



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

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



1-0036719

(51)^{2006.01} A61K 31/573; A61K 9/12; A61K 47/10; (13) B
A61K 31/167; A61K 47/06

(21) 1-2019-01401 (22) 18/09/2017
(86) PCT/GB2017/052762 18/09/2017 (87) WO 2018/051131 22/03/2018
(30) 1615908.9 19/09/2016 GB; 1620515.5 02/12/2016 GB
(45) 25/08/2023 425 (43) 30/01/2020 382A
(73) MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V. (MX)
Eje 106 (sin número), Zona Industrial, San Luis Potosi, S.L.P., C.P. 78395, Mexico
(72) CORR, Stuart (GB); NOAKES, Timothy James (GB).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) DƯỢC PHẨM VÀ THIẾT BỊ HÍT ĐỊNH LIỀU CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất dược dụng của chúng và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài; (ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và (iii) glyxerol. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến bộ phận chứa bịt kín, thiết bị hít định liều được lắp với bộ phận chứa này, phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm và phương pháp làm giảm chỉ số làm nóng địa cầu của dược phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sự phân phối chế phẩm thuốc ra khỏi thiết bị y tế, như thiết bị hít định liều (metered dose inhaler: MDI), bằng cách sử dụng chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất đẩy HFA-152a và chế phẩm thuốc mà được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất đẩy và đề cập đến thiết bị y tế chứa được phẩm này. Được phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để phân phối ra khỏi bộ phận chứa khí dung được tạo áp bằng cách sử dụng thiết bị hít định liều (MDI).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

MDI là loại hệ thống phân phối thuốc hít quan trọng nhất và được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Chúng được thiết kế để phân phối, theo nhu cầu, lượng thuốc riêng biệt và chính xác đến đường hô hấp của bệnh nhân bằng cách sử dụng chất đẩy hóa lỏng trong đó thuốc được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được phân tán. Kiểu dáng và hoạt động của MDI được mô tả trong nhiều sách giáo khoa chuẩn và trong tài liệu sáng chế. Chúng đều bao gồm bộ phận chứa được tạo áp mà chứa chế phẩm thuốc, đầu phun và cụm van mà có khả năng phân phối lượng thuốc được kiểm soát qua đầu phun khi được kích hoạt. Đầu phun và cụm van thường được bố trí trong vỏ có miệng ngậm. Chế phẩm thuốc sẽ chứa chất đẩy, trong đó thuốc được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được phân tán, và có thể chứa các chất khác như các tá được phân cực, chất hoạt động bề mặt và chất bảo quản.

Để chất đẩy thực hiện chức năng một cách thỏa đáng trong MDI thì chất đẩy này cần có một số tính chất. Các tính chất này bao gồm điểm sôi và áp suất hơi thích hợp để có thể được hóa lỏng trong bộ phận chứa đóng kín ở nhiệt độ trong phòng nhưng tạo ra áp suất đủ cao khi MDI được kích hoạt để phân phối thuốc dưới dạng chế phẩm phun mù ngay cả ở nhiệt độ môi trường thấp. Hơn

nữa, chất đẩy cần có tính độc cấp tính và mạn tính thấp và có ngưỡng gây nhạy cảm tim mạch cao. Chất đẩy này cần có mức độ ổn định hóa học cao khi tiếp xúc với thuốc, bộ phận chứa và các thành phần kim loại và phi kim của MDI, và ít có xu hướng tách các chất có khối lượng phân tử thấp ra khỏi các vật liệu elastome bất kỳ trong MDI. Chất đẩy cũng cần có khả năng duy trì thuốc trong dung dịch đồng nhất, trong dung dịch ổn định hoặc trong thể phân tán ổn định trong thời gian đủ để cho phép phân phối thuốc theo cách lắp lại được khi sử dụng. Khi thuốc được tạo huyền phù trong chất đẩy, khối lượng riêng của chất đẩy lỏng được mong muốn tương tự với khối lượng riêng của thuốc rắn để tránh chìm nhanh hoặc nổi hạt thuốc trong chất lỏng. Cuối cùng, chất đẩy cần không có nguy cơ cháy đáng kể với bệnh nhân khi sử dụng. Cụ thể, chất đẩy cần tạo ra hỗn hợp không thể cháy hoặc có khả năng cháy thấp khi trộn với không khí trong đường hô hấp.

Diclodiflometan (R-12) có sự kết hợp thích hợp của các tính chất và trong nhiều năm là chất đẩy MDI được sử dụng phổ biến nhất, thường được trộn với tricloflometan (R-11). Do mối lo ngại quốc tế rằng các hợp chất cloflocacbon (chlorofluorocarbon: CFC) đã halogen hóa toàn bộ và một phần, như diclodiflometan và tricloflometan, gây hư hại tầng ozon bảo vệ trái đất, nên nhiều nước đã ký thỏa thuận, Nghị định thư Montreal, quy định rằng việc sản xuất và sử dụng chúng cần được hạn chế nghiêm ngặt và cuối cùng được loại bỏ hoàn toàn. Diclodiflometan và tricloflometan được loại bỏ đối với việc sử dụng làm lạnh trong những năm 1990, nhưng vẫn được sử dụng với lượng nhỏ trong lĩnh vực MDI do sự miễn trừ sử dụng cần thiết trong Nghị định thư Montreal.

1,1,1,2-tetrafloetan (HFA-134a) được giới thiệu dưới dạng chất làm lạnh và chất đẩy MDI thay thế cho R-12. 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan (HFA-227ea) cũng được giới thiệu dưới dạng chất đẩy thay thế cho diclotetrafloetan (R-114) trong lĩnh vực MDI và đôi khi được sử dụng một mình hoặc được trộn với HFA-134a cho ứng dụng này.

Mặc dù HFA-134a và HFA-227ea có chỉ số phá hủy ozon thấp (ozone depletion potential: ODP), nhưng chúng có chỉ số làm nóng địa cầu (global

warming potential: GWPs), lần lượt là 1430 và 3220, mà bây giờ được xem là quá cao bởi một số nhóm quy định, đặc biệt là đối với sự sử dụng phân tán khi chúng được giải phóng vào môi trường.

Một lĩnh vực công nghiệp mà đã nhận được sự quan tâm đặc biệt gần đây đó là lĩnh vực điều hòa không khí xe ô tô trong đó việc sử dụng HFA-134a đã được đưa vào kiểm soát theo quy định dựa trên Hướng dẫn điều hòa không khí cho phương tiện di chuyển ở châu Âu (2006/40/EC). Hiện đang phát triển nhiều hợp chất thay thế cho HFA-134a trong ứng dụng điều hòa không khí xe ô tô và các ứng dụng khác mà có chỉ số làm nóng nhà kính (greenhouse warming potential: GWP) thấp cũng như chỉ số phá hủy ozon (ODP) thấp. Nhiều hợp chất thay thế này bao gồm hợp chất hydroflopopen, đặc biệt là tetraflopopen, như 2,3,3,3-tetraflopopen (HFO-1234yf) và 1,3,3,3-tetraflopopen (HFO-1234ze).

Mặc dù các hợp chất thay thế đề xuất cho HFA-134a có GWP thấp, nhưng trạng thái độc của nhiều thành phần, như một số hợp chất flopropen, là không rõ ràng và chúng không thể chấp nhận để sử dụng trong lĩnh vực MDI trong nhiều năm, nếu có.

Beclometason và beclometason dipropionat (beclomethasone dipropionate: BDP) là các corticosteroid mà được sử dụng rộng rãi làm chất kháng viêm trong việc điều trị nhiều bệnh về đường hô hấp và rối loạn liên quan. bao gồm cụ thể là bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD). Cả hai thuốc này đều được phân phối một cách thuận tiện bằng cách sử dụng MDI. BDP cũng đã được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp với chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (long acting beta-2-agonist: LABA), bao gồm formoterol và formoterol fumarat dihydrat (formoterol fumarate dihydrate: FFD), trong việc điều trị và kiểm soát bệnh hen và COPD.

Đã biết rằng cả BDP và FFD đều là các chất tương đối không ổn định mà bị thoái biến đáng kể khi được bào chế để phân phối bằng cách sử dụng MDI, thường dẫn đến sự giảm đáng kể thời hạn bảo quản của sản phẩm bào chế. Trong khi độ ổn định giảm này có thể được làm giảm một phần nhờ việc bảo quản lạnh, thì điều này không luôn có thể thực hiện được hoặc không luôn thuận tiện. Các

phương pháp khác để cải thiện độ ổn định của chế phẩm FFD/BDP MDI bao gồm việc kết hợp axit vô cơ như HCl hoặc axit hữu cơ như axit xitric dẫn đến các chế phẩm có tính axit tương đối. Tuy nhiên, các chế phẩm có tính axit như vậy có khả năng không tương hợp với các vật liệu chế tạo MDI bao gồm khả năng ăn mòn bình nhôm trong đó các chế phẩm này thường được chứa. Trong khi vấn đề ăn mòn này có thể được giải quyết bằng cách phủ bình nhôm bằng các lớp phủ polyme trơ hoặc bằng cách sử dụng các bình thép không gỉ, cả hai phương pháp này đều làm tăng chi phí và/hoặc tính phức tạp cho việc sản xuất MDI.

Cần có được phẩm chứa hợp chất beclometason, như beclometason dipropionat (BDP), và chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA), như formoterol fumarat dihydrat, mà có thể được phân phối bằng cách sử dụng MDI và sử dụng chất đẩy có GWP giảm so với HFA-134a và HFA-227ea. Cũng cần có được phẩm có độ ổn định thỏa mãn mà không sử dụng các chất làm ổn định axit.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã thấy rằng các vấn đề liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm dựa trên beclometason trong MDI có thể được khắc phục bằng cách sử dụng chất đẩy mà chứa 1,1-difloetan (HFA-152a), đặc biệt nếu các chế phẩm này chứa lượng nước nhỏ. Các chế phẩm này có thể có độ ổn định hóa học cải thiện, đặc tính khí dung hóa cải thiện để phân phối thuốc cải thiện, độ ổn định huyền phù tốt, GWP giảm, tính tương hợp tốt với các bình nhôm chuẩn không được phủ cũng như tương hợp với các van và cơ cấu bịt kín chuẩn. Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, được phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, dược phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat, và ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài, cụ thể là ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy, thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), glyxerol và etanol, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất bộ phận chứa được tạo áp chứa dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất thiết bị phân phối dược phẩm, đặc biệt là thiết bị hít định liều, có bộ phận chứa được tạo áp chứa dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, dược phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol.

Dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Độ ổn định hóa học cải thiện được thấy, cụ thể, khi dược phẩm chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 50 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 10 ppm và cụ thể là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Khi đề cập đến lượng nước của dược phẩm, sáng chế đề cập đến lượng nước tự do trong dược phẩm và không đề cập đến nước bất kỳ có thể có trong hợp chất thuốc đã hydrat hóa bất kỳ mà có thể được sử dụng dưới dạng một phần của thành phần thuốc. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dược phẩm không chứa nước. Theo cách khác dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất có thể chứa lớn hơn 0,5 ppm nước, ví dụ lớn hơn 1 ppm, nhưng nhỏ hơn các lượng nêu trên, vì thực tế là khó loại bỏ toàn bộ nước ra khỏi dược phẩm và sau đó giữ dược phẩm ở trạng thái không chứa nước như vậy.

Theo một phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ huyền phù dược hoặc dung dịch dược, dược phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất dược dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol,

trong đó dược phẩm chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 50 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa nhỏ hơn 1000 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 500 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 100 ppm và cụ thể là nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dược phẩm không chứa oxy. Theo cách khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất có thể chứa lớn hơn 0,5 ppm oxy, ví dụ 1 ppm hoặc lớn hơn, nhưng nhỏ hơn các lượng nêu trên, vì thực tế có thể khó giữ dược phẩm ở trạng thái không chứa oxy. Lượng oxy thấp là

được ưu tiên vì chúng có xu hướng làm giảm sự thoái biến của hợp chất thuốc dẫn đến dược phẩm có độ ổn định hóa học cao hơn.

Theo một phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, dược phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol,

trong đó dược phẩm chứa nhỏ hơn 1000 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 500 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 100 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 50 ppm oxy dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để phân phối đến đường hô hấp bằng cách sử dụng thiết bị hít định liều (MDI).

Ít nhất một hợp chất beclometason và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài trong dược phẩm theo sáng chế theo tất cả các khía cạnh và các phương án được mô tả ở đây tốt hơn ở dạng micron hóa. Ngoài ra, tốt hơn nếu dược phẩm theo sáng chế theo tất cả các khía cạnh và các phương án được mô tả ở đây không chứa các vi cấu trúc có lỗ thủng.

Dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế bao gồm thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó. Hợp chất beclometason được ưu tiên đặc biệt là beclometason dipropionat (BDP).

Thành phần thuốc cũng bao gồm ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA). Chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài bất kỳ mà đã được sử dụng trước đây để điều trị bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và có thể được phân phối bằng cách sử dụng MDI có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Các chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài thích hợp bao gồm formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, salmeterol, indacaterol,

olodaterol và vilanterol cũng như các dẫn xuất được dụng của chúng, như các muối được dụng của chúng.

Các chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài ưu tiên được chọn từ formoterol, các muối được dụng của formoterol, các hydrat của formoterol và các hydrat của các muối được dụng của formoterol. Các muối được dụng thích hợp của formoterol bao gồm các muối cộng axit thu được từ axit hữu cơ và axit vô cơ, như hydroclorua, sulphat, phosphat, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, benzoat, metoxybenzoat, hydroxybenzoat, clobenzoat, p-toluensulfonat, metansulfonat, ascorbat, salixylat, axetat, succinat, lactat, glutarat, gluconat và oleat. Muối fumarat của formoterol là được ưu tiên và theo một phương án đặc biệt ưu tiên được phẩm theo sáng chế bao gồm formoterol fumarat dihydrat. Được phẩm theo sáng chế được đặc biệt ưu tiên là được phẩm trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài cơ bản bao gồm formoterol fumarat dihydrat. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 95% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 98% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99% khối lượng của ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài là formoterol fumarat dihydrat. Được ưu tiên nhất là được phẩm trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài toàn bộ là formoterol fumarat dihydrat.

Ít nhất một hợp chất beclometason và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài có thể được phân tán hoặc tạo huyền phù trong chất đẩy. Tốt hơn nếu các hạt thuốc trong huyền phù như vậy có đường kính nhỏ hơn 100 micron, ví dụ nhỏ hơn 50 micron. Tuy nhiên, theo một phương án khác được phẩm theo sáng chế là dung dịch với ít nhất một hợp chất beclometason (BDP) và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài được hòa tan trong chất đẩy, ví dụ với sự trợ giúp của tá được phân cực, như etanol.

Lượng thành phần thuốc trong được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của được phẩm. Tốt hơn nếu thành phần thuốc sẽ chiếm từ 0,01 đến 2,0% khối lượng, tốt hơn nếu từ 0,05 đến 2,0% khối lượng và đặc biệt là từ 0,05 đến 1,5% khối lượng của tổng khối lượng được phẩm. Thành phần thuốc có thể

cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason, đặc biệt là beclometason dipropionat, và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, đặc biệt là formoterol fumarat dihydrat. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng thành phần thuốc bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài. Theo cách khác, thành phần thuốc có thể chứa các thuốc khác, như ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (long acting muscarinic antagonist: LAMA).

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm và cụ thể hơn thành phần thuốc của nó không chứa các muối được dùng của cả axit cromoglyxic và nedocromil.

Thành phần chất đẩy trong dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa 1,1-difloetan (HFA-152a). Bởi vậy, không loại trừ khả năng là thành phần chất đẩy có thể bao gồm các chất đẩy khác ngoài HFA-152a. Ví dụ, thành phần chất đẩy có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất đẩy hydroflocacbon hoặc hydrocacbon bổ sung, ví dụ được chọn từ HFA-227ea, HFA-134a, diflometan (HFA-32), propan, butan, isobutan và ete dimetyl. Các chất đẩy bổ sung ưu tiên là HFA-227ea và HFA-134a.

Nếu chất đẩy bổ sung được chứa, như HFA-134a hoặc HFA-227ea, ít nhất 5% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 10% khối lượng và tốt hơn nếu ít nhất 50% khối lượng thành phần chất đẩy cần là HFA-152a. Thông thường, HFA-152a sẽ tạo thành ít nhất 90% khối lượng, ví dụ từ 90 đến 99% khối lượng, của thành phần chất đẩy. Tốt hơn nếu HFA-152a sẽ tạo ra ít nhất 95% khối lượng, ví dụ từ 95 đến 99% khối lượng, và tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng của thành phần chất đẩy.

Theo một phương án ưu tiên, thành phần chất đẩy có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 200 và vẫn tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.

Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, thành phần chất đẩy toàn bộ bao gồm HFA-152a vì vậy dược phẩm theo sáng chế chứa HFA-152a dưới dạng chất

đầy duy nhất. Thuật ngữ “toàn bộ bao gồm”, đương nhiên, không loại trừ sự có mặt của các lượng nhỏ, ví dụ lên đến vài trăm phần triệu, của các tạp chất mà có thể có mặt theo quy trình được sử dụng để tạo ra HFA-152a miễn là chúng không ảnh hưởng đến độ ổn định của chất đẩy trong các ứng dụng y tế. Tốt hơn nếu chất đẩy HFA-152a sẽ không chứa lớn hơn 10 ppm, ví dụ từ 0,5 đến 10 ppm, tốt hơn nếu không lớn hơn 5 ppm, ví dụ từ 1 đến 5 ppm, các tạp chất không bão hòa, như các hợp chất vinyl florua, vinyl clorua, vinyliden florua và clo-flo etylen.

Lượng thành phần chất đẩy trong dược phẩm theo sáng chế sẽ thay đổi phụ thuộc vào lượng của thuốc và các thành phần khác trong dược phẩm. Thông thường, thành phần chất đẩy sẽ chiếm từ 80,0 đến 99,99% khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm. Tốt hơn nếu thành phần chất đẩy sẽ chiếm từ 90,0 đến 99,99% khối lượng, tốt hơn nếu từ 96,5 đến 99,99% khối lượng và đặc biệt là từ 97,5 đến 99,95% khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm.

Lượng glyxerol trong dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5,0% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Tốt hơn nếu glyxerol sẽ chiếm từ 0,1 đến 3,0% khối lượng, tốt hơn nếu từ 0,1 đến 2,5% khối lượng và đặc biệt là từ 0,5 đến 2,5% khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm.

Theo một phương án, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế cơ bản bao gồm và tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm ba thành phần từ (i) đến (iii) nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng của dược phẩm gồm ba thành phần nêu.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế còn bao gồm tá dược phân cực, như etanol. Các tá dược phân cực đã được sử dụng trước đây trong dược phẩm để điều trị các rối loạn hô hấp mà dược phân phối bằng cách sử dụng các thiết bị hít định liều (MDI). Chúng cũng được gọi là các dung môi, các đồng dung môi, các dung môi mang và các chất phụ. Các chất này có thể dùng để hòa tan chất hoạt động bề mặt hoặc thuốc trong chất đẩy và/hoặc ngăn cản sự lắng phủ các hạt thuốc lên các bề mặt của thiết bị hít định

liều mà được tiếp xúc bởi dược phẩm khi dược phẩm đi từ bộ phận chứa trong đó dược phẩm được chứa đến cửa xả đầu phun. Chúng cũng được sử dụng làm chất độn trong các quy trình nạp hai giai đoạn trong đó thuốc được trộn với tá dược phân cực thích hợp. Tá dược phân cực sử dụng phổ biến nhất là etanol. Nếu tá dược phân cực được sử dụng, tá dược này sẽ thường có mặt với lượng từ 0,5 đến 15% khối lượng, tốt hơn nếu với lượng từ 0,5 đến 10% khối lượng, và tốt hơn nếu với lượng từ 1 đến 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Cho dù các dược phẩm theo sáng chế này chứa các thành phần khác ngoài thành phần thuốc xác định, thành phần chất đẩy xác định và glyxerol, như tá dược phân cực, cần không chứa chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, dược phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol,

trong đó dược phẩm không chứa chất hoạt động bề mặt và tốt hơn nếu chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, cụ thể là nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế không chứa chất làm ổn định axit, như axit hữu cơ và axit vô cơ.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA). Chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài bất kỳ mà đã được sử dụng trước đây để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và có thể được phân phối bằng cách sử dụng MDI có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài thích hợp bao gồm umeclidini, ipratropi, tiotropi, aclidini và dẫn xuất được dụng của chúng, đặc biệt

là muối được dụng của chúng. Các hợp chất ưu tiên bao gồm các muối được dụng của glycopyrolat (cũng được biết dưới dạng glycopyroni). Glycopyrolat là muối amoni được thể bốn lần. Các ion đối được dụng thích hợp bao gồm, ví dụ, florua, clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, phosphat, format, axetat, trifloaxetat, propionat, butyrat, lactat, xitrat, tartrat, malat, maleat, succinat, benzoat, p-clobenzoat, diphenyl-axetat hoặc triphenylaxetat, o-hydroxybenzoat, p-hydroxybenzoat, 1-hydroxynaphtalen-2-cacboxylat, 3-hydroxynaphtalen-2-cacboxylat, metansulfonat và benzensulfonat. Hợp chất ưu tiên là muối bromua của glycopyrolat cũng được biết dưới dạng glycopyroni bromua.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, được phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat, và ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài, cụ thể là ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat;

(ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a); và

(iii) glyxerol.

Được phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của được phẩm. Tốt hơn nếu được phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, cụ thể là nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của được phẩm. Đã thấy rằng các lượng nhỏ nước cùng với việc sử dụng HFA-152a làm chất đẩy có thể dẫn đến được phẩm có độ ổn định hóa học cải thiện. Khi đề cập đến lượng nước của được phẩm, sáng chế đề cập đến lượng nước tự do trong được phẩm và không đề cập đến nước bất kỳ có thể có trong hợp chất thuốc đã hydrat hóa bất kỳ mà có thể được sử dụng dưới dạng một phần của thành phần thuốc. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, được phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế không chứa nước. Theo cách khác được phẩm theo khía cạnh thứ hai có thể chứa lớn hơn 0,5 ppm nước, ví dụ lớn hơn 1

ppm, nhưng nhỏ hơn các lượng nêu trên, vì thực tế là khó loại bỏ toàn bộ nước ra khỏi dược phẩm và sau đó giữ dược phẩm ở trạng thái không chứa nước.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế chứa nhỏ hơn 1000 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 500 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 100 ppm và cụ thể là nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dược phẩm không chứa oxy. Theo cách khác dược phẩm theo khía cạnh thứ hai có thể chứa lớn hơn 0,5 ppm oxy, ví dụ 1 ppm hoặc lớn hơn, nhưng nhỏ hơn các lượng nêu trên, vì thực tế có thể khó giữ dược phẩm ở trạng thái không chứa oxy. Lượng oxy thấp là được ưu tiên vì chúng có xu hướng làm giảm sự thoái biến của hợp chất thuốc dẫn đến dược phẩm có độ ổn định hóa học cao hơn.

Các chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài thích hợp và ưu tiên là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Các lượng thông thường và ưu tiên của thành phần thuốc và thành phần chất đẩy trong dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế và các chế phẩm thích hợp, thông thường và ưu tiên cho thành phần chất đẩy là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Thành phần thuốc có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, và ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng thành phần thuốc bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, và ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài.

Theo một phương án, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế cơ bản bao gồm và tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm ba thành phần từ (i) đến (iii) nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng của dược phẩm gồm ba thành phần đã nêu này.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế có thể chứa tá dược phân cực như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Các tá dược phân cực thích hợp và ưu tiên là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Các lượng thông thường và ưu tiên của tá dược phân cực là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo một phương án đặc biệt ưu tiên theo khía cạnh thứ hai theo sáng chế, thành phần thuốc chứa beclometason dipropionat, formoterol fumarat dihydrat và ít nhất một muối glycopyrolat được dụng, đặc biệt là glycopyroni bromua. Tốt hơn nếu beclometason dipropionat, formoterol fumarat dihydrat và ít nhất một muối glycopyrolat được dụng là các hoạt chất được duy nhất trong dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Như với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế cần không chứa chất hoạt động bề mặt. Hơn nữa, theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế không chứa chất làm ổn định axit, như axit hữu cơ và axit vô cơ.

Đã thấy rằng việc sử dụng chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a) trong dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, glyxerol, etanol và chất đẩy có thể cải thiện một cách bất ngờ độ ổn định hóa học của hợp chất beclometason so với độ ổn định có trong các chế phẩm chứa HFA-134a hoặc HFA-227ea dưới dạng chất đẩy.

Do vậy, theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy, thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất được dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), glyxerol và etanol, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

Ít nhất một hợp chất beclometason này có thể được hòa tan trong hoặc được tạo huyền phù trong dược phẩm.

Độ ổn định hóa học cải thiện có thể thu được, cụ thể, khi dược phẩm chứa nhỏ hơn 500 ppm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, vẫn tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 10 ppm và cụ thể là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm. Khi đề cập đến lượng nước của dược phẩm, sáng chế đề cập đến lượng nước tự do trong dược phẩm và không đề cập đến nước bất kỳ có thể có trong hợp chất thuốc đã hydrat hóa bất kỳ mà có thể được sử dụng dưới dạng một phần của thành phần thuốc. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dược phẩm không chứa nước. Theo cách khác, dược phẩm nêu ở khía cạnh thứ ba của sáng chế có thể chứa lớn hơn 0,5 ppm nước, ví dụ lớn hơn 1 ppm, nhưng nhỏ hơn các lượng nêu trên, vì thực tế là khó loại bỏ toàn bộ nước ra khỏi dược phẩm và sau đó giữ dược phẩm ở trạng thái không chứa nước.

Do vậy, theo một phương án ưu tiên của khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy, thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất dược dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), glyxerol và etanol, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a) và lựa chọn các thành phần và các điều kiện bào chế dược phẩm để duy trì lượng nước của dược phẩm dưới 100 ppm, tốt hơn nếu dưới 50 ppm, tốt hơn nếu dưới 10 ppm và cụ thể là dưới 5 ppm dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Trên thực tế, việc bào chế dược phẩm có mức nước thấp nêu trên bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy có lượng nước thấp thích hợp, vì nó thường là loại có khối lượng lớn nhất trong thiết bị hoàn chỉnh, và tiếp đó bào chế dược phẩm trong các điều kiện khô thích hợp, ví dụ trong môi trường khí nitơ khô. Việc bào chế dược phẩm trong các điều kiện khô là đã biết rõ và các kỹ thuật liên quan được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các bước khác để thu được lượng nước thấp trong thiết bị hoàn chỉnh bao gồm việc sấy và bảo quản bình và các bộ phận van trong môi trường khí được kiểm soát độ ẩm, ví dụ nitơ và không khí khô, trước và trong quá trình lắp ráp thiết bị. Nếu dược phẩm chứa lượng đáng kể etanol, khi đó việc kiểm soát lượng nước của etanol

cũng như chất đẩy là cũng quan trọng, ví dụ bằng cách sấy để làm giảm lượng nước đến mức thấp thích hợp. Các kỹ thuật sấy thích hợp là đã biết rõ với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm việc sử dụng rây phân tử hoặc chất hút ẩm vô cơ khác và quy trình sấy màng.

Trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, hợp chất beclometason thích hợp và ưu tiên như được mô tả ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Ngoài ra, các lượng thông thường và ưu tiên của thành phần thuốc, thành phần chất đẩy, glyxerol và etanol trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế và các chế phẩm thích hợp, thông thường và ưu tiên cho thành phần chất đẩy là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Thành phần thuốc trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng thành phần thuốc bao gồm ít nhất một hợp chất beclometason. Theo cách khác, thành phần thuốc có thể còn chứa ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài cùng với ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài như được đề cập đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất và khía cạnh thứ hai của sáng chế. Khi chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài một mình hoặc cùng với chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài được chứa, các chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài thích hợp và ưu tiên và chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài thích hợp và ưu tiên như được mô tả ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất và khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Theo một phương án, dược phẩm trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế cơ bản bao gồm và tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm thành phần thuốc, thành phần chất đẩy, glyxerol và etanol như nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99%

khối lượng và đặc biệt ít nhất 99,9% khối lượng của dược phẩm bao gồm bốn thành phần.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm được tạo ra trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế không chứa chất hoạt động bề mặt. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dược phẩm được tạo ra trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ ba của sáng chế không chứa chất làm ổn định axit, như axit hữu cơ và axit vô cơ.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, dược phẩm chứa etanol với lượng lên đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 2,0% khối lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,5% khối lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 1,0% khối lượng do sự thoái biến của ít nhất một hợp chất beclometason dựa trên tổng khối lượng của ít nhất một hợp chất beclometason và các tạp chất sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 1 tháng.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, dược phẩm chứa etanol với lượng lên đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 2,5% khối lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 2,0% khối lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 1,5% khối lượng do sự thoái biến của ít nhất một hợp chất beclometason dựa trên tổng khối lượng của ít nhất một hợp chất beclometason và các tạp chất sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Một dược phẩm ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất và khía cạnh thứ hai của sáng chế chứa etanol với lượng lên đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm sẽ tạo ra toàn bộ các tạp chất với lượng nhỏ hơn 2,0% khối lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,5% khối lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 1,0% khối lượng do sự thoái biến của ít nhất một hợp chất beclometason sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 1 tháng.

Dược phẩm ưu tiên khác theo khía cạnh thứ nhất và khía cạnh thứ hai của sáng chế chứa etanol với lượng lên đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm sẽ tạo ra toàn bộ các tạp chất với lượng nhỏ hơn 2,5% khối lượng.

lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 2,0% khối lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 1,5% khối lượng do sự thoái biến của ít nhất một hợp chất beclometason sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

% khối lượng của các tạp chất nêu trên được dựa trên tổng khối lượng của ít nhất một hợp chất beclometason và các tạp chất.

Khi đề cập đến sự bảo quản của dược phẩm trong các phương pháp làm ổn định nêu trên, sáng chế đề cập, cụ thể, đến sự bảo quản các dược phẩm này trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ. Tương tự, khi đề cập đến sự bảo quản dược phẩm nêu trên, sáng chế đề cập, cụ thể, đến sự bảo quản chúng trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cụ thể trong việc phân phối thành phần thuốc ra khỏi bộ phận chứa khí dung được tạo áp, ví dụ bằng cách sử dụng thiết bị hít định liều (MDI). Đối với ứng dụng này, dược phẩm được chứa trong bộ phận chứa khí dung được tạo áp và chất đẩy HFA-152a thực hiện chức năng để phân phối thành phần thuốc dưới dạng bụi khí dung mịn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất phụ gia khác của loại mà thường được sử dụng trong chế phẩm thuốc cho các MDI được tạo áp, như các chất bôi trơn van. Nếu các chất phụ gia khác được chứa trong dược phẩm, chúng thường được sử dụng với lượng mà là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm theo sáng chế thường được bảo quản trong bộ phận chứa hoặc hộp được tạo áp mà để được sử dụng cùng với thiết bị phân phối dược phẩm. Khi được bảo quản như vậy, dược phẩm thường là chất lỏng. Theo một phương án ưu tiên, bộ phận chứa được tạo áp được thiết kế để sử dụng trong thiết bị hít định liều (MDI). Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, bộ phận chứa được tạo áp là bình nhôm được phủ hoặc bình nhôm không được phủ, đặc biệt là bình nhôm không được phủ.

Do vậy, theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất bộ phận chứa được tạo áp chứa dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc khía cạnh thứ hai của sáng chế. Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất thiết bị phân phối dược phẩm, đặc biệt

là thiết bị hít định liều, có bộ phận chứa được tạo áp chứa được phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Thiết bị hít định liều thường bao gồm đầu phun và cụm van mà được gắn vào bộ phận chứa chứa được phẩm cần được phân phối. Vòng đệm đàn hồi được sử dụng để tạo ra sự bịt kín giữa bộ phận chứa và đầu phun/cụm van. Vật liệu vòng đệm đàn hồi ưu tiên là cao su copolyme etylen propylen dien monome (ethylene propylene diene monomer: EPDM), clobutyl, bromobutyl và xycloolefin vì các chất này có tính tương hợp tốt với HFA-152a và cũng tạo ra vật ngăn tốt để ngăn chặn hoặc hạn chế HFA-152a thoát ra khỏi bộ phận chứa.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong y khoa để điều trị bệnh nhân bị hoặc có thể bị rối loạn hô hấp và đặc biệt là bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Do vậy, sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị bệnh nhân bị hoặc có thể bị rối loạn hô hấp, đặc biệt là bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị hoặc điều trị dự phòng của dược phẩm như nêu trên. Tốt hơn nếu dược phẩm được phân phối đến bệnh nhân bằng cách sử dụng MDI.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế và các MDI được nạp bằng cách sử dụng các kỹ thuật mà là chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này, như nạp nén và nạp nguội. Ví dụ, dược phẩm có thể được bào chế bằng thao tác trộn đơn giản trong đó ít nhất một hợp chất beclometason, ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài, glyxerol, tùy ý ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài, tùy ý tá dược phân cực, và chất đẩy chứa HFA-152a được trộn cùng nhau theo các tỷ lệ yêu cầu trong thùng trộn thích hợp. Việc trộn có thể được thúc đẩy bằng cách khuấy như thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thích hợp là chất đẩy chứa HFA-152a được hóa lỏng để trợ giúp việc trộn. Nếu dược phẩm được tạo ra trong một thùng trộn riêng biệt, tiếp đó dược phẩm có thể được chuyển đến bộ phận chứa được tạo áp để bảo quản, như bộ phận chứa được tạo áp mà được sử dụng dưới dạng một phần của thiết bị phân phối dược phẩm và đặc biệt là MDI.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế trong phạm vi của bộ phận chứa được tạo áp, như hộp hoặc lọ khí dung, từ đó dược phẩm được giải phóng cuối cùng dưới dạng bụi khí dung bằng cách sử dụng thiết bị phân phối dược phẩm, như MDI. Theo phương pháp này, lượng cân của ít nhất một hợp chất beclometason, ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài, glyxerol, tùy ý ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài và tùy ý tá dược phân cực được đưa vào bộ phận chứa hở. Tiếp đó van được gắn lên bộ phận chứa và HFA-152a-chứa thành phần chất đẩy, ở dạng lỏng, được đưa qua van vào bộ phận chứa dưới áp suất, tùy ý sau khi xả rỗng bộ phận chứa trước tiên qua van. Các bộ phận khác, nếu được chứa, có thể được trộn với thành phần thuốc hoặc, theo cách khác được đưa vào bộ phận chứa sau khi van đã được lắp, một mình hoặc dưới dạng trộn lẫn trước với thành phần chất đẩy. Tiếp đó toàn bộ hỗn hợp có thể được xử lý để phân tán các thuốc trong thành phần chất đẩy, ví dụ bằng cách lắc mạnh hoặc bằng cách sử dụng bể siêu âm. Các bộ phận chứa thích hợp có thể được làm bằng chất dẻo, kim loại, ví dụ nhôm, hoặc thủy tinh. Các bộ phận chứa ưu tiên được làm bằng kim loại, đặc biệt là nhôm mà có thể được phủ hoặc không được phủ. Các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ được đặc biệt ưu tiên.

Bộ phận chứa có thể được nạp dược phẩm đủ để tạo ra nhiều liều. Các hộp khí dung được tạo áp mà được sử dụng trong MDI thường chứa từ 50 đến 150 liều riêng biệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) của dược phẩm chứa: (i) thành phần thuốc chứa ít nhất một hợp chất beclometason được chọn từ beclometason và dẫn xuất dược dụng của nó, cụ thể là beclometason dipropionat (BDP), và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, cụ thể là formoterol fumarat dihydrat; (ii) thành phần chất đẩy; và (iii) glyxerol, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a). Phương pháp này có thể áp dụng với việc bào chế tất cả các dược phẩm mô tả ở đây theo tất cả các khía cạnh và phương án của chúng.

Tốt hơn nếu ít nhất 90% khối lượng, tốt hơn nếu ít nhất 95% khối lượng và vẫn tốt hơn nếu ít nhất 99% khối lượng của thành phần chất đẩy được sử dụng là HFA-152a. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, toàn bộ thành phần chất đẩy được sử dụng là HFA-152a.

Tốt hơn nếu thành phần chất đẩy mà được sử dụng sẽ có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 200 và vẫn tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.

Dưới đây sáng chế được minh họa nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Nhiều thử nghiệm được tiến hành để nghiên cứu đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm thuốc kết hợp gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat được phân phối từ thiết bị hít định liều (MDI) bằng cách sử dụng HFA-134a hoặc HFA-152a làm chất đẩy.

Các chế phẩm thuốc gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat được bào chế trong HFA-134a hoặc HFA-152a (Mexichem, UK). Các thuốc được định lượng trực tiếp vào các hộp nhôm không được phủ chuẩn dung tích 14 ml (C128, Presspart, Blackburn, UK) và tiếp đó bổ sung etanol khan với lượng 10% khối lượng (dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm) để hòa tan hoàn toàn các thuốc này. Tiếp đó hộp được gắn với van 50 μ L (Bespak, Kings Lynn, UK) sau đó chất đẩy được nạp vào hộp qua van bằng cách sử dụng bộ nạp/bộ gắn Pamasol thao tác bằng tay (Pamasol, Switzerland). Liều danh định của beclometason dipropionat là 250 μ g và liều danh định của formoterol fumarat dihydrat là 6 μ g.

Đặc tính khí dung hóa in vitro của các chế phẩm sau khi bảo quản ở điều kiện môi trường trong 1 tháng được nghiên cứu bằng cách sử dụng bộ tạo va đập thể hệ sau (Next Generation Impactor: NGI, Copley Scientific, Nottingham UK) được nối với bơm chân không (GE Motors, NJ, USA). Trước khi thử nghiệm, các

cốc của hệ thống NGI được phủ bằng dầu silicon trong hexan 1% thể tích/thể tích để loại bỏ sự nảy hạt. Đối với mỗi thử nghiệm, ba lần kích hoạt van được thực hiện trong NGI ở 30 L.phút⁻¹ như trong cảm nang được điển. Sau khi khí dung hóa, thiết bị NGI được tháo ra và bộ kích hoạt và mỗi phần của NGI được rửa trong các thể tích đã biết của pha di động HPLC (xem dưới đây). Khối thuốc lắng phủ trên mỗi phần của NGI được xác định bằng HPLC (xem dưới đây). Trình tự này được lặp lại ba lần đối với mỗi hộp, sau đó, liều hạt mịn (fine particle dose: FPD) và phần hạt mịn của liều phun (fine particle fraction of the emitted dose: FPF_{ED}) được xác định.

Phương pháp sắc ký lỏng đặc tính cao (high performance liquid chromatography: HPLC) được sử dụng để xác định lượng thuốc theo các nghiên cứu khí dung hóa. Cột C₁₈ Accucore kích cỡ 50 mm x 3 mm với cỡ hạt 2,6 µm được sử dụng để phân tích. Cột được nối với bộ phát hiện UV vận hành ở các bước sóng 212 nm và 240 nm phụ thuộc vào thuốc đang được phân tích. Bộ lấy mẫu thử tự động được vận hành ở nhiệt độ môi trường và 100 µl mẫu thử được bơm vào trong cột để phân tích. Các điều kiện sắc ký được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Thuốc	Tốc độ dòng bơm (ml.phút ⁻¹)	Pha di động (giải hấp gradient)	Bước sóng UV (nm)	Nhiệt độ cột (°C)
Beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat	1,0	Pha di động A: 10 mM ammoni dihydrogen orthophosphat ở độ pH 3,0 Pha di động B: metanol và	212 và 240	40

		axetonitril (45:55 thể tích/thể tích)		
--	--	--	--	--

Thành phần của pha di động được thay đổi như được thể hiện trên Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Thời gian (phút)	Tỷ lệ phần trăm của pha di động A (thể tích/thể tích)	Tỷ lệ phần trăm của pha di động B (thể tích/thể tích)
0	90	10
2,4	0	100
2,7	0	100
2,8	90	10
4,0	90	10

Các kết quả được thể hiện trên các Bảng 3 và 4 dưới đây.

Bảng 3. Đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm thuốc kết hợp gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat trong HFA-134a và etanol dưới dạng khác biệt bởi liều hạt mịn, phần hạt mịn của liều phun (FPF_{ED} (%)), đường kính khí động lực trung bình khối lượng (mass median aerodynamic diameter: MMAD) và độ lệch chuẩn hình học (độ lệch chuẩn hình học - GSD).

	Beclometason dipropionat	Formoterol fumarat dihydrat
Liều hạt mịn (μg)	98,92	3,67

% FPF _{ED}	63,16	66,35
MMAD ± GSD (µm)	1,41 ± 1,95	1,36 ± 2,00

Bảng 4. Đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm thuốc kết hợp gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat trong HFA-152a và ethanol dưới dạng khác biệt bởi liều hạt mịn, phần hạt mịn của liều phun (FPF_{ED} (%)), đường kính khí động lực trung bình khối lượng (MMAD) và độ lệch chuẩn hình học (GSD).

	Beclometason dipropionat	Formoterol fumarat dihidrat
Liều hạt mịn (µg)	105,11	3,57
% FPF _{ED}	55,67	60,01
MMAD ± GSD (µm)	1,57 ± 1,98	1,51 ± 2,08

Ví dụ 2

Nhiều thử nghiệm được tiến hành để nghiên cứu các tác động của glyxerol lên đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm thuốc của beclometason dipropionat được phân phối từ thiết bị hít định liều (MDI) bằng cách sử dụng HFA-152a làm chất đẩy. Đặc tính khí dung hóa của chế phẩm thuốc kết hợp được nghiên cứu sau khi bào chế ban đầu và sau khi bảo quản trong các điều kiện bảo quản bắt buộc.

Các chế phẩm thuốc của beclometason dipropionat được bào chế trong HFA-152a (Mexichem, UK). Các thuốc được định lượng trực tiếp vào các hộp nhôm không được phủ chuẩn dung tích 14 ml (C128, Presspart, Blackburn, UK). Etanol khan với lượng 5, 10 hoặc 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm và glyxerol với lượng 0, 1 hoặc 2% khối lượng, lại dựa trên tổng khối

lượng của chế phẩm, tiếp đó được bổ sung vào hộp. Sau đó hộp được gắn với van 50 μ L (Bespak, Kings Lynn, UK) sau đó chất đẩy được nạp vào hộp qua van bằng cách sử dụng bộ nạp/bộ gắn Pamasol thao tác bằng tay (Pamasol, Switzerland). Liều danh định của beclometason dipropionat là 250 μ g.

Đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm được thử nghiệm ngay sau khi bào chế bằng bộ tạo va đập thể hệ sau bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1 ở trên. Các kết quả được thể hiện trên Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5. Đặc tính khí dung hóa in vitro của các chế phẩm gồm beclometason dipropionat trong HFA-152a với các lượng thay đổi của etanol và glyxerol dưới dạng khác biệt bởi liều hạt mịn (FPM), phần hạt mịn của liều phun (FPF_{ED} (%)), đường kính khí động lực trung bình khối lượng (MMAD) và độ lệch chuẩn hình học (GSD).

% khối lượng etanol	% khối lượng glyxerol	MMAD(μ m) $\pm$ GSD	FPM(μ g)	FPF _{ED} (%)
5	0	1,27 $\pm$ 1,80	114,36	65,17
	1	1,55 $\pm$ 1,93	123,94	67,97
	2	1,62 $\pm$ 2,06	120,25	65,69
10	0	1,33 $\pm$ 1,84	117,15	59,47
	1	2,09 $\pm$ 1,92	116,83	58,64
	2	2,19 $\pm$ 2,12	104,23	55,76
15	0	1,42 $\pm$ 2,02	102,86	50,99
	1	2,29 $\pm$ 2,06	96,11	48,85
	2	2,59 $\pm$ 2,12	83,04	43,57

Việc bổ sung glyxerol có tác dụng làm tăng MMAD của chế phẩm bởi vậy cho phép tối ưu hóa sự lắng phủ của thuốc trong các phần khác nhau của phổi.

Ví dụ 3

Độ ổn định của chế phẩm thuốc kết hợp gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat trong chất đẩy HFA-134a và HFA-152a được nghiên cứu ở thời điểm không ($T=0$) và sau khi bảo quản, vãn ở dưới, trong 1 tháng ($T=1M$) và 3 tháng ($T=3M$) ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH) và ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% (RH) trong các bình nhôm không được phủ.

Chế phẩm thuốc được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 ở trên và được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả trong Ví dụ 1 ở trên.

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định hóa học của chế phẩm thuốc kết hợp gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat trong HFA-152a và HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ được thể hiện lần lượt trên các Bảng 6 đến 9 dưới đây.

Bảng 6. Độ ổn định hóa học của beclometason dipropionat trong HFA-134a và 10% khối lượng etanol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất ở $T = 0$, sau khi bảo quản trong 1 tháng ($T = 1M$) @ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ và $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$ và sau khi bảo quản trong 3 tháng ($T = 3M$) @ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ và $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$.

Thời gian	% phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu $T = 0$	98,9	0,16
$T = 1M$ @ 25/60	98,5	0,22
$T = 1M$ @ 40/75	98,2	0,38
$T = 3M$ @ 25/60	98,1	0,41
$T = 3M$ @ 40/75	97,2	0,82

Bảng 7. Độ ổn định hóa học của beclometason dipropionat trong HFA-152a và 10% khối lượng etanol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất ở $T = 0$, sau khi bảo quản trong 1 tháng ($T = 1M$) @ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ và $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$ và sau khi bảo quản trong 3 tháng ($T = 3M$) @ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ và $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$.

Thời gian	% phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu T = 0	99,9	<LoQ
T = 1M @ 25/60	99,5	0,09
T = 1M @ 40/75	99,8	0,08
T = 3M @ 25/60	99,5	0,08
T = 3M @ 40/75	98,9	0,12

Bảng 8. Độ ổn định hóa học của formoterol fumarat dihydrat trong HFA-134a và 10% khối lượng etanol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất ở T = 0, sau khi bảo quản trong 1 tháng (T = 1M) @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và sau khi bảo quản trong 3 tháng (T = 3M) @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60%.

Thời gian	% phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu T = 0	99,9	0,07
T = 1M @ 25/60	99,7	0,08
T = 1M @ 40/75	99,2	0,11
T = 3M @ 25/60	98,5	0,18
T = 3M @ 40/75	97,9	0,23

Bảng 9. Độ ổn định hóa học của formoterol fumarat dihydrat trong HFA-152a và 10% khối lượng etanol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất ở T = 0, sau khi bảo quản trong 1 tháng (T = 1M) @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và sau khi bảo quản trong 3 tháng (T = 3M) @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60%.

Thời gian	% phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu T = 0	99,9	0,05

T = 1M @ 25/60	99,9	0,07
T = 1M @ 40/75	99,5	0,09
T = 3M @ 25/60	99,6	0,09
T = 3M @ 40/75	99,1	0,11

Có thể được thấy từ dữ liệu trên Bảng 6 đến 9 ở trên rằng các chế phẩm thuốc gồm beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat có độ ổn định hóa học tốt hơn khi được trộn cùng với HFA-152a dưới dạng chất đẩy khí dung hóa chứ không phải HFA-134a.

Các kết quả cũng đề xuất rằng các bình được phủ hoặc bình bằng thép không gỉ là không cần thiết với các chế phẩm dựa trên HFA-152a dùng để bào chế chứng tỏ độ ổn định hóa học có thể chấp nhận được. Tương tự độ ổn đủ có thể đạt được mà không bổ sung axit vô cơ hoặc axit hữu cơ vào các chế phẩm HFA-152a.

Ví dụ 4

Nhiều thử nghiệm được tiến hành để nghiên cứu độ ổn định của beclometason dipropionat trong HFA-134a và HFA-152a.

Các chế phẩm thuốc gồm beclometason dipropionat được bào chế trong HFA-134a hoặc HFA-152a (Mexichem, UK). Các thuốc được định lượng trực tiếp vào các hộp nhôm không được phủ chuẩn dung tích 14 ml (C128, Presspart, Blackburn, UK). Etanol khan với lượng 5, 10 hoặc 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm và glyxerol với lượng 0, 1 hoặc 2% khối lượng, lại dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm, tiếp đó được bổ sung vào hộp. Sau đó hộp được gắn với van 50 µL (Bespak, Kings Lynn, UK) sau đó chất đẩy được nạp vào hộp qua van bằng cách sử dụng bộ nạp/bộ gắn Pamasol thao tác bằng tay (Pamasol, Switzerland). Liều danh định của beclometason dipropionat là 250µg.

Độ ổn định của các chế phẩm thuốc beclometason dipropionat khác nhau được nghiên cứu ở thời điểm không (T=0) và sau khi bảo quản, van ở dưới, trong 1 tháng (T=1M) và 3 tháng (T=3M) ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH) trong các bình nhôm không được phủ.

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định hóa học của các chế phẩm beclometason dipropionat trong HFA-152a và HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ được thể hiện lần lượt trên các Bảng 10 và Bảng 11 dưới đây.

Bảng 10. Độ ổn định hóa học của beclometason dipropionat trong HFA-134a chất đầy với các lượng thay đổi của etanol và glyxerol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên toàn bộ các tạp chất ở $T = 0$ và được bảo quản trong 1 tháng ($T = 1M$) @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$ và trong 3 tháng ($T = 3M$) @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$.

% khối lượng etanol	% khối lượng glyxerol	% toàn bộ các tạp chất $T=0$	% toàn bộ các tạp chất $T=1M$ @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$	% toàn bộ các tạp chất $T=3M$ @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$
5	0	0,89	1,58	2,08
	1	0,34	1,91	2,14
	2	0,55	0,78	1,18
10	0	1,16	1,82	2,21
	1	1,34	2,25	2,49
	2	1,49	1,97	2,35
15	0	1,08	2,35	4,21
	1	2,88	3,15	3,99
	2	2,95	4,22	4,89

Bảng 11. Độ ổn định hóa học của beclometason dipropionat trong chất đầy HFA-152a với các lượng thay đổi của etanol và glyxerol trong các bình nhôm không được phủ dựa trên toàn bộ các tạp chất ở $T = 0$ và được bảo quản trong 1 tháng ($T = 1M$) @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$ và trong 3 tháng ($T = 3M$) @ $40^{\circ}C/RH\ 75\%$.

% khối	% khối	% toàn bộ các	% toàn bộ các	% toàn bộ các
--------	--------	---------------	---------------	---------------

lượng etanol	lượng glyxerol	tạp chất T=0	tạp chất T=1M @ 40°C/RH 75%	tạp chất T=3M @ 40°C/RH 75%
5	0	0,08	0,16	0,35
	1	0,11	0,15	0,28
	2	0,09	0,21	0,34
10	0	0,21	0,35	0,42
	1	0,34	0,36	0,55
	2	0,23	0,29	0,31
15	0	0,56	0,89	1,11
	1	0,66	0,79	1,56
	2	0,72	0,89	1,48

Rõ ràng từ dữ liệu trên Bảng 10 và Bảng 11 ở trên rằng độ ổn định của beclometason dipropionat cao hơn đáng kể ở tất cả các mức nghiên cứu của etanol và glyxerol khi HFA-152a được sử dụng làm chất đẩy chứ không phải HFA-134a.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:
 - (i) thành phần thuốc chứa beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat;
 - (ii) thành phần chất đẩy mà ít nhất 90% khối lượng của nó là 1,1-difloetan (HFA-152a), và
 - (iii) etanol,trong đó dược phẩm là dung dịch.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó etanol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó etanol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa nhỏ hơn 1000 ppm oxy dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó mỗi hợp chất beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat ở dạng micron hóa.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần thuốc còn chứa ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm umeclidini, ipratropi, tiotropi, aclidini và muối được dụng của chúng.

9. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài là muối được dụng của glycopyrolat.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài là glycopyroni bromua.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó ít nhất một chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài ở dạng micron hóa.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất 95% khối lượng của thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó ít nhất 99% khối lượng của thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần chất đẩy chứa từ 0,5 đến 10 ppm các tạp chất không bão hòa.

15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần thuốc chiếm từ 0,01 đến 2,5% khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần chất đẩy chiếm từ 80,0 đến 99,99% khối lượng của tổng khối lượng dược phẩm.

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa chất hoạt động bề mặt.

18. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa một hoặc nhiều chất sau:

- (i) các chất làm ổn định axit,
- (ii) các vi cấu trúc có lỗ thủng,
- (iii) các muối được dụng của cả axit cromoglycic và nedocromil, và
- (iv) các polyme có các đơn vị cấu trúc lặp lại amit và/hoặc este của axit carboxylic.

19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó beclometason dipropionat và formoterol fumarat dihydrat là các hợp chất có hoạt tính được duy nhất trong dược phẩm.

20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa chất bôi trơn van.

21. Thiết bị hít định liều (MDI) được lắp với bộ phận chứa sol khí được tạo áp và bịt kín mà chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20.