



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

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



1-0030238

(51)⁷ A61K 31/138; A61P 11/08; A61P 11/06; (13) B
A61K 31/439; A61K 45/06

(21) 1-2012-01879

(22) 29/11/2010

(86) PCT/EP2010/068429 29/11/2010

(87) WO 2011/067212 09/06/2011

(30) 0921075.8 01/12/2009 GB

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/09/2012 294A

(73) Glaxo Group Limited (GB)

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

(72) BAKER, Darrell (GB); BRUCE, Mark (GB); CRATER, Glenn (US); NOGA, Brian (US); THOMAS, Marian (GB); WIRE, Patrick (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA CHẤT ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MUSCARINIC VÀ CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ GÂY TIẾT ADRENALIN BETA 2 VÀ DỤNG CỤ XÔNG BỘT KHÔ CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa chất đối vận thụ thể axetylcholin muscarinic và chất chủ vận beta 2 được sử dụng bằng cách xông qua mũi hoặc miệng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm và các chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), hen và các bệnh liên quan.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến sự kết hợp chất đối vận thụ thể muscarinic với chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2, và mô tả việc sử dụng hỗn hợp này để điều trị bệnh gây ra bởi thụ thể M₃ muscarinic axetylcholin và/hoặc thụ thể gây tiết adrenalin beta-2.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat và 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua và mô tả việc sử dụng sản phẩm kết hợp này trong y khoa, cụ thể là để điều trị các bệnh bị gây ra bởi thụ thể M₃ muscarinic axetylcholin và/hoặc thụ thể gây tiết adrenalin beta-2, ví dụ như, trong việc phòng ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm hoặc bệnh đường hô hấp.

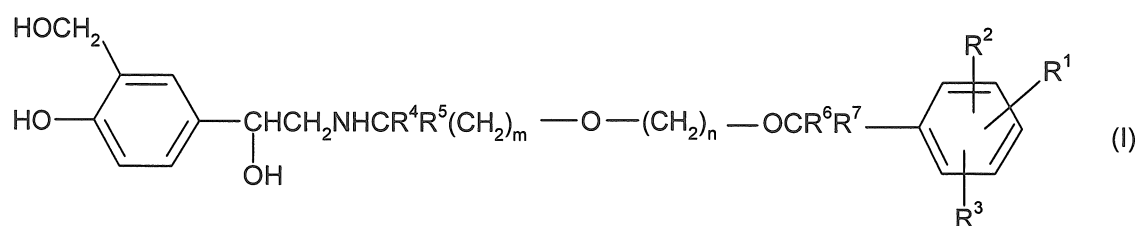
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 chọn lọc đã được sử dụng để phòng ngừa và điều trị các bệnh lâm sàng được chỉ định thuốc giãn phế quản. Các bệnh này bao gồm các bệnh liên quan đến tắc nghẽn dòng khí, chẳng hạn như các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) (ví dụ như, bệnh viêm phế quản mãn tính và khò khè, bệnh khí thũng), hen và bệnh nhiễm trùng đường hô hấp và các bệnh đường hô hấp trên (ví dụ như, viêm mũi, bao gồm viêm mũi theo mùa và viêm mũi dị ứng).

Cụ thể là, bệnh hen và các rối loạn liên quan khác được điều trị bằng chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2 (chất chủ vận beta-2) vì chúng gây ra tác dụng giãn phế quản cho bệnh nhân, dẫn đến làm giảm các triệu chứng khó thở. Trong lớp thụ thể beta-2, hiện nay đã sẵn có các hợp chất tác dụng ngắn hạn để làm giảm nhẹ ngay lập tức, chẳng hạn như salbutamol, biltolterol, pirbuterol và terbutalin. Trên thị trường cũng đã có các hợp chất tác dụng kéo dài hơn, chẳng hạn như salmeterol và formoterol. Salmeterol có được bằng cách kê đơn để sử dụng 2 lần mỗi ngày để điều trị bệnh hen.

Qua hai thập kỷ, các chất kháng cholinergic xông đã được chứng minh là các chất giãn phế quản được dung nạp tốt và hiệu quả để điều trị bệnh COPD. Việc điều trị bằng các chất kháng cholinergic cải thiện đáng kể FEV₁ (thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây), sự nghỉ và căng phòng phổi động học, các triệu chứng và khả năng luyện tập, và làm giảm sự trầm trọng của bệnh COPD. Hiện nay, chỉ có vài chất giãn phế quản kháng cholinergic xông là sẵn có: ipratropium bromua tác dụng ngắn (ipratropium; liều 4 lần một ngày) và oxitropium bromua, và tiotropium bromua tác dụng kéo dài (tiotropium; liều ngày một lần).

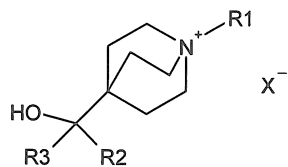
WO 03/024439 mô tả các hợp chất có công thức chung:



và các muối, sovat và các dẫn xuất có chức năng sinh lý của nó.

Hợp chất 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol được mô tả cụ thể trong WO03/024439, cũng như là các muối được dụng của chúng, cụ thể là các muối axetat, triphenylaxetat, α -phenylxinamat, 1-naphthoat và (R)-mandelat.

WO2005/104745 mô tả các hợp chất có công thức:



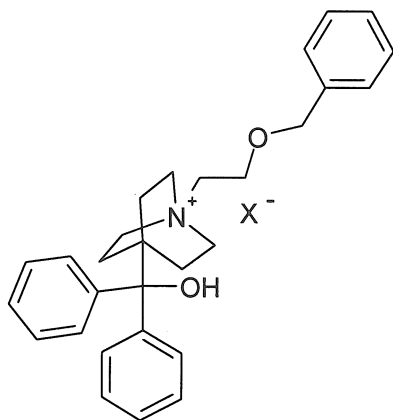
WO2005/104745 mô tả cụ thể hợp chất 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp chứa các dược chất như được mô tả theo những khía cạnh dưới đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp chứa các dược chất:

a) hợp chất có công thức:



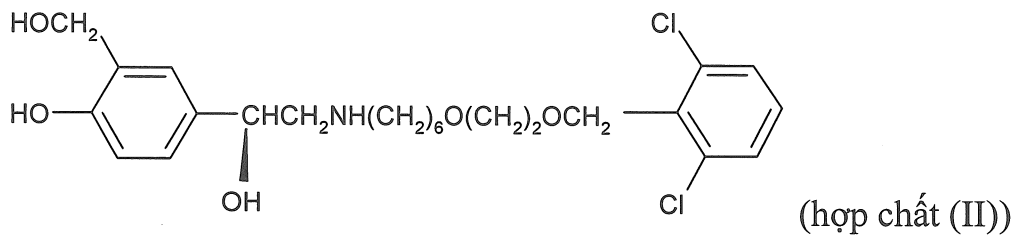
(hợp chất (I))

trong đó:

X^- là anion được dụng;

và

b) hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của chúng.

Sau đây, hợp chất (II) có thể dùng để chỉ bazơ tự do được mô tả trên đây, và/hoặc một hoặc nhiều muối của chúng, như được gọi tên trong ngữ cảnh này.

Trong một phương án, dược phẩm kết hợp chứa 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat và 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua.

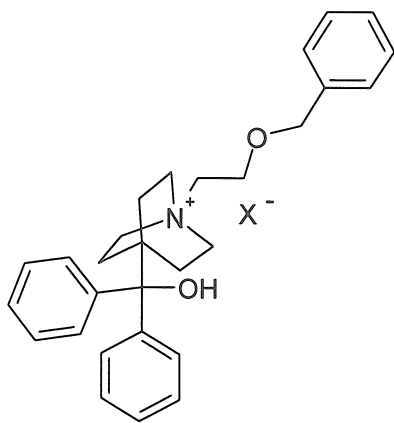
Trong một phương án, 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat và 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan bromua là các thành phần hoạt chất đơn trong dược phẩm kết hợp này.

Trong một phương án khác, dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) chứa thêm corticosteroid xông.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng dược phẩm kết hợp này để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh mà được chỉ định sử dụng một hoặc nhiều dược chất này.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng dược phẩm kết hợp này để sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh đường hô hấp, bằng cách sử dụng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất (I) và hợp chất (II).

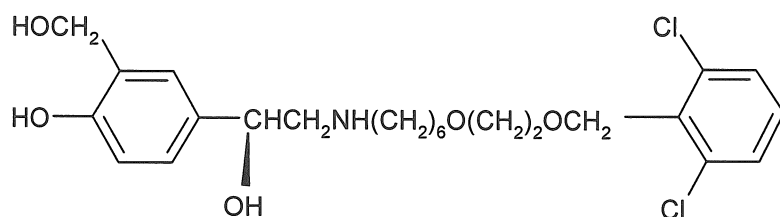
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức:



(hợp chất (I))

trong đó:

X⁻ là anion được dụng; và hợp chất có công thức:



(hợp chất (II))

hoặc muối được dụng của chúng, được phẩm kết hợp này được bào chế phù hợp để dùng một lần mỗi ngày.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng được phẩm kết hợp này để sản xuất thuốc để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và/hoặc bệnh hen, bằng cách sử dụng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất (I) và hợp chất (II).

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng trong việc điều trị các bệnh viêm và bệnh đường hô hấp, chẳng hạn như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và/hoặc bệnh hen.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm hoặc bệnh đường hô hấp, bao gồm sử dụng đồng thời hoặc lần lượt cho bệnh nhân cần được điều trị, được phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II).

Sáng chế cũng mô tả bệnh viêm hoặc bệnh đường hô hấp được chọn từ nhóm bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh hen, tắc

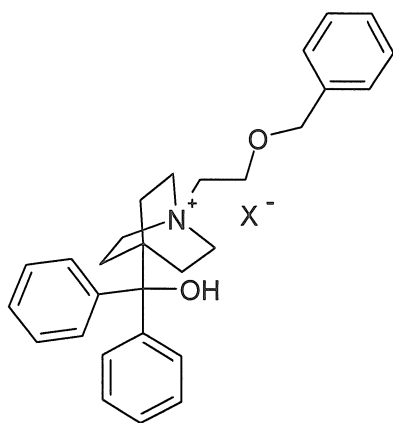
ngheñ đường hô hấp mạn tính, bệnh xơ hóa phổi, bệnh khí thũng phổi, viêm mũi dị ứng, bệnh đường khí quản nhỏ, chứng giãn phế quản và xơ hóa nang.

Sáng chế cũng mô tả được phẩm kết hợp có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm hoặc đường hô hấp, và cụ thể hơn là, điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và/hoặc bệnh hen bằng cách sử dụng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất (I) và hợp chất (II).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất có công thức:



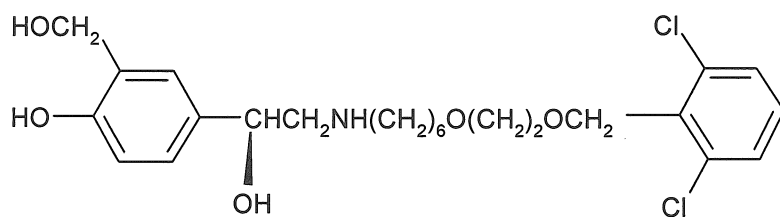
(hợp chất (I))

trong đó :

X^- là anion được dụng;

và

b) hợp chất có công thức:



(hợp chất (II))

hoặc muối được dụng của nó.

Anion được dùng được mô tả bởi X^- có thể được chọn từ clorua, bromua, iodua, hydroxit, sulfat, nitrat, phosphat, axetat, trifloaxetat, fumarat, xitrat, tartrat, oxalat, succinat, mandelat, metansulfonat hoặc p-toluensulfonat. Trong một phương án, anion được dùng X^- là bromua.

Vì các mục đích trên, công thức cấu tạo cho gốc bậc bốn (cation) của hợp chất (I) còn được dùng để chỉ 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan.

Trong một phương án theo sáng chế, hợp chất (I) là 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan bromua (còn được gọi là hợp chất (I) bromua).

Các muối cộng axit được dùng của hợp chất (II) bao gồm các muối được tạo thành từ axit hydrocloric, hydrobromic, sulphuric, xitric, tartaric, phosphoric, lactic, pyruvic, axetic, trifluoaxetic, triphenylaxetic, phenylaxetic, phenyl axetic được thế, ví dụ như etoxymetoxypheyl axetic, sulphamic, sulphanilic, succinic, oxalic, fumaric, maleic, malic, glutamic, aspartic, oxaloaxetic, metansulphonic, etansulphonic, arylsulponic (ví dụ như, p-toluensulphonic, benzensulphonic, naphtalensulphonic hoặc naphtalendisulphonic), salixylic, glutaric, gluconic, tricarballic, mandelic, xinamic, xinamic được thế (ví dụ như, metyl, etoxymetoxy, halo hoặc xinamic được thế phenyl, bao gồm axit 4-metyl và 4-etoxymetoxyxinamic và axit α -phenyl xinamic), ascorbic, oleic, naphthoic, hydroxynaphthoic (ví dụ như, 1- hoặc 3-hydroxy-2-naphthoic), naphtaleneacrylic (ví dụ như, naphtalen-2-acrylic), benzoic, 4-etoxymetoxybenzoic, 2- hoặc 4-hydroxybenzoic, 4-clobenzoic, 4-phenylbenzoic, bezenacrylic (ví dụ như, 1,4-benzendiacylic) và axit isethionic.

Trong một phương án, muối được dùng của hợp chất (II) được chọn từ muối axetat, 1-naphthoat và (R)-mandelat.

Trong một phương án khác, muối được dùng của hợp chất (II) là muối α -phenylxinamat.

Trong một phương án khác, muối được dụng của hợp chất (II) là muối triphenylaxetat.

Công thức cấu tạo được chỉ ra trên đây cho hợp chất (II) có thể được gọi là 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclobenzyl})\text{oxy}\}\text{etoxy}\}\text{hexyl})\text{amino}]-1\text{-hydroxyetyl}\}-2\text{-(hydroxymetyl)phenol}$.

Trong một phương án theo sáng chế, hợp chất (II) là 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclobenzyl})\text{oxy}\}\text{etoxy}\}\text{hexyl})\text{amino}]-1\text{-hydroxyetyl}\}-2\text{-(hydroxymetyl)phenol}$ triphenylaxetat (còn được gọi là hợp chất (II) triphenylaxetat).

Trong một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1- $\{2-[(\text{phenylmetyl})\text{oxy}]\text{etyl}\}-1\text{-azoniabixyclo}[2.2.2]$ octan bromua và 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclobenzyl})\text{oxy}\}\text{etoxy}\}\text{hexyl})\text{amino}]-1\text{-hydroxyetyl}\}-2\text{-(hydroxymetyl)phenol}$ triphenylaxetat.

Trong một phương án khác, dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) chứa thêm corticosteroid xông, ví dụ như, fluticason propionat, mometason furoat, budesonit hoặc S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha\text{-difloro-}17\alpha\text{-}[(2\text{-furanylcacbonyl})\text{oxy}]-11\beta\text{-hydroxy-}16\alpha\text{-metyl-}3\text{-oxo-androsta-}1,4\text{-dien-}17\beta\text{-carbothioic}$ (fluticason furoat).

Trong một phương án, dược phẩm kết hợp này chứa 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1- $\{2-[(\text{phenylmetyl})\text{oxy}]\text{etyl}\}-1\text{-azoniabixyclo}[2.2.2]$ octan bromua, 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclobenzyl})\text{oxy}\}\text{etoxy}\}\text{hexyl})\text{amino}]-1\text{-hydroxyetyl}\}-2\text{-(hydroxymetyl)phenol}$ triphenylaxetat và S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha\text{-difloro-}17\alpha\text{-}[(2\text{-furanylcacbonyl})\text{oxy}]-11\beta\text{-hydroxy-}16\alpha\text{-metyl-}3\text{-oxo-androsta-}1,4\text{-dien-}17\beta\text{-carbothioic}$ (fluticason furoat).

Trong một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1- $\{2-[(\text{phenylmetyl})\text{oxy}]\text{etyl}\}-1\text{-azoniabixyclo}[2.2.2]$ octan bromua và 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclobenzyl})\text{oxy}\}\text{etoxy}\}\text{hexyl})\text{amino}]-1\text{-hydroxyetyl}\}-2\text{-(hydroxymetyl)phenol}$ triphenylaxetat làm thành phần hoạt chất đơn.

Hợp chất (I), cụ thể là 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan bromua, là đối tượng của các nghiên cứu trên các mẫu động vật, và ở người, và đã được phát hiện ra là chất đối vận thụ thể muscarinic ái lực cao tác dụng kéo dài, chất này có khả năng sử dụng một lần mỗi ngày.

Hợp chất (II), cụ thể là 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol và các muối của nó đã được thử nghiệm rộng rãi trong các thử nghiệm động vật và người và được phát hiện ra là thể hiện tác dụng giãn phế quản kéo dài trong khoảng thời gian 24 giờ kết hợp với profin an toàn có lợi và do đó có khả năng được sử dụng một lần một ngày.

Hợp chất (I) và hợp chất (II), và hỗn hợp của chúng, được xem là có khả năng điều trị bệnh viêm hoặc bệnh đường hô hấp chẳng hạn như, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh hen, bệnh tắc nghẽn đường hô hấp mạn tính, chứng xơ hóa phổi, bệnh khí thũng phổi, viêm mũi dị ứng, bệnh đường dẫn khí nhỏ, chứng giãn phế quản và xơ hóa nang.

COPD là bệnh mãn tính được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường dẫn khí và lưu lượng thở ra tối đa từ phổi giảm, bệnh này biểu hiện bằng các triệu chứng dai dẳng hàng ngày, chẳng hạn như, hơi thở ngắn (khó thở), và hạn chế khả năng thực hiện các hoạt động hàng ngày hoặc hoặc gắng sức. Ngoài ra, bệnh nặng thêm theo chu kỳ làm cho các triệu chứng hàng ngày xấu đi và hạn chế hoạt động, và cũng có thể dẫn đến việc bệnh nhân phải nhập viện vì sự nghiêm trọng của các triệu chứng/hạn chế đang trở nên xấu đi. Thêm vào đó, có sự suy giảm chức năng phổi tiến triển (phát triển bệnh) qua vài năm.

Việc điều trị COPD bằng chất làm giãn phế quản bao gồm, nhưng không cần thiết phải giới hạn ở việc làm giảm các triệu chứng, đặc biệt là khó thở, để cho phép bệnh nhân thực hiện hoạt động hàng ngày và các hoạt động khác nhiều hơn, mà các hoạt động này đòi hỏi sự gắng sức, và ngăn ngừa bệnh nặng thêm.

Bệnh hen là bệnh mạn tính, được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn dòng khí thuận nghịch, lan tỏa, và biến đổi. Các triệu chứng bao gồm ho, khò khè, khó thở và/hoặc cảm giác căng ở ngực. Con hen thường bị gây ra bởi sự tiếp xúc với tác nhân, chẳng hạn như phấn hoa, bụi, hoặc chất gây dị ứng khác, các chất này gây ra sự co đường thắt đường thở (co thắt phế quản). Được biết rõ là bệnh nhân bị bệnh chẳng hạn như hen, có thể thể hiện liên tục nhiều triệu chứng khác nhau không rõ ràng của bệnh này, hoặc có thể bị các cơn theo chu kỳ, trong các cơn này các triệu chứng được thể hiện hoặc bệnh có thể nặng hơn hoặc xấu đi. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ “điều trị” được dự định bao gồm phòng ngừa các cơn theo chu kỳ này hoặc bệnh nặng hơn. Việc điều trị này có thể được dùng để chỉ “điều trị duy trì” hoặc “liệu pháp duy trì”.

Lượng hợp chất (I) và hợp chất (II), và trong một phương án theo sáng chế, 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua và 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy] ethoxy} hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol triphenylaxetat, được yêu cầu để đạt được tác dụng điều trị sẽ, đương nhiên, thay đổi theo đường sử dụng, bệnh nhân được điều trị, rối loạn hoặc bệnh cụ thể đang được điều trị, và sự nghiêm trọng của bệnh này. Trong một phương án, đường sử dụng là bằng cách xông qua mũi hoặc miệng. Trong một phương án khác, đường sử dụng là bằng cách xông qua mắt.

Trong một phương án, hợp chất (I), và cụ thể là (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua, có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là khoảng từ mcg đến khoảng 1000mcg/mỗi ngày, ví dụ như, 100, 250 hoặc 500mcg mỗi ngày. Trong một phương án khác, hợp chất (I) và cụ thể là (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là 62,5mcg hoặc 125mcg mỗi ngày. Nói chung, hợp chất (I) sẽ được sử dụng với liều một lần mỗi ngày.

Trong một phương án khác, hợp chất (I), và cụ thể là (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan bromua, có thể được sử dụng bằng cách xông, một lần mỗi ngày, ở liều là 62,5mcg mỗi ngày.

Trong một phương án khác, hợp chất (I), và cụ thể là (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan bromua, có thể được sử dụng bằng cách xông, một lần mỗi ngày, ở liều là 125mcg mỗi ngày.

Hợp chất (II) có thể, ví dụ như được sử dụng bằng cách xông ở liều từ khoảng 1mcg đến khoảng 400mcg/ngày (được tính toán dưới dạng bazơ tự do). Trong một phương án, hợp chất (II), và cụ thể là 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl) phenol triphenylaxetat, có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là khoảng từ 1mcg đến 100mcg/ngày, ví dụ như, 3, 6, 25, 12,5, 25, 50 hoặc 100mcg/ngày (được tính toán dưới dạng bazơ tự do). Nói chung, hợp chất (II) sẽ được sử dụng với liều một lần mỗi ngày. Trong một phương án, hợp chất (II) có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là 12,5mcg/day. Trong một phương án khác, hợp chất (II) có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là 25mcg/ngày. Trong một phương án khác, hợp chất (II) có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là 50mcg/ngày.

Trong một phương án khác, 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl) phenol triphenylaxetat, có thể được sử dụng bằng cách xông, một lần một ngày, ở liều là 25mcg mỗi ngày.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng một lần mỗi ngày bằng cách xông, chứa 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl) phenol triphenylaxetat ở liều là 25mcg mỗi ngày, và (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2] octan bromua ở liều là 125mcg mỗi ngày.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp để sử dụng một lần mỗi ngày bằng cách xông, chứa 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl]-2-(hydroxymetyl) phenol triphenylaxetat ở liều là 25mcg mỗi ngày, và (4-[hydroxy(diphenyl) metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua ở liều là 62,5mcg mỗi ngày.

Khi hỗn hợp này bao gồm thêm corticosteroid xông, nó có thể được sử dụng ở liều tương thích với các liều đã được biết cho các đơn liệu pháp. Khi corticosteroid xông là fluticasone furoat, hỗn hợp này có thể được sử dụng bằng cách xông ở liều là từ khoảng 25mcg đến khoảng 800mcg mỗi ngày, và nếu cần thiết, với các liều chia nhỏ. Vì vậy, liều hàng ngày của fluticasone furoat có thể là, ví dụ như, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 hoặc 800mcg, nói chung, dưới dạng liều một lần mỗi ngày. Trong một phương án, liều hàng ngày của fluticasone furoat là 100mcg. Trong một phương án khác, liều hàng ngày của fluticasone furoat là 50mcg.

Các hợp chất đơn lẻ của dược phẩm kết hợp như được mô tả ở đây có thể được sử dụng lần lượt hoặc đồng thời trong chế phẩm/dược phẩm kết hợp hoặc đơn lẻ. Vì vậy, hợp chất (I) và hợp chất (II) có thể, ví dụ như, được bào chế riêng và được trình bày trong các gói hoặc thiết bị riêng, hoặc các thành phần được bào chế đơn lẻ này có thể được trình bày trong một gói hoặc thiết bị duy nhất. Khi thích hợp, các hợp chất đơn lẻ có thể được trộn lẫn trong cùng một chế phẩm, và được trình bày như một hỗn hợp dược phẩm cố định. Nói chung, các chế phẩm này sẽ bao gồm các chất mang hoặc tá dược được dùng như được mô tả sau đây, nhưng các hỗn hợp của các hợp chất này mà không kèm theo bất kỳ tá dược nào cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trong một phương án, các hợp chất đơn lẻ của dược phẩm kết hợp này có thể được sử dụng đồng thời trong một dược phẩm kết hợp hoặc chế phẩm kết hợp.

Khi được phẩm kết hợp bao gồm thêm corticosteroid xông, ví dụ như, S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat) được phẩm này có thể được bào chế riêng, cùng với hoặc không cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng, và được trình bày để sử dụng đồng thời hoặc lần lượt, hoặc corticosteroid xông có thể được trộn với hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II). S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic có thể được bào chế, ví dụ như, như được mô tả trong WO02/12265, hoặc như được mô tả sau đây.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất:

Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) được trình bày riêng để sử dụng đồng thời hoặc lần lượt;

Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) được trình bày riêng biệt nhưng được chứa trong cùng một gói hoặc thiết bị, để sử dụng đồng thời hoặc lần lượt; và

Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) trong hỗn hợp với nhau để sử dụng đồng thời.

Trong mỗi trường hợp, mỗi hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) có thể được bào chế cùng hoặc không cùng với tá dược hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó ít nhất một trong số hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó mỗi hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Trong một phương án theo sáng chế, các chế phẩm chứa hợp chất (I) và (II) bao gồm các hợp chất thích hợp để xông, bao gồm bột dạng hạt mịn, hoặc sương mù mà có thể được tạo ra và được sử dụng bằng nhiều loại dụng cụ xông khác

nhau, ví dụ như, dụng cụ xông chứa bột khô, dụng cụ xông bột khô đơn vị liều, dụng cụ xông bột khô nhiều liều được đo trước, dụng cụ xông bằng mũi, hoặc dụng cụ xông định liều bị nén, máy xông khí dung hoặc khí cụ bơm.

Các chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực dược. Nói chung, các phương pháp này bao gồm bước cho (các) thành phần hoạt chất kết hợp với chất mang, chất mang này tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các chế phẩm này được bào chế bằng cách cho thành phần hoạt chất kết hợp đồng nhất và chặt chẽ với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai, sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn.

Các chế phẩm bột thường chứa hỗn hợp bột để xông thành phần hoạt chất và nền bột thích hợp (chất mang/chất pha loãng/tá dược) chẳng hạn như mono-, di hoặc poly-sacarit (ví dụ như, lactoza hoặc tinh bột). Việc sử dụng lactoza được ưu tiên. Lactoza có thể là, ví dụ như, lactoza khan hoặc α -lactoza monohydrat. Trong một phương án, chất mang này là α -lactoza monohydrat. Các chế phẩm bột khô cũng có thể bao gồm, ngoài thành phần hoạt chất và chất mang, tá dược khác (ví dụ như, hợp chất thứ ba) chẳng hạn như este đường, canxi stearat hoặc magie stearat. Ngoài ra, thành phần hoạt chất có thể không được trình bày cùng với tá dược. Để tránh do dự, việc sử dụng thuật ngữ “chế phẩm” ở đây dùng để chỉ các thành phần hoạt chất cùng hoặc không cùng với tá dược hoặc chất mang.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó ít nhất một hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế cùng với chất mang được dụng hoặc hợp chất thứ ba.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) trong đó hợp chất (II) được bào chế cùng với chất mang được dụng hoặc hợp chất thứ ba.

Trong một phương án khác, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hỗn hợp của hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó cả hai hợp chất này được bào chế cùng với chất mang dược dụng và hợp chất thứ ba.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng bằng đường xông chứa 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat và (4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua, mỗi hợp chất này được bào chế riêng với chất mang dược dụng và hợp chất thứ ba, nhưng được chứa trong cùng một đồ bao gói hoặc thiết bị, để sử dụng lần lượt hoặc đồng thời.

Trong một phương án, hợp chất thứ ba này là magie stearat.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp để sử dụng bằng cách xông chứa 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat và (4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua, mỗi hợp chất này được bào chế riêng với lactoza, như là chất mang dược dụng, và magie stearat, như là hợp chất thứ ba, nhưng được chứa trong cùng một đồ bao gói hoặc thiết bị, để sử dụng lần lượt hoặc đồng thời.

Các chế phẩm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị. Các chế phẩm bột khô để phân phối khu trú đến phổi bằng cách xông có thể, ví dụ như, được trình bày trong viên nang và vỏ bằng gelatin, hoặc vỉ bằng lá nhôm dát mỏng, để sử dụng trong dụng cụ xông hoặc khí cụ bơm.

Mỗi viên nang, vỏ hoặc vỉ có thể chứa khoảng từ 1mcg đến 1000mcg, ví dụ như, từ 100 đến 500mcg hợp chất (I) và/hoặc từ 1mcg đến 400mcg, ví dụ như từ 1 đến 100mcg hợp chất (II). Việc đóng gói chế phẩm này có thể là thích hợp để phân phối liều đơn vị hoặc đa liều. Như được chỉ ra trên đây, hợp chất (I) và hợp chất (II) có thể được bào chế độc lập hoặc trong hỗn hợp. Vì vậy, các hợp chất này có thể được đưa vào các liều đơn vị riêng hoặc có thể được kết hợp vào một liều đơn vị duy nhất cùng hoặc không cùng với tá dược bổ sung nếu cần.

Trong một phương án, mỗi viên nang, vỏ hoặc vỉ có thể chứa 125mcg hoặc 62,5mcg hợp chất (I) và/hoặc 25mcg hợp chất (II).

Trong một phương án khác, mỗi viên nang, vỏ hoặc vỉ có thể chứa 125mcg hoặc 62,5mcg (4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua và/hoặc 25mcg 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol triphenylaxetat.

Trong một phương án, chế phẩm thích hợp để sử dụng bằng cách xông có thể được đưa vào nhiều hộp liều đóng kín được cung cấp trên (các) gói được phẩm được đóng bên trong thiết bị xông thích hợp. Các hộp này có thể gãy, bong ra hoặc có thể mở ra dần dần và các liều của chế phẩm bột khô này được sử dụng bằng cách xông trên bộ phận xông của thiết bị xông, như được biết trong lĩnh vực này. Gói được phẩm này có thể có nhiều dạng khác nhau, ví dụ như, hình đĩa hoặc dải thon dài. Thiết bị xông điển hình là các thiết bị DISKHALER™ và DISKUS™, được cung cấp bởi GlaxoSmithKline. Thiết bị xông DISKUS™ là ví dụ như, được mô tả trong GB 2242134A.

Chế phẩm xông bột khô, cũng có thể được cung cấp dưới dạng nguồn chứa lượng lớn trong thiết bị xông, sau đó thiết bị được cung cấp với cơ chế đo liều để định liều chế phẩm từ nguồn chứa đến kênh xông nơi mà liều đã xác định có thể được xông bởi bệnh nhân xông ở bộ phận xông của thiết bị này. Các thiết bị đã có trên thị trường điển hình thuộc loại này là TURBUHALER™ của AstraZeneca, TWISTHALER™ của Schering và CLICKHALER™ của Innovata.

Phương pháp phân phối nữa cho chế phẩm xông bột khô là cho các liều đã đo của chế phẩm để cung cấp trong các viên nang (một liều mỗi viên nang), sau đó các viên nang này được nạp vào thiết bị hít, bởi bệnh nhân theo nhu cầu. Thiết bị này có các phương tiện để làm vỡ, đục thủng hoặc mở viên nang do đó liều này có thể đi vào phổi của bệnh nhân khi họ xông ở bộ phận xông của thiết bị. Các ví dụ

về các thiết bị này như đã có trên thị trường là ROTAHALER™ của GlaxoSmithKline và HANDIHALER™ của Boehringer Ingelheim.

Chế phẩm bột khô cũng có thể được trình bày trong thiết bị phân phối cho phép chứa riêng hợp chất (I) và hợp chất (II) tùy ý trong hỗn hợp với một hoặc nhiều tá dược. Vì vậy, ví dụ như, các hợp chất đơn lẻ của hỗn hợp này có thể được sử dụng đồng thời nhưng được bảo quản riêng, ví dụ như trong các dược phẩm riêng biệt, ví dụ như như được mô tả trong WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 và/hoặc WO2007/068896. Trong một phương án, thiết bị phân phối cho phép chứa riêng các hoạt chất là là thiết bị xông có hai gói dược phẩm ở dạng vỉ bóc được, mỗi gói chứa các liều đã được định trước trong các lỗ vỉ được xếp dọc theo chiều dài của nó. Thiết bị này có cơ chế định vị, nghĩa là mỗi lần thiết bị này được khởi động, vỏ mở lỗ của mỗi dải và định vị các gói này nhờ đó mỗi liều mới bộc lộ của mỗi gói liền kề với ống phân phối nối với bộ phận xông của thiết bị. Khi bệnh nhân xông ở bộ phận xông, mỗi liều được xông đồng thời ra khỏi lỗ của nó vào ống phân phối và đi qua bộ phận xông vào đường hô hấp của bệnh nhân. Vì vậy, mỗi lần thiết bị được sử dụng, bệnh nhân được sử dụng liều pháp kết hợp chứa liều từ mỗi gói dược phẩm. Thiết bị khác cho phép chứa riêng các hợp chất khác nhau là DUOHALER™ của Innovata.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông bột khô (dụng cụ xông 1) chứa hai chế phẩm được trình bày riêng, trong đó chế phẩm thứ nhất chứa:

- i. 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua, và
- ii. lactoza, và
- iii. magie stearat với lượng là khoảng 0,6%(khối lượng/khối lượng) dựa vào tổng khối lượng của chế phẩm thứ nhất;

và chế phẩm thứ hai chứa

- i. 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl)-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat, và

- ii. lactoza, và
- iii. magie stearat với lượng là khoảng 1,0% khối lượng/khối lượng dựa vào tổng khối lượng của chế phẩm thứ hai.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1, trong đó mỗi chế phẩm ở dạng liều đơn vị.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1, trong đó dạng liều đơn vị này là viên nang, vỏ hoặc vi.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1, trong đó 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua được trình bày với lượng là khoảng 125mcg/liều.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1, trong đó 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat có mặt với lượng là khoảng 25mcg/liều.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1 trong đó chế phẩm thứ hai chứa thêm S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat).

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông 1 trong đó S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat) có mặt với liều là khoảng 100mcg/liều.

Các chế phẩm xịt để xông có thể, ví dụ như, được bào chế dưới dạng các dung dịch nước hoặc huyền phù hoặc dưới dạng khí dung được phân phối từ các hộp chứa được điều áp, chẳng hạn như dụng cụ xông định liều, kèm theo sử dụng chất đẩy hóa lỏng thích hợp. Các chế phẩm khí dung thích hợp để xông có thể là huyền phù hoặc dung dịch và thường chứa dược phẩm và chất đẩy thích hợp, chẳng hạn như flocacbon hoặc cloflocacbon chứa hydro hoặc các hỗn hợp của chúng, cụ thể là hydrofloalkan, đặc biệt là 1,1,1,2-tetrafloetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafloro-n-

propan hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm khí dung có thể tùy ý chứa các tá dược bào chế bổ sung đã được biết rõ trong lĩnh vực này, chẳng hạn như chất diện hoạt, ví dụ như axit oleic, lecithin hoặc dẫn xuất của axit oligolactic, ví dụ như được mô tả trong WO94/21229 và WO98/34596 và/hoặc các đồng dung môi, ví dụ như etanol. Các chế phẩm điều áp thường được giữ trong hộp nhỏ (ví dụ như, hộp nhôm) được đóng bằng van (ví dụ như, van định liều) và được lắp vào bộ phận phát động được cung cấp cùng với bộ phận xông.

Vì vậy, khía cạnh khác của sáng chế là đề xuất được phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế riêng hoặc trong hỗn hợp với, flocacbon hoặc cloflocacbon chứa hydro làm chất đẩy, tùy ý kết hợp với chất hoạt động bề mặt và/hoặc đồng dung môi. Theo khía cạnh khác của sáng chế, chất đẩy này được chọn từ 1,1,1,2-tetrafloetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafloro-n-propan và các hỗn hợp của chúng.

Khía cạnh khác của sáng chế là được phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế riêng hoặc trong hỗn hợp với, flocacbon hoặc cloflocacbon chứa hydro làm chất đẩy, tùy ý kết hợp với chất hoạt động bề mặt và/hoặc đồng dung môi. Trong một phương án khác theo sáng chế, chất đẩy này được chọn từ 1,1,1,2-tetrafloetan, hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloro-n-propan và các hỗn hợp của chúng.

Nếu cần, các chế phẩm theo sáng chế có thể được đệm bằng cách bổ sung các chất đệm thích hợp.

Các thành phần hoạt chất để sử dụng bằng cách xông có kích thước hạt được kiểm soát. Kích thước hạt tối ưu để xông vào hệ phế quản thường là 1-10 μ m, tốt hơn, nếu là 2-5 μ m. Các hạt có kích thước trên 20 μ m thường là quá lớn để đến được đường thở nhỏ khi được xông. Để đạt được các kích thước hạt này, các hạt chứa các thành phần hoạt chất như được sản xuất có thể được làm giảm kích thước bằng các phương pháp thông thường, ví dụ như bằng cách micron hóa. Phân đoạn mong muốn có thể được tách ra bằng cách phân loại khí hoặc rây. Tốt hơn, các hạt này có thể là tinh thể.

Các chế phẩm bột khô theo sáng chế có thể chứa chất mang. Chất mang này khi là lactoza ví dụ như, α -lactoza monohydrat, có thể tạo ra từ 91 đến khoảng 99%, ví dụ như, 97,7 – 99,0% hoặc 91,0 – 99,2% theo khối lượng chế phẩm. Nói chung, kích thước hạt của chất mang, ví dụ như, lactoza, sẽ lớn hơn nhiều so với dược phẩm xông theo phạm vi sáng chế. Khi chất mang này là lactoza nó thường có mặt dưới dạng lactoza nghiền, có MMD (mass median diameter: đường kính trung bình khối) là 60-90 μ m.

Thành phần lactoza có thể bao gồm phần lactoza mịn. Phần lactoza “mịn” được xác định là phần lactoza có kích thước hạt nhỏ hơn 7 μ m, chẳng hạn như nhỏ hơn 6 μ m, ví dụ như nhỏ hơn 5 μ m. Kích thước hạt của phần lactoza “mịn” có thể nhỏ hơn 4,5 μ m. Phần lactoza mịn, nếu có mặt, có thể chứa từ 2 đến 10% theo khối lượng thành phần lactoza tổng, chẳng hạn như từ 3 đến 6% theo khối lượng lactoza mịn, ví dụ như 4,5% theo khối lượng lactoza mịn.

Magie stearat, nếu có mặt trong chế phẩm, thường được sử dụng với lượng là khoảng 0,2 đến 2%, ví dụ như, từ 0,6 đến 2% hoặc từ 0,5 đến 1,75%, ví dụ như từ 0,6%, 0,75%, 1%, 1,25% hoặc 1,5% khối lượng/khối lượng, dựa trên tổng khối lượng chế phẩm. Magie stearat thường có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m, và cụ thể hơn là từ 1 - 20 μ m, ví dụ như 1-10 μ m. Các nguồn thương mại của magie stearat bao gồm Peter Greven, Covidien/Mallinckodt và FACI.

Trong một phương án, được đề xuất là dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó hợp chất (I) là (4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua và có mặt ở dạng chế phẩm bột khô chứa magie stearat với lượng là khoảng 0,6% khối lượng/khối lượng theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Trong một phương án khác, được đề xuất là dược phẩm kết hợp chứa hợp chất (I) và hợp chất (II), trong đó hợp chất (II) là 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl) phenol

triphenylaxetat và có mặt dưới dạng chế phẩm bột khô chứa magie stearat với lượng là 1,0% khối lượng/khối lượng theo tổng khối lượng chế phẩm.

Chế phẩm xịt trong mũi có thể được bào chế cùng với các chất mang nước hoặc chất mang không chứa nước kèm theo bổ sung các chất, chẳng hạn như chất độn, muối đệm hoặc axit hoặc kiềm để điều chỉnh độ pH, chất điều chỉnh tính đẳng trương hoặc chất chống oxy hóa.

Dung dịch để xông bằng cách tạo khí dung có thể được bào chế với chất mang chứa nước kèm theo bổ sung các chất, chẳng hạn như, axit hoặc kiềm, muối đệm, chất điều chỉnh tính đẳng trương hoặc chất kháng khuẩn. Chúng có thể được tiệt trùng bằng cách lọc hoặc gia nhiệt trong nồi hấp, hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm không tiệt trùng.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế được phẩm kết hợp như được xác định ở đây, quy trình này bao gồm:

- (a) bào chế được phẩm riêng để sử dụng đồng thời hoặc lần lượt các hợp chất đơn lẻ của hỗn hợp, hoặc
- (b) bào chế được phẩm kết hợp để sử dụng các hợp chất đơn lẻ cùng với nhau trong hỗn hợp để sử dụng đồng thời, trong đó được phẩm này chứa hỗn hợp này cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol, và muối của nó, bao gồm 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl) phenol triphenylaxetat có thể được điều chế như được mô tả trong WO03/024439 (ví dụ 78(i)), tài liệu này được nộp kèm theo đây để tham khảo.

4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan bromua được mô tả ở ví dụ 84, trong WO2005/104745 được nộp kèm theo đây để tham khảo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các nghiên cứu lâm sàng

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo
[2.2.2]octan bromua

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo
[2.2.2]octan bromua đã được phát hiện ra là chất làm giãn phế quản kháng muscarinic có tác dụng kéo dài, chất này thể hiện tính thuận nghịch chậm ở thụ thể M3 của người trên *in vitro* và thời gian tác dụng *in vivo* kéo dài khi được sử dụng trực tiếp cho phổi trong mô hình tiền lâm sàng. Thời gian tác dụng kéo dài của hợp chất này mà đã được chứng minh bằng cách sử dụng các mô hình *in vitro*, khi được sử dụng bằng đường xông trên động vật, và sau đó là trong các thử nghiệm pha sớm ở người tình nguyện khỏe mạnh và các đối tượng mắc COPD củng cố cho khả năng sử dụng hợp chất này làm chất giãn phế quản dùng một lần mỗi ngày cho bệnh COPD.

Một số nghiên cứu dược lý lâm sàng đã được thực hiện bằng cách sử dụng 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo
[2.2.2]octan bromua cho cả người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân COPD để điều tra tính an toàn, khả năng dung nạp, dược động học và dược lực học của hợp chất này. Tác dụng giãn phế quản và thời gian tác dụng của các liều xông đơn của hợp chất này như được đo bằng phép ghi biến đổi thể tích (sG_{aw} , R_{aw}) và phép đo chức năng hô hấp (FEV_1) được đánh giá trong một số nghiên cứu được ghi chép trên đây. Các nghiên cứu này thể hiện tác dụng giãn phế quản trên lâm sàng và thời gian tác dụng 24 giờ cho hợp chất này.

Trong một nghiên cứu, được thiết kế để đánh giá độ an toàn, hiệu lực và dược động học của 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua ở các đối tượng bị mắc COPD, 5 liều một lần mỗi ngày (62,5mcg, 125mcg, 250mcg, 500mcg và 1000mcg), được sử dụng trong thời gian điều trị 14 ngày, đã cho những cải thiện đáng kể về mặt thống kê trên

chức năng phổi so với giả dược. Tất cả các liều một lần mỗi ngày thể hiện sự cải thiện mạnh hơn về số lượng ở FEV₁ trung bình 24 giờ sau khi sử dụng thuốc so với đối chứng hoạt động tiotropium nhãn mở (18mcg một lần mỗi ngày). Thêm vào đó, nghiên cứu này xác nhận là 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua có profin một lần mỗi ngày.

Nghiên cứu khác đánh giá hiệu lực và độ an toàn của 3 liều (125mcg, 250mcg và 500mcg) của 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua được sử dụng một lần mỗi ngày bằng dụng cụ xông bột khô trong thời gian 28 ngày ở bệnh nhân bị COPD. Nghiên cứu này xác nhận là 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua an toàn và hiệu quả, duy trì tác dụng giãn phế quản đáng kể trong 24 giờ.

Hợp chất (II) (dưới dạng muối α -phenylxinamat hoặc muối triphenylaxetat)

Hợp chất (II) dưới dạng muối α -phenylxinamat và muối triphenylaxetat đã được nghiên cứu trong nhiều nghiên cứu dược lý lâm sàng, bao gồm các thử nghiệm một liều duy nhất và liều lặp lại. Thêm vào đó, các thử nghiệm này đánh giá hợp chất (II) được bào chế với lactoza và xenlobioza octaaxetat hoặc magie stearat.

Ở các bệnh nhân hen, cải thiện đáng kể về mặt thống kê và lâm sàng về FEV₁ trung bình (sau 24 giờ sử dụng thuốc) được quan sát thấy cho tất cả các liều của hợp chất (II) được thử nghiệm, so với giả dược. Các liều duy nhất từ 25µg đến 100µg hợp chất (II) triphenylaxetat (chứa lactoza và magie stearat) thể hiện thời gian tác dụng 24 giờ như được đánh giá bởi sự gia tăng 200ml hoặc nhiều hơn về giá trị FEV₁ trung bình sau khi sử dụng thuốc từ 23 đến 24 giờ so với giả dược.

Ở các bệnh nhân COPD, việc điều trị bằng 100mcg và 400mcg hợp chất (II) alpha-phenylxinamat (với một mình lactoza) đạt được sự khác biệt trung bình được hiệu chỉnh thích hợp trên lâm sàng so với giả dược về giá trị FEV₁ trung bình có

trọng số (22 đến 24 giờ sau khi dùng thuốc) là $>100\text{ml}$. Các liều duy nhất từ $25\mu\text{g}$ đến $100\mu\text{g}$ hợp chất (II) triphenylaxetat (chứa lactoza và magie stearat) thể hiện tác dụng kéo dài 24 giờ như được đánh giá bằng 190ml hoặc sự gia tăng lớn hơn trong trung bình từ 23 đến 24 giờ sau liều FEV₁ so với giả dược).

Liệu pháp kết hợp

Hỗn hợp của hợp chất (I) bromua và hợp chất (II) triphenylaxetat đã được sử dụng cho 16 người Nhật tình nguyện khỏe mạnh, tuổi từ 20 đến 65, như một phần của thử nghiệm lâm sàng đánh giá độ an toàn, dược động học và dược lực học của các liều duy nhất của hợp chất (I) bromua và hợp chất (II) triphenylaxetat như các liệu pháp đơn và kết hợp. Nghiên cứu này là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, giao nhau 4 đường trong đó các đối tượng này nhận được liều đơn chứa:

- hợp chất (I) bromua (liều 500mcg),
- hợp chất (II) triphenylaxetat (liều 50mcg),
- hợp chất (I) bromua (liều 500mcg) và hợp chất (II) triphenylaxetat (liều 50mcg) đồng thời, hoặc
- giả dược

ở mỗi giai đoạn trong 4 giai đoạn điều trị. Khi kết nạp vào thử nghiệm, các đối tượng được chỉ định vào một trong bốn trình tự điều trị dựa vào thiết kế Williams.

Thử nghiệm lâm sàng này ở người Nhật tình nguyện khỏe mạnh, đánh giá tác dụng của hợp chất (I) bromua (liều 500mcg) và hợp chất (II) triphenylaxetat (liều 50mcg) được sử dụng dưới dạng các liều xông đơn và đồng thời (hợp chất (I) bromua (liều 500mcg) và hợp chất (II) triphenylaxetat (liều 50mcg)) trên các thông số chức năng phổi. Các liều xông đơn và hỗn hợp được sử dụng bằng các dùng các dụng cụ xông bột khô được phát hiện ra là được dung nạp tốt. Trong thử nghiệm này, các giá trị FEV₁ được ghi lại. Các giá trị FEV₁ là cao hơn cho tất cả các nhóm được điều trị so với giả dược. Nhóm được sử dụng đồng thời hợp chất (I) bromua

(liều 500mcg) và hợp chất (II) triphenylaxetat (liều 50mcg) thể hiện sự khác biệt lớn nhất so với giả dược.

Các dược phẩm

Bào chế các hỗn hợp

Hợp chất (I) bromua

α -lactosa monohydrat ở cấp độ dược phẩm, có nguồn gốc từ DMV Fronterra Excipients, tuân theo các quy định của Ph.Eur/USNF có thể được sử dụng. Trước khi sử dụng, α -lactosa monohydrat có thể được rây qua màn thô (ví dụ như, với kích thước mắt là 500 hoặc 800micron). Mức độ mịn của α -lactosa monohydrat, có thể được đo bởi Sympatec, có thể là 4,5% khối lượng/khối lượng nhỏ hơn 4,5 micron.

Hợp chất (I) bromua được micron hóa trước khi sử dụng trong máy micron hóa APTM để thu được đường kính trung bình khối là từ 1 đến 5 micron, chẳng hạn như từ 2 đến 5 micron.

Magie stearat cấp độ dược phẩm, có nguồn gốc từ Peter Greven, tuân theo các quy định của Ph.Eur/USNF có thể được sử dụng như được cung cấp với kích thước hạt trung bình khối từ 8 đến 12 micron.

Hỗn hợp A

Lactosa monohydrat có thể được sàng qua rây và sau đó được kết hợp với magie stearat và được tạo hỗn hợp bằng cách sử dụng máy trộn lưỡi cắt cao (máy trộn chuỗi QMM, PMA hoặc TRV, chẳng hạn như TRV25 hoặc TRV65) hoặc máy nhào trộn lưỡi cắt thấp (máy trộn Turbula) để cung cấp hỗn hợp trộn trước magie stearat/lactosa, sau đây được gọi là hỗn hợp A.

Hỗn hợp B

Hỗn hợp B cuối cùng có thể thu được như sau. Lượng hỗn hợp A và hợp chất (I) bromua có thể được sàng lọc, ví dụ như, bằng cách sử dụng COMILTM, và sau đó được trộn với hỗn hợp A còn lại bằng cách sử dụng máy trộn lưỡi cắt cao (máy

trộn chuỗi QMM, PMA hoặc TRV, chẳng hạn như TRV25 hoặc TRV65) hoặc máy nhào trộn lưỡi cắt thấp (máy trộn Turbula).

Công thức lô điển hình cho hỗn hợp bột hợp chất (I) bromua (62,5microgram mỗi vi)

Thành phần	Lượng
Hợp chất (I) bromua được micron hóa	74,1g
Magie stearat	75g
Lactoza monohydrat	đến 12,5kg

Chú ý: 74,1g hợp chất (I) bromua là tương đương với 62,5g cation tự do. Lượng hợp chất (I) bromua được bổ sung có thể được điều chỉnh để phản ánh độ tinh khiết được chỉ định của dược chất đầu vào.

Công thức lô điển hình cho hỗn hợp bột hợp chất (I) bromua (125microgram mỗi vi)

Thành phần	Lượng
Hợp chất (I) bromua được micron hóa	148,3g
Magie stearat	75g
Lactoza monohydrat	đến 12,5kg

Chú ý: 148,3g hợp chất (I) bromua là tương đương với 125g cation tự do. Lượng hợp chất (I) bromua được bổ sung có thể được điều chỉnh để phản ánh độ tinh khiết được chỉ định của dược chất đầu vào.

Các thông số trộn (sử dụng TRV25, thang 12,5kg)

Hỗn hợp	Thời gian (phút)	Tốc độ xấp xỉ (vòng/phút)
A	6	460
B	10	590

Bào chế dải vi

Sau đó, chế phẩm đã trộn có thể được chuyển vào dải vi (lượng danh nghĩa trung bình điển hình của hỗn hợp cho mỗi vi là từ 12,5-13,5mg) thuộc loại thường được sử dụng để cung cấp bột khô để xông và các dải vi này được dán kín theo cách thông thường.

Hợp chất (II) triphenylaxetat

α -lactosa monohydrat mức độ được phẩm, có thể có nguồn gốc từ DMV Fronterra Excipients, tuân theo các quy định của Ph.Eur/USNF có thể được sử dụng. Trước khi sử dụng, α -lactosa monohydrat có thể được rây qua màn thô (kích thước mắt điển hình là 500 micron). Độ mịn của α -lactosa monohydrat mà có thể đo bằng Sympatec, có thể là 4,5% khối lượng/khối lượng nhỏ hơn 4,5micron.

Hợp chất (II) triphenylaxetat được micron hóa trước khi sử dụng trong máy micron hóa APTM để tạo ra MMD (đường kính trung bình khối) là từ 1 đến 5 micron, chẳng hạn như từ 2 đến 5 micron, ví dụ như, 1,8 micron.

Magie stearat cấp độ được phẩm, có thể có nguồn gốc từ Peter Greven, tuân theo các quy định của Ph.Eur/USNF có thể được sử dụng như được cung cấp với kích thước hạt trung bình khối từ 8 đến 12 micron.

Hỗn hợp A

Lactosa monohydrat có thể được cho qua rây và sau đó được kết hợp với magie stearat (thường là 130g) và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn lưỡi cắt cao (máy trộn chuỗi QMM, PMA hoặc TRV, chẳng hạn như TRV25 hoặc TRV65) hoặc máy nhào trộn lưỡi cắt thấp (máy trộn Turbula) để cung cấp hỗn hợp trộn trước magie stearat/lactosa, sau đây được gọi là hỗn hợp A.

Hỗn hợp B

Hỗn hợp B cuối cùng có thể thu được như sau. Lượng thích hợp của hỗn hợp A và hợp chất (II) triphenylaxetat (thường là 5-165g) có thể được sàng lọc, ví dụ như bằng cách sử dụng COMILTM, và sau đó được trộn với hỗn hợp A còn lại bằng cách sử dụng máy trộn lưỡi cắt cao (máy trộn chuỗi QMM, PMA hoặc TRV) hoặc

máy trộn lưỡi cắt thấp (máy trộn Turbula). Nồng độ cuối cùng của hợp chất (II) triphenylaxetat trong các hỗn hợp thường nằm trong khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến 0,8% khối lượng/khối lượng đương lượng bazơ tự do.

Bào chế dải vỉ

Chế phẩm đã trộn được chuyển vào dải vỉ (lượng trung bình danh nghĩa điển hình của hỗn hợp B cho mỗi vỉ là từ 12,5 đến 13,5mg) thuộc loại thường được sử dụng để cung cấp bột khô dễ xông và các dải vỉ này sau đó được dán kín theo cách thông thường.

Quy trình bào chế được lấy làm ví dụ

Bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trên đây, các chế phẩm điển hình sau đây có thể được bào chế:

Hỗn hợp số	Khối lượng magie stearat	Khối lượng hợp chất (II) triphenylaxetat (được micron hóa)	Khối lượng lactoza	Lượng cho mỗi vỉ
1	130g	5,0g	đến 13kg	13mg
2	130g	10,3g	đến 13kg	13mg
3	130g	20,7g	đến 13kg	13mg
4	130g	41,3g	đến 13kg	13mg
5	130g	82,7g	đến 13kg	13mg
6	130g	165,4g	đến 13kg	13mg

Chú ý: Lượng hợp chất (II) triphenylaxetat được sử dụng là dựa trên hệ số chuyển bazơ thành muối là 1,59. Ví dụ như, 41g hợp chất (II) triphenylaxetat tương đương với 25g bazơ tự do.

Các tham số trộn điển hình (sử dụng TRV25, thang 13kg, hỗn hợp bột hợp chất (II) triphenylaxetat (vỉ 25 microgram))

Hỗn hợp	Thời gian (phút)	Tốc độ xấp xỉ (vòng/phút)
A	9	550
B	8,5	550

Thiết bị xông bột khô điển hình

Hợp chất (I) bromua và hợp chất (II) triphenylaxetat dưới dạng bột xông có thể được sử dụng trong thiết bị DPI chứa 2 dải vi. Một dải vi chứa hỗn hợp hợp chất (I) bromua được micron hóa (xấp xỉ 500 microgram mỗi vi), magie stearat và lactoza monohydrat. Dải vi thứ hai chứa hỗn hợp của hợp chất (II) triphenylaxetat được micron hóa (xấp xỉ 25 microgram mỗi vi), magie stearat và lactoza monohydrat. Khi được khởi động, thiết bị DPI sẽ phân phối các nội dung của một dải vi duy nhất một cách đồng thời từ mỗi dải vi trong hai dải vi. Mỗi dải vi là lá dát mỏng kép chứa 30 vi mỗi dải.

Trong một phương án khác, hợp chất (I) bromua và hợp chất (II) triphenylaxetat dưới dạng bột xông có thể được sử dụng trong thiết bị xông bột khô chứa hai dải vi, trong đó một dải vi chứa hỗn hợp của hợp chất (I) bromua được micron hóa (xấp xỉ 125 hoặc 62,5 microgram mỗi vi), magie stearat (với lượng là 0,6% khối lượng/khối lượng của tổng khối lượng bột mỗi vi) và lactoza monohydrat. Vi thứ hai chứa hỗn hợp hợp chất (II) triphenylaxetat được micron hóa (xấp xỉ 25 microgram mỗi vi), magie stearat và lactoza monohydrat. Vi thứ hai tùy ý chứa thêm S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat) với lượng xấp xỉ là 100 microgram mỗi vi. Khi được khởi động, thiết bị DPI sẽ phân phối các nội dung của một vi duy nhất một cách đồng thời từ mỗi dải vi trong hai dải vi. Mỗi dải vi là lá dát mỏng kép chứa 7, 14 hoặc 30 vi đầy mỗi dải.

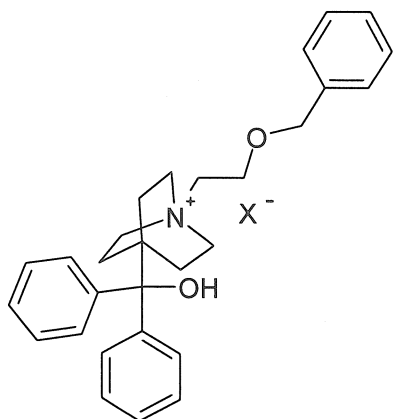
Trong một phương án khác, hợp chất (I) bromua và hợp chất (II) triphenylaxetat dưới dạng bột xông có thể được sử dụng trong thiết bị xông bột khô chứa hai dải vỉ, trong đó một dải chứa hỗn hợp của hợp chất (I) bromua được micron hóa (xấp xỉ 125 hoặc 62,5 microgram mỗi vỉ), hợp chất (II) triphenylaxetat (xấp xỉ 25 microgram mỗi vỉ), magie stearat và lactoza monohydrat. Dải thứ hai chứa hỗn hợp của S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticasone furoat) với lượng là xấp xỉ 100 microgram mỗi vỉ, và lactoza monohydrat. khi được khởi động, thiết bị DPI sẽ phân phối các nội dung của một vỉ duy nhất một cách đồng thời từ mỗi dải trong hai dải vỉ. Mỗi dải vỉ là lá lát mỏng kép chứa 7, 14 hoặc 30 vỉ đầy cho mỗi dải.

Bản mô tả trên đây mô tả đầy đủ sáng chế bao gồm các phương án được ưu tiên của nó. Các biến đổi và cải tiến của các phương án được mô tả cụ thể ở đây đều nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ sau đây. Không cần chi tiết hơn, được tin là một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể, sử dụng bản mô tả trên đây, để áp dụng sáng chế này ở mức độ đầy đủ nhất của nó. Do đó, phần ví dụ thực hiện sáng chế ở đây được phân tích chỉ nhằm minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Các phương án theo sáng chế mà trong đó đặc điểm riêng hoặc đặc quyền được yêu cầu bảo hộ được xác định là như sau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp chứa:

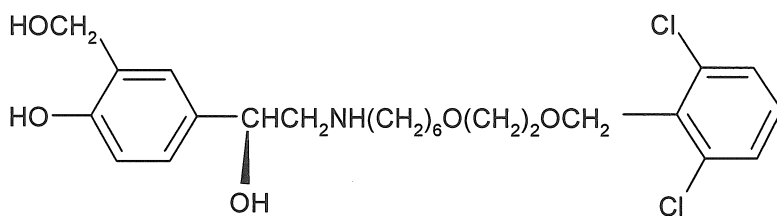
a) hợp chất có công thức:



(hợp chất (I))

trong đó X^- là anion dược dụng; và

b) hợp chất có công thức:



(hợp chất (II))

hoặc muối dược dụng của nó, dược phẩm kết hợp này được bào chế phù hợp để dùng một lần mỗi ngày.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đối với hợp chất (I), anion dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm clorua, bromua, iodua, hydroxit, sulfat, nitrat, phosphat, axetat, trifloaxetat, fumarat, xitrat, tartrat, oxalat, suxinat, mandelat, metansulfonat hoặc p-toluensulfonat.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất (I) là 4-[hydroxy(diphenyl)metyl]-1-{2-[(phenylmetyl)oxy]etyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất (II) là 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyetyl}-2-(hydroxymetyl)phenol triphenylaxetat.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này chứa:
- a) 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan bromua làm hợp chất (I); và
 - b) 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclobenzyl)oxy]etoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol triphenylaxetat làm hợp chất (II).
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất (I) và hợp chất (II) được bào chế ở dạng thích hợp để sử dụng riêng, lần lượt hoặc đồng thời.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng thích hợp để sử dụng bằng cách xông bằng thiết bị phân tán thuốc được chọn từ dụng cụ xông bột khô dự trữ, dụng cụ xông bột khô liều đơn vị, dụng cụ xông bột khô đa liều được định liều trước, dụng cụ xông mũi hoặc dụng cụ xông định liều được điều áp.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó hợp chất (I) và hợp chất (II) có mặt trong các chế phẩm bột khô riêng biệt hoặc chế phẩm bột khô hỗn hợp.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó mỗi chế phẩm chứa chất mang là lactoza.
10. Dược phẩm theo điểm 8 hoặc 9, trong đó mỗi chế phẩm còn chứa hợp chất thứ ba.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó hợp chất thứ ba này là magie stearat, có mặt với lượng là khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng trong chế phẩm chứa hợp chất (I), và/hoặc với lượng là khoảng 1,0% trọng lượng/trọng lượng trong chế phẩm chứa hợp chất (II).
12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 8 đến 11, trong đó các chế phẩm riêng biệt này ở dạng liều đơn vị, và trong đó dạng liều đơn vị này là nang, vỏ hoặc gói vi.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất (I) có mặt với lượng là 125mcg/liều (cation tự do) hoặc 62,5mcg/liều (cation tự do).

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 13, trong đó hợp chất (II) có mặt với lượng là 25mcg/liều (bazo tự do).
15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 14, trong đó dược phẩm này còn chứa thêm S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat).
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó S-flometyl este của axit $6\alpha,9\alpha$ -difloro- 17α -[(2-furanylcacbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -metyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothioic (fluticason furoat) có mặt với lượng là 100mcg/liều.
17. Dụng cụ xông bột khô chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 16.