



(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)



1-0033364

(51)⁷ A61K 47/12; A61K 31/194; A61K 31/40; A61K 31/573; A61K 9/16; A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 31/167; A61K 45/06 (13) B

(21) 1-2018-02038

(22) 14/11/2016

(86) PCT/EP2016/077566 14/11/2016

(87) WO2017/085007 26/05/2017

(30) 15194661.3 16/11/2015 EP

(45) 26/09/2022 414

(43) 27/08/2018 365A

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

Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italy

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

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG BỘT CHỨA CHẤT CHỐNG TIẾT CHOLIN VÀ CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ TIẾT β_2 -ADRENALIN, VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột khô để xông hít chứa tổ hợp của chất chống tiết cholin, chất chủ vận thụ thể tiết β_2 -adrenalin tác dụng kéo dài, và tùy ý, corticosteroid dạng xông hít và quy trình bào chế 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 beta₂-adrenalin, và tùy ý 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 beta-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 gần đây được phê chuẩn để điều trị duy trì đối với COPD;

iii) beclometason dipropionat (BDP), corticosteroid 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 bột dùng để xông hít bởi dụng cụ xông hít bột khô (Dry Powder Inhalers -DPIs) 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 dược thô và một phân đoạn được tạo thành từ các hạt tá dược mịn và magie stearat.

Tuy nhiên, bộc lộ của WO 2015/004243 chủ yếu tập trung ở việc đề xuất chế phẩm dạng bột trong đó các thành phần hoạt tính có cỡ hạt rất nhỏ nhằm đi tới được vùng ngoại biên của cây hô hấp.

Mặt khác, để điều trị một số dạng bệnh hô hấp COPD, nhằm cực đại sự giãn phế quản, có thể có lợi để đề xuất chế phẩm dạng bột trong đó thuốc chống tiết cholin cũng có thể tới được ở mức đáng kể vùng trên của đường hô hấp để phát huy hoạt tính giãn phế quản của chúng, trong khi cho phép corticosteroid dạng xông hít và LABA chủ yếu đến đường vùng tiểu phế quản-phế nang ngoại biên.

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) phần hạt thô của chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có cỡ hạt trung bình ít nhất là 175 μm ; và

(b) phần hạt mịn bao gồm hỗn hợp của 90 đến 99,5 % theo khối lượng các hạt tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng muối của axit béo, trong đó ít nhất 90% các hạt mịn này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron,

trong đó tỉ lệ theo khối lượng của các hạt mịn so với các hạt thô này là 5:95 đến 30:70; và

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

trong đó quy trình này bao gồm:

(i) trộn chất mang, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít đã nêu trong thùng của thiết bị trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không ít hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp thứ nhất; và

(ii) thêm thuốc kháng muscarin đã nêu vào hỗn hợp thứ nhất này, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút.

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

Do đó, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng bột để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô bất kỳ chứa:

(A) chất mang, bao gồm:

(a) phần hạt thô của chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có cỡ hạt trung bình ít nhất là 175 μm ; và

(b) phần hạt mịn, bao gồm hỗn hợp của 90 đến 99,5 % theo khối lượng các hạt tá được chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng magie stearat, trong đó ít nhất 90% các hạt mịn này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron,

trong đó tỉ lệ theo khối lượng của các hạt mịn so với các hạt thô này là 5:95 đến 30:70; và

(B) các hạt cỡ micron gồm glycopyrroni bromua, formoterol fumarat dihydrat, và, tùy ý, beclometason dipropionat, làm thành phần hoạt tính,

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

(i) trộn chất mang, formoterol fumarat dihydrat này, và, tùy ý, beclometason dipropionat trong thùng thiết bị trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhỏ hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp thứ nhất; và

(ii) thêm glycopyronium bromua vào hỗn hợp thứ nhất này, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút; và

nhờ đó phần phần hạt mịn trung bình của glycopyronium bromua là cao hơn 25%, tốt hơn là trong khoảng 28 và 40%.

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.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến 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 tư, 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.

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

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 (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(xyclopentylhydroxyphenylaxetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium 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-methoxy- α -methylphenetyl]amino}ethyl]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-cloro-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 dược 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 dược sinh lý dụng, được xem là là chất bổ trợ.

Cụm từ “bộ phận trộn lẫn” dùng để chỉ dụng cụ trộn đa năng có khoảng tốc độ quay rộng và có thể điều chỉnh được và có chu trình có thể đảo ngược. Trong dụng cụ 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 nhưng với chuyển động điển hình được đặc trưng bởi sự tương tác của chuyển động quay, dịch chuyển và đảo ngược.

Thiết bị trộn tang trống có bán trên thị trường như Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Switzerland).

Cụm từ thiết bị trộn với lực cắt cao hoặc không đòi 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 trọng 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.

$$\text{Span} = \frac{D[v, 0.9] - D[v, 0.1]}{D[v, 0.5]}$$

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 trọng 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 được điển chung, cụ thể là trong được 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%, tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 25%, tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 30% và/hoặc nó có khả năng cấp phần hạt có cỡ hạt bằng hoặc nhỏ hơn 1,0 micron là bằng hoặc lớn hơn 10%.

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. FPF trung bình cao hơn 25% là chỉ số lắng tốt trong phân gần phổi.

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 Hướng dẫn của tổ chức sáng kiến toàn cầu đối với bệnh hen (GINA), “bệnh hen dai dẳng không thể kiểm soát” được định nghĩa là dạng được đặc trưng bởi triệu chứng hằng ngày, trầm trọng thêm thường xuyên, triệu chứng bệnh hen xảy ra thường xuyên về ban đêm, hạn chế hoạt động thể chất, và thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV1) bằng hoặc nhỏ hơn 80% được dự đoán 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

trung 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 (FEV₁) 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 FEV₁ và dung tích sống gắng sức (Forced Vital Capacity - FVC) nhỏ hơn 0,7 và FEV₁ 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 phẩm dạng bột khô để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô (dry powder inhaler -DPI) chứa chất mang, các hạt được micron hóa của chất chống tiết cholin, corticosteroid dạng xông hít (ICS), và chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA) làm thành phần hoạt tính.

Thành phần hoạt tính LABA, có thể có mặt ở dạng muối được dùng 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 dùng, 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, beclometason dipropionat và dạng monohydrat của nó, budesonid, 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) bao gồm phần hạt tá dược thô a) và phần hạt mịn b).

Các hạt tá dược thô của phần a) phải có đường kính trung bình theo khối lượng bằng hoặc lớn hơn 175 micron.

Theo 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 nếu 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, toàn bộ nội dung của các tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, 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 g/cm³, tốt hơn

là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 0,5 g/cm³. Tổng thể tích xâm nhập có thể ít nhất là 0,8 cm³, tốt hơn là ít nhất là 0,9 cm³.

Phần hạt mịn b), bao gồm 90 đến 99,5 phần trăm theo khối lượng các hạt tá được chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng magie stearat trong đó ít nhất 90% các hạt này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron, tốt hơn là nhỏ hơn 12 micron.

Theo một phương án của sáng chế, phần b) có thể thu được bằng cách cho các hạt tá được và các hạt magie stearat được micron hóa đồng thời bằng cách nghiền, có lợi nếu là nghiền bi.

Trong một số trường hợp, việc micron hóa đồng thời trong ít nhất hai giờ có thể được thấy là có lợi, mặc dù cần hiểu rằng thời gian xử lý thường là thời gian mà sự giảm kích thước hạt mong muốn đạt được. Theo phương án ưu tiên hơn của sáng chế, các hạt được micron hóa đồng thời bằng cách sử dụng máy nghiền phun.

Theo phương án khác của sáng chế, ít nhất 90% hạt của phần b) có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron, tốt hơn là nhỏ hơn 12 micron, cũng như đường kính trung bình theo thể tích của các hạt này là trong khoảng 3 và 7 micron, tốt hơn là trong khoảng 4 và 6 micron và không lớn hơn 10% của các hạt này có đường kính nhỏ hơn 2,5 micron, tốt hơn là nhỏ hơn 2,0 micron.

Nhằm đạt được sự kiểm soát cỡ hạt nhằm cho phép cải thiện tính chảy của bột, hỗn hợp các hạt tá được được micron hóa với các hạt magie stearat tùy ý được micron hóa được trộn đồng thời trong thiết bị trộn thích hợp bất kỳ tốt hơn là trong ít nhất một giờ, tốt hơn nữa là trong ít nhất hai giờ hoặc trong thiết bị trộn năng lượng cao trong hơn 30 phút, tốt hơn là trong ít nhất một giờ, tốt hơn nữa là trong ít nhất hai giờ; nếu không thì các thành phần được trộn đồng thời trong thiết bị năng lượng cao trong thời gian là nhỏ hơn khoảng 30 phút, tốt hơn là nhỏ hơn 20 phút như bộc lộ trong đơn đang xét nghiệm WO 2015/004243 mà bộc lộ của đơn này được kết hợp bằng cách viện dẫn.

Vì bước trộn đồng thời không thay đổi cỡ hạt của phần của các hạt này,

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ lựa chọn cỡ hạt mịn thích hợp của tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý cũng như muối của axit béo, bằng cách này, sử dụng dụng cụ phân loại để đạt được sự phân bố cỡ hạt mong muốn.

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

Đã thấy là nền tảng công nghệ bộc lộ trong WO 01/78693 có thể thích hợp để bào chế chế phẩm dạng bột khô chứa ba thành phần hoạt tính riêng biệt ở các mức liều hữu hiệu điều trị khác nhau.

Có lợi nếu các hạt tá dược mịn và các hạt tá dược thô có thể bao gồm nguyên liệu chấp nhận được về mặt sinh lý, trở 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.

Có lợi nếu muối của axit béo mà hoạt động là chất phụ trợ để cải thiện phân đoạn có thể hô hấp, bao gồm muối của các 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 chất 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 phụ trợ, magie stearat phủ bề mặt của các hạt tá dược của phần mịn b) theo cách mà phạm vi của lớp phủ bề mặt là ít nhất 10 %, có lợi hơn nếu lớn hơn 20%.

Theo một số phương án, phụ thuộc vào lượng magie stearat cũng như vào điều kiện quy trình, phạm vi lớp phủ bề mặt lớn hơn 50%, tốt hơn là lớn hơn 60% có thể đạt được.

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:

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

trong đó

Mg_{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. Điện 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 được 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 và Baxter.

Phạm vi magie stearat phủ lên bề mặt của các hạt tá dược 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 dược.

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.

Bước trộn các hạt tá được thô a) với phần hạt mịn b) thường được thực hiện trong thiết bị trộn bất kỳ, ví dụ, thiết bị trộn tang trống như Turbula™, hoặc thiết bị trộn với lực cắt cao như các thiết bị của Diosna, 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 được thô đã được tạo hình cầu để thu được các viên cứng theo phân định nghĩa đã nêu ở trên, bước trộn sẽ thường được thực hiện trong ít nhất bốn giờ.

Theo một phương án, chất mang bao gồm phần hạt thô a) và phần hạt mịn b) có thể được bào chế bằng cách trộn trong thiết bị trộn bất kỳ. Ví dụ, nếu thiết bị trộn Turbula™ được sử dụng, hai phần sẽ được trộn ở tốc độ quay là 11 đến 45 vòng/phút, tốt hơn là từ 16 đến 32 vòng/phút trong thời gian ít nhất 30 phút, tốt hơn là trong khoảng 30 đến 300 phút, tốt hơn nữa là trong khoảng 150 đến 240 phút.

Tùy ý, trước khi được trộn với phần hạt thô a), phần hạt mịn b) có thể được trải qua bước điều kiện được bộc lộ trong WO 2011/131663, bộc lộ của tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo phương án cụ thể, chất mang có thể thu được bằng cách trộn đồng thời các hạt tá được thô, các hạt tá được được micron hóa và các hạt magie stearat được micron hóa cùng nhau trong thiết bị trộn thích hợp bất kỳ. Ví dụ, nếu thiết bị trộn Turbula™ được sử dụng, ba thành phần sẽ được trộn trong thời gian lớn hơn 30 phút, có lợi nếu trong khoảng 60 đến 300 phút.

Tỷ lệ giữa phần hạt mịn b) và phần hạt thô a) nằm trong khoảng 1:99 và 30:70% theo khối lượng, tốt hơn là trong khoảng 2:98 và 20:80% theo khối lượng.

Tốt hơn là tỷ lệ này có thể nằm trong khoảng 5:95 đến 15:85% theo khối lượng.

Theo các phương án cụ thể, tỷ lệ này có thể là 10:90 theo khối lượng, trong

khi theo các phương án khác, tỷ lệ này có thể là 5:95 theo khối lượng.

Có lợi nếu trong chất mang, khi có mặt, magie stearat phủ bề mặt của hạt tá được mịn và/hoặc thô theo cách mà phạm vi phủ bề mặt là ít nhất 5 %, có lợi hơn nếu lớn hơn 10%, tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 15%.

Phạm vi mà magie stearat phủ bề mặt các hạt tá được có thể được xác định như báo cáo trên đây.

Trong bước i), chất mang, thành phần hoạt tính LABA, và, tùy ý thành phần hoạt tính ICS, được nạp vào thùng của thiết bị trộn lắc thích hợp 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. Thực tế, với các thiết bị trộn này, sự thay đổi thường xuyên chu trình quay có thể được cài đặt để thay đổi liên tục dòng bột bên trong trống trộn và tạo ra các kiểu dòng bột khác nhau để làm tăng hiệu quả trộn.

Chất mang được trộn trong thiết bị trộn lắc với các thành phần hoạt tính ICS và LABA ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút tốt hơn là trong khoảng 16 đến 32 vòng/phút, trong khoảng thời gian không nhỏ hơn 60 phút, tốt hơn là trong khoảng 60 đến 120 phút.

Trong bước ii), thuốc kháng muscarin được thêm vào hỗn hợp trên đây và được trộn ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút, tốt hơn là 15 vòng/phút hoặc thấp hơn, trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút, tốt hơn là trong khoảng 20 đến 40 phút.

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

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 phổi 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 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 laze. 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, thuốc kháng muscarin là glycopyrronium bromua, ICS là beclometason dipropionat, LABA là formoterol fumarat dihydrat, và muối của axit béo 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 dùng trong dụng cụ xông hít bột khô chứa:

(A) chất mang, bao gồm:

(a) phần hạt thô của chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có cỡ hạt trung bình ít nhất là 175 μm ; và

(b) phần hạt mịn, bao gồm hỗn hợp của 90 đến 99,5 % theo khối lượng các hạt tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng magie stearat, trong đó ít nhất 90% các hạt mịn này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron,

trong đó tỉ lệ theo khối lượng của các hạt mịn so với các hạt thô này là 5:95 đến 30:70; và

(B) các hạt cỡ micron gồm glycopyrroni bromua, formoterol fumarat dihydrat, và, tùy ý, beclometason dipropionat, làm thành phần hoạt tính,

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

(i) trộn chất mang, formoterol fumarat dihydrat này, và, tùy ý, beclometason dipropionat trong thùng thiết bị trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhỏ hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp thứ nhất; và

(ii) thêm glycopyronium bromua vào hỗn hợp thứ nhất này, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút; và

nhờ đó phần phần hạt mịn trung bình của glycopyronium bromua là cao hơn 25%, tốt hơn là trong bao gồm khoảng 28 và 40%.

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 glycopyronium 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 trung 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 trung 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 trung 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 trung được xác định bởi phương pháp hấp thụ nito 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 bào 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 bào 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 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.

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.

Ngoài ra, chế phẩm dạng bột nêu trên có khả năng cấp phân đoạn có thể hô hấp cao, như được đo bởi phân hạt mịn (fine particle fraction -FPF) cho tất cả ba thành

phần hoạt tính.

Cụ thể, chế phẩm này làm tăng FPF cao hơn đáng kể ở mức 50% cho tất cả ba thành phần hoạt tính, với FPF siêu mịn lớn hơn 10% đối với beclometason dipropionat, và formoterol fumarat dihydrate, và FPF trung bình lớn hơn 25%, tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 28%, tốt hơn nữa là trong khoảng 28 và 40% đối với glycopyronium bromua.

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.

Theo 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 có thích hợp để cấp 3-15 µg formoterol (dưới dạng fumarat dihydrat) trên một lần khởi động, có lợi là 4-13,5 µg trên mỗi lần khởi động, 25-240 µg beclometason dipropionat (BDP) trên mỗi lần khởi động, có lợi là 40-220 µg trên mỗi lần khởi động, và 5-65 µg glycopyronium (dưới dạng bromua) trên mỗi lần khởi động, có lợi là 11-30 µg trên mỗi lần khởi động. Theo một phương án ưu tiên đặc biệt của sáng chế, chế phẩm thích hợp để cấp 3 hoặc 6 µg hoặc 12 µg formoterol (dưới dạng fumarat dihydrat) trên mỗi lần khởi động, 50 hoặc 100 hoặc 200 µg beclometason dipropionat trên mỗi lần khởi động, và 6,5 hoặc 12,5 µg hoặc 25 µg glycopyronium (dưới dạng bromua) trên mỗi lần khởi động.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm thích hợp để cấp 6 µg formoterol (dưới dạng fumarat dihydrat) trên mỗi lần khởi động 100 µg beclometason dipropionat và 12,5 µg glycopyronium (dưới dạng bromua) trên mỗi lần khởi động.

Theo phương án khác, chế phẩm thích hợp để cấp 12 µg formoterol (dưới dạng fumarat dihydrat) trên mỗi lần khởi động 200 µg beclometason dipropionat và 25 µg glycopyronium (dưới dạng bromua) trên mỗi 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 (Dry powder inhaler -DPIs) có thể được phân làm 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.

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).

Các chế phẩm dạng bột khô theo sáng chế đặc biệt thích hợp cho các DPIs đa liều bao gồm khoang chứa mà từ đó các liều trị liệu riêng rẽ có thể được lấy ra tùy theo nhu cầu trong quá trình khởi động thiết bị, ví dụ như được mô tả trong WO 2004/012801.

Thiết bị đa liều khác có thể được sử dụng là, chẳng hạn, DiskusTM của GlaxoSmithKline, TurbohalerTM của AstraZeneca, TwisthalerTM của Schering, ClickhalerTM của Innovata, SpiromaxTM của Teva, NovolizerTM của Meda, và GenuairTM của Almirall.

Ví dụ về các thiết bị liều đơn được bán trên thị trường bao gồm RotohalerTM của GlaxoSmithKline, HandihalerTM của Boehringer Ingelheim, và BreezehalerTM của Novartis.

Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng với thiết bị DPI được bán dưới nhãn hiệu NEXTHalTM và được bộc lộ trong WO 2004/012801 hoặc các biến thể của nó được bộc lộ trong đơn PCT/EP2015/063803 mà bộc lộ của nó

được kết hợp vào đây bằng cách viên dẫn, là đặc biệt thích hợp để cấp các chế phẩm siêu mịn.

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 bọc lộ trong EP 1760008.

Việc sử dụng chế phẩm được bào 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-lactose monohydrat được micron hóa (DFE Pharma, Germany) có cỡ hạt sau đây được sử dụng: $d(v0,1) = 1,7$ micron; $d(v0,5) = 4,3$ micron; và $d(v0,9) = 9,8$ micron.

Khoảng 3388 g alpha-lactose monohydrat được micron hóa này được trộn với khoảng 69,17 g magie stearat (Peter Greven, Germany) được nạp vào thùng thiết bị trộn dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Germany) và được trộn với các hạt thô nứt của α -lactose monohydrat đường kính theo khối lượng là 212-355 micron với tỷ lệ 10:90 phần trăm theo khối lượng. Việc trộn được tiến hành trong 240 phút ở tốc độ

quay 16 và 24 vòng/phút luân phiên cho hai trục quay.

Tỷ lệ giữa alpha-lactosa monohydrat được micron hóa và magie stearat là 98:2 phần trăm theo khối lượng.

Các hỗn hợp hạt thu được sau đây được gọi là “chất mang”.

Mức độ mà magie stearat (MgSt) phủ bề mặt của các hạt lactosa mịn và thô được xác định bằng cách đo góc tiếp xúc nước, và sau đó áp dụng phương trình đã biết trong lĩnh vực là Cassie và Baxter theo các điều kiện được báo cáo trong bản mô tả.

Mức độ phủ bề mặt là 26%.

Ví dụ 2 - Bào chế chế phẩm dạng bột khô

Formoterol fumarat dihydrat đã được micron hóa 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: $d(v_{0,1}) = 0,39$ micron; $d(v_{0,5}) = 1,91$ micron; $d(v_{0,9}) = 4,77$ micron

Chất mang thu được trong ví dụ 1 được trộn trong thiết bị trộn dyna-MIX™ với formoterol fumarat dihydrat và BDP ở tốc độ quay trong khoảng 22 và 28 vòng/phút cho hai trục quay trong thời gian 88 phút.

Sau đó glycopyronium bromua được thêm vào và được trộn ở tốc độ quay trong khoảng 15 và 13 vòng/phút luân phiên cho hai trục quay trong khoảng thời gian 36 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 được trộn trong thiết bị trộn dyna-MIX™ trong 60 phút, 15 và 13 vòng/phút luân phiên cho hai trục quay, để thu được sự phân bố đồng đều của các thành phần hoạt tính.

Tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính với 10 mg chất mang là 6 microg (μg) FF dihydrat (liều phân phối theo lý thuyết 4,5 μg), 100 microg (μg) BDP và 12,5 microg (μg) glycopyronium bromua (liều 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 đã được mô tả trong WO 2004/012801.

Sự phân bố đồng đều của thành phần hoạt tính được đánh giá bằng cách lấy ra 12 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	99,4 ($\pm$ 1,4)
Liều phân phối [μ g]	5,99 ($\pm$ 0,3)
Khối lượng hạt mịn [μ g]	4,14
Phần hạt mịn [%]	69,4

Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	1,46
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	2,67
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	1,19
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	24,4
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	44,6
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	19,9
MMAD [μm]	1,65
	GB
Độ phân bố đồng đều	100,8 ($\pm 1,6$)
Liều phân phối [μg]	11,66 ($\pm 0,4$)
Khối lượng hạt mịn [μg]	7,85
Phần hạt mịn [%]	67,2
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	3,46
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	4,39
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	1,8
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	29,6
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	37,6
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	15,4
MMAD [μm]	1,92
	BDP
Độ phân bố đồng đều	101,8 ($\pm 1,1$)
Liều phân phối [μg]	97,4 ($\pm 3,2$)
Khối lượng hạt mịn [μg]	67,6
Phần hạt mịn [%]	69,4
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	17,6
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	50
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	27,9
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	18
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	51,4
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	28,7
MMAD [μm]	1,25

Từ dữ liệu của bảng 1, có thể hiểu rằng chế phẩm dạng bột thể hiện cả tính đồng nhất tuyệt vời và phân đoạn có thể hô hấp cao (high respirable fraction -

FPF), cho tất cả ba thành phần hoạt tính.

Mặt khác, vì glycopyrolat có liên quan, FPF trung bình cao hơn đạt được so với mức đạt được đối với chế phẩm được bộc lộ trong bảng 3 của WO 2015/004243 (khoảng 30% so với khoảng 20%).

Hiệu quả tương tự có thể đạt được nếu các thành phần hoạt tính khác thuộc lớp ICS, LABAs và các chất chống tiết cholin được sử dụng miễn là chúng có cơ rất tương tự nhau.

Ví dụ 3 - Bào chế chế phẩm dạng bột khô

Chế phẩm dạng bột được bào chế trong ví dụ 2, nhưng tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính với 10 mg chất mang là 6 microg (μg) FF dihydrat (liều phân phối theo lý thuyết 4,5 μg), 100 microg (μg) BDP và 25 microg (μg) glycopyronium bromua (liều phân phối theo lý thuyết 20,0 μg).

Độ phân bố đồng đều của các thành phần hoạt tính và việc tiến hành sol khí được đánh giá như báo cáo trong ví dụ 2.

Các kết quả được báo cáo trong bảng 2.

Bảng 2

	Thành phần hoạt tính
	FF
Độ phân bố đồng đều	99,6 ($\pm 1,6$)
Liều phân phối [μg]	4,76 ($\pm 0,2$)
Khối lượng hạt mịn [μg]	3,05
Phần hạt mịn [%]	66,3
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	1,05
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	2,10
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	0,78
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	22,0
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	44,1
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	16,3
MMAD [μm]	1,63

(tiếp theo)

	GB
Độ phân bố đồng đều	101,5 ($\pm 2,5$)
Liều phân phối [μg]	20,03 ($\pm 0,8$)
Khối lượng hạt mịn [μg]	11,43
Phần hạt mịn [%]	57,1
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	5,94
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	5,49
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	1,75
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	29,7
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	27,4
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	8,7
MMAD [μm]	2,15
	BDP
Độ phân bố đồng đều	100,2 ($\pm 1,2$)
Liều phân phối [μg]	80,9 ($\pm 3,1$)
Khối lượng hạt mịn [μg]	50,0 ($\pm 1,2$)
Phần hạt mịn [%]	61,8
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	17,3
Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	32,7
Khối lượng hạt cực mịn < 1 μm [μg]	13,1
Phân đoạn hạt mịn vừa [%]	21,4
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	40,3
Phần hạt cực mịn < 1 μm [%]	16,2
MMAD [μm]	1,62

Từ dữ liệu của bảng 2, có thể hiểu rằng chế phẩm dạng bột thể hiện cả tính đồng nhất tuyệt vời và phân đoạn có thể hô hấp cao (high respirable fraction - FPF), cho tất cả ba thành phần hoạt tính.

Vì glycopyrolat có liên quan, thu được FPF trung bình khoảng 30%.

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 bào 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 4.

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

Bảng 3

	Mẻ CY	Mẻ MF
FF		
Liều phân phối [µg]	5,3	5,8
Khối lượng hạt mịn [µg]	4,0	4,3
Phần hạt mịn [%]	75,9	73,4
Phần khối lượng hạt cực mịn < 2 µm [µg]	3,0	3,2
Khối lượng hạt mịn trung bình [µg]	1,00	1,07
Phần hạt cực mịn, mịn < 2 µm [%]	56,6	55,2
Phần hạt mịn trung bình [%]	18,8	18,4
MMAD [µm]	1,16	1,16
GB		
Liều phân phối [µg]	11,6	11,9
Khối lượng hạt mịn [µg]	6,6	6,4
Phần hạt mịn [%]	53,8	57,2
Khối lượng hạt cực mịn < 2 µm [µg]	4,0	4,0
Khối lượng hạt mịn trung bình [µg]	2,6	2,5
Phần hạt cực mịn < 2 µm [%]	34,5	33,6
Phần hạt mịn trung bình [%]	22,4	21,0
MMAD [µm]	1,78	1,75
BDP		
Liều phân phối [µg]	90,6	95,7
Khối lượng hạt mịn [µg]	64,5	66,9
Phần hạt mịn [%]	71,2	69,9

(tiếp theo)

Khối lượng hạt cực mịn < 2 μm [μg]	48,8	50,0
Khối lượng hạt mịn trung bình [μg]	15,7	16,9
Phần hạt cực mịn < 2 μm [%]	53,9	52,2
Phần hạt mịn trung bình [%]	17,3	17,7
MMAD [μm]	1,08	1,13

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

(A) chất mang, bao gồm:

(a) phần hạt thô của chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có cỡ hạt trung bình ít nhất là 175 μm ; và

(b) phần hạt mịn, bao gồm hỗn hợp của 90 đến 99,5 % theo khối lượng các hạt tá được chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng muối của axit béo, trong đó ít nhất 90% các hạt mịn này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron, trong đó tỉ lệ theo khối lượng của các hạt mịn so với các hạt thô này là 5:95 đến 30:70; và

(B) các hạt gồm thuốc kháng muscarin cỡ micron, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA) và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít (ICS), làm thành phần hoạt tính, trong đó quy trình này bao gồm:

(i) trộn chất mang, chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài, và, tùy ý, corticosteroid dạng xông hít đã nêu trong thùng của thiết bị trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không ít hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp thứ nhất; và

(ii) thêm thuốc kháng muscarin đã nêu vào hỗn hợp thứ nhất này, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút, trong đó chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, và vilanterol; thuốc kháng muscarin được chọn từ nhóm bao gồm glycopyrronium bromua hoặc clorua, tiotropium bromua, umeclidinium bromua, và aclidinium bromua; corticosteroid dạng xông hít được chọn từ nhóm bao 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, trong đó thuốc kháng muscarin là glycopyrionium bromua, ICS là beclometason dipropionat, LABA là formoterol fumarat dihydrat.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó muối của axit béo được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat, natri stearyl lactylat, natri lauryl sulphat, và magie lauryl sulphat.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó muối của axit béo là magie stearat.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ở bước i) việc trộn được thực hiện ở tốc độ quay nằm trong khoảng từ 16 đến 32 vòng/phút, trong thời gian từ 60 đến 120 phút.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ở bước ii) việc trộn được thực hiện trong khoảng thời gian từ 20 đến 40 phút.
8. Chế phẩm dạng bột để dùng trong dụng cụ xông hít bột khô chứa:
 - (A) chất mang, bao gồm:
 - (a) phần hạt thô của chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý có cỡ hạt trung bình ít nhất là 175 μm ; và
 - (b) phần hạt mịn bao gồm hỗn hợp của 90 đến 99,5 % theo khối lượng các hạt tá được chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10 phần trăm theo khối lượng magie stearat, trong đó ít nhất 90% các hạt mịn này có đường kính theo thể tích nhỏ hơn 15 micron, trong đó tỉ lệ theo khối lượng của các hạt mịn so với các hạt thô này là 5:95 đến 30:70; và
 - (B) các hạt cỡ micron gồm glycopyrioni bromua, formoterol fumarat dihydrat, và, tùy ý, beclometason dipropionat, làm thành phần hoạt tính, trong đó chế phẩm này có thể thu được từ quy trình bao gồm các bước:

(i) trộn chất mang, formoterol fumarat dihydrat này, và, tùy ý, beclometason dipropionat trong thùng thiết bị trộn lắc ở tốc độ quay không nhỏ hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhỏ hơn 60 phút, để thu được hỗn hợp thứ nhất; và

(ii) thêm glycopyronium bromua vào hỗn hợp thứ nhất này, để thu được hỗn hợp thứ hai, và trộn hỗn hợp thứ hai ở tốc độ quay không lớn hơn 16 vòng/phút trong khoảng thời gian không nhiều hơn 40 phút; và từ đó phần hạt mịn trung bình của glycopyronium bromua là lớn hơn 25%.

9. Chế phẩm dạng bột theo điểm 8, trong đó quy trình đã nêu 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.

10. Chế phẩm dạng bột theo điểm 8 hoặc 9, trong đó phần hạt mịn trung bình nằm trong khoảng 28 đến 40%.

11. Chế phẩm dạng bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý là alpha-lactosa monohydrat.

12. Chế phẩm dạng bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 11, trong đó các hạt thô có đường kính theo khối lượng nằm trong khoảng từ 210 đến 360 μm .

13. Dụng cụ xông hít bột khô được nạp chế phẩm dạng bột khô theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12.