



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

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

(11)



1-0033180

(51)⁷ A61K 47/12; A61K 31/40; A61K 31/573; A61K 45/06; A61K 9/16; A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 31/167 (13) B

(21) 1-2018-02041

(22) 14/11/2016

(86) PCT/EP2016/077558 14/11/2016

(87) WO2017/085004 26/05/2017

(30) 15194660.5 16/11/2015 EP

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/09/2018 366A

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

Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italy

(72) CAFIERO, Claudio (IT); ORTENZI, Leonardo (IT); SCHIARETTI, Francesca (IT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH BẢO CHẾ CHẾ PHẨM DẠNG BỘT ĐỂ XÔNG HÍT, CHẾ PHẨM DẠNG BỘT ĐỂ XÔNG HÍT VÀ DỤNG CỤ XÔNG HÍT BỘT KHÔ ĐƯỢC NẠP CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột khô để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô chứa tổ hợp gồm chất chống tiết cholin, chất chủ vận thụ thể tiết β_2 -adrenalin tác dụng kéo dài, và corticosteroid. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bảo chế chế phẩm này và dụng cụ xông hít bột khô được nạp chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột để dùng qua đường xông hít bằng máy xông hít bột khô. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm dạng bột khô chứa tổ hợp gồm chất chống tiết cholin, chất chủ vận thụ thể tiết β_2 -adrenalin, và corticosteroid dạng xông hít.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh về đường hô hấp là nguyên nhân phổ biến và quan trọng gây ốm và tử vong trên toàn thế giới. Trên thực tế, nhiều người bị nhiễm bệnh viêm hoặc tắc nghẽn phổi, bệnh được đặc trưng bởi đường thở bị viêm và dễ bị xẹp, tắc nghẽn đường thở, các vấn đề đối với việc thở và thường xuyên phải thăm khám sức khỏe lâm sàng và nằm viện. Các loại bệnh viêm và/hoặc tắc nghẽn phổi bao gồm bệnh hen, bệnh giãn phế quản, bệnh viêm phế quản và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Cụ thể, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh lý đa thành phần được đặc trưng bởi hạn chế lưu thông khí và viêm đường thở. Việc làm cho COPD trầm trọng thêm có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống, hoạt động hằng ngày và tình trạng sức khỏe nói chung của bệnh nhân và là gánh nặng lớn đối với hệ thống y tế. Vì vậy, mục đích của việc kiểm soát COPD không chỉ bao gồm làm giảm nhẹ các triệu chứng và ngăn ngừa sự tiến triển bệnh mà còn bao gồm việc phòng ngừa và điều trị sự trầm trọng thêm của bệnh.

Mặc dù các liệu pháp sẵn có giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng và làm giảm sự viêm đường thở, chúng không làm chậm sự tiến triển lâu dài một cách rõ rệt hoặc không hướng đến tất cả các thành phần bệnh lý. Do gánh nặng của COPD liên tục gia tăng, việc nghiên cứu các chiến lược điều trị mới và cải tiến để tối ưu hóa các phương pháp được trị liệu đang được phát triển, và cụ thể là, các liệu pháp phối hợp,

với hy vọng các phương thức tác động bổ trợ của chúng cho phép hướng đến đa thành phần bệnh lý. Bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng mới đây chỉ ra rằng liệu pháp bộ ba, kết hợp chất chống tiết cholin với corticosteroid dạng xông hít, và chất chủ vận thụ thể tiết β_2 -adrenalin có tác dụng kéo dài, có thể tạo ra những lợi ích về mặt lâm sàng ngoài những lợi ích mà mỗi phương pháp điều trị riêng rẽ tạo ra ở các bệnh nhân bị COPD nghiêm trọng hơn.

Gần đây, có một số loại liệu pháp được khuyến cáo đối với COPD, trong số chúng các chất làm giãn phế quản như chất chủ vận β_2 và chất chống tiết cholin là các chất trụ cột dùng để kiểm soát triệu chứng của các bệnh thể nhẹ và vừa, được chỉ định theo nhu cầu đối với COPD thể nhẹ và dùng làm liệu pháp duy trì đối với COPD thể vừa phải.

Các chất làm giãn phế quản này được dùng hữu hiệu bằng cách xông hít, vì vậy làm tăng chỉ số trị liệu và làm giảm tác dụng phụ của hoạt chất.

Để điều trị COPD dạng nghiêm trọng hơn, các hướng dẫn khuyến cáo việc bổ sung corticosteroid dạng xông hít (ICS) vào phương pháp trị liệu bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng kéo dài. Việc phối hợp các phương pháp trị liệu đã được nghiên cứu với hy vọng phương thức tác động bổ trợ của chúng cho phép hướng đến đa thành phần bệnh lý. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng mới đây đã chỉ ra rằng liệu pháp bộ ba, kết hợp chất chống tiết cholin với chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA), và ICS, có thể tạo ra những lợi ích về mặt lâm sàng ngoài các lợi ích mà mỗi phương pháp điều trị riêng rẽ tạo ra ở bệnh nhân bị các bệnh đường hô hấp thuộc dạng từ vừa phải đến nghiêm trọng, đặc biệt là COPD từ vừa phải đến nghiêm trọng.

Tổ hợp bộ ba được quan tâm, hiện đang được nghiên cứu, bao gồm:

i) formoterol, đặc biệt là muối fumarat của nó (dưới đây được biểu thị như là FF), chất chủ vận thụ thể tiết β_2 -adrenalin có tác dụng kéo dài, gần đây được sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh hen, COPD và các rối loạn liên quan;

ii) glycopyrronium bromua, chất chống tiết cholin (kháng muscarin) gần đây được phê chuẩn để điều trị duy trì đối với COPD;

iii) beclometason dipropionat (BDP), corticosteroit kháng viêm tiềm năng, sẵn có dưới một số lượng lớn các nhãn hiệu để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hen và các rối loạn hô hấp khác.

Chế phẩm dạng dung dịch để dùng bằng các dụng cụ xông hít định liều được tạo áp (pressurized metered dose inhalers - pMDI) được bộc lộ trong WO 2011/076843.

Chế phẩm đã nêu tạo ra sự lắng đọng tại phổi ở mức cao và sự phân phối đồng đều trong toàn bộ cây phế quản, và được đặc trưng ở chỗ thực tế là có khả năng phân phối phân đoạn lớn các hạt có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn 2,0 micron đối với tất cả ba thành phần hoạt tính (dưới đây được định nghĩa như là phân đoạn cực mịn).

Lợi thế chính của chế phẩm đã nêu có liên quan đến sự thấm qua phân ngoại biên tiểu phế quản-phế nang của cây hô hấp được cải thiện trong đó sự viêm được biết là đóng vai trò trong việc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh hen một cách tự phát và trong đó đã biết rằng mật độ của thụ thể tiết β_2 -adrenalin là đặc biệt cao.

Tuy nhiên, mặc dù có tính phổ biến, chế phẩm pMDI có thể có một số bất lợi cụ thể là ở những bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhi, hầu hết là do họ khó đồng bộ hóa hoạt động từ thiết bị với việc hít vào.

Dụng cụ xông hít bột khô (dry powder inhalers - DPI) là một phương án thay thế hợp lệ cho MDI để dùng thuốc theo đường thở.

Mặt khác, thuốc dự định để xông hít ở dạng bột khô cần phải được sử dụng ở dạng hạt được micron hóa. Phần góp thể tích của chúng có thể gây trở ngại cho việc tạo ra một chế phẩm có tác dụng trị liệu tương đương với chế phẩm mà trong đó thuốc được phân phối ở dạng giọt lỏng.

Chế phẩm dạng bột dùng để xông hít chứa cả ba thành phần hoạt tính đã nêu trong tổ hợp cố định được bộc lộ trong WO 2015/004243. Chế phẩm đã nêu có lợi thế của nền tảng công nghệ được bộc lộ trong WO 01/78693, kế thừa việc sử dụng chất mang được cấu thành từ một phân đoạn gồm các hạt tá được thô và một phân

đoạn được tạo thành từ các hạt tá dược mịn và magie stearat.

Cụ thể, nội dung của WO 2015/004243 chủ yếu tập trung vào việc đưa ra chế phẩm bột “cực mịn” trong đó tất cả các thành phần hoạt tính có cỡ hạt rất nhỏ để đi sâu vào vùng ngoại biên của cây hô hấp.

Mặt khác, chế phẩm nêu trên hoàn toàn thích hợp để dùng với NEXThaler, dụng cụ xông hít bột khô được thiết kế riêng để tạo ra các hạt cực mịn, và do đó đặc biệt hữu hiệu (Corradi M et al Expert Opin Drug Deliv 2014, 11(9), 1497-1506).

Theo đó, chế phẩm của WO 2015/004243 được nạp vào dụng cụ xông hít bột khô hiệu năng cao có thể trở nên cực kỳ hữu hiệu để phù hợp với sự biểu hiện của chế phẩm pMDI tương ứng ở dạng dung dịch, và do đó phù hợp với đặc tính trị liệu của nó.

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dạng bột thích hợp cho dụng cụ xông hít bột khô hiệu năng cao (DPI) chứa tổ hợp gồm formoterol fumarat, glycopyrronium bromua, và BDP, khắc phục được các vấn đề nêu trên và cụ thể là đề xuất chế phẩm dạng bột có đặc tính trị liệu phù hợp với các đặc tính trị liệu của chế phẩm pMDI tương ứng ở dạng dung dịch.

Vấn đề này được giải quyết bởi chế phẩm theo sáng chế và quy trình bào chế nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm dạng bột dùng để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô, chế phẩm dạng bột này chứa:

(A) chất mang bao gồm:

(a) 80 đến 95 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô có cỡ hạt trung bình ít nhất bằng 175 μm , tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(b) 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu, và 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng muối của axit béo, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã

nêu; và

(B) thuốc kháng muscarin ở dạng hạt đã được micron hóa, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, và tùy ý, corticosteroid dạng xông hít, làm thành phần hoạt tính,

quy trình này bao gồm các bước:

(i) trộn toàn bộ tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô đã nêu, toàn bộ muối của axit béo đã nêu, một phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu thứ nhất, toàn bộ chất chủ vận tác dụng kéo dài β_2 ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu, thuốc kháng muscarin đã nêu, và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít đã nêu trong một bình chứa bộ phận trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong một khoảng thời gian không ngắn hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp trộn thứ nhất; và

(ii) bổ sung phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa còn lại vào hỗn hợp trộn thứ nhất đã nêu, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai này ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong thời gian ít nhất là 120 phút.

Theo một phương án được ưu tiên, thuốc kháng muscarin là glycopyrronium bromua, ICS là beclometason dipropionat, LABA là formoterol fumarat dihydrat, và phụ gia là magie stearat.

Vì vậy, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô, chế phẩm dạng bột này chứa:

(A) chất mang, bao gồm:

(a) 80 đến 95 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô có cỡ hạt trung bình ít nhất bằng 175 μm , tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(b) 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu, và 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng magie stearat, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(B) glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dehydrat ở dạng hạt đã được micron hóa, làm thành phần hoạt tính,

trong đó chế phẩm này có thể thu được từ quy trình bao gồm các bước:

(i) trộn toàn bộ tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô đã nêu, toàn bộ magie stearat đã nêu, phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu thứ nhất, toàn bộ glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat trong một bình chứa bộ phận trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong một khoảng thời gian không ngắn hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp trộn thứ nhất; và

(ii) bổ sung phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa còn lại vào hỗn hợp trộn thứ nhất đã nêu, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai này ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong thời gian ít nhất là 120 phút;

nhờ đó phân đoạn hạt cực mịn của mỗi thành phần hoạt tính được chứa trong khoảng từ 20 đến 35%.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế liên quan đến dụng cụ xông hít bột khô được nạp với chế phẩm dạng bột khô nêu trên. Tốt hơn là, dụng cụ xông hít bột khô là dụng cụ xông hít bột khô hiệu năng cao.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến các chế phẩm được yêu cầu bảo hộ để dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm và/hoặc tắc nghẽn đường thở, cụ thể là bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm và/hoặc tắc nghẽn đường thở, cụ thể là bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bao gồm bước cho đối tượng cần phòng ngừa và/hoặc điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế bằng cách xông hít. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi yêu cầu bảo hộ. Tham chiếu bất kỳ trong phần mô tả đến phương pháp điều trị bệnh dùng để chỉ hợp chất, dược phẩm và thuốc theo sáng chế để dùng trong phương pháp điều trị cho cơ thể người (hoặc động vật) bằng cách trị liệu (hoặc để chẩn đoán).

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế mô tả việc sử dụng các chế phẩm được yêu cầu bảo hộ để sản xuất thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm và/hoặc tắc nghẽn đường thở, cụ thể là bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dụng cụ xông hít bột khô (DPI)” dùng để chỉ dụng cụ phân phối thuốc đến phổi ở dạng DPI dùng cho bột khô có thể được chia thành hai loại cơ bản:

i) dụng cụ xông hít liều đơn, để dùng các liều đơn được chia nhỏ từ trước của hoạt chất;

ii) dụng cụ xông hít bột khô đa liều (MDPI), với các liều đơn được chia nhỏ từ trước hoặc được nạp sẵn từ trước với lượng thành phần hoạt tính đủ cho nhiều liều; mỗi liều được tạo ra bằng đơn vị định liều trong dụng cụ xông hít.

Dựa trên tốc độ dòng hít vào được đòi hỏi (l/phút) mà nó hoàn toàn phụ thuộc vào thiết kế và đặc trưng cơ học của chúng, các DPI cũng được chia thành:

- i) dụng cụ có trở kháng thấp (> 90 l/phút);
- ii) dụng cụ có trở kháng trung bình (khoảng 60-90 l/phút);
- iii) dụng cụ có trở kháng từ trung bình đến cao (khoảng 50-60 l/phút);
- iv) dụng cụ có trở kháng cao (nhỏ hơn 30 l/phút).

Sự phân loại đã báo cáo được tạo ra đối với tốc độ dòng được đòi hỏi để tạo ra sự giảm áp 4 KPa (KiloPascal) theo European Pharmacopoeia (Eur Ph).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dụng cụ xông hít bột khô (DPI) hiệu năng cao” dùng để chỉ dụng cụ xông hít bột khô đa liều được khởi động bởi hơi thở có trở kháng trung bình hoặc cao có phần thân bao gồm phần miệng và được lắp hệ khử kết tụ để khử kết tụ thuốc dạng bột bao gồm một khoang xoáy (xyclon), trong đó tốc độ dòng khí để phân phối thuốc không nhỏ hơn 20 l/phút,

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25 đến 40 l/phút.

Thuật ngữ “chất đối kháng thụ thể muscarin”, “thuốc kháng muscarin” và “thuốc kháng cholin” có thể được sử dụng như các từ đồng nghĩa.

Thuật ngữ “muối được dụng của glycopyrolat” dùng để chỉ muối của hợp chất (3*S*,2'*R*),(3*R*,2'*S*)-3-[(xyclopentylhydroxyphenylaxetyl)oxy]-1,1-dimetyl-pyrrolidinium ở dạng hỗn hợp raxemic theo tỷ lệ khoảng 1:1, còn được biết đến như là muối glycopyronium.

Thuật ngữ “muối được dụng của formoterol” dùng để chỉ muối của hợp chất 2'-hydroxy-5'-[(*RS*)-1-hydroxy-2 {[(*RS*)-*p*-metoxy- α -metylphenetyl] amino} etyl] formanilide.

Thuật ngữ “beclometason dipropionat” dùng để chỉ hợp chất (8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*S*,17*R*)-9-chloro-11-hydroxy-10,13,16-trimetyl-3-oxo-17-[2-(propionyloxy)axetyl]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-17-yl propionat.

Thuật ngữ “muối được dụng” bao gồm muối vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về các muối hữu cơ có thể bao gồm format, axetat, trifloaxetat, propionat, butyrat, lactat, xitrat, tartrat, malat, maleat, suxinat, metansulfonat, benzensulfonat, xinafoat, pamoat, và benzoat. Ví dụ về các muối vô cơ có thể bao gồm florua clorua, bromua, iodua, phosphat, nitrat và sulphat.

Thuật ngữ “tá được sinh lý dụng” dùng để chỉ chất trợ về mặt dược lý để dùng làm chất mang. Trong ngữ cảnh của sáng chế, muối của axit béo, mà cũng là tá được sinh lý dụng, được định nghĩa là chất hỗ trợ.

Cụm từ “thiết bị trộn lẫn” dùng để chỉ thiết bị trộn đa năng có khoảng tốc độ quay rộng và có thể điều chỉnh được và có chu trình có thể đảo ngược. Trong thiết bị trộn này, thùng trộn có giá gắn vào khớp vạn năng. Hai trục quay được bố trí vuông góc nhau, và được vận hành độc lập. Hướng quay và tốc độ quay của cả hai trục được thay đổi liên tục và độc lập. Việc cài đặt các loại thông số quá trình trộn này cho phép đảm bảo hiệu suất trộn ở mức cao. Thiết bị trộn lẫn sẵn có trên thị trường như thiết bị trộn dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Switzerland) hoặc 3D.S

(Erhard Muhr GmbH, Germany).

Cụm từ “thiết bị trộn tang trống” dùng để chỉ thiết bị trộn làm việc với các thời gian trộn và vận tốc trộn khác nhau với chuyển động điển hình được đặc trưng bởi sự tương tác của chuyển động quay, dịch chuyển và đảo ngược. Một số thiết bị trộn điển hình sẵn có trên thị trường như Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Switzerland).

Cụm từ thiết bị trộn với lực cắt cao hoặc không đổi dùng để chỉ thiết bị trộn trong đó rô-to hoặc cánh quạt, cùng với thành phần tĩnh được biết đến như là stato được dùng trong thùng chứa bột được trộn để tạo ra lực cắt.

Các thiết bị trộn với lực cắt cao điển hình là P 100 và P 300 (Diosna GmbH, Germany), Roto Mix (IMA, Italy), và Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japan). Thuật ngữ “được micron hóa” dùng để chỉ chất có kích thước vài micron.

Thuật ngữ “thô” dùng để chỉ chất có kích thước bằng một hoặc vài trăm micron.

Theo các thuật ngữ chung, cỡ hạt của các hạt được xác định định lượng bằng cách đo đường kính hình cầu tương đương đặc trưng, được biết đến như là đường kính theo thể tích, bằng phương pháp nhiễu xạ laze.

Cỡ hạt cũng có thể được xác định định lượng bằng cách đo đường kính theo khối lượng bằng các dụng cụ đã biết như, chẳng hạn, dụng cụ phân tích dạng rây.

Đường kính theo thể tích (volume diameter - VD) có liên quan đến đường kính theo khối lượng (mass diameter - MD) theo tỷ trọng của hạt (giả sử cỡ hạt độc lập với tỷ trọng của các hạt).

Trong sáng chế này, cỡ hạt của thành phần hoạt tính và phân đoạn hạt mịn được biểu thị dưới dạng đường kính theo thể tích, trong khi cỡ hạt của hạt thô được biểu thị dưới dạng đường kính theo khối lượng.

Các hạt có phân bố thông thường (Gaussian) được xác định dưới dạng đường kính trung bình theo thể tích hoặc khối lượng (VMD hoặc MMD) tương ứng với đường kính theo thể tích hoặc khối lượng của 50 phần trăm khối lượng của hạt, và,

tùy ý, dưới dạng đường kính theo thể tích hoặc khối lượng của 10% và 90% hạt, tương ứng.

Một phương pháp phổ biến khác để xác định sự phân bố cỡ hạt là viện dẫn ba giá trị: i) đường kính trung bình $d(0,5)$ là đường kính ở đó 50% sự phân bố là ở trên giá trị này và 50% là ở dưới giá trị này; ii) $d(0,9)$, là đường kính ở đó 90% sự phân bố là ở dưới giá trị này; iii) $d(0,1)$ là đường kính ở đó 10% sự phân bố là ở dưới giá trị này.

Khoảng là chiều rộng phân bố được dựa trên lượng 10%, 50% và 90% và được tính toán theo công thức.

$$\text{Khoảng} = \frac{D[v, 0,9] - D[v, 0,1]}{D[v, 0,5]}$$

Theo các thuật ngữ chung, hạt có VMD hoặc MMD giống nhau hoặc tương tự nhau có thể có phân bố cỡ hạt khác nhau, và cụ thể là chiều rộng phân bố Gaussian khác nhau như được thể hiện bởi các giá trị $d(0,1)$ và $d(0,9)$.

Bằng cách hóa hơi, cỡ hạt được biểu thị dưới dạng đường kính khí động học theo khối lượng (mass aerodynamic diameter - MAD), trong khi phân bố cỡ hạt được biểu thị dưới dạng đường kính khí động học trung bình theo khối lượng (MMAD) và độ lệch chuẩn Geometric (Geometric Standard Deviation - GSD). MAD cho thấy khả năng các hạt được vận chuyển lơ lửng trong dòng khí. MMAD tương ứng với đường kính khí động học theo khối lượng của 50 phần trăm khối lượng hạt.

Trong chế phẩm cuối cùng, cỡ hạt của thành phần hoạt tính có thể được xác định bằng kính hiển vi điện tử quét theo các phương pháp mà người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Thuật ngữ “viên cứng” dùng để chỉ các vật hình bán cầu hoặc hình cầu mà lõi của chúng được làm từ các hạt tá dược thô.

Thuật ngữ “cầu hóa” dùng để chỉ quy trình vẽ tròn các hạt mà xuất hiện trong quá trình xử lý.

Thuật ngữ “khả năng chảy tốt” dùng để chỉ chế phẩm mà dễ dàng cầm nắm

trong quá trình sản xuất và có khả năng đảm bảo sự phân phối chính xác và có thể lặp lại của liều lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Đặc tính chảy có thể được đánh giá bởi các thử nghiệm khác nhau như góc nghỉ, chỉ số Carr, tỷ lệ Hausner hoặc tốc độ dòng đi qua một lỗ định cỡ.

Trong phạm vi sáng chế này, đặc tính dòng được thử nghiệm bằng cách đo tốc độ dòng đi qua một lỗ định cỡ theo phương pháp được mô tả trong European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 8,6, 8th Edition.

Cụm từ “tính đồng nhất tốt” dùng để chỉ bột trong đó, bằng cách trộn, sự phân bố đồng đều của một hợp phần, được biểu thị dưới dạng hệ số biến thiên (coefficient of variation - CV) còn được gọi như là độ lệch chuẩn tương đối (relative standard deviation- RSD), nhỏ hơn 5,0%. Nó thường được xác định theo các phương pháp đã biết, chẳng hạn bằng cách lấy mẫu từ các phần khác nhau của bột và kiểm tra hợp phần này bằng HPLC hoặc các phương pháp phân tích tương đương.

Cụm từ “phân đoạn có thể hô hấp được” dùng để chỉ chỉ số tỷ lệ phần trăm hạt hoạt tính mà đi đến được phổi của bệnh nhân.

Phân đoạn có thể hô hấp được được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị *in vitro* thích hợp như Andersen Cascade Impactor (ACI), Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) hoặc Next Generation Impactor (NGI), theo quy trình được công bố trong các dược điển chung, cụ thể là trong dược điển châu Âu (Eur. Ph.) 8,4, 8th Edition.

Nó được tính toán bằng tỷ lệ phần trăm giữa khối lượng hạt mịn (liều lượng hạt mịn trước đây) với liều lượng được phân phối.

Liều lượng được phân phối được tính toán từ sự lắng đọng lũy tích trong thiết bị, trong khi khối lượng hạt mịn được tính toán từ sự lắng đọng hạt có đường kính < 5,0 micron.

Trong ngữ cảnh của sáng chế này, chế phẩm được định nghĩa là chế phẩm cực mịn khi, bằng cách xông hít, thành phần hoạt tính được phân phối với phân đoạn hạt có cỡ hạt bằng hoặc nhỏ hơn 2,0 micron là bằng hoặc lớn hơn 20%.

Thuật ngữ ‘FPF trung bình’ được định nghĩa là phân đoạn gồm liều được

phân phối có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 micron.

Cụm từ “ổn định về mặt vật lý trong thiết bị trước khi sử dụng” dùng để chỉ chế phẩm trong đó các hạt hoạt chất về cơ bản không cách ly và/hoặc tách rời khỏi bề mặt của hạt chất mang cả trong quá trình sản xuất bột khô và trong thiết bị phân phối trước khi sử dụng. Xu hướng cách ly có thể được đánh giá theo Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 và nó được xem là có thể chấp nhận được nếu sự phân bố của thành phần hoạt tính trong chế phẩm dạng bột sau khi thử nghiệm, được thể hiện dưới dạng độ lệch chuẩn tương đối (RSD), không thay đổi đáng kể so với sự phân bố của thành phần hoạt tính của chế phẩm trước khi thử nghiệm.

Cụm từ “ổn định về mặt hóa học” dùng để chỉ chế phẩm mà, trong khi bảo quản, đạt được các yêu cầu của EMEA Guideline CPMP/QWP/122/02 liên quan đến ‘Thử nghiệm độ ổn định của hoạt chất hiện tại và các sản phẩm hoàn thiện liên quan’.

Thuật ngữ “lớp phủ bề mặt” dùng để chỉ việc phủ bề mặt của hạt chất mang bằng cách tạo ra một màng magie stearat xung quanh hạt này. Độ dày của màng này được ước tính bằng phổ quang điện tử tia X (X-ray photoelectron spectroscopy - XPS) là nhỏ hơn khoảng 10 nm. Tỷ lệ phần trăm của lớp phủ bề mặt cho thấy phạm vi mà magie stearat phủ lên bề mặt của tất cả các hạt chất mang.

Thuật ngữ “phòng ngừa” có nghĩa là phương pháp làm giảm nguy cơ khởi phát bệnh.

Thuật ngữ "điều trị" có nghĩa phương pháp thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn, bao gồm các kết quả lâm sàng. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nhẹ bớt hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, sự thu hẹp phạm vi của bệnh, làm ổn định (nghĩa là không làm cho xấu thêm) tình trạng của bệnh, ngăn ngừa sự lan rộng của bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc làm giảm nhẹ tình trạng bệnh, và sự thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), bất kể là có thể nhận

thấy được hoặc không thể nhận thấy được. Thuật ngữ này cũng có thể có nghĩa là kéo dài thời gian sống thêm so với thời gian sống được trông đợi nếu không được điều trị.

Theo Tổ chức sáng kiến toàn cầu đối với bệnh hen (Global Initiative for Asthma - GINA), “bệnh hen dai dẳng không thể kiểm soát được” được định nghĩa là dạng được đặc trưng bởi các triệu chứng hằng ngày, thường xuyên trầm trọng thêm, triệu chứng bệnh hen xảy ra thường xuyên về đêm, hạn chế hoạt động thể chất, thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV_1) bằng hoặc nhỏ hơn 80% mức được dự báo và với mức biến thiên lớn hơn 30%. Theo Hướng dẫn của tổ chức sáng kiến toàn cầu đối với bệnh hen (GINA) 2014, “bệnh hen không thể kiểm soát một phần” được định nghĩa là dạng được đặc trưng bởi triệu chứng hằng ngày ít hơn hai lần mỗi tuần, ít hơn hai lần mỗi tháng, triệu chứng bệnh hen về ban đêm, và thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV_1) cao hơn 80% với mức biến thiên nằm trong khoảng từ 20 đến 30%.

Theo hướng dẫn của Tổ chức sáng kiến toàn cầu đối với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (GOLD), “COPD nghiêm trọng” là dạng được đặc trưng bởi tỷ lệ giữa FEV_1 và dung tích sống gắng sức (Forced Vital Capacity - FVC) nhỏ hơn 0,7 và FEV_1 nằm trong khoảng từ 30% đến 50% mức dự đoán. Dạng đặc biệt nghiêm trọng còn được đặc trưng bởi suy hô hấp mạn tính.

“Liều hữu hiệu có tác dụng trị liệu” có nghĩa là lượng thành phần hoạt tính được dùng một lần bằng cách xông hít nhờ khởi động dụng cụ xông hít. Liều lượng này có thể được phân phối trong một hoặc nhiều lần khởi động, tốt hơn là một lần khởi động (xịt) của dụng cụ xông hít. Thuật ngữ “khởi động” dùng để chỉ sự giải phóng thành phần hoạt tính ra khỏi thiết bị bằng một lần khởi động (chẳng hạn bằng cơ học hoặc hơi thở).

Khi khoảng bằng số được chỉ ra trong bản mô tả này, các điểm cuối được tính đến.

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm dạng bột khô để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô (DPI) chứa chất mang, và chất chống tiết cholin

ở dạng hạt đã được micron hóa, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA), và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít (ICS), làm thành phần hoạt tính.

Thành phần hoạt tính LABA, có thể có mặt ở dạng muối được dụng và/hoặc dạng solvat của nó, có thể được chọn từ nhóm, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol và hợp chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenalin tác dụng siêu kéo dài (uLABA) được nêu với mã AZD3199.

Chất chống tiết cholin, thường có mặt ở dạng muối vô cơ được dụng, có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glycopyrronium bromua hoặc clorua, tiotropium bromua, umeclidinium bromua, aclidinium bromua, và hợp chất với mã GSK 233705.

ICS, mà có thể là ở dạng khan hoặc có mặt ở dạng hydrat, có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, beclomethason dipropionat và dạng monohydrat của nó, budesonit, fluticason propionat, fluticason furoat, và mometason furoat.

Tốt hơn là, LABA là formoterol fumarat dihydrat, ICS là beclometason dipropionat và chất chống tiết cholin là glycopyrronium bromua.

Chất mang A) được cấu tạo từ a) phân đoạn gồm các hạt tá dược thô và phân đoạn b) được tạo thành từ các hạt tá dược được micron hóa, và muối của axit béo làm chất hỗ trợ góp phần cải thiện phân đoạn có thể hít được.

Các hạt tá dược thô bao gồm 80 đến 95 phần trăm khối lượng hạt tá dược sinh lý dụng có đường kính trung bình theo khối lượng bằng hoặc lớn hơn 175 micron.

Một cách có lợi, tất cả các hạt thô có đường kính trung bình theo khối lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 600 micron.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, đường kính theo khối lượng của hạt thô đã nêu có thể nằm trong khoảng từ 150 đến 500 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 400 micron.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, đường kính theo khối lượng của hạt thô nằm trong khoảng từ 210 đến 360 micron.

Nhìn chung, người có hiểu biết trung bình sẽ lựa chọn cỡ hạt tá dược thô thích hợp nếu nó sẵn có trên thị trường hoặc bằng cách rây, sử dụng thiết bị phân loại thích hợp.

Có lợi là, các hạt tá dược thô có thể có bề mặt bị nứt ở mức độ tương đối cao, nghĩa là, trên đó có những khe và rãnh và các vùng lõm vào khác, được đề cập chung trong bản mô tả này là vết nứt. Các hạt thô “bị nứt ở mức độ tương đối cao” có thể được xác định theo chỉ số nứt và/hoặc hệ số nhăn như được mô tả trong WO 01/78695 và WO 01/78693, và chúng có thể được mô tả đặc trưng theo phần mô tả được báo cáo trong các tài liệu này. Có lợi là, chỉ số nứt của các hạt thô đã nêu ít nhất là 1,25, tốt hơn là ít nhất là 1,5, tốt hơn nữa là ít nhất là 2,0.

Các hạt thô đã nêu cũng có thể được đặc trưng bởi tỷ trọng từng hạt hoặc tổng thể tích xâm nhập được xác định như đã báo cáo trong WO 01/78695.

Tỷ trọng từng hạt của các hạt thô đã nêu có lợi nếu nhỏ hơn $0,8 \text{ g/cm}^3$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ $0,8$ đến $0,5 \text{ g/cm}^3$. Tổng thể tích xâm nhập có thể ít nhất là $0,8 \text{ cm}^3$, tốt hơn là ít nhất là $0,9 \text{ cm}^3$.

Phân đoạn hạt đã được micron hóa b) bao gồm từ 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng hạt tá dược sinh lý dụng trong đó ít nhất 90% hạt đã nêu có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron, tốt hơn là nhỏ hơn 12 micron. Có lợi là, đường kính trung bình theo thể tích của hạt đã nêu nằm trong khoảng từ 3 và 7 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 6 micron và không lớn hơn 10% hạt đã nêu có đường kính nhỏ hơn 2,5 micron, tốt hơn là nhỏ hơn 2,0 micron.

Có lợi là, các hạt tá dược mịn và các hạt tá dược thô có thể bao gồm nguyên liệu sinh lý dụng, trơ về mặt dược lý bất kỳ hoặc tổ hợp của chúng; các tá dược được ưu tiên là các tá dược được tạo thành từ các đường kết tinh, cụ thể là lactoza; được ưu tiên nhất là các đường được tạo thành từ α -lactoza monohydrat.

Tốt hơn là, cả các hạt tá dược thô và các hạt tá dược mịn đều chứa α -lactoza monohydrat.

Phân đoạn b) đã nêu còn chứa từ 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng muối

của axit béo như axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit behenic, hoặc các dẫn xuất (như este và muối) của chúng. Ví dụ cụ thể về các muối của axit béo như vậy là: magie stearat; natri stearyl fumarat; natri stearyl lactylat; natri lauryl sulphat, magie lauryl sulphat.

Muối của axit béo được ưu tiên là magie stearat.

Có lợi nếu khi được sử dụng làm chất bổ trợ, magie stearat phủ bề mặt của hạt tá dược thô và được micron hóa a) và b) theo cách sao cho phạm vi lớp phủ bề mặt ít nhất là 5%, tốt hơn nữa là lớn hơn 10%.

Phạm vi mà magie stearat phủ lên bề mặt của hạt tá dược có thể được xác định bằng phổ quang điện tử tia X (X-ray photoelectron spectroscopy - XPS), dụng cụ đã được biết rõ để xác định phạm vi cũng như độ đồng đều khi phân bố các nhân tố nhất định trên bề mặt của các chất khác. Trong thiết bị XPS, các photon có năng lượng đặc trưng được sử dụng để kích thích trạng thái điện tử của nguyên tử dưới bề mặt của mẫu. Các điện tử phóng ra từ bề mặt được lọc năng lượng qua thiết bị phân tích có hình bán cầu (hemispherical analyser - HSA) trước khi cường độ đối với một năng lượng nhất định được ghi lại bởi một bộ dò. Do các điện tử ở mức lõi trong các nguyên tử ở trạng thái rắn được lượng tử hóa, phổ năng lượng thu được thể hiện đặc trưng pic cộng hưởng của cấu trúc điện tử của các nguyên tử ở bề mặt mẫu.

Các số đo XPS điển hình thu được trên thiết bị Axis-Ultra do Kratos Analytical (Manchester, UK) cung cấp bằng cách swe dụng using bức xạ Al K α đơn sắc (1486,6 eV) vận hành ở dòng phát 15 mA và điện thế anot 10 kV (150 W). Súng phóng điện tử năng lượng thấp được dùng để bù việc nạp chất cách điện. Việc khảo sát các hình quét, mà từ đó định lượng được các nguyên tố đã được phát hiện, đạt được với mức năng lượng truyền qua thiết bị phân tích là 160 eV và cỡ bước là 1 eV. Quét các vùng C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s và Cl 2p với độ phân giải cao đạt được với năng lượng truyền qua là 40 eV và cỡ bước 0,1 eV. Diện tích được kiểm tra là khoảng 700 μm x 300 μm đối với quét tổng quát và vết có đường kính 110 μm đối với quét ở độ phân giải cao.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, có thể tính toán bằng XPS đối với cả phạm vi

phủ và chiều sâu của màng magie stearat xung quanh các hạt lactoza. Phạm vi lớp phủ magie stearat (MgSt) được ước tính bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$\% \text{ lớp phủ MgSt} = (\% \text{ Mg}_{\text{mẫu}} / \% \text{ Mg}_{\text{đối chứng}}) \times 100$$

trong đó

$\text{Mg}_{\text{mẫu}}$ là lượng Mg trong hỗn hợp được phân tích;

Mg đối chứng là lượng Mg trong mẫu đối chứng MgSt sẵn có trên thị trường.

Thông thường, các giá trị được tính bằng giá trị trung bình của hai lần đo khác nhau. Điển hình, độ chính xác 10% được đề ra đối với các thí nghiệm XPS được thực hiện theo cách thông thường.

Theo cách khác, khi hạt tá dược được làm từ lactoza, tốt hơn là alpha-lactoza monohydrat, phạm vi của lớp phủ bề mặt có thể được xác định bằng cách đo góc tiếp xúc với nước, và sau đó áp dụng phương trình đã biết trong các tài liệu như Cassie and Baxter, chẳng hạn được nêu ở trang 338 của tài liệu: Colombo I et al *Il Farmaco* 1984, 39(10), 328-341 và được báo cáo dưới đây.

$$\cos \vartheta_{\text{hỗn hợp}} = f_{\text{MgSt}} \cos \vartheta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactoza}} \cos \vartheta_{\text{lactoza}}$$

trong đó f_{MgSt} và f_{lactore} là các phần diện tích bề mặt gồm magie stearat và lactoza;

ϑ_{MgSt} là góc tiếp xúc nước của magie stearat;

$\vartheta_{\text{lactoza}}$ là góc tiếp xúc nước của lactoza

$\vartheta_{\text{hỗn hợp}}$ là giá trị góc tiếp xúc thí nghiệm.

Đối với mục đích của sáng chế, góc tiếp xúc có thể được xác định bằng các phương pháp mà về cơ bản dựa trên phép đo góc. Các phương pháp này gợi ý sự quan sát trực tiếp góc được tạo thành giữa chất nền rắn và chất lỏng trong thử nghiệm. Vì vậy, việc thực hiện nó khá đơn giản, chỉ có hạn chế liên quan đến độ sai lệch có thể xuất phát từ sự biến thiên trong quá trình vận hành. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng hạn chế này có thể được khắc phục bằng cách sử dụng quy trình tự động hóa, như phân tích hình ảnh có sự trợ giúp của máy tính. Phương pháp đặc biệt thông

dụng là phương pháp thả không ngừng hoặc thả tĩnh mà thường được thực hiện bằng cách lắng đọng một giọt chất lỏng lên bề mặt của bột ở dạng đĩa thu được bằng cách ép (phương pháp đĩa bột được nén).

Thuộc giới hạn sai số thí nghiệm, nhận thấy độ nhất quán thích hợp giữa các giá trị phạm vi phủ như được xác định bởi phương pháp đo XPS, và các giá trị như được ước tính bằng cách tính toán theo lý thuyết dựa trên phương trình Cassie and Baxter.

Phạm vi magie stearat phủ lên bề mặt của các hạt tá được cũng có thể được xác định bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM), kỹ thuật phân tích đa năng đã được biết rõ.

Kính hiển vi này có thể được lắp với bộ phân tích EDX (bộ phân tích tia X phân tán điện tử - Electron Dispersive X-ray analyzer), mà có thể tạo ra hình ảnh chọn lọc đối với các loại nguyên tử nhất định, ví dụ nguyên tử magie. Theo cách này, có thể thu được bộ dữ liệu rõ ràng về sự phân bố magie stearat trên bề mặt của hạt tá được.

Theo cách khác, SEM có thể được kết hợp với quang phổ IR hoặc Raman để xác định phạm vi phủ, theo các quy trình đã biết.

Có lợi hơn, tỷ lệ giữa phân đoạn hạt thô a), hạt tá được được micron hóa, và magie stearat nằm trong khoảng từ 85:14,7:0,3 đến 90:9,8:0,2 theo khối lượng, tốt hơn là 90:9,8:0,2 theo khối lượng.

Có lợi nếu, toàn bộ lượng hạt thô a) được trộn với toàn bộ lượng magie stearat và với phần hạt tá được được micron hóa thứ nhất.

Có lợi nếu, phần thứ nhất này bao gồm từ 40% đến 60%, có lợi hơn là từ 45 đến 55%, tốt hơn là 50% tính trên tổng khối lượng của tất cả các hạt tá được được micron hóa.

Việc trộn có thể được thực hiện trong thiết bị trộn thích hợp bất kỳ, chẳng hạn thiết bị trộn tang trống như TurbulaTM trong ít nhất 5 phút, tốt hơn là trong ít nhất 30 phút, tốt hơn nữa là trong ít nhất hai giờ.

Một cách tổng quát, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ điều chỉnh thời gian trộn và tốc độ quay của thiết bị trộn để thu được hỗn hợp đồng nhất.

Khi cần có các hạt tá dược thô đã được tạo hình cầu để thu được các viên cứng theo phần định nghĩa đã nêu ở trên, bước trộn sẽ thường được thực hiện trong ít nhất bốn giờ.

Do bước trộn không làm thay đổi cỡ hạt, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ lựa chọn cỡ hạt thích hợp của các hạt tá dược thô, cỡ hạt thích hợp của các hạt tá dược được micron hóa cũng như cỡ hạt thích hợp của magie stearat, bằng cách rây, bằng cách sử dụng các thiết bị phân loại để thu được phân bố cỡ hạt mong muốn, đảm bảo rằng cỡ hạt cuối cùng của hỗn hợp trộn sẽ tương ứng với cỡ hạt bắt đầu.

Nguyên liệu phân bố cỡ hạt mong muốn cũng sẵn có trên thị trường.

Theo một phương án của sáng chế, chất mang A chứa các hạt tá dược thô a), 50% hạt tá dược được micron hóa và hạt magie stearat có thể được điều chế bằng cách trộn trong thiết bị trộn Turbula™ hoặc trong thiết bị trộn dyna-MIX ở tốc độ quay 11 đến 45 vòng/phút, tốt hơn là từ 16 đến 32 vòng/phút, trong khoảng thời gian ít nhất là 30 phút, tốt hơn là trong khoảng từ 60 đến 300 phút.

Ở bước i), chất mang A), hạt đã được micron hóa của ICS, LABA và thuốc kháng muscarin được đổ vào thùng của thiết bị trộn lắc có khoảng tốc độ quay rộng và có thể điều chỉnh được và chu trình đảo ngược.

Thực vậy, đã nhận thấy rằng loại thiết bị trộn này là đặc biệt thích hợp do tính đa dụng của chúng. Trên thực tế, khi sử dụng các thiết bị trộn này, sự thay đổi thường xuyên chu trình quay có thể được cài đặt để làm thay đổi liên tục dòng bột bên trong hỗn hợp trộn và tạo ra các kiểu dòng bột trong trống và làm tăng hiệu quả trộn.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, thiết bị trộn dyna-MIX™ được sử dụng.

Hỗn hợp trộn ở bước i) được trộn ở tốc độ quay ít nhất là 16 vòng/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 28 vòng/phút, trong khoảng thời gian không ít hơn 60 phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60 đến 120 phút.

Ở bước ii), phân tá được sinh lý dụng đã được micron hóa còn lại được bổ sung và được trộn ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 16 đến 32 vòng/phút, trong thời gian ít nhất là 120 phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 120 đến 180 phút.

Ngược lại với những điều đã được công bố trong tình trạng kỹ thuật, thực vậy đã nhận thấy rằng bằng cách bổ sung các hạt tá được đã được micron hóa, và do đó là các hạt tá được mịn sau khi trộn thành phần hoạt tính với chất mang, có thể làm giảm sự khur kết tập của thành phần hoạt tính đã nêu, và do đó làm giảm phân đoạn có thể hô hấp.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết, điều này có thể là do các hạt tá được được micron hóa phủ lên các hạt thành phần hoạt tính, tới mức ngăn ngừa một phần sự khur kết tập của chúng.

Hơn nữa, bằng cách điều chỉnh thích hợp lượng hạt tá được được micron hóa, có thể giảm được mức độ phân đoạn có thể hô hấp.

Tùy ý, hỗn hợp thu được được rây qua một rây. Người có hiểu biết trung bình sẽ lựa chọn cỡ lỗ của rây tùy thuộc vào cỡ hạt của hạt thô.

Cuối cùng, hỗn hợp trộn ở bước ii) được trộn trong thiết bị trộn thích hợp để đạt được sự phân bố đồng đều thành phần hoạt tính.

Người có hiểu biết trung bình sẽ lựa chọn thiết bị trộn thích hợp và điều chỉnh thời gian trộn và tốc độ quay của thiết bị trộn để thu được hỗn hợp đồng nhất.

Có lợi nếu, mỗi thành phần hoạt tính có mặt trong chế phẩm theo sáng chế ở dạng tinh thể, tốt hơn nữa là với độ kết tinh lớn hơn 95%, thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn 98%, như được xác định theo các phương pháp đã biết.

Do chế phẩm dạng bột thu được theo quy trình của sáng chế nên được dùng

cho phối bằng cách xông hít, ít nhất 99% hạt này $[d(v,0,99)]$ có đường kính theo thể tích bằng hoặc nhỏ hơn 10 micron, và về cơ bản tất cả các hạt có đường kính theo thể tích nằm trong khoảng từ 8 đến 0,4 micron.

Có lợi nếu, để đến được vùng ngoại biên của cây hô hấp một cách dễ dàng hơn, 90% hạt thành phần hoạt tính ICS và LABA đã được micron hóa có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 6,0 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 5,0 micron, đường kính theo thể tích trung bình nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,5 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,3 đến 2,2 micron, và không nhiều hơn 10% các hạt đã nêu có đường kính nhỏ hơn 0,6 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 0,7 micron, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8 micron.

Theo đó, độ rộng của phân bố cỡ hạt của các hạt thành phần hoạt tính ISC và LABA, được biểu thị dưới dạng một khoảng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3,5. Theo Chew *et al* J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, khoảng này tương ứng với $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

Trong trường hợp thuốc chống tiết cholin, để đến được cả vùng ngoại biên và vùng bên trên của cây hô hấp, 90% hạt đã được micron hóa cần có đường kính theo thể tích bằng hoặc nhỏ hơn 8,0 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 7,0 micron, đường kính trung bình theo thể tích cần nằm trong khoảng từ 1,2 đến 4,0 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,7 đến 3,5 micron, và không nhiều hơn 10% hạt này có đường kính nhỏ hơn 0,5 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 0,6 micron, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8 micron.

Theo đó, độ rộng của phân bố cỡ hạt của các hạt thuốc chống tiết cholin, được biểu thị dưới dạng một khoảng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,2 đến 4,0.

Cỡ hạt hoạt tính được xác định bằng cách đo đường kính hình cầu tương đương đặc trưng, được biết đến như là đường kính theo thể tích, bằng phương pháp nhiễu xạ laser. Trong các ví dụ được báo cáo, đường kính theo thể tích được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Malvern. Tuy nhiên, các thiết bị tương

đương khác có thể được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị Helos Aspiros (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany) được sử dụng. Các điều kiện điển hình là: Thuật toán Fraunhofer FREE hoặc Fraunhofer HRLD, thấu kính R1 (0,1/0,18-35 micron) hoặc R2 (0,25/0,45-87,5 micron), áp suất 1 bar (100 kPa).

Để xác định cỡ hạt, CV bằng $\pm 30\%$ đối với $d(v_{0,1})$ và CV bằng $\pm 20\%$ đối với $d(v_{0,5})$, $d(v_{0,9})$ và $d(v_{0,99})$ được xem là thuộc sai số thí nghiệm.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, LABA là formoterol fumarat dihydrat, ICS là beclometason dipropionat, chất chống tiết cholin là glycopyronium bromua, và phụ gia là magie stearat.

Theo đó, theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột dùng để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô, bột này chứa:

(A) chất mang, bao gồm:

(a) 80 đến 95 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô có cỡ hạt trung bình ít nhất bằng 175 μm , tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(b) 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu, và 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng magie stearat, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(B) glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat ở dạng hạt đã được micron hóa, làm thành phần hoạt tính,

trong đó chế phẩm này có thể thu được từ quy trình bao gồm các bước:

(i) trộn toàn bộ tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô đã nêu, toàn bộ magie stearat đã nêu, phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu thứ nhất, toàn bộ glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol

fumarat dihydrat trong một bình chứa bộ phận trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong một khoảng thời gian không ngắn hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp trộn thứ nhất; và

(ii) bổ sung phần tá được sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa còn lại vào hỗn hợp trộn thứ nhất đã nêu, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai này ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong thời gian ít nhất là 120 phút;

nhờ đó phân đoạn hạt cực mịn của mỗi thành phần hoạt tính được chứa trong khoảng từ 20 đến 35%.

Theo một phương án được ưu tiên, phân đoạn hạt cực mịn của beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat nằm trong khoảng từ 20 và 35%, và phân đoạn hạt cực mịn của glycopyrronium bromua nằm trong khoảng từ 20 và 30%.

Có lợi nếu, để đến được vùng ngoại biên của cây hô hấp một cách dễ dàng hơn, 90% hạt beclometason dipropionat (BDP), và formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 6,0 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 5,0 micron, đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,5 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,3 đến 2,2 micron, và không nhiều hơn 10% hạt này có đường kính nhỏ hơn 0,6 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 0,7 micron, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8 micron.

Theo đó, độ rộng của phân bố cỡ hạt của các hạt BDP và formoterol fumarat dihydrat, được biểu thị dưới dạng một khoảng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3,5.

Trong trường hợp glycopyrronium bromua, để đến được cả vùng ngoại biên và vùng bên trên của cây hô hấp, 90% hạt đã được micron hóa cần có đường kính theo thể tích bằng hoặc nhỏ hơn 8,0 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 7,0 micron, đường kính trung bình theo thể tích cần nằm trong khoảng từ 1,2 đến 4,0 micron, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,7 đến 3,5 micron, và không nhiều hơn 10% hạt này có đường kính nhỏ hơn 0,5 micron, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8 micron, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 1,0 micron.

Theo đó, độ rộng của phân bố cỡ hạt của các hạt thuốc chống tiết cholin, được biểu thị dưới dạng một khoảng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,2 đến 4,0.

Có lợi hơn nữa là, cũng tốt hơn là hạt BDP đã được micron hóa có diện tích bề mặt đặc trưng nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0 m²/g, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5,9 đến 6,8 m²/g, hạt formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa có diện tích bề mặt đặc trưng nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5 m²/g, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5,2 đến 6,5 m²/g, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 5,8 m²/g, và hạt glycopyronium bromua đã được micron hóa có diện tích bề mặt đặc trưng nằm trong khoảng từ 1,8 đến 5,0 m²/g, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,5 m²/g.

Diện tích bề mặt đặc trưng được xác định bởi phương pháp hấp thụ nitơ Brunauer-Emmett-Teller (BET) theo quy trình đã biết.

Tất cả các thành phần hoạt tính đã được micron hóa được dùng trong chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý trong máy nghiền thích hợp theo các phương pháp đã biết.

Theo một phương án của sáng chế, chúng có thể được điều chế bằng cách nghiền có sử dụng máy nghiền năng lượng động thông thường như thiết bị micron hóa bằng máy nghiền khí nén sẵn có trên thị trường với các khoang nghiền có đường kính khác nhau.

Tùy thuộc vào kiểu thiết bị và cỡ mẻ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ điều chỉnh một cách thích hợp các thông số nghiền như áp suất vận hành, tốc độ nạp liệu và các điều kiện vận hành khác để thu được cỡ hạt mong muốn. Tốt hơn là thu được tất cả các thành phần hoạt tính đã được micron hóa mà không cần sử dụng phụ gia bất kỳ trong suốt quá trình micron hóa.

Theo một phương án của sáng chế, hạt glycopyronium bromua đã được micron hóa có thể được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong WO 2014/173987, nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm dạng bột chứa hạt glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa làm thành phần hoạt

tính có thể thu được theo quy trình của sáng chế là ổn định về mặt vật lý và hóa học, có thể chảy tự do và thể hiện tính đồng nhất tuyệt vời của thành phần hoạt tính.

Hơn nữa, chế phẩm dạng bột nêu trên được phân phối qua một DPI hiệu năng cao như DPI được bộc lộ trong WO 2004/012801 là tương đương về mặt trị liệu đối với chế phẩm pMDI tương ứng ở dạng dung dịch.

Tỷ lệ giữa các hạt chất mang và thành phần hoạt tính sẽ tùy thuộc vào loại dụng cụ xông hít được sử dụng và liều lượng được đòi hỏi.

Chế phẩm dạng bột của sáng chế có thể thích hợp để phân phối lượng có tác dụng trị liệu của tất cả các thành phần hoạt tính trong một hoặc nhiều hơn một lần khởi động (xịt hoặc phụt) của dụng cụ xông hít.

Một cách có lợi, chế phẩm theo sáng chế thích hợp để phân phối liều lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của tất cả ba thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 50 đến 600 μg , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 μg .

Ví dụ, chế phẩm sẽ thích hợp để phân phối 3-15 μg formoterol (ở dạng fumarat dihydrat) trên một lần khởi động, tốt hơn là 5,5-6,5 μg hoặc 10-13 μg trên một lần khởi động, tốt hơn là 6 hoặc 12 μg trên một lần khởi động, 25-250 μg beclometason dipropionat (BDP) trên một lần khởi động, có lợi là 40-60 μg trên một lần khởi động, hoặc 80-120 μg trên một lần khởi động, hoặc 160-240 μg trên một lần khởi động, và 5-65 μg glycopyrronium (ở dạng bromua), tốt hơn là 5-15 μg trên một lần khởi động hoặc 20-30 μg trên một lần khởi động, tốt hơn là 12,5 μg hoặc 25 μg .

Theo một phương án đặc biệt, chế phẩm thích hợp để phân phối 6 μg formoterol (ở dạng fumarat dihydrat) trên một lần khởi động, 100 μg beclometason dipropionat và 12,5 μg glycopyrronium (ở dạng bromua) trên một lần khởi động.

Theo một phương án khác, chế phẩm thích hợp để phân phối 12 μg formoterol (ở dạng fumarat dihydrat) trên một lần khởi động, 200 μg beclometason dipropionat và 25 μg glycopyrronium (ở dạng bromua) trên một lần khởi động.

Chế phẩm dạng bột khô theo sáng chế có thể được sử dụng với dụng cụ xông hít bột khô bất kỳ.

Dụng cụ xông hít bột khô (DPI) có thể được chia thành hai loại cơ bản:

- i) dụng cụ xông hít liều đơn, để dùng các liều đơn hoạt chất được chia nhỏ; mỗi liều đơn thường được nạp trong một viên nang;
- ii) dụng cụ xông hít đa liều được nạp sẵn với các lượng yếu tố có hoạt tính đủ để kéo dài chu trình điều trị.

Chế phẩm dạng bột khô theo sáng chế có thể được dùng cả với các DPI đa liều bao gồm một khoang chứa mà từ đó các liều lượng trị liệu riêng rẽ có thể được lấy ra tùy theo nhu cầu trong quá trình khởi động thiết bị, và dùng với dụng cụ xông hít liều đơn.

Thiết bị đa liều điển hình có thể được sử dụng là, chẳng hạn, Diskus™ của GlaxoSmithKline, Turbohaler™ của AstraZeneca, Twisthaler™ của Schering, Clickhaler™ của Innovata, Spiromax™ của Teva, Novolizer™ của Meda, và Genuair™ của Almirall.

Ví dụ về các thiết bị liều đơn được bán trên thị trường bao gồm Rotohaler™ của GlaxoSmithKline, Handihaler™ của Boehringer Ingelheim, và Breezehaler™ của Novartis.

Tốt hơn là, chế phẩm dạng bột theo sáng chế được nạp vào trong DPI đa liều hiệu năng cao được chọn từ nhóm gồm NEXTHaler™, biến thể của nó được bộc lộ trong đơn số PCT/EP2015/063803 nội dung của tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

DPI đa liều hiệu năng cao thích hợp khác là Novolizer™, và Genuair™.

Để bảo vệ các DPI khỏi độ ẩm đi vào chế phẩm, nên bọc bên ngoài thiết bị một túi linh động có khả năng chống ẩm xâm nhập như túi được bộc lộ trong EP 1760008.

Việc sử dụng chế phẩm được điều chế theo quy trình của sáng chế được chỉ định để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và bệnh hen thuộc tất cả các loại và nghiêm trọng.

Chế phẩm được bào chế theo quy trình của sáng chế cũng được chỉ định

để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn hô hấp khác được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường hô hấp ngoại biên do sự viêm và sự có mặt của dịch nhầy như bệnh tắc khí quản mạn tính.

Theo một số phương án, chế phẩm này là đặc biệt thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các dạng COPD nghiêm trọng và/hoặc rất nghiêm trọng, và cụ thể là để duy trì điều trị cho các bệnh nhân bị COPD với các triệu chứng, hạn chế lưu thông khí và tiền sử trầm trọng thêm.

Ngoài ra, có thể thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hen dai dẳng và bệnh hen ở các bệnh nhân không được điều chỉnh với các liều ICS trung bình hoặc cao kết hợp với LABA.

Sáng chế được minh họa cụ thể bởi các ví dụ sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 - Điều chế chất mang

Alpha-lactosa monohydrat được micron hóa (DFE Pharma, Germany) có cỡ hạt sau đây được sử dụng: $d(v_{0,1}) = 1,5$ micron; $d(v_{0,5}) = 3,6$ micron; và $d(v_{0,9}) = 7,5$ micron được sử dụng.

Khoảng 1694 g alpha-lactosa monohydrat đã được micron hóa đã nêu, khoảng 69,2 g magie stearat (Peter Greven, Germany) và khoảng 31,13 kg hạt α -lactosa monohydrat thô đã được làm nứt có đường kính theo khối lượng là 212-355 micron (tỷ lệ 90:được nạp vào thùng của thiết bị trộn Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Germany) và được trộn. Tiến hành trộn trong 240 phút ở tốc độ quay 16 vòng/phút.

Ví dụ 2 - Điều chế chế phẩm dạng bột khô

Formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa (FF) có cỡ hạt sau đây được sử dụng: $d(v_{0,1}) = 0,9$ micron; $d(v_{0,5}) = 2,3$ micron; và $d(v_{0,9}) = 4,2$ micron.

Beclometason dipropionat (BDP) có cỡ hạt sau đây được sử dụng: $d(v_{0,1}) = 0,7$ micron; $d(v_{0,5}) = 1,5$ micron; và $d(v_{0,9}) = 2,8$ micron.

Glycopyronium bromua (GB) có cỡ hạt sau đây được sử dụng: $d(v_{0,1}) = 0,4$

micron; $d(v_{0,5}) = 2,1$ micron; $d(v_{0,9}) = 5,5$ micron.

Chất mang thu được trong ví dụ 1 được trộn trong thiết bị trộn dyna-MIX™ với formoterol fumarat dihydrat, glycopyronium bromua và BDP ở tốc độ quay 24 và 28 vòng/phút một cách luân phiên cho hai trục quay trong khoảng thời gian 80 phút.

Tiếp theo 1694 g alpha-lactosa monohydrat được micron hóa được bổ sung và trộn ở tốc độ quay nằm trong khoảng từ 16 đến 32 vòng/phút luân phiên cho hai trục quay trong khoảng thời gian 150 phút.

Hỗn hợp thu được được đổ vào máy rây do Frewitt (Fribourg, Switzerland) cung cấp được lắp với rây có cỡ lỗ 600 micron.

Bằng cách rây, hỗn hợp trộn cuối cùng được trộn trong một thiết bị trộn Dynamix trong 60 phút ở tốc độ quay 24 và 32 vòng/phút một cách luân phiên để đạt được sự phân bố đồng đều các thành phần hoạt tính.

Tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính với 10 mg chất mang là 6 microg (μg) FF dihydrat (liều lượng phân phối theo lý thuyết 4,5 μg), 100 microg (μg) BDP và 12,5 microg (μg) glycopyronium bromua (liều lượng phân phối theo lý thuyết 10,0 μg).

Chế phẩm dạng bột được đặc trưng ở sự phân bố đồng đều thành phần hoạt tính và sự thực hiện sol khí sau khi nạp nó vào dụng cụ xông hít bột khô đa liều được mô tả trong WO 2004/012801.

Sự phân bố đồng đều của thành phần hoạt tính được đánh giá bằng cách lấy ra 10 mẫu từ các phần khác nhau của hỗn hợp trộn và đánh giá bằng HPLC.

Kết quả (giá trị trung bình $\pm$ RSD) được báo cáo trong bảng 1.

Việc đánh giá thực hiện sol khí được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị va đập Next Generation Impactor (NGI) theo các điều kiện được báo cáo trong Dược điển châu Âu European Pharmacopeia 8.5th Ed 2015, par 2.9.18, pages 309-320. Sau khi sol khí hóa của 3 liều lượng từ dụng cụ xông hít, thiết bị NGI được tháo rời và lượng thuốc được lắng đọng trong các giai đoạn được thu hồi

bằng cách rửa với hỗn hợp dung môi và sau đó được định lượng bằng sắc ký lỏng cao áp (High-Performance Liquid Chromatography - HPLC).

Các thông số sau được tính toán: *i)* liều lượng được phân phối là lượng thuốc được phân phối từ thiết bị được thu lại trong tất cả các phần của thiết bị va đập; *ii)* khối hạt mịn (fine particle mass - FPM) mà là lượng liều lượng được phân phối có cỡ hạt bằng hoặc nhỏ hơn 5,0 micron; *iii)* FPM cực mịn là lượng liều lượng được phân phối có cỡ hạt bằng hoặc nhỏ hơn 2,0 micron và/hoặc bằng hoặc nhỏ hơn 1,0 micron và; *iv)* FPM vừa là lượng liều lượng được phân phối có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 micron; *v)* phân đoạn hạt mịn (fine particle fraction - FPF) mà là tỷ lệ giữa khối hạt mịn và liều lượng được phân phối; *vi)* MMAD.

Kết quả (giá trị trung bình $\pm$ S.D) được báo cáo trong bảng 1.

Bảng 1

	Thành phần hoạt tính
	FF
Độ phân bố đồng đều	100,5 ($\pm$ 1,5)
Liều lượng được phân phối [μ g]	5,1
Khối hạt mịn [μ g]	2,9
Phân đoạn hạt mịn [%]	54,8
Khối hạt mịn vừa [μ g]	1,24
Khối hạt cực mịn < 2 μ m [μ g]	1,7
Khối hạt cực mịn < 1 μ m [μ g]	0,6
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	24,1
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μ m [%]	32,5
Phân đoạn hạt cực mịn < 1 μ m [%]	11,7
MMAD [μ m]	1,9
	GB
Độ phân bố đồng đều	101,4 ($\pm$ 1,6)
Liều lượng được phân phối [μ g]	11,1

Khối hạt mịn [μg]	5,4
Phân đoạn hạt mịn [%]	48,1
Khối hạt mịn vừa [μg]	2,4
Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	2,9
Khối hạt cực mịn < 1 μm [μg]	1,1
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	21,6
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	26,4
Phân đoạn hạt cực mịn < 1 μm [%]	9,8
MMAD [μm]	1,9
	BDP
Độ phân bố đồng đều	100.5 (± 1.8)
Liều lượng được phân phối [μg]	88,5
Khối hạt mịn [μg]	43,6
Phân đoạn hạt mịn [%]	49,3
Khối hạt mịn vừa [μg]	15,2
Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	28,5
Khối hạt cực mịn < 1 μm [μg]	12,4
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	17,1
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	32,1
Phân đoạn hạt cực mịn < 1 μm [%]	13,9
MMAD [μm]	1,6

Ví dụ 3 - Ví dụ đối chứng từ WO 2015/004243

Hai chế phẩm dạng bột theo nội dung của ví dụ 1, 3, 4 và 5 của WO 2015/004243 được điều chế.

Việc tiến hành sol khí chúng được đánh giá như đã báo cáo trong ví dụ 2 của đơn sáng chế hiện thời, được báo cáo trong bảng 2.

MF là chữ viết tắt của thiết bị mechano-fusion và CY là chữ viết tắt của thiết bị Cyclomix™.

Bảng 2

	Mẻ CY	Mẻ MF
FF		
Liều lượng được phân phối [μg]	5,3	5,8
Khối hạt mịn [μg]	4,0	4,3
Phân đoạn hạt mịn [%]	75,9	73,4
Phân đoạn khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	3,1	3,2
Khối hạt mịn vừa [μg]	1,0	1,1
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	57,1	55,2
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	18,8	18,2
MMAD [μm]	1,1	1,2
GB		
Liều lượng được phân phối [μg]	11,6	11,9
Khối hạt mịn [μg]	6,6	6,4
Phân đoạn hạt mịn [%]	57,2	53,8
Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	4,0	4,0
Khối hạt mịn vừa [μg]	2,6	2,5
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	34,9	33,2
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	22,3	20,6
MMAD [μm]	1,8	1,4
BDP		
Liều lượng được phân phối [μg]	90,6	95,7
Khối hạt mịn [μg]	64,5	66,9
Phân đoạn hạt mịn [%]	71,2	69,9
Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	48,8	50,0
Khối hạt mịn vừa [μg]	15,7	16,9
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	53,9	52,3
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	17,3	17,6
MMAD [μm]	1,1	1,1

Ví dụ 4 - Ví dụ đối chứng từ WO 2011/076843

Chế phẩm dạng dung dịch pMDI HFA theo WO 2011/076843 được chuẩn bị.

Việc tiến hành sol khí nó được đánh giá như đã báo cáo trong ví dụ 2 của đơn sáng chế hiện thời, được báo cáo trong bảng 3.

Bảng 3

FF	
Liều lượng được phân phối [μg]	5,0
Khối hạt mịn [μg]	2,3
Phân đoạn hạt mịn [%]	45,7
Phân đoạn khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	2,0
Khối hạt mịn vừa [μg]	0,3
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	45,7
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	5,1
MMAD [μm]	1,0
GB	
Liều lượng được phân phối [μg]	10,6
Khối hạt mịn [μg]	4,8
Phân đoạn hạt mịn [%]	45,1
Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	4,2
Khối hạt mịn vừa [μg]	0,5
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	40,2
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	5,0
MMAD [μm]	1,0
BDP	
Liều lượng được phân phối [μg]	87,8
Khối hạt mịn [μg]	40,4
Phân đoạn hạt mịn [%]	46,0

Khối hạt cực mịn < 2 μm [μg]	35,9
Khối hạt mịn vừa [μg]	4,5
Phân đoạn hạt cực mịn < 2 μm [%]	40,9
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	5,2
MMAD [μm]	1,0

Ví dụ 5 - So sánh chế phẩm dạng bột khô FF/GB/BDP theo sáng chế với chế phẩm dạng dung dịch pMDI tương ứng trong WO 2011/076843

Nghiên cứu này được thiết kế để chỉ ra rằng chế phẩm dạng bột khô FF/GB/BDP theo tỷ lệ 6/100/12,5 μg theo sáng chế được phân phối qua thiết bị DPI được bộc lộ trong WO 2004/012801 có hiệu quả trị liệu tương đương với chế phẩm dạng dung dịch pMDI HFA tương ứng ở ví dụ đối chứng 4 ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Chế phẩm pMDI được phân phối cùng và không cùng với khoang chứa có lắp van chống tĩnh điện Aerochamber PlusTM Flow - Vu.

Thiết kế nghiên cứu:

Hai nhóm thống kê tương tự nhau song song, nhãn mở, ngẫu nhiên, thiết kế giao nhau 5 chiều.

Điều trị: 8 liều xông hít đơn đối với tổng liều 48 microg FF, 100 microg GB, và 800 microg BDP.

Để thu được 20 đối tượng có giá trị, khoảng 25 người tình nguyện khỏe mạnh được chọn ngẫu nhiên.

Nghiên cứu bao gồm 2 nhóm đối tượng song song, mỗi nhóm gồm năm khoảng thời gian điều trị, với việc dùng liều đơn, cách nhau 16 ± 2 ngày rửa trôi giữa hai lần đưa vào liên tiếp để điều trị.

Mục tiêu chủ yếu:

- Đánh giá sự tiếp xúc toàn thân của 17-BMP (chất chuyển hóa có hoạt tính của BDP), FF, và GB dưới dạng AUC_{0-t} và C_{max} ,

- Đánh giá sinh khả dụng của 17-BMP (chất chuyển hóa có hoạt tính của BDP), FF, và GB, được đánh giá ở dạng tiếp xúc toàn thân (AUC_{0-t} và C_{max}) khi làm tắc nghẽn đường dạ dày-ruột bằng than.

Mục tiêu thứ yếu:

- Đánh giá profin dược động học của BDP và các thông số PK khác của 17-BMP, FF và GB được đánh giá bằng cách làm tắc nghẽn đường dạ dày-ruột bằng than sau khi sử dụng

- Đánh giá profin độ an toàn và khả năng dung nạp nói chung có kèm theo và không kèm theo than hoạt tính.

Các điểm cuối:

Các biến số PK chủ yếu

- 17-BMP/FF/GB: AUC_{0-t} , $C_{cực đại}$.

Các biến số PK thứ yếu

- 17-BMP/FF/GB: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-30 \text{ phút}}$, $t_{cực đại}$ và $t_{1/2}$.

- BDP: AUC_{0-t} , $C_{cực đại}$ và $t_{cực đại}$.

Các biến số độ an toàn

- Các trường hợp bất lợi và các phản ứng thuốc bất lợi.

- Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhịp tim.

Đo và ghi kết quả:

Phép đo dược động học

- BDP/17-BMP: 10 mẫu máu được lấy ở các thời điểm sau: trước khi dùng liều (trong vòng 60 phút từ khi dùng liều), 10, 15 và 30 phút, 1, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi dùng liều.

- FF: 10 mẫu máu được lấy ở các thời điểm sau: trước khi dùng liều (trong vòng 60 phút từ khi dùng liều), 10, 15 và 30 phút, 1, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi dùng liều.

- GB: 13 mẫu máu được lấy ở các thời điểm sau: trước khi dùng liều (trong vòng 60 phút từ khi dùng liều), 10, 15 và 30 phút, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48 và 72 giờ sau khi dùng liều.

Phép đo độ an toàn

- Huyết áp và độ an toàn cục bộ ECG: Việc ghi kết quả sẽ được thực hiện

- Ở giai đoạn sàng lọc để đánh giá sự tham gia của đối tượng.

- Ở mỗi thời điểm, để đánh giá độ an toàn đối với đối tượng, ở các thời điểm khác nhau: trước khi dùng liều (trong vòng 60 phút từ khi dùng liều), 10 phút, 1 giờ và 72 giờ sau khi dùng liều.

- Hóa học lâm sàng và huyết thanh học: 1 mẫu máu sẽ được lấy ở thời điểm sàng lọc (điều kiện nhịn ăn từ ít nhất 10 giờ).

- Huyết học: 1 mẫu máu sẽ được lấy ở thời điểm sàng lọc (điều kiện nhịn ăn từ ít nhất 10 giờ).

- Thử nghiệm thai nghén dựa trên huyết thanh (chỉ đối với phụ nữ có khả năng mang thai) sẽ được thực hiện ở giai đoạn sàng lọc để đánh giá sự tham gia của đối tượng.

- Thử nghiệm nước tiểu: Các mẫu nước tiểu sẽ được lấy để phân tích nước tiểu, kiểm tra thuốc theo danh sách và cotinin, ở bước sàng lọc.

- Thử nghiệm thai nghén dựa trên nước tiểu (chỉ đối với phụ nữ có khả năng mang thai) sẽ được thực hiện ở mỗi thời điểm để đánh giá sự tham gia của đối tượng (chỉ ngẫu nhiên) và độ an toàn của đối tượng

Các phương pháp thống kê

Các biến số PK chủ yếu

- 17-BMP, FF và GB $C_{tối\ da}$ và AUC_{0-t} (cùng/không cùng với than hoạt tính) sẽ được biến đổi log và được phân tích bằng cách sử dụng mô hình tuyến tính bao gồm xử lý, trình tự, khoảng thời gian và đối tượng theo thứ tự hiệu ứng cố định.

Đối với tất cả những so sánh nhìn thấy trước, tỷ lệ giữa giá trị trung bình nhân được điều chỉnh sẽ được tính toán với khoảng tin cậy (CI) hai phía 90%.

Các biến số PK thứ yếu

- 17-BMP, FF và GB $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-30} phút, và $t_{1/2}$ (cùng/không cùng với than hoạt tính), BDP $C_{\text{cực đại}}$ và AUC_{0-t} (cùng/không cùng than hoạt tính) sẽ được biến đổi log và được phân tích bằng cách sử dụng mô hình tuyến tính bao gồm xử lý, trình tự, khoảng thời gian và đối tượng theo thứ tự hiệu ứng cố định. Đối với tất cả những so sánh nhìn thấy trước, tỷ lệ giữa giá trị trung bình nhân được điều chỉnh sẽ được tính toán với khoảng tin cậy (CI) hai phía 90%.

- 17-BMP, BDP, FF và GB $t_{\text{cực đại}}$ (cùng/không cùng than hoạt tính) sẽ được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm xếp hạng đánh dấu Wilcoxon trên dữ liệu không được biến đổi và đánh giá phi tham số Hodges-Lehmann của chuyển dịch vị trí đối với tất cả các so sánh nhìn thấy trước.

Các biến số độ an toàn

Số lượng và tỷ lệ phần trăm của đối tượng mà trải qua ít nhất một TEAE, TEAE có liên quan đến thuốc, TEAE nặng, TEAE nghiêm trọng, TEAE dẫn đến sự gián đoạn nghiên cứu đối với thuốc và TEAE dẫn đến tử vong, cũng như số trường hợp, sẽ được tóm tắt theo phương pháp điều trị và tổng thể.

Giá trị trung bình tuyệt đối và sự thay đổi giá trị trung bình về áp suất và nhịp tim từ trước khi dùng liều (ở cùng ngày trong mỗi khoảng thời gian điều trị) đến mỗi thời điểm sau khi dùng liều sẽ được tính toán với 95% CI của chúng theo phương pháp điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình bào chế chế phẩm dạng bột để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô, chế phẩm dạng bột này chứa:

(A) chất mang bao gồm:

(a) 80 đến 95 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô có cỡ hạt trung bình ít nhất bằng 175 μm , tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(b) 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu, và 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng muối của axit béo, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(B) thuốc kháng muscarin ở dạng hạt đã được micron hóa, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, và tùy ý, corticosteroid dạng xông hít (inhaled corticosteroid – ICS), làm thành phần hoạt tính,

quy trình này bao gồm các bước:

(i) trộn toàn bộ tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô đã nêu, toàn bộ muối của axit béo đã nêu, một phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu thứ nhất, toàn bộ chất chủ vận tác dụng kéo dài β_2 ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu, thuốc kháng muscarin đã nêu, và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít đã nêu trong một bình chứa bộ phận trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong một khoảng thời gian không ngắn hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp trộn thứ nhất; và

(ii) bổ sung phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa còn lại vào hỗn hợp trộn thứ nhất đã nêu, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai này ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong thời gian ít nhất là 120 phút,

trong đó:

chất chủ vận tác dụng kéo dài β_2 được chọn từ nhóm gồm formoterol, salmeterol,

indacaterol, olodaterol, và vilanterol;

thuốc kháng muscarin được chọn từ nhóm gồm glycopyronium bromua hoặc clorua, tiotropium bromua, umeclidinium bromua, và aclidinium bromua;

corticosteroid dạng xông hít được chọn từ nhóm gồm beclomethason dipropionat và dạng monohydrat của nó, budesonit, fluticason propionat, fluticason furoat, và mometason furoat.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước: (iii) trộn tiếp chế phẩm thu được ở bước (ii) để đạt được sự phân bố đồng đều thành phần hoạt tính đã nêu.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phần tá được sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa thứ nhất đã nêu nằm trong khoảng từ 40% đến 60%, tính trên tổng khối lượng của tất cả tá được sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó thuốc kháng muscarin là glycopyronium bromua, ICS là beclometason dipropionat, LABA là formoterol fumarat dihydrat.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó muối của axit béo được chọn từ nhóm gồm magie stearat; natri stearyl fumarat; natri stearyl lactylat; natri lauryl sulphat, và magie lauryl sulphat.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó muối của axit béo là magie stearat.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ở bước i), bước trộn được thực hiện ở tốc độ quay nằm trong khoảng từ 20 đến 28 vòng/phút trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 60 đến 120 phút.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ở bước ii), bước trộn được thực hiện ở tốc độ quay nằm trong khoảng từ 16 đến 32 vòng/phút trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 120 đến 180 phút.

9. Chế phẩm dạng bột để xông hít để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô, chế phẩm dạng bột này chứa:

(A) chất mang, bao gồm:

(a) 80 đến 95 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô có cỡ hạt trung bình ít nhất bằng 175 μm , tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(b) 19,6 đến 4,9 phần trăm khối lượng tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu, và 0,1 đến 0,4 phần trăm khối lượng magie stearat, tính trên tổng khối lượng của chất mang đã nêu; và

(B) glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dehydrat ở dạng hạt đã được micron hóa, làm thành phần hoạt tính,

trong đó chế phẩm này có thể thu được từ quy trình bao gồm các bước:

(i) trộn toàn bộ tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt thô đã nêu, toàn bộ magie stearat đã nêu, phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu thứ nhất, toàn bộ glycopyronium bromua, beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat ở dạng hạt đã được micron hóa đã nêu trong một bình chứa bộ phận trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong một khoảng thời gian không ngắn hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp trộn thứ nhất; và

(ii) bổ sung phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa còn lại vào hỗn hợp trộn thứ nhất đã nêu, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai này ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong thời gian ít nhất là 120 phút;

nhờ đó phân đoạn hạt cực mịn của mỗi thành phần hoạt tính được chứa trong khoảng từ 20 đến 35%.

10. Chế phẩm dạng bột theo điểm 9, trong đó quy trình đã nêu còn bao gồm bước: (iii) bước trộn tiếp chế phẩm thu được ở bước (ii) để đạt được sự phân bố đồng đều thành phần hoạt tính.

11. Chế phẩm dạng bột theo điểm 9 hoặc 10, trong đó phần tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron hóa thứ nhất đã nêu nằm trong khoảng từ 40% đến 60%, tính trên tổng khối lượng của tất cả tá dược sinh lý dụng ở dạng hạt đã được micron

hóa đã nêu.

12. Chế phẩm dạng bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, nhờ đó phân đoạn hạt cực mịn của beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrat nằm trong khoảng từ 20 đến 35%, và phân đoạn hạt cực mịn của glycopyronium bromua nằm trong khoảng từ 20 đến 30%.

13. Chế phẩm dạng bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12, trong đó tá dược sinh lý dụng là alpha-lactoza monohydrat.

14. Chế phẩm dạng bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 13, trong đó các hạt thô có đường kính theo khối lượng nằm trong khoảng từ 210 đến 360 μm

15. Dụng cụ xông hít bột khô được nạp chế phẩm dạng bột khô theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14.