



(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)   
**1-0020280**

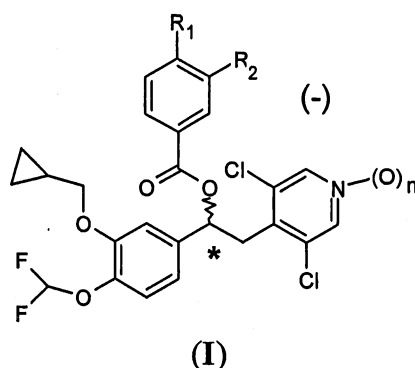
(51)<sup>7</sup> **A61K 9/00, 31/44, A61P 11/06**

(13) **B**

(21) 1-2013-00372 (22) 27.07.2011  
(86) PCT/EP2011/062872 27.07.2011 (87) WO2012/016889 09.02.2012  
(30) 10171748.6 03.08.2010 EP  
(45) 25.01.2019 370 (43) 25.04.2013 301  
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. (IT)  
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy  
(72) COCCONI, Daniela (IT), SCHIARETTI, Francesca (IT), BILZI, Roberto (IT)  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **CHẾ PHẨM BỘT KHÔ CHỨA CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERAZA, DỤNG CỤ XÔNG VÀ GÓI CHỨA CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dược ở dạng bột khô dùng để xông chứa các hạt hợp chất có công thức chung (I) dưới dạng chất đồng phân đối ảnh (-) được nghiền mịn làm hoạt chất:



trong đó, R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là như được xác định trong phần mô tả. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm dược này. Chế phẩm theo sáng chế hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh đường hô hấp như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm bột khô thích hợp để xông qua dụng cụ xông bột khô, chứa chất ức chế phosphodiesteraza-4 làm thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm bột khô này để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease – COPD).

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Chứng tắc nghẽn đường thở là đặc trưng của một số bệnh viêm đường hô hấp bao gồm cả bệnh hen suyễn và bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD). Các biến cố dẫn đến tắc nghẽn đường thở bao gồm phù nề thành đường hô hấp, làm tăng màng nhầy và viêm.

Các thuốc điều trị bệnh đường hô hấp như hen suyễn và COPD hiện đang được dùng bằng cách xông. Một trong những lợi thế của đường xông so với dùng toàn thân là khả năng cung cấp thuốc trực tiếp tại vị trí tác động, tránh bất kỳ tác dụng phụ toàn thân, do đó dẫn đến đáp ứng lâm sàng nhanh hơn và tỷ lệ điều trị cao hơn.

Nhóm các chất trị liệu quan trọng đang được tìm hiểu về tác dụng chống viêm của nó đối với việc điều trị các bệnh viêm đường hô hấp được đại diện bởi chất ức chế của các enzym phosphodiesteraza (PDE), đặc biệt là phosphodiesteraza typ 4 (sau đây gọi tắt là PDE4).

Nhiều hợp chất khác nhau là chất ức chế PDE4 đã được bộc lộ. Tuy nhiên, tính hữu dụng của một số chất ức chế PDE4 thế hệ đầu tiên như rolipram và piclamilast bị hạn chế do tác dụng phụ không mong muốn như buồn nôn, tiết axit dạ dày và nôn do tác động của chúng lên PDE4 trong hệ thần kinh trung ương và do các tác động lên PDE4 trong tế bào thành ruột.

Nguyên nhân gây ra tác dụng phụ đã được tìm hiểu rộng rãi.

Đã phát hiện rằng PDE4 tồn tại ở hai hình thức riêng biệt thể hiện các cấu hình khác nhau, được chỉ định là vị trí bám rolipram có ái lực cao hoặc HPDE4, đặc biệt có

mặt trong hệ thần kinh trung ương và trong các tế bào thành, và vị trí bám rolipram ái lực thấp hoặc LPDE4 (Jacobitz, S et al Mol Pharmacol, năm 1996, 50, 891-899), được tìm thấy trong các tế bào miễn dịch và viêm. Mặc dù cả hai cấu hình đều thể hiện hoạt tính xúc tác, chúng khác nhau về sự nhạy cảm của chúng với chất ức chế. Đặc biệt, các hợp chất với ái lực cao hơn với LPDE4 có vẻ ít gây ra tác dụng phụ như nôn, buồn nôn, và tăng tiết dạ dày.

Do đó có thể có lợi nếu tạo ra các chất ức chế chọn lọc dạng LPDE4, có hiệu quả điều trị khi đưa vào cơ thể bằng cách xông.

Các hợp chất có hoạt tính ức chế chọn lọc LPDE4 được bộc lộ trong công bố quốc tế số WO 2009/018909.

Các chất ức chế PDE4 khác có tính hiệu nghiệm cao là đối tượng của đơn đăng ký sáng chế số PCT/EP2010/000676 (WO 2010089107 A1), mà trong đó bất ngờ phát hiện ra rằng sự có mặt của nhóm thế sulphonamido trên gốc benzoat cải thiện rõ rệt tính hiệu nghiệm và các chất đồng phân đối ảnh (-) hiệu nghiệm hơn các chất đồng phân đối ảnh (+) tương ứng và raxemat.

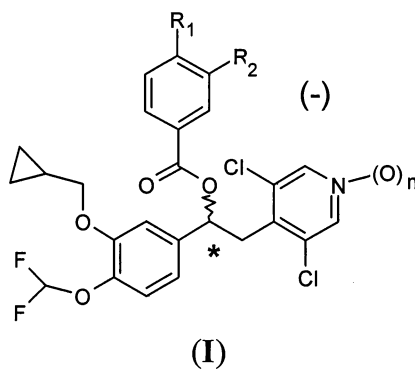
Hơn nữa, phát hiện ra rằng chúng có thể tác động một cách hiệp đồng khi kết hợp với các chất chủ vận  $\beta_2$  tác dụng kéo dài.

Do đó, các hợp chất này có thể cung cấp lợi ích trị liệu đáng kể trong việc điều trị các bệnh đường hô hấp như hen suyễn và COPD, khi được dùng bằng cách xông.

Các thuốc này có thể được đưa vào đường hô hấp khi xông ở dạng bột khô bằng phương tiện thích hợp như dụng cụ xông đã được biết như dụng cụ xông bột khô (DPI).

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đáp ứng các nhu cầu nêu trên. Cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm bột khô dùng để xông chứa các hạt hợp chất có công thức chung (I) dưới dạng chất đồng phân đối ảnh (-) đã được nghiên cứu:



trong đó:

$n$  là 0 hoặc 1;

$R_1$  và  $R_2$  có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- $C_1$  -  $C_6$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

- $OR_3$  trong đó  $R_3$  là  $C_1$  -  $C_6$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm  $C_3$  -  $C_7$  xycloalkyl; và

- $HNSO_2R_4$  trong đó  $R_4$  là  $C_1$  -  $C_4$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

trong đó ít nhất một trong số  $R_1$  và  $R_2$  là  $HNSO_2R_4$ ;

và các hạt chất mang thô làm bằng vật liệu trơ về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý có đường kính khối lượng từ 150 đến 400 micromet;

trong đó hợp chất này được sử dụng với liều đơn hữu hiệu điều trị chứa từ 300  $\mu g$  đến 2000  $\mu g$ .

Tốt nhất là chế phẩm đã nêu thể hiện ở độ linh động tốt, sự phân bố hoạt chất đồng đều cao và độ ổn định vật lý và hóa học trong thiết bị trước khi sử dụng tốt.

Điều này cũng sẽ làm tăng phần hô hấp được tốt cũng như phân phối liều có hoạt tính trị liệu chính xác của thành phần hoạt tính.

Một khía cạnh của sáng chế là đề xuất chế phẩm được ở dạng bột khô dùng để xông bao gồm các hạt hợp chất có công thức chung (I) được nghiền mịn làm hoạt chất, và các hạt của chất mang rắn trơ về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dụng cụ xông bột khô có chứa bột khô dùng để xông theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến bột khô dùng để xông theo sáng chế để sử dụng ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về đường hô hấp viêm hoặc tắc nghẽn như hen suyễn hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp như hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), trong đó bao gồm việc điều trị bằng cách xông một lượng điều trị hữu hiệu bột khô dùng để xông của sáng chế.

Cuối cùng, các sáng chế đề xuất gói chứa chế phẩm bột khô dùng để xông theo sáng chế và dụng cụ xông bột khô.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

#### **Định nghĩa**

Các thuật ngữ "thuốc hoạt tính", "thành phần hoạt chất", "hoạt tính" và "hoạt chất", "hợp chất có hoạt tính" và "chất trị liệu" được sử dụng là các từ đồng nghĩa.

Thuật ngữ "gần như tinh khiết" có nghĩa là hợp chất có độ tinh khiết về mặt quang học cao hơn 90% dựa trên trọng lượng của hợp chất, thuận lợi là cao hơn 95% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là cao hơn 97% trọng lượng/trọng lượng, tốt nhất nữa là cao hơn 97,5% trọng lượng/trọng lượng.

"Liều đơn hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng của hoạt chất được dùng một lần bằng cách xông khi vận hành dụng cụ xông.

Liều này có thể được phân phối trong một hoặc nhiều lần vận hành, tốt nhất là một lần vận hành của dụng cụ xông.

"Vận hành" có nghĩa là việc giải phóng thành phần hoạt chất từ thiết bị bởi một lần kích hoạt (ví dụ như hoạt động cơ học hoặc hoạt động hít thở).

Nói chung, kích thước hạt của các hạt được định lượng bằng cách đo đường kính hình cầu đặc trưng tương đương, được gọi là đường kính dung tích, bằng phương pháp nhiễu xạ laze.

Kích thước hạt cũng có thể được định lượng bằng cách đo đường kính khối lượng bằng các phương tiện đã biết thích hợp chẳng hạn như, ví dụ thiết bị phân tích sàng.

Đường kính dung tích (VD) liên quan đến đường kính khối lượng (MD) bởi mật độ của các hạt (giả sử mật độ các hạt độc lập với kích thước).

Trong đơn này, kích thước hạt được thể hiện trong thuật ngữ đường kính khối lượng (MD) và sự phân bố kích thước hạt được thể hiện trong thuật ngữ: i) đường kính khối lượng trung bình (MMD) tương ứng với đường kính của 50% trọng lượng hoặc dung tích tương ứng, của các hạt, và ii) MD tính bằng micromet của 10% và 90% của các hạt, tương ứng.

Thuật ngữ MMD và kích thước hạt trung bình được sử dụng là các từ đồng nghĩa.

Thuật ngữ "độ linh động tốt" là thuật ngữ chỉ chế phẩm được dễ dàng xử lý trong quy trình sản xuất và có thể đảm bảo việc đạt được chính xác và tái lập lại liều điều trị hữu hiệu.

Đặc tính linh động có thể được đánh giá bằng cách đo chỉ số Carr; chỉ số Carr dưới 25 thường được dùng để chỉ ra các đặc tính linh động tốt.

Khái niệm "tính đồng nhất tốt" dùng để chỉ chế phẩm trong đó, khi trộn, tính đồng nhất về hàm lượng của các thành phần hoạt tính, được thể hiện như độ lệch chuẩn tương đối (RSD), nhỏ hơn 7,5%, tốt nhất là bằng hoặc nhỏ hơn 5,0%.

Thuật ngữ "ổn định hóa học" dùng để chỉ chế phẩm đáp ứng các yêu cầu của Hướng dẫn ICH Q1A liên quan đến "Thử nghiệm tính ổn định của các hoạt chất mới (và dược phẩm)".

Khái niệm "ổn định lý tính trong thiết bị trước khi sử dụng" dùng để chỉ chế phẩm trong đó các hạt có hoạt tính về cơ bản không cô lập và/hoặc tách ra từ bề mặt của các hạt chất mang trong quá trình bào chế bột khô và trong các thiết bị nạp trước khi sử dụng.

Xu hướng cô lập có thể được đánh giá theo Staniforth et al. J. harm. Pharmacol. 34,700-706, năm 1982 và nó được coi là chấp nhận được nếu sự phân bố của các thành phần hoạt tính trong chế phẩm bột sau khi thử nghiệm, thể hiện

như độ lệch chuẩn tương đối (RSD), không thay đổi đáng kể đối với chế phẩm so với trước khi thử nghiệm.

Khái niệm "phần có thể hô hấp được" đề cập đến một chỉ số của tỷ lệ phần trăm của các hạt hoạt tính sẽ vào sâu trong phổi của bệnh nhân.

Phần có thể hô hấp được, còn được gọi là phần hạt mịn, được đánh giá bằng cách sử dụng ống nghiệm apparatus phù hợp như Multistage Cascade Impactor hoặc Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) theo quy trình được báo cáo trong Dược điển chung.

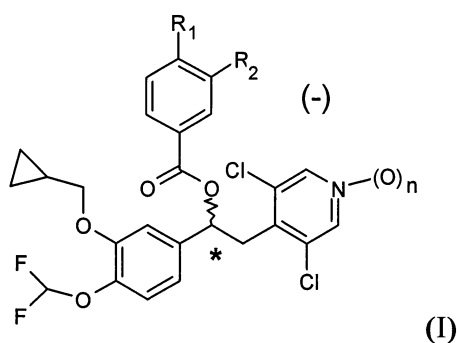
Phần này được tính bằng tỷ lệ giữa liều được phân phối và khối lượng hạt mịn (trước đây là liều hạt mịn).

Liều phân phối được tính từ sự lắng đọng tích lũy trong thiết bị, trong khi khối lượng hạt mịn được tính từ sự lắng đọng trên giai đoạn 3 (S3) để lọc (AF) tương ứng với các hạt <4,7 micromet.

Phần hô hấp được cao hơn 30% là chỉ số cho thấy hiệu quả xông tốt.

Khái niệm "liều có hoạt tính trị liệu chính xác của thành phần hoạt tính" chỉ chế phẩm trong đó sự thay đổi giữa liều phân phối trung bình hàng ngày và liều trung bình phát ra là bằng hoặc nhỏ hơn 15%, tốt nhất là dưới 10%.

Các chế phẩm theo sáng chế là các chế phẩm được ở dạng bột khô dùng để xông chứa các hạt hợp chất có công thức chung (I) là chất đồng phân đối ảnh (-) được nghiên cứu:



trong đó:

n là 0 hoặc 1;

$R_1$  và  $R_2$  có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- $(C_1 - C_6)$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- $OR_3$  trong đó  $R_3$  là  $(C_1 - C_6)$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm  $C_3 - C_7$  xycloalkyl;
- $HNSO_2R_4$  trong đó  $R_4$  là  $(C_1 - C_4)$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

trong đó ít nhất một trong số  $R_1$  và  $R_2$  là  $HNSO_2R_4$ ;

và các hạt chất mang rắn trở về mặt được lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, các hợp chất có công thức chung (I) được sử dụng ở dạng chất đồng phân đối ảnh (-) gần như tinh khiết.

Theo một phương án được ưu tiên, các hợp chất có công thức chung (I) được chọn từ các hợp chất C1, C2, C3, C4, C5 và C6 được liệt kê dưới đây.

| Hợp chất | Tên hóa học                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C1       | 1-(3-xyclopropylmethoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3-xyclopropylmethoxy-4-metansulfonylamino-benzoic       |
| C2       | 1-(3-xyclopropylmethoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3-xyclopropylmethoxy-4-metansulfonylamino-benzoic |
| C3       | 1-(3-xyclopropylmethoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-4-xyclopropylmethoxy-3-metansulfonylamino-benzoic |
| C4       | 1-(3-xyclopropyl-methoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3,4-bis-metansulfonylamino-benzoic               |
| C5       | 1-(3-xyclopropyl-methoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3-metansulfonylamino-4-metyl-benzoic             |
| C6       | 1-(3-xyclopropylmethoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-4-metansulfonylamino-3-metyl-benzoic              |

Theo một phương án, hợp chất được ưu tiên là C1. Theo một phương án khác, hợp chất được ưu tiên là C2. Trong các phương án ưu tiên tiếp theo, hợp chất có thể là C3, C4, C5, hoặc C6.



Các chế phẩm theo sáng chế chứa các thành phần hoạt tính với lượng sao cho, trong trường hợp dùng bằng cách xông từ dụng cụ xông, liều đơn có hiệu quả điều trị (sau đây gọi là liều đơn) của hợp chất có công thức chung (I) chứa từ 300 $\mu$ g và 2000 $\mu$ g, tốt hơn là từ 300 đến 600 $\mu$ g.

Theo các phương án khác, liều đơn có thể là 400 $\mu$ g hoặc 600 $\mu$ g.

Liều đơn sẽ phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh và các điều kiện (thể trạng, giới tính, độ tuổi) của bệnh nhân và sẽ được dùng một hoặc nhiều lần một ngày, tốt nhất là một hoặc hai lần một ngày.

Theo một phương án, liều hằng ngày có thể đạt được bằng cách dùng một hoặc hai lần.

Theo một phương án được ưu tiên khác, liều hằng ngày có thể đạt được bằng cách dùng liều đơn và phân phối trong một lần vận hành dụng cụ xông.

Theo một phương án được ưu tiên khác, liều hằng ngày có thể đạt được bằng cách dùng một lần và phân phối trong nhiều hơn một lần vận hành dụng cụ xông, tốt hơn là hai lần.

Theo một phương án được ưu tiên khác, liều lượng hằng ngày có thể đạt được bởi điều trị gấp đôi và đưa vào cơ thể bởi một lần vận hành dụng cụ xông.

Theo một phương án được ưu tiên khác, liều hằng ngày có thể đạt được bởi điều trị gấp đôi và đưa vào cơ thể bởi nhiều lần vận hành dụng cụ xông, ưu tiên là hai lần.

Các hạt của hợp chất có công thức chung (I) trong chế phẩm theo sáng chế phải được nghiền mịn, tức là đường kính khối lượng trung bình của chúng nói chung là bằng hoặc nhỏ hơn 10 micromet, thích hợp hơn là dưới 6 micromet, tốt hơn là bao gồm từ 1 đến 6 micromet.

Trong các phương án nhất định của sáng chế, kích thước hạt có thể đáp ứng các yêu cầu sau:

- i) không quá 10% của các hạt có đường kính khối lượng nhỏ hơn 0,8 micromet;
- ii) không quá 50% của các hạt có đường kính khối lượng nhỏ hơn 1,7 micromet, tốt nhất bao gồm khoảng 1,8 và 2,5 micromet, và
- iii) ít nhất 90% của các hạt có đường kính khối lượng nhỏ hơn 6 micromet.

Các thành phần hoạt tính có thể được sản xuất với kích thước hạt mong muốn bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến, ví dụ như nghiền, kết tủa trực tiếp, phun khô, đông khô hoặc chất lỏng siêu tới hạn.

Các hạt chất mang có thể được làm bằng bất kỳ vật liệu trơ về mặt dược lý mà có thể chấp nhận về mặt sinh lý hoặc sự kết hợp của các vật liệu thích hợp để xông được.

Ví dụ, các hạt chất mang có thể được bao gồm một hoặc nhiều nguyên liệu được lựa chọn từ đường rượu, polyol, ví dụ đường sorbitol, mannitol và xylitol, và đường tinh thể, bao gồm cả các monosacarit và disacarit, muối vô cơ như natri clorua và canxi cacbonat, muối hữu cơ chẳng hạn như natri lactat và các hợp chất hữu cơ khác như urê, polysacarit, ví dụ như tinh bột và các dẫn xuất của nó; các oligosacarit, ví dụ cho cyclodextrin và dextrin.

Một cách thuận lợi là các hạt chất mang được làm từ đường tinh thể, ví dụ, monosacarit như glucoza hoặc arabinoza, hoặc disacarit như maltoza, sacaroza, dextroza hoặc lactoza.

Tốt hơn, các hạt chất mang được làm từ lactoza, tốt hơn nữa là từ alpha-lactoza monohydrat.

Các chế phẩm này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết.

Nói chung quy trình này bao gồm các bước:

- i) nghiền mịn thành phần hoạt tính và chất mang;
- ii) kết tụ và tạo viên hỗn hợp đã được đồng nghiền mịn thu được.

Theo cách khác, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

- i) nghiền mịn một cách riêng rẽ các thành phần hoạt chất và chất mang;
- ii) trộn các thành phần đã được nghiền mịn này;
- iii) kết tụ và tạo viên hỗn hợp thu được.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm chứa các hạt chất mang thô cùng với thuốc ở dạng được nghiền mịn, loại chế phẩm đã biết trong tình trạng kỹ thuật như là hỗn hợp đã được chỉ dẫn.

Các hạt chất mang thô này có đường kính khối lượng (MD) nằm trong khoảng từ 150 đến 400 micromet, với MMD tốt hơn là lớn hơn 175 micromet, và tốt hơn nữa nếu MD có thể bao gồm từ 210 đến 355 micromet.

Kích thước hạt mong muốn có thể thu được bằng cách sàng theo phương pháp đã biết.

Các hạt chất mang thô có một bề mặt nứt tương đối cao, có nghĩa là, trên đó có các khe và rãnh và các vùng lõm khác, được gọi chung ở đây là vết nứt.

Các hạt thô "bị nứt tương đối cao" có thể được xác định bằng thuật ngữ chỉ số vết nứt hoặc hệ số nhẵn như được mô tả trong công bố quốc tế số WO 01/78695 và công bố quốc tế số WO 01/78693, và chúng có thể được xác định đặc tính theo phần mô tả được ghi trong các tài liệu này.

Các hạt chất mang thô cũng có thể được đặc trưng về mật độ hoặc dung tích xâm nhập hoàn toàn được đo như được mô tả trong công bố quốc tế số WO 01/78695.

Mật độ của các hạt chất mang thô thích hợp nhỏ hơn  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , tốt nhất là nằm trong khoảng từ  $0,8$  đến  $0,5 \text{ g/cm}^3$ .

Dung tích xâm nhập hoàn toàn ít nhất là  $0,8 \text{ cm}^3$ , tốt hơn ít nhất  $0,9 \text{ cm}^3$ .

Khi chế phẩm theo sáng chế ở dạng hỗn hợp theo chỉ dẫn nói trên, nó có thể chứa nguyên liệu phụ gia có thể thúc đẩy việc giải phóng của các hạt hoạt chất từ các hạt chất mang khi vận hành thiết bị dụng cụ xông và do đó có thể cải thiện phân đoạn dùng để xông.

Nguyên liệu phụ gia, bị dính trên bề mặt của các hạt chất mang thô, là loại nguyên liệu khác với các hạt chất mang.

Một cách thuận lợi, nguyên liệu phụ gia là axit amin, tốt hơn là được lựa chọn từ nhóm bao gồm leuxin, isoleuxin, lysin, valin, methionin, và phenylalanin. Phụ gia có thể là muối của dẫn xuất của axit amin, ví dụ aspartam hoặc axesulfam K.

Theo một phương án của sáng chế, các hạt phụ gia bao gồm về cơ bản là leuxin, tốt hơn là L-leuxin.

Ngoài ra, các nguyên liệu phụ gia có thể gồm hoặc chỉ bao gồm một hoặc nhiều nguyên liệu hoạt động bề mặt tan trong nước, ví dụ lecithin, đặc biệt là lecithin đậu nành.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, nguyên liệu phụ gia có thể gồm hoặc bao gồm một hoặc nhiều chất làm trơn được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit stearic và muối của chúng như magie stearat, natri sulphat lauryl, natri stearyl fumarat, rượu stearyl, sucroza monopalmitat.

Các nguyên liệu phụ gia có thể bao gồm đá talc, titani dioxit, nhôm dioxit và silic dioxit.

Một cách thuận lợi, các hạt phụ gia có kích thước hạt trung bình bắt đầu nhỏ hơn 35 micromet. Tốt hơn là, chúng có kích thước hạt trung bình không lớn hơn 15 micromet, tốt hơn là không lớn hơn 10 micromet.

Lượng tối ưu của nguyên liệu phụ gia sẽ phụ thuộc vào thành phần hóa học và các thuộc tính khác của các nguyên liệu phụ gia.

Nhìn chung, lượng phụ gia không được quá 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Tuy nhiên, người ta cho rằng đối với hầu hết các phụ gia, lượng của nguyên liệu phụ gia không nên quá 5%, tốt nhất là không quá 2% hoặc thậm chí không hơn 1% trọng lượng hoặc không nhiều hơn 0,5% dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Nhìn chung, lượng của nguyên liệu phụ gia ít nhất là 0,01% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Trong một trong những phương án được ưu tiên của sáng chế, nguyên liệu phụ gia là magie stearat.

Lượng magie stearat thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2%, tốt nhất là từ 0,02 đến 1%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Trong một số phương án, magie stearat có thể phủ lên bề mặt của các hạt chất mang theo cách mà mức độ phủ bề mặt phân tử ít nhất là 5%, tốt hơn 10%, tốt hơn là hơn 15%, thậm chí còn tốt hơn bằng hoặc lớn hơn 25%.

Mức độ phủ bề mặt phân tử, chỉ ra tỷ lệ phần trăm của tổng bề mặt của các hạt chất mang được phủ bởi magie stearat, có thể được xác định bằng cách đo góc tiếp xúc nước như mô tả trong công bố quốc tế số WO 00/53157 hoặc trong đơn đăng ký sáng chế đồng dạng số EP 10158951.3.

Đối với mức độ lớp phủ bề mặt rất cao, tức là cao hơn 60%, lớp phủ có thể đạt được bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong đơn đăng ký sáng chế đồng dạng số EP 10158951.3, trích dẫn ở trên.

Mức độ magie stearat phủ bề mặt của các hạt lactoza cũng có thể được xác định bằng cách quét hiển vi điện tử (SEM) kỹ thuật phân tích linh hoạt đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Kính hiển vi này có thể được trang bị thiết bị phân tích EDX (thiết bị phân tích X-quang điện tử phân tán), có thể đưa ra một hình ảnh chọn lọc với một số loại nguyên tử, ví dụ như các nguyên tử magie. Theo cách này, có thể có được một dữ liệu rõ ràng được thiết lập trên sự phân bố của magie stearat trên bề mặt của các hạt chất mang.

SEM có thể được kết hợp với hồng ngoại hoặc quang phổ Raman để xác định mức độ của lớp phủ, theo quy trình đã biết.

Một kỹ thuật phân tích khác có thể được thuận lợi sử dụng là X-quang điện tử quang phổ (XPS), mà bằng thiết bị này có thể tính toán mức độ của lớp phủ và chiều sâu của màng magie sterat xung quanh các hạt lactoza.

Đo XPS có thể được thực hiện với các công cụ có trên thị trường như dụng cụ Axis-Ultra của phân tích Kratos (Mancheste Vương quốc Anh), điển hình là sử dụng bức xạ Al K $\alpha$  đơn sắc theo quy trình đã biết.

Các chế phẩm theo sáng chế ở dạng hỗn hợp cũng có thể chứa các hạt mịn của nguyên liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý với đường kính khối lượng trung bình (MMD) bằng hoặc nhỏ hơn 15 micromet, tốt nhất là bằng hoặc nhỏ hơn 10 micromet, thậm chí tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 6 micromet.

Tỷ lệ phần trăm của các hạt mịn của nguyên liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý thích hợp gồm từ 0,1 đến 40% tổng lượng chế phẩm.

Tốt hơn, các hạt thô và hạt mịn được tạo thành từ cùng một nguyên liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, đặc biệt là khi liều đơn của các thành phần hoạt chất là bằng 300 $\mu$ g, chế phẩm ở dạng viên cứng theo công bố quốc tế số WO 01/78693.

Chế phẩm đã nêu chứa:

- i) các hạt hợp chất có công thức chung (I) ở dạng đã nghiền mịn;
- ii) một phân đoạn của vi hạt được cấu thành từ một hỗn hợp bao gồm các hạt nguyên liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý và các hạt của nguyên liệu phụ gia, các vi hạt đã nêu có MMD bằng hoặc nhỏ hơn 10 micromet, tốt nhất là bằng hoặc nhỏ hơn 6 micromet; và
- iii) một phân đoạn của các hạt nguyên liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý có một bề mặt khe nứt cao, đường kính khối lượng (MD) từ 150 micromet đến 400 micromet, tốt nhất là giữa 212 và 355 micromet.

Tốt hơn là các phân đoạn vi hạt chứa 90 đến 99,5% trọng lượng của vật liệu tro về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý và 0,5 đến 10% trọng lượng của nguyên liệu phụ gia, và tỷ lệ giữa phân đoạn vi hạt và phân đoạn hạt thô là từ 1: 99 đến 40:60% trọng lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5:95 đến 30:70% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nằm trong khoảng từ 10:90 đến 20:80% trọng lượng.

Tốt hơn là vật liệu tro chấp nhận được về mặt sinh lý là lactoza monohydrat, và nguyên liệu phụ gia là magie stearat.

Theo một phương án khác được ưu tiên hơn, phân đoạn vi hạt chứa 98 đến 99% trọng lượng của lactoza monohydrat và từ 1% đến 2% trọng lượng của magie stearat và tỷ lệ giữa phân đoạn vi hạt và phân đoạn hạt thô được làm từ lactoza monohydrat tương ứng là 10:90% trọng lượng.

Lượng magie stearat trong chế phẩm cuối cùng thuận lợi là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,0% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,4% trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm ở dạng hỗn hợp có trật tự theo sáng chế có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết.

Các phương pháp này bao gồm bước trộn các hạt chất mang thô, các hạt chất mang mịn tùy chọn và các hạt phụ gia với nhau, và cuối cùng là thêm các hợp chất có hoạt tính được lý đã được nghiền mịn vào hỗn hợp thu được.

Chế phẩm đặc biệt ưu tiên theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp được mô tả trong công bố quốc tế số WO 01/78693.

Trong số các phương pháp được mô tả trong đó, tốt hơn là, chế phẩm được bào chế theo một quy trình bao gồm các bước sau đây:

- a) chuẩn bị vi hạt được cấu thành của một hỗn hợp bao gồm các hạt làm bằng nguyên liệu trơ về mặt được lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý và các hạt chất phụ gia, nguyên liệu trơ và chất phụ gia đầu tiên trộn với nhau và sau đó cùng được nghiền nhỏ;
- b) trộn các vi hạt của bước a) với các hạt thô của nguyên liệu trơ về mặt được lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý sao cho vi hạt dính vào bề mặt của các hạt thô;
- c) bổ sung vào bằng cách trộn các hạt có hoạt tính ở dạng nghiền mịn vào các hạt của bước b).

Bước đồng nghiền mịn có thể được thực hiện bằng các phương pháp được biết đến, ví dụ như mô tả trong công bố quốc tế số WO 02/00197.

Thuận lợi là bước đã nêu được thực hiện bằng cách nghiền, tốt hơn là bằng cách sử dụng một máy nghiền phản lực theo các điều kiện được mô tả trong công bố quốc tế số WO 01/78693.

Theo một phương án cụ thể, vi hạt của bước a) thu được bằng cách đồng nghiền mịn có thể phải trải qua một bước tác động được bộc lộ trong đơn đăng ký sáng chế số EP 10160565.7.

Thuận lợi là trong bước a) chất phụ gia có thể được bao lấy các vi hạt được hình thành, hoặc cách khác, trong trường hợp của chất làm trơn như magie stearat, chất phụ gia có thể phủ lên bề mặt của các hạt chất mang theo cách mà mức độ phủ bề mặt phân tử ít nhất là 5%, tốt cao hơn 10%, tốt hơn là cao hơn 15%, thậm chí tốt hơn nữa là bằng và cao hơn 35%.

Mức độ phủ bề mặt phân tử cho thấy tỷ lệ phần trăm của tổng bề mặt của các hạt chất mang được phủ bởi magie stearat.

Sự hiện diện của nguyên liệu phụ gia được bao lấy các vi hạt có thể được phát hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, bởi kính hiển vi quét điện tử cùng với máy đo vi nhiệt lượng.

Ngược lại, theo mô tả ở trên, phạm vi của lớp phủ bề mặt phân tử có thể được xác định bằng cách đo góc tiếp xúc nước như mô tả trong công bố quốc tế số WO 00/53157 hoặc bởi các phương pháp đã được biết đến khác.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm các chất trị liệu hữu ích khác để ngăn chặn và/hoặc điều trị các bệnh đường hô hấp, ví dụ như chất chủ vận  $\beta_2$  như salbutamol, salmeterol, và vilanterol, corticosteroid như fluticason propionat hoặc furoat, flunisolit, mometason furoat, rofleponit và ciclesonit, chất kháng cholinergic hoặc antimuscarinic như ipratropi bromua, bromua oxytropium, tiotropi bromua, oxybutynin, và hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm bột khô được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng trong tất cả các dụng cụ xông bột khô thông thường như dụng cụ xông liều đơn hoặc dụng cụ xông đa liều.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được nhồi đầy trong viên nang cứng làm bằng gelatin, sau đó nạp vào dụng cụ xông liều đơn như Aerolizer™. Hoặc, chế phẩm dưới dạng bột có thể được nhồi đầy trong một dụng cụ xông đa liều bao gồm chỗ chứa bột như được mô tả trong công bố quốc tế số WO 2004/012801.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được chỉ định để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các triệu chứng cấp tính hoặc mạn tính nhẹ, trung bình hoặc nặng hoặc điều trị dự phòng bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Các chứng rối loạn hô hấp khác được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn của đường hô hấp ngoại vi là kết quả của chứng viêm và sự hiện diện của chất nhầy như viêm tiểu phế quản tắc nghẽn mạn tính và viêm phế quản mạn tính cũng có thể được hưởng lợi từ chế phẩm theo sáng chế.

Sáng chế được minh họa tốt hơn bằng các ví dụ sau đây.



**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ 1 – Chế phẩm bột khô dùng để xông chứa hợp chất C2 (chế phẩm 1)

Chế phẩm dạng bột theo sáng chế có thành phần được liệt kê trong bảng 1:

Bảng 1

| Thành phần                         | Lượng                         |      |          |
|------------------------------------|-------------------------------|------|----------|
|                                    | Mỗi lần xông của dụng cụ xông |      | Liều đơn |
|                                    | mg                            | %    | µg       |
| Hợp chất C2                        | 0,2                           | 1,0  | 200      |
| Alpha-lactosa monohydrat 212-355µm | 17,82                         | 89,1 |          |
| Các hạt được đồng nghiền mịn       | 1,98                          | 9,9  |          |
|                                    |                               |      |          |
| Trọng lượng tổng                   | 20                            |      |          |

Kích thước mẻ 1kg của chế phẩm bột khô được bào chế như mô tả dưới đây.

1-(3-xyclopropylmethoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3-xyclopropylmethoxy-4-metansulfonylamino-benzoic tinh thể (hợp chất C2) được nghiền mịn bằng các phương pháp được biết đến trong tình trạng kỹ thuật, để điều chế hoạt chất ở dạng hạt có kích thước hạt điển hình phù hợp để xông.

Hạt  $\alpha$ -lactosa monohydrat có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 250 micromet, và hạt magie stearat có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 35 micromet với tỷ lệ phần trăm 98:2 trọng lượng được đồng nghiền mịn bằng cách nghiền trong một máy nghiền phun trong nitơ để thu được phân đoạn các hạt đồng nghiền mịn được gọi là các hạt đồng nghiền mịn.

Các hạt đồng nghiền mịn đã nêu được trộn với các hạt thô nứt của  $\alpha$ -lactosa monohydrat có đường kính khối lượng nằm trong khoảng từ 212 đến 355 micromet, và thu được bằng cách sàng, theo tỷ lệ 90:10% trọng lượng.

Việc trộn được thực hiện trong máy trộn Turbula trong 4 giờ.

Hợp chất C2 đã nghiền mịn được thêm vào một phần của hỗn hợp thu được, và hỗn hợp thu được được sàng qua lưới cỡ 250µm.

Phần còn lại của hỗn hợp trên được bổ sung và trộn lẫn trong máy trộn Turbula trong khoảng thời gian 90 phút ở tốc độ 32 vòng/phút để tạo ra chế phẩm cuối cùng.

Chế phẩm cuối cùng đã được nhồi đầy trong viên nang cứng bằng gelatin và nạp trong dụng cụ xông Aerolizer™.

Hiệu suất phun được đánh giá bằng cách sử dụng một thiết bị đo chất lỏng đa tầng (MSLI) theo các quy trình được mô tả trong Dược điển Châu Âu xuất bản lần thứ hai, năm 1995, Chương V.5.9.1, trang 15 - 17.

Kết quả về liều phân phối (DD), khối lượng hạt mịn (FPM), phần hạt mịn (PCCC) và đường kính khối lượng trung bình khí động học (MMAD), được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2

| DD<br>µg | FPM<br>µg | FPF<br>% | MMAD<br>µm |
|----------|-----------|----------|------------|
| 148,5    | 105,7     | 71,1     | 1,5        |

Có thể đánh giá rằng chế phẩm chứa C2 là thành phần hoạt chất có khả năng làm tăng khả năng xông vào một cách tuyệt vời (PCCC).

Chế phẩm chứa các hợp chất C1, C3, C4, C5 hoặc C6 cũng được bào chế theo cách tương tự.

Ví dụ 2 – Chế phẩm bột khô dùng để xông chứa hợp chất C2 (chế phẩm 2)

Chế phẩm dạng bột với thành phần tương tự của Ví dụ 1 được điều chế nhưng có thành phần đơn nhất, tức là thành phần cho mỗi lần xông của dụng cụ xông, được mô tả trong Bảng 3.

Bảng 3

| Thành phần                         | Lượng                         |      |          |
|------------------------------------|-------------------------------|------|----------|
|                                    | Mỗi lần vận hành dụng cụ xông |      | Liều đơn |
|                                    | mg                            | %    | µg       |
| Hợp chất C2                        | 0,1                           | 1,0  | 100      |
| Alpha-lactosa monohydrat 212-355µm | 8,91                          | 89,1 |          |
| Các hạt đồng nghiền mịn            | 0,99                          | 9,9  |          |
|                                    |                               |      |          |

|                  |    |  |  |
|------------------|----|--|--|
| Trọng lượng tổng | 10 |  |  |
|------------------|----|--|--|

Chế phẩm được nhồi đầy trong dụng cụ xông thuốc bột khô đa liều được mô tả trong công bố quốc tế số WO 2004 / 012801.

Hiệu suất sol khí được xác định như mô tả trong Ví dụ 1.

Các kết quả được ghi trong Bảng 4.

Bảng 4

| DD<br>μg | FPM<br>μg | FPF<br>% | MMAD<br>μm |
|----------|-----------|----------|------------|
| 96,9     | 65,1      | 67,2     | 1,2        |

Cũng trong trường hợp này FPF tỏ ra xuất sắc, cho thấy loại chế phẩm đã nêu có khả năng cung cấp hiệu suất sol khí tốt bất kể dụng cụ dùng để xông nào được sử dụng.

Ví dụ 3 - Chế phẩm bột khô dùng để xông chứa hợp chất C2 (chế phẩm 3, 4, 5 và 6)

Chế phẩm dạng bột với thành phần tương tự của Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 2 được bào chế bằng cách sử dụng các nồng độ và tỷ lệ phần trăm khác nhau của các hạt đồng nghiền mịn.

Các thành phần được mô tả trong Bảng 5.

Các chế phẩm cuối cùng được nhồi vào viên nang cứng gelatin và nạp trong dụng cụ xông Aerolizer™.

Tương tự như vậy, chế phẩm dạng bột với thành phần cùng một tỷ lệ phần trăm tương đối nhưng cho đơn vị một liều 10 mg được bào chế và nhồi vào dụng cụ xông bột khô đa liều như được mô tả trong công bố quốc tế số WO 2004 / 012801.

Bảng 5

| Nồng độ                             | 20µg/<br>20mg | 20µg/<br>20mg | 200µg/<br>20mg | 400µg/<br>20mg |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| α-lactoza monohydrat 212-355µm (mg) | 17,982        | 18,981        | 18,81          | 17,64          |
| α-lactoza monohydrat 212-355 µm (%) | 89,9          | 94,9          | 94,0           | 88,0           |
| Các hạt đồng nghiền mịn (mg)        | 1,998         | 0,999         | 0,99           | 1,96           |
| Các hạt đồng nghiền mịn(%)          | 10            | 5             | 5              | 10             |
| Hợp chất C2 (mg)                    | 0,020         | 0,020         | 0,200          | 0,400          |
| Hợp chất C2 (%)                     | 0,1           | 0,1           | 1,0            | 2,0            |
| Tổng                                | 20 mg         | 20 mg         | 20 mg          | 20 mg          |

Chế phẩm chứa hợp chất C1, C3, C4, C5, C6 được bào chế theo cách tương tự.

Ví dụ 4 – Chế phẩm bột khô dùng để xông chứa hợp chất C2 (chế phẩm 7 và 8)

Các chế phẩm tiếp theo theo sáng chế được bào chế với các thành phần mô tả trong bảng 6 và bảng 7.

Bảng 6

| Thành phần                         | Lượng                         |       |          |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|----------|
|                                    | Mỗi lần xông của dụng cụ xông |       | Liều đơn |
|                                    | mg                            | %     | µg       |
| Hợp chất C2                        | 0,100                         | 1,0   | 100      |
| Alpha-lactoza monohydrat 90-150 µm | 9,875                         | 98,75 |          |
| Magie stearat                      | 0,025                         | 0,25  |          |
| Trọng lượng tổng                   | 10                            |       |          |

Bảng 7

| Thành phần                        | Lượng                        |       |          |
|-----------------------------------|------------------------------|-------|----------|
|                                   | Mỗi lần hít của dụng cụ xông |       | Liều đơn |
|                                   | mg                           | %     | µg       |
| Hợp chất 1                        | 0,200                        | 2,0   | 200      |
| Alpha-lactoza monohydrat 90-150µm | 9,79                         | 97,90 |          |
| Magie stearat                     | 0,01                         | 0,10  |          |
| Trọng lượng tổng                  | 10                           |       |          |

Chế phẩm chứa các hợp chất C1, C3, C4, C5 hoặc C6 được bào chế một cách tương tự.

### Ví dụ 5 - Đánh giá hoạt động chống viêm của hợp chất C2

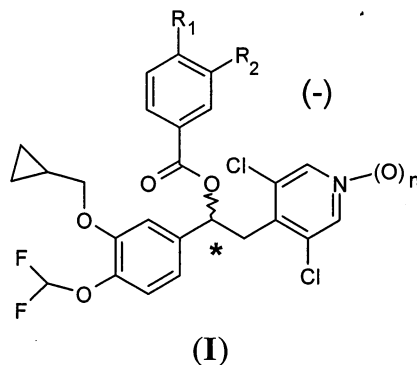
Tính hiệu nghiệm của hợp chất được ưu tiên của sáng chế được đánh giá in vivo trong mô hình cấp của bệnh viêm phổi cấp tính theo phương pháp được mô tả trong Eur J Pharmacol 2002; 22; 437 (3): 187-94, với những thay đổi nhỏ.

Nói một cách ngắn gọn, chuột đực Brown-Na Uy (150-200g) bị làm nhiễm bệnh bằng cách tiêm vào phúc mạc huyền phù chứa anbumin trứng (OVA, 1mg/chuột) và Al (OH) 3 (100mg/chuột) trong 1ml dung dịch muối trong 3 ngày liên tục. Hai đến ba tuần sau, bệnh viêm đường hô hấp gây ra bởi kháng nguyên xông vào (OVA, 1% trong nước muối). Động vật được điều trị tá được - đối chứng được tiếp xúc với sol khí chứa nước muối. Thử sol khí với OVA làm tăng đáng kể bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và nồng độ tế bào bạch huyết trong dịch rửa phế quản (BALF) - tất cả các dấu hiệu của bệnh viêm phổi cấp tính đang phát triển. Để phát hiện tính hiệu nghiệm ức chế, hợp chất C2 đã nghiền mịn được trộn với lactoza ở các nồng độ khác nhau và được dùng trong khí quản là liều đơn 2 giờ trước khi phun kháng nguyên.

Đồ thị đường cong đáp ứng liều dùng thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất thử nghiệm đối với chứng tăng bạch cầu ưa esin do OVA gây ra trong BALF được thực hiện và liều dùng ED50 của hợp chất C2 được lấy làm phép đo tính hiệu nghiệm trong thử nghiệm sinh học này. Giá trị liều dùng ED50 cho hợp chất C2 là 0,028 $\mu$ mol/kg (0,016-0,051) trọng lượng cơ thể, tương ứng với liều lượng ở người là 100-600 $\mu$ g hằng ngày.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm bột khô dùng để xông chứa các hạt hợp chất có công thức chung (I) dưới dạng chất đồng phân đối ảnh (-) đã được nghiên mìn:



trong đó:

$n$  là 0 hoặc 1;

$R_1$  và  $R_2$  có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- $C_1$  -  $C_6$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

- $OR_3$  trong đó  $R_3$  là  $C_1$  -  $C_6$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm  $C_3$  -  $C_7$  xycloalkyl; và

- $HNSO_2R_4$  trong đó  $R_4$  là  $C_1$  -  $C_4$  alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

trong đó ít nhất một trong số  $R_1$  và  $R_2$  là  $HNSO_2R_4$ ;

và các hạt chất mang thô làm bằng vật liệu trơ về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý có đường kính khối lượng từ 150 đến 400 micromet;

trong đó hợp chất này được sử dụng với liều đơn hữu hiệu điều trị chứa từ 300  $\mu g$  đến 2000  $\mu g$ .

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó liều đơn chứa từ 300 $\mu g$  đến 600 $\mu g$ .

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó liều đơn chứa từ 400  $\mu g$  đến 600 $\mu g$

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức (I) là 1-(3-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxy-phenyl)-2-(3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-etyl este của axit (-)-3-xyclopropylmetoxy-4-metansulfonylamino-benzoic (C2).
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó vật liệu trợ về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý là đường tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm glucoza, arabinoza, maltoza, sacaroza, dextroza và lactoza hoặc rượu đa chức được chọn từ nhóm gồm manitol, maltitol, lactitol và sorbitol.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó đường là lactoza.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó đường là  $\alpha$ -lactoza monohydrat.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó các hạt chất mang trợ có đường kính khối lượng nằm trong khoảng từ 212 micromet đến 355 micromet.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa thêm một hoặc nhiều nguyên liệu phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm axit amin, chất hoạt động bề mặt tan trong nước, chất làm trơn và chất gây trượt.
10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó nguyên liệu phụ gia là chất làm trơn.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó nguyên liệu phụ gia là magie stearat.
12. Chế phẩm theo điểm 11, trong đó magie stearat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm.
13. Chế phẩm theo điểm 12, trong đó lượng magie stearat nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng/trọng lượng.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa thêm các hạt vật liệu trợ về mặt dược lý mà chấp nhận được về mặt sinh lý được nghiền mịn với đường kính khối lượng trung bình (MMD) bằng hoặc nhỏ hơn 15 micromet.
15. Dụng cụ xông bột khô chứa chế phẩm bột khô dùng để xông theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14.
16. Gói chứa chế phẩm bột khô dùng để xông theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và dụng cụ xông bột khô.