẩm này không chứa chất bảo quản amoni bậc bốn.
2. Đồ chứa theo điểm 1, trong đó độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,7 đến 2,9.
3. Đồ chứa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó đồ chứa này là đồ chứa làm bằng polyetylen tỷ trọng thấp.
4. Đồ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm chứa lớn hơn 95% lượng ban đầu của tiotropi hoặc muối dược dụng của nó sau khi được lưu giữ trong 3 tháng ở 25°C trong đồ chứa này.
5. Đồ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm là dung dịch.
6. Dung dịch dược phẩm thích hợp để dùng với máy khí dung chủ yếu bao gồm (i) 0,0005% đến 0,008% khối lượng/khối lượng tiotropi hoặc muối dược dụng của nó, (ii) chất tạo phức, trong đó chất tạo phức này là dinatri EDTA; và (iii) 0,9% natri clorua; và (iv) nước, trong đó độ pH của dung dịch dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,9, dung dịch dược phẩm này không chứa chất bảo quản amoni bậc bốn, và nồng độ của chất tạo phức có mặt ở nồng độ là 0,01% khối lượng.

7. Dung dịch dược phẩm theo điểm 6, trong đó độ pH của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm nằm trong khoảng từ 2,7 đến 2,9.
8. Đồ chứa theo điểm 5 hoặc dung dịch dược phẩm theo điểm 6 hoặc 7, trong đó tiotropi có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg đến 0,3 mg.
9. Đồ chứa hoặc dung dịch dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó độ pH của dược phẩm hoặc dung dịch dược phẩm là 2,7.
10. Đồ chứa hoặc dung dịch dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 9, trong đó nồng độ osmol/kg của dược phẩm nằm trong khoảng từ 275 mOsm/kg đến khoảng 325 mOsm/kg.
11. Đồ chứa hoặc dung dịch dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó dược phẩm không cần bước trộn hoặc pha loãng bất kỳ trước khi dùng.
12. Quy trình sản xuất đồ chứa hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
- (a) hòa tan tiotropi hoặc muối của nó trong nước;
 - (b) bổ sung chất tạo phức và natri clorua vào dung dịch của bước (a);
 - (c) điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị nằm trong khoảng từ 2,7 đến 2,9;
 - (d) lọc dung dịch (ví dụ, bằng bộ lọc cỡ 0,2 micron); và
 - (e) nạp dung dịch này vào đồ chứa thích hợp.
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó bước (b) bao gồm việc bổ sung natri clorua và dinatri EDTA dưới dạng chất tạo phức trong dung dịch nước của tiotropi bromua.

14. Kit bao gồm máy khí dung, hướng dẫn sử dụng máy khí dung này và lọ nhỏ đựng liều đơn vị, trong đó lọ nhỏ đựng liều đơn vị này là đồ chứa hoặc chứa được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13; tùy ý trong đó máy khí dung được chọn từ máy khí dung dạng phản lực, máy khí dung dạng siêu âm, máy khí dung dạng lưới rung và máy khí dung được điều khiển bằng hơi thở.