



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

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

(11)



1-0038402

(51)⁸ A61K 31/40; A61P 11/00; A61K 9/00; (13) B
A61K 31/4704; A61K 31/56

(21) 1-2019-01400

(22) 18/09/2017

(86) PCT/GB2017/052761 18/09/2017

(87) WO 2018/051130 A1 22/03/2018

(30) 1615917.0 19/09/2016 GB; 1620519.7 02/12/2016 GB

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/06/2019 375A

(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, BỘ PHẬN CHỨA BỊT KÍN, THIẾT BỊ HÍT ĐỊNH LIỀU,
PHƯƠNG PHÁP CẢI THIỆN ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA DƯỢC PHẨM, PHƯƠNG
PHÁP CẢI THIỆN ĐẶC TÍNH KHÍ DUNG HÓA CỦA DƯỢC PHẨM VÀ
PHƯƠNG PHÁP LÀM GIẢM CHỈ SỐ LÀM NÓNG ĐỊA CẦU CỦA DƯỢC
PHẨM

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (i) thành phần thuốc chứa ít nhất một muối
dược dụng của glycopyrolat; và (ii) thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến bộ phận chứa bít kín chứa dược phẩm, thiết bị hít định
liều được lắp với bộ phận chứa này, phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm,
phương pháp cải thiện đặc tính khí dung hóa 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 dược 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 các dược phẩm này. Dược 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 quan trọng nhất của hệ thống phân phối thuốc hít 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 có kiểm soát qua đầu phun khi được kích hoạt. Đầu phun và cụm van thường được bố trí trong vỏ mà 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 dược 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 được 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 trọng 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 khi sử dụng. Khi thuốc được tạo huyền phù trong chất đẩy, trọng lượng riêng của chất đẩy lỏng được mong muốn tương tự với trọng 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 hydrofropen, đặc biệt là tetrafropen, như 2,3,3,3-tetrafropen (HFO-1234yf) và 1,3,3,3-tetrafropen (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 fropen, là không rõ ràng và chúng không thể chấp nhận để sử dụng trong lĩnh vực MDI trong nhiều năm, nếu có.

Glycopyrolat (cũng được biết dưới dạng glycopyroni) là chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (long acting muscarinic antagonist: LAMA) mà được sử dụng trong việc điều trị COPD. Chất này thường được sử dụng dưới dạng một phần của liệu pháp kết hợp trong đó thành phần thuốc cũng bao gồm chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (long acting beta-2 agonist: LABA).

Không may là đã chứng tỏ khó bào chế glycopyrolat ở dạng thích hợp để phân phối bằng cách sử dụng MDI do độ ổn định vật lý và độ ổn định hóa học giới hạn của nó. Vấn đề này đã được giải quyết trước đây bằng cách kết hợp chất làm ổn định axit, như axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, trong chế phẩm thuốc. Tuy nhiên, việc sử dụng chất làm ổn định axit trong chế phẩm thuốc đòi hỏi việc sử dụng bình được phủ đất tiền để chứa chế phẩm nếu cần tránh vấn đề ăn mòn.

Cần có được phẩm chứa glycopyrolat 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 đáng 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 glycopyrolat 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua; và

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

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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA), đặc biệt là ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối được dụng của chúng; và

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

Theo khía cạnh thứ ba 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và ít nhất một corticosteroid, cụ thể là ít nhất một corticosteroid được chọn từ fluticason, budesonit, mometason và beclometason và muối được dụng của chúng; và

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

Theo khía cạnh thứ tư, 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA), đặc biệt là ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối được dụng của nó và ít nhất một corticosteroid, đặc biệt là ít nhất một corticosteroid được chọn từ fluticason, budesonit, mometason và beclometason và muối được dụng của chúng; và

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

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện đặc tính khí dung hóa của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

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

Theo khía cạnh thứ tám, 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 các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

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 muối dược dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua; và

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

Dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Độ ổn định hóa học cải thiện được thấy, cụ thể là, 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 nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng 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 được phẩm, ví dụ huyền phù được hoặc dung dịch được, được phẩm này chứa:

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua; và

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

trong đó được 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 trọng lượng của được phẩm.

Theo một phương án ưu tiên, được 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 nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng trọng lượng của được phẩm. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, được phẩm không chứa oxy. Theo cách khác được 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 được 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 các hợp chất thuốc dẫn đến được phẩm có độ ổn định hóa học cao hơn.

Theo một phương án ưu tiên 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua; và

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

trong đó được 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 trọng lượng của được phẩm.

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

Tốt hơn nếu ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat trong được phẩm theo sáng chế theo tất cả các khía cạnh và phương án được mô tả ở đây là ở dạng được micron hóa. Ngoài ra, tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế theo tất cả các khía cạnh và phương án được mô tả ở đây không chứa các vi cấu trúc có lỗ thủng.

Ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat có thể được phân tán hoặc được tạo huyền phù trong chất đẩy. Tốt hơn nếu các hạt thuốc trong các 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 muối được dụng của glycopyrolat được hòa tan trong chất đẩy, ví dụ với sự trợ giúp của tá được phân cực, như etanol.

Được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế bao gồm muối được dụng của glycopyrolat (cũng được biết dưới dạng glycopyroni). Glycopyrolat là muối amoni được thế 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.

Do vậy, trong được phẩm theo sáng chế được mô tả ở trên, tốt hơn nếu ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat là glycopyroni bromua.

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% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của được phẩm. Tốt hơn nếu thành phần thuốc sẽ chiếm từ 0,01 đến 2,0% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0,05 đến 2,0% trọng lượng và đặc biệt là từ 0,05 đến 1,5% trọng lượng của tổng trọng lượng được phẩm. Thành phần thuốc có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng thành phần thuốc bao gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat. Theo cách khác thành phần thuốc có thể chứa các thuốc khác, như ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) và/hoặc ít nhất một corticosteroid.

Thành phần chất đẩy trong được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa 1,1-difloetan (HFA-152a). Bởi vậy, sáng chế không loại trừ khả năng là thành phần chất đẩy có thể chứa các chất đẩy khác ngoài HFA-152a. Ví dụ, thành phần chất đẩy có thể còn chứa một hoặc nhiều chất đẩy hydroflocarbon hoặc hydrocarbon 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% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 10% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 50% trọng lượng của thành phần chất đẩy cần là HFA-152a. Thông thường, HFA-152a sẽ tạo thành ít nhất 90% trọng lượng, ví dụ từ 90 đến 99% trọng lượng, của thành phần chất đẩy. Tốt hơn nếu HFA-152a sẽ tạo ra ít nhất 95% trọng lượng, ví dụ từ 95 đến 99% trọng lượng, và tốt hơn nếu ít nhất từ 99% trọng 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 được phẩm theo sáng chế chứa HFA-152a dưới dạng chất đẩy 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 được phẩm theo sáng chế sẽ thay đổi phụ thuộc vào lượng của thuốc và các thành phần khác trong được phẩm. Thông thường, thành phần chất đẩy sẽ chiếm từ 80,0 đến 99,99% trọng lượng của tổng trọng lượng được phẩm. Tốt hơn nếu thành phần chất đẩy sẽ chiếm từ 90,0 đến 99,99% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 96,5 đến 99,99% trọng lượng và đặc biệt là từ 97,5 đến 99,95% trọng lượng của tổng trọng lượng được phẩm.

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

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế còn chứa tá dược phân cực, như etanol. Tá dược phân cực đã được sử dụng trước đây trong dược phẩm để điều trị các rối loạn hô hấp mà được phân phối bằng cách sử dụng thiết bị hít định liều (MDI). Chúng cũng được gọi là các dung môi, các đồng dung môi, các dung môi mang và 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 10% trọng lượng, tốt hơn nếu với lượng từ 1 đến 5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế không chứa tá dược phân cực như etanol.

Dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế cũng có thể chứa thành phần chất hoạt động bề mặt chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt là loại đã được sử dụng trước đây trong các chế phẩm thuốc dùng cho MDI có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Chất hoạt động bề mặt ưu tiên được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, axit oleic và lexitin. Thuật ngữ axit oleic ở đây không nhất thiết đề cập đến axit (9Z)-octadec-9-enoic nguyên chất. Khi được bán để sử dụng làm chất hoạt động bề mặt trong các ứng dụng y tế, axit oleic thường là hỗn hợp của một số axit béo, với axit (9Z)-octadec-9-enoic là axit béo chính, ví dụ có mặt với lượng ít nhất 65% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án ưu tiên, thành phần chất hoạt động bề mặt cơ bản bao gồm và vẫn tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, axit oleic và lexitin. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, thành phần chất hoạt động bề mặt cơ bản bao gồm và vẫn tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyvinylpyrrolidon và polyetylen glycol. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 95% trọng lượng, tốt

hơn nếu ít nhất 98% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99% trọng lượng của thành phần chất hoạt động bề mặt được tạo bởi các chất hoạt động bề mặt đã nêu.

Nếu thành phần chất hoạt động bề mặt được sử dụng, thành phần này sẽ thường có mặt với lượng từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, tốt hơn nếu với lượng từ 0,2 đến 1,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng 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 chứa 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. 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 dược dụng của chúng, như các muối dược dụng của chúng. Các hợp chất ưu tiên bao gồm indacaterol, olodaterol, formoterol và vilanterol và muối dược dụng của chúng. Các hợp chất đặc biệt ưu tiên là indacaterol và muối dược dụng của nó, đặc biệt là indacaterol maleat.

Do vậy, theo khía cạnh thứ hai, 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 muối dược dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA), đặc biệt là ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối dược dụng của chúng; và

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

Dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Tốt hơn nếu dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, cụ thể nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Đã thấy rằng các lượng nhỏ nước cùng với việc sử dụng HFA-152a làm chất đẩy có thể dẫn đến dược phẩm có độ ổn định hóa học cải thiện. 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 theo khía cạnh thứ hai của sáng chế không chứa nước. Theo cách khác, dược 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 như vậy.

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 nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng trọng 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 muối glycopyrolat 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 đối với 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 muối được dụng của glycopyrolat và ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA). Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của thành phần thuốc bao gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA).

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 hai thành phần (i) và (ii) nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của dược phẩm bao gồm hai thành phần đã nêu.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế có thể chứa một hoặc cả hai trong số tá dược phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Tá dược phân cực thích hợp và ưu tiên và chất hoạt động bề mặt 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 và thành phần chất hoạt động bề mặt 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 của sáng chế, thành phần thuốc chứa glycopyroni bromua và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối được dụng của chúng, đặc biệt là indacaterol và indacaterol maleat. Tốt hơn nếu glycopyroni bromua và ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài đã chọn là các hoạt chất duy nhất trong dược phẩm theo khía cạnh thứ hai của sáng chế.

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.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa corticosteroid. Corticosteroid 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 của sáng chế. Corticosteroid thích hợp bao gồm budesonit, mometason, beclometason và fluticason cũng như các dẫn xuất được dụng của chúng, như các muối được dụng của chúng. Các hợp chất ưu tiên bao gồm budesonit, beclometason, beclometason dipropionat, fluticason furoat và fluticason propionat.

Do vậy, theo khía cạnh thứ ba 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và ít nhất một corticosteroid, cụ thể là ít nhất một corticosteroid được chọn từ fluticason, budesonit, mometason và beclometason và muối được dụng của chúng; và

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

Dược phẩm theo khía cạnh thứ ba của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Tốt hơn nếu dược phẩm theo khía cạnh thứ ba của sáng chế chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, cụ

thể nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Đã thấy rằng các lượng nhỏ nước cùng với việc sử dụng HFA-152a làm chất đẩy có thể dẫn đến dược phẩm có độ ổn định hóa học cải thiện. 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 theo khía cạnh thứ ba của sáng chế không chứa nước. Theo cách khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ ba 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, dược phẩm theo khía cạnh thứ ba 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 nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng trọng 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 ba 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 muối glycopyrolat 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 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 có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và ít nhất một corticosteroid. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của thành phần thuốc gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và ít nhất một corticosteroid.

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

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ ba của sáng chế có thể chứa một hoặc cả hai trong số tá dược phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Tá dược phân cực thích hợp và ưu tiên và chất hoạt động bề mặt 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 và thành phần chất hoạt động bề mặt 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 ba của sáng chế, thành phần thuốc chứa glycopyroni bromua và ít nhất một corticosteroid được chọn từ budesonit, beclometason, beclometason dipropionat, fluticason furoat và fluticason propionat. Tốt hơn nếu glycopyroni bromua và ít nhất một corticosteroid đã chọn là các hoạt chất được duy nhất trong dược phẩm theo khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo khía cạnh thứ ba 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 chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA) và corticosteroid. Chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài và corticosteroid 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 của sáng chế. Chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài thích hợp và ưu tiên là như được đề cập ở trên đối với khía cạnh thứ hai của sáng chế. Corticosteroid thích hợp và ưu tiên là như được đề cập ở trên đối với khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Do vậy, theo khía cạnh thứ tư, 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 muối được dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA), đặc biệt là ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ

indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối được dụng của nó và ít nhất một corticosteroit, đặc biệt là ít nhất một corticosteroit được chọn từ fluticason, budesonit, mometason và beclometason và muối được dụng của chúng; và

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

Dược phẩm theo khía cạnh thứ tư của sáng chế thường chứa nhỏ hơn 500 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Tốt hơn nếu dược phẩm theo khía cạnh thứ tư của sáng chế chứa nhỏ hơn 100 ppm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50 ppm, cụ thể nhỏ hơn 10 ppm và đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm. Đã thấy rằng các lượng nhỏ nước cùng với việc sử dụng HFA-152a làm chất đẩy có thể dẫn đến dược phẩm có độ ổn định hóa học cải thiện. 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 theo khía cạnh thứ tư của sáng chế không chứa nước. Theo cách khác dược phẩm theo khía cạnh thứ tư 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, dược phẩm theo khía cạnh thứ tư 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 nhỏ hơn 50 ppm oxy hòa tan dựa trên tổng trọng 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 tư 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 muối glycopyrolat 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 tư của sáng chế và các chế phẩm thích hợp, thông thường và ưu tiên for thành phần chất đẩy là như được đề cập ở trên đối với

được 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 muối được dụng của glycopyrolat, ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) và ít nhất một corticosteroid. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của thành phần thuốc gồm ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat, ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) và ít nhất một corticosteroid.

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

Theo một phương án khác, được phẩm theo khía cạnh thứ tư của sáng chế có thể chứa một hoặc cả hai trong số tá được phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt như được đề cập ở trên đối với được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Tá được phân cực thích hợp và ưu tiên và chất hoạt động bề mặt là như được đề cập ở trên đối với được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Các lượng thông thường và ưu tiên của tá được phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt là như được đề cập ở trên đối với được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo một phương án đặc biệt ưu tiên theo khía cạnh thứ tư của sáng chế, thành phần thuốc chứa glycopyroni bromua, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối được dụng của nó, đặc biệt là indacaterol và indacaterol maleat, và ít nhất một corticosteroid được chọn từ budesonit, beclometason, beclometason dipropionat, fluticason furoat và fluticason propionat. Tốt hơn nếu glycopyroni bromua, ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài đã chọn và ít nhất một corticosteroid đã chọn là các hoạt chất được duy nhất trong được phẩm theo khía cạnh thứ tư của sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, được phẩm theo khía cạnh thứ tư 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 được phẩm chứa muối glycopyrolat, như glycopyroni bromua, và chất đẩy có thể cải thiện

một cách bất ngờ độ ổn định hóa học của hợp chất glycopyrolat 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 năm, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

Dược phẩm trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ năm của sáng chế có thể là huyền phù hoặc dung dịch.

Độ ổn định hóa học cải thiện có thể thu được, cụ thể là, 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 nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng 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 năm 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 như vậy.

Do vậy, theo một phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, 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 trọng 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 trọng 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 khô hoặc không khí, trước và trong quá trình lắp ráp thiết bị. Nếu được 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 năm của sáng chế các muối glycopyrolat 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 và thành phần chất đẩy trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ năm 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 năm của sáng chế có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một muối được dùng của glycopyrolat. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của thành phần thuốc gồm ít nhất một glycopyrolat salt. Theo cách khác, thành phần thuốc có thể còn chứa ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài. Khi corticosteroid và/hoặc chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài được chứa, corticosteroid thích hợp và ưu tiên và chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài thích hợp và ưu tiên như được mô tả ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ hai và khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo một phương án, dược phẩm theo khía cạnh thứ năm của sáng chế cơ bản bao gồm và tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm thành phần thuốc và thành phần chất đẩy như nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng dược phẩm gồm hai thành phần.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ năm của sáng chế có thể chứa một hoặc cả hai trong số tá dược phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Tá dược phân cực thích hợp và ưu tiên và chất hoạt động bề mặt 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 và thành phần chất hoạt động bề mặt là như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm mà được tạo ra trong phương pháp làm ổn định theo khía cạnh thứ năm 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, dược phẩm thu được sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,0% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,6% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác, dược phẩm thu được sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,2% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,0% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác nữa trong đó dược phẩm cũng chứa ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, dược phẩm thu được sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,0% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,6% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

Vẫn theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác nữa trong đó dược phẩm cũng chứa ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, dược phẩm thu được sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,2% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,0% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng do sự thoái biến

của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác nữa, ít nhất 95,0% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat mà được chứa ban đầu trong dược phẩm ngay sau khi bào chế sẽ có mặt trong dược phẩm sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Vẫn theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác trong đó dược phẩm cũng chứa ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài, ít nhất 95,0% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat mà được chứa ban đầu trong dược phẩm ngay sau khi bào chế sẽ có mặt trong dược phẩm sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Theo một phương pháp làm ổn định ưu tiên khác, ít nhất 95,0%, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% hoạt tính được ban đầu của dược phẩm được giữ lại sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Một dược phẩm ưu tiên theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư của sáng chế sẽ tạo ra toàn bộ các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,0% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,6% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng.

Một dược phẩm ưu tiên theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư của sáng chế sẽ tạo ra toàn bộ các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,2% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,0% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

% trọng lượng của các tạp chất thể hiện ở trên được dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

Theo một được phẩm ưu tiên khác theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư của sáng chế thì ít nhất 95,0% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat mà được chứa ban đầu trong được phẩm theo sáng chế ngay sau khi bào chế sẽ có mặt trong được phẩm sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Theo một được phẩm ưu tiên khác nữa theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư của sáng chế thì ít nhất 95,0%, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% hoạt tính được ban đầu của được phẩm theo sáng chế được giữ lại sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

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

Đã thấy rằng việc sử dụng chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a) trong được phẩm chứa muối glycopyrolat, như glycopyroni bromua, và chất đẩy mà được thiết kế để được phân phối bằng cách sử dụng thiết bị hít định liều có thể cải thiện một cách bất ngờ đặc tính khí dung hóa của được phẩm khi được phẩm này được phân phối ra khỏi thiết bị hít định liều so với đặc tính được thấy khi HFA-134a hoặc HFA-227ea được sử dụng làm chất đẩy. Cụ thể là, phần hạt mịn của muối glycopyrolat trong liều phun thường chiếm ít nhất 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 45% trọng lượng của liều phun của muối glycopyrolat. Phần hạt mịn của muối glycopyrolat trong liều phun không chỉ được thấy ngay sau khi được phẩm đã được nạp vào hộp của MDI và trước khi bảo quản dài hạn bất kỳ, mà còn sau khi bảo quản dưới các điều kiện bảo quản bắt buộc, ví dụ sau khi bảo quản trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Do vậy, theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện đặc tính khí dung hóa của được phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

Dược phẩm trong phương pháp theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế có thể là huyền phù hoặc dung dịch.

Theo một phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện đặc tính khí dung hóa của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a) và đề xuất dược phẩm mà khi được phân phối ra khỏi thiết bị hít định liều tạo ra phần hạt mịn của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat mà ít nhất là 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất là 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất là 45% trọng lượng liều phun gồm ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat.

Việc tăng phần hạt mịn của liều phun là rất có lợi, vì phần hạt mịn này là các hạt thuốc mịn có thể xâm nhập vào đường tiêu phế quản sâu và đường dẫn túi phổi của phổi để tối đa hóa sự làm giảm các tác động của cơn hen hoặc COPD.

Phần hạt mịn là thuật ngữ được công nhận rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đây là số đo tỷ lệ trọng lượng của các hạt khí dung được phun có đường kính dưới 5 µm mà thường được chấp nhận dưới dạng khoảng cỡ hạt mong muốn nhất để phân phối thuốc hiệu quả đến túi phổi.

Trong phương pháp theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế, các muối glycopyrolat 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 và thành phần chất đẩy trong phương pháp theo khía cạnh thứ sáu 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 theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế có thể cơ bản bao gồm hoặc toàn bộ bao gồm ít nhất một muối glycopyrolat, như glycopyroni bromua. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của thành phần thuốc bao gồm ít nhất một muối glycopyrolat. Theo cách khác, thành phần thuốc có thể còn chứa ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài. Khi corticosteroid và/hoặc chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài được chứa, corticosteroid thích hợp và ưu tiên và chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo

dài thích hợp và ưu tiên như được mô tả ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ hai và khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo một phương án, dược phẩm theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế cơ bản bao gồm và tốt hơn nếu toàn bộ bao gồm thành phần thuốc và thành phần chất đẩy như nêu trên. Thuật ngữ “cơ bản bao gồm” nghĩa là ít nhất 98% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng và đặc biệt là ít nhất 99,9% trọng lượng của dược phẩm bao gồm hai thành phần.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế có thể chứa một hoặc cả hai trong số tá dược phân cực và thành phần chất hoạt động bề mặt như được đề cập ở trên đối với dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Tá dược phân cực thích hợp và ưu tiên và chất hoạt động bề mặt 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 và thành phần chất hoạt động bề mặt 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 sáu của sáng chế, thành phần thuốc chứa glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat và phần hạt mịn của mỗi thuốc trong liều phun ít nhất là 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất là 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất là 45% trọng lượng của liều phun thuốc đó. Phần hạt mịn của glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat trong liều phun không chỉ được thấy ngay sau khi dược phẩm đã được nạp vào hộp của MDI và trước khi bảo quản dài hạn bất kỳ, mà còn sau khi bảo quản trong các điều kiện bảo quản bắt buộc, ví dụ sau khi bảo quản trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Ngoài ra, theo phương án ưu tiên này bất ngờ là đã thấy rằng tỷ lệ của ba thuốc như được bào chế có thể cơ bản được giữ trong liều phun không giống khi HFA-134a được sử dụng làm chất đẩy.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cụ thể trong việc phân phối muối glycopyrolat, và, nếu có, hợp chất corticosteroid và chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài, 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 phân phối 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 các 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 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 bảy, sáng chế đề xuất bộ phận chứa được tạo áp chứa dược phẩm theo các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế. Theo khía cạnh thứ tám, 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 các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Thiết bị hít định liều thường bao gồm đầu phun và cụm van mà được gắn với bộ phận chứa chứa dược 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 polyme 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 cơ cấu 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 học để điều trị bệnh nhân bị hoặc có thể bị rối loạn hô hấp và đặc biệt là 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 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 ngội. 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 được 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 được phẩm được tạo ra trong một thùng trộn riêng biệt, tiếp đó được phẩm này 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 được 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 khí dung hoặc lọ, từ đó dược phẩm được giải phóng cuối cùng dưới dạng bụi khí bằng cách sử dụng thiết bị phân phối được phẩm, như MDI. Theo phương pháp này, lượng cân của ít nhất một muối glycopyrolat và tùy ý ít nhất một corticosteroid và/hoặc ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài, được đưa vào bộ phận chứa hở. Tiếp đó van được gắn lên bộ phận chứa và thành phần chất đẩy chứa HFA-152a, 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. Thành phần chất hoạt động bề mặt, nếu được chứa, có thể được trộn với (các) 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 hỗn hợp chất đẩy/chất hoạt động bề mặt, 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 được 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 thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và thành phần chất đẩy, 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% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 95% trọng lượng và vẫn tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng 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 glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat trong thiết bị hít định liều (MDI) bằng cách sử dụng HFA-134a hoặc HFA-152a làm chất đẩy.

Các chế phẩm thuốc gồm glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat 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). Tiếp đó các 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). Cuối cùng, hộp được siêu âm trong 20 phút để giúp phân tán thuốc trong huyền phù. Liều danh định của glycopyroni bromua là 50 μ g, liều danh định của indacaterol là 100 μ g và liều danh định của fluticason propionat là 125 μ g.

Đặc tính khí dung hóa in vitro của các chế phẩm được thử nghiệm ngay sau khi bào chế (thời điểm $t = 0$) bằng bộ tạo va đập thể hệ sau bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây. Tiếp đó các chế phẩm được bảo quản trong các điều kiện bảo quản bắt buộc (van ở dưới) ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 1 tháng. Sau khi bảo quản trong 1 tháng trong các điều kiện bảo quản bắt buộc, đặc tính khí dung hóa in vitro của các chế phẩm thuốc được thử nghiệm lại như ở trên bằng bộ tạo va đập thể hệ sau bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây.

Bộ tạo và đập thể hệ sau (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 điền. 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. Khối thuốc lắng phủ trên mỗi phần của NGI được xác định bằng HPLC. Trình tự này được lặp lại ba lần đối với mỗi hộp, sau đó, liều hạt mịn (FPD) và phần hạt mịn của liều phun (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 (xem dưới đây). Cột C₁₈ Hypersil ODS kích cỡ 250 mm x 4,6 mm với cỡ hạt 5 µm (Fisher, Loughborough) hoặc tương đương được sử dụng để phân tích fluticason propionat. Cột HD C₁₈ Nucleosil 100 – 3 kích cỡ 50 mm x 4,6 mm với cỡ hạt 3 µm hoặc tương đương được sử dụng để phân tích glycopyroni bromua và indacaterol.

Cột được nối với bộ phát hiện UV vận hành ở bước sóng 220 nm hoặc 235 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 trên các Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây.

Bảng 1

Thuốc	Tốc độ dòng bơm (ml.phút ⁻¹)	Pha di động	Bước sóng UV (nm)	Nhiệt độ cột (°C)
Fluticason propionat	1,5	Metanol, axetonitril và nước - 45:35:20 thể tích/ thể tích	235	40

Bảng 2

Thuốc	Tốc độ dòng bơm (ml.phút ⁻¹)	Pha di động	Bước sóng UV (nm)	Nhiệt độ cột (°C)
Glycopyroni bromua và	1,5	Pha di động A: Dung dịch	220	30

indacaterol		đệm* và Axetonitril 75:25 thể tích/thể tích		
		Pha di động B: Dung dịch đệm* và axetonitril 25:75 thể tích/thể tích		

*Dung dịch đệm là dung dịch triethylamin/ $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ ở độ pH 2,5

Thành phần của pha di động được thay đổi như được thể hiện trên Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Thời gian (phút)	Pha di động A (% thể tích/thể tích)	Pha di động B (% thể tích/thể tích)
0	100	0
3,0	85	15
3,1	0	100
4,0	0	100
4,1	100	0
5,0	100	0

Các kết quả được thể hiện trên các Bảng 4 đến Bảng 6 dưới đây.

Bảng 4. Đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm kết hợp gồm glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat được phân phối từ MDI với HFA-134a dưới dạng chất đẩy ở thời điểm $t = 0$ và sau khi bảo quản (van ở dưới) trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% dưới dạng khác biệt bởi liều phun, liều hạt mịn, phần hạt mịn của liều phun (FPF_{ED} (%)), đường kính khí động lực trung bình trọng lượng (MMAD) và độ lệch chuẩn hình học (GSD).

	Liều phun ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$)	Liều hạt mịn ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$)	FPF_{ED} (%)	MMAD $\pm$ GSD (μm)
--	--	---	---------------------------------	-------------------------------------

Glycopyroni bromua (T = 0)	43,7 ± 0,2	12,6 ± 0,1	28,7 ± 0,2	2,6 ± 2,4
Glycopyroni bromua (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	38,7 ± 0,6	11,4 ± 0,4	29,4 ± 0,5	2,8 ± 2,3
Indacaterol (T = 0)	75,8 ± 1,8	23,8 ± 0,8	31,5 ± 1,8	4,8 ± 1,9
Indacaterol (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	73,7 ± 1,2	21,9 ± 0,7	29,8 ± 0,7	4,8 ± 1,9
Fluticason propionat (T = 0)	119,0 ± 2,0	38,8 ± 1,7	32,6 ± 0,9	3,0 ± 1,8
Fluticason propionat (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	112,8 ± 2,3	32,8 ± 1,9	29,0 ± 1,9	3,1 ± 1,9

Bảng 5. Đặc tính khí dung hóa in vitro của chế phẩm kết hợp gồm glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat được phân phối từ MDI với HFA-152a dưới dạng chất đẩy ở thời điểm t = 0 và sau khi bảo quản (van ở dưới) trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% dưới dạng khác biệt bởi liều phun, liều hạt mịn, phần hạt mịn của liều phun (FPF_{ED} (%)), đường kính khí động lực trung bình trọng lượng (MMAD) và độ lệch chuẩn hình học (GSD).

	Liều phun ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$)	Liều hạt mịn ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$)	FPF _{ED} (%)	MMAD $\pm$ GSD (μm)
Glycopyroni bromua (T = 0)	45,2 ± 0,7	21,0 ± 1,0	46,5 ± 2,9	3,1 ± 2,2
Glycopyroni bromua (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	44,2 ± 0,6	20,7 ± 0,8	45,8 ± 1,8	3,0 ± 2,2
Indacaterol (T = 0)	92,1 ± 3,0	46,8 ± 1,5	50,9 ± 0,1	3,4 ± 1,9
Indacaterol (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	90,8 ± 2,3	45,8 ± 1,2	49,5 ± 0,2	3,5 ± 2,0

Fluticason propionat (T = 0)	111,8 ± 0,7	51,5 ± 1,9	46,1 ± 1,5	3,0 ± 1,9
Fluticason propionat (T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	105,6 ± 0,8	48,5 ± 1,5	45,2 ± 1,2	2,9 ± 1,9

Bảng 6. Tỷ lệ giữa glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat trong phần hạt mịn phân phối bằng cách sử dụng chất đẩy HFA-134a và chất đẩy HFA-152a ở thời điểm t = 0 và sau khi bảo quản (van ở dưới) trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

	Tỷ lệ giữa glycopyroni bromua: indacaterol:fluticason propionat
Như được bào chế	1,0:2,0:2,5
HFA-134a - T = 0	1,0:1,9:3,1
HFA-134a - T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	1,0:1,9:2,9
HFA-152a - T = 0	1,0:2,2:2,5
HFA-134a - T = 1 tháng @ 40°C/RH 75%)	1,0:2,2:2,3

Rõ ràng từ dữ liệu trên Bảng 4 và Bảng 5 ở trên rằng liều hạt mịn và phần hạt mịn của liều phun cao hơn đáng kể khi HFA-152a được sử dụng làm chất đẩy trái với HFA-134a đối với ba thuốc trong chế phẩm thuốc kết hợp. Điều này thể hiện sự tăng liều phân phối thuốc hữu dụng. Đặc tính cải thiện này cũng được thấy ngay cả sau khi bảo quản bắt buộc trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Trái với các chế phẩm HFA-134a trong đó tất cả các thuốc đạt được phần hạt mịn khoảng 30%, chế phẩm HFA-152a phân phối phần hạt mịn nằm trong khoảng từ 45% đến 50%. Bởi vậy, HFA-152a tạo ra sự phân phối cả ba thuốc hữu hiệu và hiệu quả hơn nhiều với lợi ích đáng kể của việc giảm lượng dược phẩm dùng để phân phối liều điều trị hữu hiệu, giảm chi phí điều trị và giảm khả năng hấp thụ thuốc của cơ thể qua đường miệng và đường tiêu hóa dẫn đến các tác động bất lợi cho bệnh nhân.

Hơn nữa, trong khi MMAD của các chế phẩm dựa trên HFA-134a nằm trong khoảng quanh 2,6µm đối với glycopyroni bromua đến 4,8µm đối với indacaterol, các hạt được phân phối bởi HFA-152a có kích cỡ tương đương chung nằm trong khoảng từ 2,9µm đến 3,5µm. Tính đồng đều cỡ hạt lớn đối với ba thuốc này là rất quan trọng

trong việc đảm bảo rằng tất cả ba thuốc được phân phối theo tỷ lệ đúng đến mô phổi đích. Sự khác biệt về cỡ hạt có thể dẫn đến sự phân phối không đồng đều với sự lắng phủ thuốc khác nhau và với tính hiệp trợ điều trị giảm tiếp theo giữa các thuốc. Bởi vậy, dữ liệu cho thấy rằng HFA-152a có tác dụng giảm thiểu mức kết tụ hạt cả đối với một thuốc cụ thể lẫn giữa các thuốc khác nhau.

Ví dụ 2

Độ ổn định của glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat trong HFA-134a và HFA-152a 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 $40^{\circ}C$ và độ ẩm tương đối 75% (RH) và ở $25^{\circ}C$ và độ ẩm tương đối 60% (RH) trong các bình nhôm không được phủ.

Các 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 các chế phẩm thuốc glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat trong HFA-152a và HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ được thể hiện lần lượt trên các Bảng 7 đến Bảng 12 dưới đây.

Bảng 7. Độ ổn định hóa học của glycopyroni bromua trong HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất được bảo quản ở $T=0$, $T=1M @ 40^{\circ}C/RH 75\%$ và $25^{\circ}C/RH 60\%$ và $T=3M @ 40^{\circ}C/RH 75\%$ và $25^{\circ}C/RH 60\%$.

Thời gian	% Phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu $T = 0$	98,5	0,19
$T = 1M @ 25/60$	98,2	0,28
$T = 1M @ 40/75$	97,8	0,39
$T = 3M @ 25/60$	94,8	1,15
$T = 3M @ 40/75$	93,8	1,38

Bảng 8. Độ ổn định hóa học của glycopyroni bromua trong HFA-152a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất được bảo quản ở $T=0$, $T=1M @ 40^{\circ}C/RH 75\%$ và $25^{\circ}C/RH 60\%$ và $T=3M @ 40^{\circ}C/RH 75\%$ và $25^{\circ}C/RH 60\%$.

Thời gian	% Phân tích (LC)	% toàn bộ các tạp chất
Thời điểm ban đầu T = 0	98,5	0,19
T = 1M @ 25/60	98,6	0,25
T = 1M @40/75	98,4	0,35
T = 3M @25/60	97,6	0,55
T = 3M @40/75	97,2	0,82

Bảng 9. Độ ổn định hóa học của indacaterol trong HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất được bảo quản ở T=0, T=1M @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và 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	100,5	<LoQ
T = 1M @ 25/60	99,9	<LoQ
T = 1M @40/75	98,6	0,22
T = 3M @ 25/60	98,2	0,27
T = 3M @40/75	97,9	0,38

Bảng 10. Độ ổn định hóa học của indacaterol trong HFA-152a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất được bảo quản ở T=0, T=1M @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và 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	<LoQ
T = 1M @ 25/60	100,5	<LoQ
T = 1M @40/75	99,1	0,05
T = 3M @ 25/60	98,8	0,11
T = 3M @40/75	98,5	0,15

Bảng 11. Độ ổn định hóa học của fluticasone propionat trong HFA-134a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp

chất được bảo quản ở T=0, T=1M @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và 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	98,5	<LoQ
T = 1M @ 25/60	98,2	0,19
T = 1M @40/75	97,8	0,38
T = 3M @ 25/60	94,8	0,58
T = 3M @40/75	93,8	0,69

Bảng 12. Độ ổn định hóa học của fluticason propionat trong HFA-152a trong các bình nhôm không được phủ dựa trên phân tích tỷ lệ phần trăm và toàn bộ các tạp chất được bảo quản ở T=0, T=1M @ 40°C/RH 75% và 25°C/RH 60% và 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	98,5	<LoQ
T = 1M @ 25/60	98,6	<LoQ
T = 1M @40/75	98,4	0,18
T = 3M @ 25/60	97,6	<LoQ
T = 3M @40/75	97,2	0,58

Có thể được thấy từ dữ liệu trên các Bảng 7 đến Bảng 12 ở trên rằng glycopyroni bromua, indacaterol và fluticason propionat đều có độ ổn định hóa học tốt hơn trong các điều kiện thử nghiệm được gia tốc khi HFA-152a được sử dụng làm chất đẩy khí dung hóa chứ không phải HFA-134a.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Dược phẩm chứa:**

(i) thành phần thuốc chứa ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat, ít nhất một corticosteroid được chọn từ nhóm gồm có budesonit, beclometason, beclometason dipropionat, fluticason furoat và fluticason propionat; và tùy ý ít nhất một chất chủ vận beta-2 có tác dụng kéo dài (LABA) được chọn từ nhóm gồm có indacaterol, olodaterol formoterol, vilanterol và muối được dụng của nó; và

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

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó 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 đặc biệt là nhỏ hơn 5 ppm nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm chứa lớn hơn 0,5 ppm, ví dụ lớn hơn 1 ppm, nước dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, 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 cụ thể nhỏ hơn 50 ppm oxy dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm chứa lớn hơn 0,5 ppm, ví dụ lớn hơn 1 ppm, oxy dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat là glycopyroni bromua.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat nêu trên ở dạng micron hóa.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần thuốc còn chứa ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA).

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài nêu trên ở dạng micron hóa.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất một corticosteroid nêu trên ở dạng micron hóa.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần thuốc chiếm từ 0,01 đến 2,5% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0,01 đến 2,0% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0,05 đến 2,0% trọng lượng và đặc biệt là từ 0,05 đến 1,5% trọng lượng của tổng trọng lượng dược phẩm.

12. 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% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 90,0 đến 99,99% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 96,5 đến 99,99% trọng lượng và đặc biệt là từ 97,5 đến 99,95% trọng lượng của tổng trọng lượng dược phẩm.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất 90% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 95% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng của thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó toàn bộ thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

15. Dược phẩm theo điểm 13 hoặc 14, trong đó thành phần chất đẩy chứa từ 0,5 đến 10 ppm, ví dụ từ 1 đến 5 ppm, các tạp chất không bão hòa.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất 95% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 98% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng của dược phẩm bao gồm hai thành phần (i) và (ii).

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa thành phần chất hoạt động bề mặt chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó thành phần chất hoạt động bề mặt chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, axit oleic và lexitin.

19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa tá dược phân cực.

20. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó tá dược phân cực là etanol.

21. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó dược phẩm này không chứa các tá dược phân cực.

22. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó dược phẩm này không chứa etanol.

23. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó dược phẩm này toàn bộ bao gồm hai thành phần (i) và (ii).

24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó dược phẩm này không chứa chất làm ổn định axit.

25. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,0% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,6% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

26. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,2% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,0% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

27. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất 95,0% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat mà được chứa ban đầu trong dược phẩm ngay sau khi bào chế sẽ có mặt trong dược phẩm sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

28. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó ít nhất 95,0%, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% hoạt tính dược ban đầu của dược phẩm được giữ lại sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

29. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này khi được phân phối từ thiết bị hít định liều tạo ra phần hạt mịn của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat mà ít nhất là 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất là 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất là 45% trọng lượng của liều phun của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat.

30. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này ở dạng huyền phù.

31. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó dược phẩm này ở dạng dung dịch.

32. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm không chứa các vi cấu trúc có lỗ thủng.

33. Bộ phận chứa bịt kín chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32.

34. Bộ phận chứa bịt kín theo điểm 33, trong đó bộ phận này là bình nhôm không được phủ.

35. Bộ phận chứa bịt kín theo điểm 33 hoặc 34, trong đó bộ phận này là bộ phận chứa khí dung được tạo áp để sử dụng với thiết bị hít định liều (MDI).

36. Thiết bị hít định liều (MDI) được lắp với bộ phận chứa bịt kín theo điểm 35.

37. Thiết bị hít định liều theo điểm 36, trong đó thiết bị này bao gồm đầu phun và cụm van được gắn vào bộ phận chứa khí dung được tạo áp và vòng đệm được làm bằng vật liệu đàn hồi được chọn từ cao su copolyme etylen propylen dien monome (EPDM), clobutyl, bromobutyl và xycloolefin để tạo ra sự bịt kín giữa bộ phận chứa và đầu phun/cụm van.

38. Phương pháp cải thiện độ ổn định của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối được dung của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

39. Phương pháp theo điểm 38, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc lựa chọn các thành phần và các điều kiện bào chế dược phẩm để duy trì lượng nước của dược phẩm dưới 500 ppm, tốt hơn nếu dưới 100 ppm, tốt hơn nếu dưới 50 ppm,

vẫn tốt hơn nếu dưới 10 ppm và cụ thể là dưới 5 ppm dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

40. Phương pháp theo điểm 38 hoặc 39, trong đó lượng oxy của dược phẩm thu được là dưới 1000 ppm, tốt hơn nếu dưới 500 ppm, tốt hơn nếu dưới 100 ppm và cụ thể là dưới 50 ppm dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

41. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 40, trong đó ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat nêu trên là glycopyroni bromua.

42. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 41, trong đó ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat nêu trên ở dạng micron hóa.

43. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 42, trong đó thành phần thuốc còn chứa ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA).

44. Phương pháp theo điểm 43, trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm indacaterol, olodaterol, formoterol, vilanterol và muối dược dụng của chúng.

45. Phương pháp theo điểm 44, trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm indacaterol và indacaterol maleat.

46. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 43 đến 45, trong đó ít nhất một chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài nêu trên ở dạng micron hóa.

47. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 46, trong đó thành phần thuốc còn chứa ít nhất một corticosteroid.

48. Phương pháp theo điểm 47, trong đó ít nhất một corticosteroid nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, mometason, beclometason, fluticason và muối dược dụng của chúng.

49. Phương pháp theo điểm 48, trong đó ít nhất một corticosteroid nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, beclometason, beclometason dipropionat, fluticason furoat và fluticason propionat.

50. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 47 đến 49, trong đó ít nhất một corticosteroid nêu trên ở dạng micron hóa.

51. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 50, trong đó thành phần thuốc chiếm từ 0,01 đến 2,5% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0,01 đến 2,0% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 0,05 đến 2,0% trọng lượng và đặc biệt là từ 0,05 đến 1,5% trọng lượng của tổng trọng lượng được phẩm.

52. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 51, trong đó thành phần chất đẩy chiếm từ 80,0 đến 99,99% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 90,0 đến 99,99% trọng lượng, tốt hơn nếu từ 96,5 đến 99,99% trọng lượng và đặc biệt là từ 97,5 đến 99,95% trọng lượng của tổng trọng lượng được phẩm.

53. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 52, trong đó ít nhất 90% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 95% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng của thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

54. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 52, trong đó toàn bộ thành phần chất đẩy là 1,1-difloetan (HFA-152a).

55. Phương pháp theo điểm 53 hoặc 54, trong đó thành phần chất đẩy chứa từ 0,5 đến 10 ppm, ví dụ từ 1 đến 5 ppm, các tạp chất không bão hòa.

56. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 55, trong đó ít nhất 95% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 98% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng được phẩm bao gồm thành phần thuốc và thành phần chất đẩy.

57. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 56, trong đó dược phẩm còn chứa thành phần chất hoạt động bề mặt chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt.

58. Phương pháp theo điểm 57, trong đó thành phần chất hoạt động bề mặt chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, axit oleic và lexitin.

59. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 58, trong đó dược phẩm còn chứa tá dược phân cực.

60. Phương pháp theo điểm 59, trong đó tá dược phân cực là etanol.

61. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 58, trong đó dược phẩm không chứa tá dược phân cực.

62. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 58, trong đó dược phẩm không chứa etanol.

63. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 55, trong đó dược phẩm toàn bộ bao gồm thành phần thuốc và thành phần chất đẩy.

64. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 63, trong đó dược phẩm sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,0% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,6% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

65. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 64, trong đó dược phẩm sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở

40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng sẽ tạo ra các tạp chất với lượng nhỏ hơn 1,2% trọng lượng, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1,0% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,8% trọng lượng do sự thoái biến của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat dựa trên tổng trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat và các tạp chất.

66. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 65, trong đó ít nhất 95,0% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% trọng lượng của ít nhất một muối được dụng của glycopyrolat mà được chứa ban đầu trong dược phẩm ngay sau khi bào chế sẽ có mặt trong dược phẩm sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

67. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 65, trong đó ít nhất 95,0%, tốt hơn nếu ít nhất 96,0% và tốt hơn nếu ít nhất 97,0% hoạt tính được ban đầu của dược phẩm được giữ lại sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng và sau khi bảo quản trong các bộ phận chứa bằng nhôm không được phủ ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

68. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 67, trong đó dược phẩm ở dạng huyền phù.

69. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 67, trong đó dược phẩm ở dạng dung dịch.

70. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 69, trong đó dược phẩm không chứa chất làm ổn định axit.

71. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 70, trong đó dược phẩm không chứa các vi cấu trúc có lỗ thủng.

72. Phương pháp cải thiện đặc tính khí dung hóa của dược phẩm chứa thành phần chất đẩy và thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

73. Phương pháp theo điểm 72, trong đó phương pháp này tạo ra dược phẩm mà khi được phân phối từ thiết bị hít định liều tạo ra phân hạt mịn của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat mà ít nhất là 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất là 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất là 45% trọng lượng của liều phun của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat.

74. Phương pháp theo điểm 73, trong đó phân hạt mịn của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat trong liều phun ít nhất là 35% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất là 40% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất là 45% trọng lượng của liều phun của ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat sau khi bảo quản dược phẩm trong 1 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

75. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 72 đến 74, trong đó dược phẩm là dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32.

76. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, trong đó thành phần chất đẩy có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nếu nhỏ hơn 200 và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.

77. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, trong đó dược phẩm này được làm thích ứng để phân phối các hợp chất tạo ra thành phần thuốc với các tỷ lệ gần giống như khi chúng xuất hiện trong dược phẩm.

78. Bộ phận chứa bịt kín theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 35, trong đó thành phần chất đẩy có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nếu nhỏ hơn 200 và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.

79. Thiết bị hít định liều theo điểm 36, trong đó thành phần chất đẩy có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nếu nhỏ hơn 200 và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.

80. Phương pháp làm giảm chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) của dược phẩm chứa thành phần thuốc chứa ít nhất một muối dược dụng của glycopyrolat, đặc biệt là glycopyroni bromua, và thành phần chất đẩy, phương pháp này bao gồm việc sử dụng thành phần chất đẩy chứa 1,1-difloetan (HFA-152a).

81. Phương pháp theo điểm 80, trong đó ít nhất 90% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất 95% trọng lượng và tốt hơn nếu ít nhất 99% trọng lượng của thành phần chất đẩy được sử dụng là 1,1-difloetan (HFA-152a).

82. Phương pháp theo điểm 80, trong đó toàn bộ thành phần chất đẩy được sử dụng là 1,1-difloetan (HFA-152a).

83. Phương pháp theo điểm 80, trong đó dược phẩm là dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32.

84. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 75 và 80 đến 83, trong đó thành phần chất đẩy được sử dụng có chỉ số làm nóng địa cầu (GWP) nhỏ hơn 250, tốt hơn nếu nhỏ hơn 200 và tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 150.