

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33821 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/40**
(43) Date de publication : **03.12.2012**

(21) N° Dépôt : **34964**
(22) Date de Dépôt : **14.06.2012**
(30) Données de Priorité : **23.12.2009 EP 09015980.7**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/070478 22.12.2010**
(71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A I-43100 Parma (IT)**
(72) Inventeur(s) : **BONELLI, Sauro ; USBERTI, Francesca ; ZAMBELLI, Enrico**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **PRÉPARATION AÉROSOL POUR COPD (BRONCHOPNEUMATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE)**
(57) Abrégé : L'invention concerne des préparations aérosol stables comprenant du bromure de glycopyrronium conçues pour être administrées à des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (COPD) et d'autres affections respiratoires.

- أ -

(مستحضر رذاذي لعلاج مرضى COPD)

الملخص

يتعلق الاختراع بمستحضرات محلول رذاذي مستقر يشتمل على بروميد الجليكوبيرونيوم وذلك لإعطائها لمرضى الـ COPD وحالات تنفسية أخرى.

(مستحضر رذاذى لعلاج مرضى COPD)
(الوصف الكامل)

المجال التقني:

يتعلق الإختراع الحالى بمستحضرات صيدلانية من محلول رذاذى يشتمل على بروميد
5 الجليكوبيرونيوم، بقصد استخدامه فى بخاخات (مناشق) مضغوطة مقننة الجرعة، كما يتعلق
الاختراع أيضاً باستخدام مثل هذه المستحضرات فى الوقاية وفى علاج الاضطرابات التنفسية،
بما فيها مرضى COPD.

الخلفية التقنية:

يعتبر بروميد الجليكوبيرونيوم (ويعرف أيضاً بالجليكوبيروولات) عامل مسكاريني M3
10 مضاد للفعل الكولينى يستخدم للحد من افراز اللعاب المصاحب لإعطاء مخدرات معينة،
وكعلاج مساعد لقرحة المعدة؛ كما وردت تقارير تفيد بفعالته أيضاً فى علاج الاعراض
الربوية. (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979)

يتعلق الطلب الدولى 107873/2005 باستخدام الجليكوبيروولات فى علاج الربو عند
الأطفال.

15 يكشف الطلب الدولى 76575/01 عن مستحضر مُضَبَّب الإطلاق للتوصيل الرئوى
للجليكوبيروولات، حيث يستخدم المستحضر بقصد علاج الأمراض التنفسية، وخصوصاً مرض
الانسداد الرئوى المزمن (COPD). يركز الطلب على مستحضرات المسحوق الجاف المناسبة
للتوصيل بواسطة بخاخة مسحوق جاف (DPI).

Q

يعتبر واحداً من عيوب (DPIs)، أن معدلات استنشاق المريض غير الكافية قد تؤدي إلى وصول جرعة منخفضة، كما تؤدي أيضاً إلى التفكك غير الكامل للمسحوق؛ مما يؤدي إلى أداء غير مرضى للجهاز ولذلك تستخدم DPIs للأطفال الأكبر سناً وبالغين، ويمكن للأطفال الأصغر سناً والاشخاص الذين لديهم صعوبات في الاستنشاق الاستفادة من استخدام مستحضرات رذاذية ذات أساس دافع، يتم إعطائها بواسطة بخاخات (مناشق) pMDIs ذات الجرعة المُقاسة المضغوطة. تستخدم (pMDIs) مادة دافعة للدفع بقطرات تحتوى على المنتج الصيدلاني على هيئة رذاذ الى القناة التنفسية. 5

يعتبر من الأمور المرغوبة توفير منتج رذاذى مفيد إكلينيكياً في صورة محلول يقوم بتوصيل الفوائد العلاجية لبروميد الجليكوبيرونيوم في جرعات ثابتة وفعالة على مدى فترة صلاحية ممتدة للمنتج؛ وحبذا لو تيسر ذلك دون الحاجة إلى التخزين تحت ظروف خاصة من الحرارة والرطوبة. 10

الكشف عن الاختراع:

ملخص الاختراع

يوفر الاختراع الحالى تركيبة صيدلانية تشتمل على بروميد الجليكوبيرونيوم مذاباً في دافع من HFA ، ومذيب مشارك اختياري، وكمية من الحمض تكفى لتحقيق ثبات بروميد الجليكوبيرونيوم؛ كما قد يتضمن وجود مواد صيدلانية فعالة اضافية. 15

يوفر الاختراع، في توجه آخر، بخاخة مضغوطة مُضَبَّطة الجرعة أو وعاء آخر مناسب لتوصيل الرذاذ يشتمل على التركيبة الصيدلانية للاختراع.

يوفر الإختراع، من جهة اخرى، استخدام التركيبات الصيدلانية كما تم وصفها في هذه الوثيقة في علاج أو تلطيف أو الوقاية من حالات الأمراض التنفسية، مثل COPD .

الوصف التفصيلي للنماذج المفضلة

5 تم تحضير مستحضر محلول من بروميد الجليكوبيرونيوم في دافع من HFA مع الإيثانول كمذيب مشارك، وتم اختبار ثباته بعد 3 اشهر من التخزين تحت ظروف حرارة ورطوبة مختلفة. تم تخزين تشغيلة واحدة تحت ظروف مثلى (مبردة) ؛ كما تم تخزين التشغيلات الأخرى تحت ظروف الحرارة العالية والرطوبة المسرّعة للتدرك؛ وبالرغم من أن التشغيلة المبرّدة ظلت ثابتة على مدى فترة 3 أشهر، إلا أن التشغيلات الأخرى تعرضت للتدرك بشكل ملحوظ على مدى هذه الفترة، وهذه هي المرة الأولى التي تمت فيها ملاحظة الثبات الضعيف لبروميد الجليكوبيرونيوم في أى نوع من المستحضرات. 10

لايحقق، وفقاً لما سبق، مستحضر محلول رذاذى بسيط من بروميد الجليكوبيرونيوم المذاب في دافع ومذيب مشارك، متطلبات الاستخدام العملى، بمعنى أن يتمكن الشخص من حمله دون مبرد، وفي الوقت نفسه يوصل جرعات ثابتة من المادة الفعالة.

15 تمكن المخترعون الحاليون من التغلب على تلك المشكلات الخاصة بالثبات عن طريق تضمين المستحضر كمية معينة من حمض غير عضوى؛ فقد وجدوا، على وجه الخصوص، أن اشمال المحلول على كمية من حمض الهيدروكلوريك (1 مولار) HCL (1M) في حدود (0.005-1) ميكروجرام/ميكرو لتر، ويفضل (0.074 -0.099) ميكروجرام/ميكرو لتر، والأفضل (0.18-0.32) ميكروجرام/ ميكرو لتر يكون كافياً لمنع تدرك بروميد الجليكوبيرونيوم على مدى فترة ممتدة من التخزين غير المثالى، وبذلك يضمن جرعة ثابتة من بروميد الجليكوبيرونيوم في كل ضغطة ضغطة (بخة) من pMDI المحتوية على محلول المستحضر. 20

- يحتوى بروميد الجليكوبيرونيوم والذي يعرف كيميائياً بـ 3- [(سيكلو بنتيل هيدروكسي فينيل اسيتيل) أو كسي] -1، -1 داي ميثيل بيروليدينوم بروميد، على مركزي عدم تناظر يقابلان أربعة مصاوغات فراغية مختلفة محتملة ذات إعدادات (3R,2'R)-، (3S,2'R)-، (3S,2'S)-، (3R,2'S)-. ولذلك يمكن استخدام بروميد الجليكوبيرونيوم في صورة أي من هذه المصاوغات المرآتية النقية أو المصاوغات الفراغية أو أى توليفة من ذلك في تطبيق هذا الاختراع. من المفضل في أحد نماذج الاختراع استخدام المزيج العنقودي (3R,2'S)، (3S,2'R)-3- [(سيكلو بنتيل هيدروكسي فينيل اسيتيل) أو كسي] -1، -1 داي ميثيل بيروليدينوم بروميد، والمعروف أيضاً بالجليكوبيرولات. تتراوح كمية بروميد الجليكوبيرونيوم في المستحضر من حوالى 0.005 إلى 0.14% (وحدة وزن/وحدة وزن)، ويُفضّل من 0.01 إلى 0.13% (وحدة وزن/وحدة وزن)، والافضل من 0.015 إلى 0.04% (وحدة وزن/وحدة وزن)، حيث تعنى (وحدة وزن/وحدة وزن) وزن كمية المكون معبر عنها بالنسبة المثوية مقارنة بالوزن الكلى للتركيبية.
- وتعتبر الجليكوبيرولات متوفرة تجارياً، ويمكن تخليقها وفقاً للعملية التي تم وصفها في البراءة الأمريكية 2956062 أو في Franko BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960. 15
- يمكن أن يكون المكون الدافع في التركيبة عبارة أى دافع مُسال بالضغط ويُفضّل هيدرو فلورو الكان (HFA) أو مزيج من تركيبة هيدرو فلورو الكان (HFAs) مختلفة، ويُفضّل اختيارها من بين المجموعة المكوّنة من HFA134a (1،1،1،2)، تترافلورو ايثان، HFA 227 (1،1،1،3،3،3-هيتا فلورو بروبان)، ومزائج من ذلك. يُعتبر HFA134a هو HFA المفضل. تتراوح كمية HFA الموجودة في المستحضر بين 75 إلى 95% (وحدة وزن/وحدة وزن) ويُفضّل أن تكون بين 85 إلى 95% (وحدة وزن/وحدة وزن).

يكون المذيب المشارك الذى يتضمنه المستحضر ذو قطبية أعلى من قطبية الدافع، وقد يشتمل على مادة واحدة أو أكثر مثل الكحول المجاز صيدلانياً، وبخاصة الإيثانول، أو البوليول (مركب عديد الهيدروكسيد) مثل بروبيلين جليكول أو بولى اثيلين جليكول.

5 يتم، على نحو مفيد، إختيار المذيب المشارك من بين مجموعة من ألكيلات (C₁-C₄) الكحولات قليلة التفرع أو الخطية مثل الإيثانول والكحول الأيزوبروبيلي، ويُفضّل أن يكون المذيب المشارك هو الإيثانول .

10 يختلف تركيز المذيب المشارك بناءً على التركيز النهائى للمادة الفعالة فى المستحضر وعلى نوع الدافع، فعلى سبيل المثال قد يستخدم الإيثانول بتركيز يتراوح من 5 إلى 25 % (وحدة وزن/وحدة وزن)، ويُفضّل أن يكون من 8-20% (وحدة وزن/وحدة وزن)، والأفضل ان يكون من 10-15% (وحدة وزن/وحدة وزن). فى أحد النماذج الواردة يكون تركيز الإيثانول 12% (وحدة وزن/وحدة وزن).

يفضل أن تتراوح نسبة الدافع إلى المذيب المشارك فى المستحضر بين 50 : 50 الى 5:95 (وحدة وزن/وحدة وزن).

15 يعتبر من المتصور أن تحل تركيزات مولارية مختلفة من HCL أو أحماض غير عضوية بديلة، محل HCL (1 مولار) فى مستحضر الإختراع؛ فمن الممكن على سبيل المثال أن يكون الحمض البديل هو أى حمض أحادى البروتون أو عديد البروتون مقبول صيدلانياً؛ مثل هاليدات الهيدروجين (حمض الهيدروكلوريك، حمض الهيدروبرميك، حمض الهيدروايودييك، إلى آخره) ، حمض الفوسفوريك، حمض النيتريك، حمض الكبريتيك، وأحماض الهالوجين الأوكسيدية، وذلك على سبيل المثال لالخصر.

20 يُفضّل إذابة المكونات الصيدلانية الفعالة للتركيبية بشكل كامل ومتجانس فى مزيج من الدافع والمذيب المشارك، وذلك بمعنى أنه يفضل أن تكون التركيبية فى شكل محلول.

يمكن أن تشتمل تركيبة محلول المستحضر اختياريًا على سوائغ صيدلانية أو إضافات أخرى معروفة في المجال؛ فقد تحتوى تركيبات المستحضر - على وجه الخصوص - على مكون واحد أو أكثر من المكونات قليلة التطاير. تفيد المكونات قليلة التطاير في زيادة متوسط القطر الايروديناميكي للمادى لجسيمات الرذاذ MMAD عند تشغيل البخاخة و/أو تعزز من قابلية ذوبان المواد الفعالة في مزيج الدافع / المذيب المشارك.

5

يكون الضغط البخارى للمكونات قليلة التطاير عند وجودها، عند درجة حرارة 25 درجة مئوية اقل من 0.1 كيلو باسكال، ويفضل أن يكون اقل من 0.05 كيلو باسكال. تعتبر الأسترات من امثلة المكونات قليلة التطاير مثل ميريستات الايزو بروبييل، ميريستات الاسكوربييل، استرات التوكو فيرول؛ أو جليكولات مثل بروبيلين جليكول، بولى ايثيلين جليكول، جليسروول، أو مخفضات التوتر السطحي مثل حمض كربوكسيلي عضوي مُشبع (مثل لوريك، ميرستيك، ستياريك) او حمض كربوكسيلي غير مشبع (مثل الأوليك، الأسكوربيك).

10

تتراوح كمية المكون قليل التطاير من 0.1 الى 10% (وحدة وزن/وحدة وزن) ويفضل أن تكون من 0.5 الى 5% (وحدة وزن/وحدة وزن) والأفضل أن تكون من 1 إلى 2% (وحدة وزن/وحدة وزن).

15

يمكن أن يتم اختياريًا، في أحد نماذج الإختراع إضافة كمية من الماء تتراوح بين 0.005 - 0.5% (وحدة وزن/وحدة وزن) إلى المستحضر لكي تؤثر إيجابياً على قابلية المواد الفعالة للذوبان دون زيادة MMAD لقطرات الرذاذ عند التشغيل.

تكون المستحضرات، وعلى نحو مفيد، خالية من السوائغ (مثل مخفضات التوتر السطحي) بخلاف المذيب المشارك، الدافع وكمية الحمض اللازمة لتحقيق الثبات

20

يتعلق الاختراع أيضاً بطريقة لتحضير تركيبة صيدلانية تشمل إضافة HCL (1 مولار) الى محلول من بروميد الجليكوبيرونيوم في دافع من HFA ومذيب مشارك، حيث تتراوح كمية حمض HCL (1 مولار) المضافة من 0.005 - 1 ميكروجرام لكل ميكرو لتر من المحلول النهائي.

5 قد تحتوي التركيبات الصيدلانية للمستحضر على مواد فعالة إضافية أخرى لاستخدام منفصل، أو متتابع، أو مُترامن. المكونات الفعالة الإختيارية الإضافية تتضمن اي مادة معروفة في المجال للوقاية او لعلاج الأمراض التنفسية وأعراضها. ومن امثلة هذه المكونات الفعالة، ناهضات بيتا 2 مثل فورموتيرول، ساليوتامول، فينوتيرول، كارموتيرول (2005 TA) ، أنداكاتيرول، ميلفيتيرول، فيلانتيروول (GSK 642444)، تيريوتالين، سالميتيرول، بيتولاتيرول، ميتابروتيرينول جميعها في صورة إما مصاوغات فراغية منفردة، أو مزائج من ذلك مع أملاحها؛ 10 الستيرويدات القشرية مثل دايروبيونات البيكلو ميثازون، بروبيونات الفلوتيكازون، بيوتكسوكورت، فيوروات الموميتازون، اسيتونيد التراي امسينولون، بيودسونيد ومصاوغه الصنوى -22R، سيكليسونيد، فلونيسوليد، لوتيريدنول، روفليونيد؛ أدوية اخرى مضادة المسكارين مثل ميثاسكوبولامين، بروميد الابراتروبيوم، بروميد الاوكسيتروبيوم، بروميد التيوتروبيوم، ومثبطات الفوسفو داي استريز الوريدية مثل : سيلوميلاست، روفلوميلاست، 15 تيتوميلاست، وعلى وجه الخصوص، يعد فيومارات الفورموتيرول هو المفضل من بين هذه المواد الفعالة الاضافية.

يمكن أن يتم استنشاق تركيبات الاختراع من أى بخاخة مُضَبَّطة الجرعة مناسبة معروفة لدى الشخص المتمرس، تتوقف الجرعات المطلوبة من المكونات الصيدلانية الفعالة للمستحضر على هوية المكون وعلى نوع وحامة الحالة المرضية، ولكن يُفضَّل توصيل الكمية العلاجية من 20 المادة الفعالة في ضغطة تشغيل واحدة او ضغطتين، وبوجه عام تتراوح جرعات المواد الفعالة

بين 0.5 إلى 1000 ميكروجرام لكل ضغطة تشغيل. مثلاً حوالي 1 - 100 ميكروجرام / ضغطة تشغيل ، وفي بعض الاحيان حوالي 5 - 50 ميكروجرام / ضغطة تشغيل، ويكون الشخص المتمرس في هذا المجال معتاداً على كيفية تحديد الجرعة المناسبة لكل مادة صيدلانية فعالة على حدة.

5 تكون الجرعة المفضلة بالنسبة إلى بروميد الجليكوبيرونوم، على وجه الخصوص، هي 0.5 - 100 ميكروجرام لكل ضغطة تشغيل، ويُفضل أن تكون 1 - 40 ميكروجرام لكل ضغطة تشغيل، والافضل 5 - 26 ميكروجرام لكل ضغطة تشغيل، وإن كان الأفضل من ذلك أن تكون 25 ميكروجرام لكل ضغطة تشغيل .

10 يتم تعبئة المستحضر الصيدلي الخاص بالإختراع داخل جهاز pMDI المعروف في هذا المجال. ويشتمل الجهاز المذكور على علبة مثبت به صمام قياس، ويسمح تشغيل الصمام بخروج جزء صغير من منتج الرذاذ .

يتم تصنيع العلبة بالكامل او جزء منها من معدن، مثل الألومنيوم، سبيكة الالومنيوم، الإستانلس ستيل أو الألومنيوم الأنودي، وقد تكون العلبة عبارة عن علبة من البلاستيك أو زجاجة مغطاة بالبلاستيك كبديل.

15 يمكن أن يتم تبطين الأسطح الداخلية للعلبة المعدنية كلياً أو جزئياً بطلاء عضوى حامل؛ ومن أمثلة مواد الطلاء المفضلة راتنجات الإبوكسى فينول، البوليمرات المشبعة بالفلور مثل بيرفلورو ألكوكسى الكان، بير فلورو ألكوكسى ألكيلين، من امثلة بير فلورو ألكوكسى الكيلين : بولى تترافلورو إيثيلين (تيفلون) ، الايثيلين -بروبيلين المعالج بالفلور (FEP) ،البولى ايثرسلفون (PES) او مزيج من الاثيلين -بروبيلين المعالج بالفلور و البولى ايثرسلفون (FEP- PES) او توليفة من ذلك ، كما تتمثل مواد الطلاء المناسبة الاخرى في بولى أميد، بولى أميد إيميد، كبريتيد البولى فينيلين، أو توليفات من ذلك.

يفضل في نماذج معينة استخدام علب ذات سطح داخلي مبطن بالـ (FEP-PES) ————— او التيفلون كما يفضل في نماذج أخرى استخدام العلب المصنوعة من الاستانلس ستيل. يتم غلق الوعاء بواسطة صمام قياس لتوصيل جرعة يومية فعالة علاجياً من المادة الفعالة؛ وبوجه عام فإن تجميعية صمام القياس تشتمل على طوق بداخله فتحة، وجسم مقولب ملحوق بالطوق ويحيط بغرفة القياس، كما تشتمل تجميعية الصمام على جذع يتكون من مركز وامتداد مركز، وسداد داخلي محكم و آخر خارجي حول غرفة القياس، وذلك بالإضافة إلى نابض حول المركز، وحشوة لمنع تسريب الدافع من خلال الصمام.

يمكن أن تشتمل حشوة منع التسريب والسدادات المحيطة بصمام القياس على مادة مطاطية مثل EPMD ، أو مطاط الكلورو بيوتيل، أو مطاط البرومو بيوتيل، أو مطاط البيوتيل أو النيوبرين؛ ويفضل بشكل خاص مطاطات EPMD . يتم تصنيع غرفة القياس والمركز وامتداد المركز باستخدام مواد مناسبة مثل الأستانلس ستيل، أو البوليسترات (مثل تيرفيثالات البولي بيتيلين) أو الاستنالات، كما يتم تصنيع النابض من الاستانلس ستيل يشمل التيتانيوم، كما قد يتم صنع الطوق الداعم من معدن مثل، الألومنيوم، سبيكة الألومنيوم، الأستانلس ستيل، أو الألومنيوم الأنودي. تتوفر صمامات مناسبة عن طريق مُصنِّعين مثل Valois, .Bespak plc and 3M-Neotechnic Ltd 15

يتم تشغيل PMDI عن طريق صمام قياس له القدرة على توصيل حجم يتراوح بين 25-100 ميكرو لتر، ويفضل أن يتراوح بين 40-70 ميكرو لتر، واختيارياً حوالى 50 ميكرو لتر أو حوالى 63 ميكرو لتر لكل ضغطة تشغيل.

يتم قبل الاستخدام تثبيت كل علب مملوءة بشكل تقليدي في جهاز تفريع لتكوين بخاخة مقننة الجرعة لتوصيل الدواء لرئتي المريض. وتشتمل أجهزة التفريع المناسبة مثلاً على، صمام 20

مُشغِل، ممر اسطوانى او مخروطى الشكل يتم توصيل الدواء خلاله من العلبة المملوءة إلى فم المريض عبر صمام القياس، كأن يتم ذلك عن طريق مُشغِل القطعة الفمية على سبيل المثال.

يكون جذع الصمام، فى ترتيب نموذجى، مثبت فى حاجز ذو فوهة ذات ثقب يؤدى الى غرفة تمدد. تشتمل غرفة التمدد على ثقب فوهة (مخرج) يمتد إلى داخل القطعة الفمية. يتراوح قطر ثقب فوهة خروج المشغل بين 0.15-0.45 ملليمتر، ويكون طوله المناسب بوجه عام بين 0.3-1.7 ملليمتر. ويفضل استخدام ثقب فوهة ذو قطر يتراوح بين 0.2-0.44 ملليمتر، 0.25، 0.22، 0.3، 0.33، او 0.42 ملليمتر.

يعتبر من المفيد، فى نماذج معينة، استخدام ثقب فوهات ذات قطر يتراوح بين 0.1-0.22 ملليمتر، وخصوصاً من 0.12-0.18 ملليمتر مثل التى تم وصفها فى الطلب الدولي 03/053501. ويؤدى إستخدام ثقب الفوهات الدقيقة السالف ذكرها إلى زيادة فترة تولد الرذاذ، وبالتالي فإنه ييسر حدوث التزامن بين تولد الرذاذ والشهيق البطيء للمريض.

يمكن فى حالة ضرورة تجنب دخول الماء إلى المستحضر، تغليف منتج MDI بغلاف مرن من مادة لها القدرة على مقاومة دخول الماء. ويستحسن أن تشتمل التغليف على مادة لها القدرة على امتزاز الدافع والمذيب المشارك اللذان قد يتسربا من العلبة (مثل غربال جزيئى).

يتم، بشكل اختياري، استخدام جهاز MDI المعبأ بمستحضر الاختراع جنباً إلى جنب مع اجهزة مساعدة مناسبة تعزز من الاستخدام الصحيح للبخاخة. تتوافر الأجهزة المساعدة المذكورة تجارياً وتُعرَف بناءً على شكلها وحجمها اما بـ _____ (المباعدات) أو (الخزانات) أو (غرف التمدد). وتعتبر volumatic[™] على سبيل المثال واحدة من اشهر الخزانات المستخدمة، كما تعتبر Aerochamber[™] من أشهر المباعدات وأكثرها استخداماً؛ كما توجد

غرفة تمدد مناسبة تم ذكرها على سبيل المثال فى الطلب الدولي 01/459350.

يمكن أن يستخدم مستحضر الإختراع أيضا مع البخاخات المضغوطة المنشطة بالتنفس المعتادة كالتى تعرف بالاسماء المسجلة Easi-breathe™ و Autohaler™ .

تدل الجرعة المترسبة في الموقع المناسب في الرئتين على مدى كفاءة جهاز MDI . ويتاثر الترسيب بالتوزيع الايروديناميكي لحجم جسيمات المستحضر والذي يمكن تمييزه في المختبر من خلال عدة بارامترات. 5

يتم تمييز التوزيع الايروديناميكي لحجم جسيمات مستحضر الاختراع باستخدام مُكُدس تعاقبي طبقا للطريقة التى تم وصفها في دستور الادوية الاوروي (الاصدار السادس) 2009 (6.5) الجزء 2. 18 09. قد يتم استخدام الجهاز E الذي يعمل بمعدل سريان يتراوح بين 30 لتر /دقيقة -100 لتر/دقيقة ، أو جهاز D (ACI) مُكُدس Andersen التعاقبي الذى يعمل عند معدل سريان 28.3 لتر/دقيقة؛ كما يتم تعيين ترسب الدواء في كل قرص من ACI عن طريق كروماتوجرافي (استشراب) السوائل على الأداء. 10

يمكن تعيين البارامترات الاتية الخاصة بالجسيمات المنبعثة من MDI المضغوطة :

i. متوسط القطر المادى الايروديناميكي MMAD الذى يتم قربه توزيع الاقطار المادية الايروديناميكية للجسيمات المنبعثة بالتساوى.

ii. الجرعة الموصلة تحسب من الراسب التراكمى في ACI مقسوما على عدد ضغوطات التشغيل التجريبي. 15

iii. الجرعة القابلة للتنفس (جرعة الجسيمات الدقيقة)(FPD) ويتم الحصول عليها من الراسب المتكون من المراحل 3 للمرشح (AF) الخاص بـ (ACI) اوالمقابلة للجسيمات ذات القطر الاقل من 4.7 ميكرون مقسوما على عدد ضغوطات التشغيل التجريبي. 20

iv. النسبة القابلة للتنفس (نسبة الجسيمات الدقيقة) (FPF) وهى النسبة بين الجرعة القابلة للتنفس والجرعة الموصلة.

v. جرعة الجسيمات بالغة الدقة ويتم حسابها من الراسب المتكون من المراحل 6 (S6) للمرشح (AF) والمقابلة لجسيمات ذات قطر اقل من 1.1 ميكرون مقسوماً على عدد ضغوطات التشغيل التجريبي.

5

يمكن لمحلول الاختراع عند تشغيله مع جهاز MDI أن يوفر FPF (نسبة جسيمات دقيقة) أعلى من 40% ويفضل أن تكون أعلى من 50% ، والأفضل أن تكون أعلى من 60% .

يمكن من خلال مستحضر الاختراع، علاوة على ماسبق، توفير نسبة أعلى من أو

تساوى 30% من الجسيمات المنبعثة ذات القطر الأقل من أو المساوية لـ

10

1.1 ميكرون والتي تم تعريفها بمحتوى المراحل S6-AF من مُراطم Andersen المتتالي

بالنسبة لجرعة الجسيمات الدقيقة الكلية المتجمعة في مراحل S3-AF من المراطم.

ويفضل أن تكون نسبة الجسيمات المنبعثة ذات القطر الاقل من او يساوى

1.1 ميكرون أعلى من 40% والافضل أن تكون أكبر من أو تساوى 50% ، بل

والافضل أن تكون أعلى من 60% ، وأفضل من ذلك كله أن تكون أعلى من أو

15

تساوى 70% .

يوفر الاختراع من ناحية اخرى طريقة لتعبئة بخاخة رذاذ بتركيبة الاختراع. قد يتم

توظيف طرق التصنيع والآلات التقليدية الضخمة المعروفة لدى المتمرسين في مجال تصنيع الرذاذ

الدوائى وذلك لتحضير تشغيلات واسعة النطاق بهدف الانتاج التجارى للأوعية المعبأة.

وتشتمل الطريقة على:

20

أ- تحضير محلول يتكون من بروميد الجليكوبيرونيوم، ومذيب مشارك (مثل: الايثانول)، وحمض معدني و دافع يشتمل على HFA ومكون قليل التطاير بشكل اختياري، عند درجة حرارة من -50 الى -60 درجة مئوية والتي لا يتبخر عندها المحلول.

ب- التعبئة الباردة للبخاخة بالمحلول المحضر؛ و

ج- وضع الصمام على العلبة وتركيبه عن طريق الثني

هناك طريقة بديلة تشمل:

أ- تحضير محلول من بروميد الجليكوبيرونيوم، مذيب مشارك (مثل الايثانول)، وحمض معدني، ومادة قليلة التطاير بشكل اختياري.

ب- تعبئة العلبة المفتوحة بالمحلول

ج- وضع الصمام على العلبة وتركيبه عن طريق الثني (بالنفريغ)

د- تعبئة ضغطية للعلبة بالدافع HFA من خلال الصمام

وهناك طريقة اخرى بديلة تشتمل على:

أ- تحضير محلول من بروميد الجليكوبيرونيوم، ومذيب مشارك (مثل الايثانول)، وحمض معدني، ومكون قليل التطاير بشكل اختياري، ودافع من HFA باستخدام وعاء

مضغوط.

ب- وضع الصمام على العلبة الفارغة وتركيبه عن طريق الثني، و

ج- التعبئة عن طريق الضغط للعلبة بالمحلول النهائي للمستحضر من خلال الصمام

تعتبر المستحضرات المغلفة الخاصة بالإختراع ثابتة على مدى فترات زمنية ممتدة عند تخزينها في ظروف طبيعية من الحرارة والرطوبة، وفي نموذج وارد تظل المستحضرات المغلفة ثابتة لمدة 6

أشهر على الأقل في درجة حرارة 25 درجة مئوية ورطوبة نسبية 60%، ويفضل أن تظل

ثابتة لمدة عام على الأقل، والأفضل لمدة عامين على الأقل؛ ويقدر الثبات عن طريق قياس

محتوى المادة الفعالة المتبقى. المستحضر الثابت كما تم تعريفه في هذه الوثيقة هو ذلك الذى يستبقى حوالى 85%، ويفضل 90%، والافضل 95% على الاقل من محتوى المادة الفعالة المتبقى عند فترة زمنية معينة، وذلك وفقا لما تم قياسه بواسطة HPLC-UV VIS .

تتوافق المستحضرات ذات الثبات الأمثل مع المواصفات المطلوبة بواسطة إرشادات ICH (المؤتمر العالمى للموائمة) Q1B او CPMP/QWP REV1 والتي تتعلق بإختبار ثبات المنتج الدوائى بغرض تسجيل الدواء.

يمكن أن يُستخدم مُنتج الإختراع فى الوقاية وتخفيف الأعراض لنطاق واسع من الاضطرابات التنفسية مثل الربو بجميع أنواعه والانسداد الرئوى المزمن (COPD).

قد يكون من المفيد إستخدام التركيبة الصيدلانية للاختراع فى بعض الإضطرابات التنفسية الأخرى والتي تتميز بانسداد المسالك الهوائية الطرفية نتيجة للإلتهاب أو لوجود المخاط مثل التهاب القصبيات الانسدادي المزمن، الالتهاب الشعبي المزمن، النفاخ، الإصابة الرئوية الحادة، التليف الكيسى، التهاب الأنف وحالة ضيق التنفس الحاد أو البالغ (ARDS).

أمثلة:

مثال 1: ثبات بروميد الجليكوبيرونيوم اثناء التخزين مع اضافة الحمض أو مع عدم اضافة

الحمض.

يتم تحضير محلول المستحضر بالتركيبات المبينه فى جدول 1 .

جدول 1 : تركيب مستحضرات محلول GLY pMDI التي تم اختبارها:

صيغة الوحدة النظرية(ميكروجرام /ضغطة تشغيل وفقاً لصمام 63 ميكرو لتر)					
المجموع	HFA 134a	HCL (I مولار)	ايتانول لامائى	بروميد الجليكوبيرونيوم	

7380 0	64919	-	8856	25	بدون حمض
7380 0	64905	14	8856	25	مع الحمض

تم تحضير العينات المحتوية على الحمض بإضافة HCL (1مولار) بكمية تقابل 0.222 ميكروجرام/ميكرو لتر من المحلول.

تم تعبئة المحلول داخل الاوعية والتي تم تخزينها مقلوبة تحت ظروف مختلفة، 5 درجة مئوية، 25 درجة مئوية/ 60% رطوبة نسبية، 30 درجة مئوية/ 75% رطوبة نسبية، 40 درجة مئوية/ 75% رطوبة نسبية. تم تحليل العينة كروماتوجرافياً لتعيين محتوى بروميد الجليكوبيرونيوم بعد 1-3 اشهر من التخزين، وبعد 6 اشهر من التخزين فقط عند 5 ، 25 درجة مئوية/رطوبة نسبية 60%، وتم تدوين النتائج في جدول 2 التالي .

جدول 2: محتوى GLY pMDI (متوسط% المتبقى ± الانحراف المعياري)

الدرجة مئوية	بروميد جليكوبيرونيوم		بدون حمض		بروميد جليكوبيرونيوم		بدون حمض	
	±102	±101.8	±100.1	-	±80.2	±88.4	±92.5	40 درجة مئوية
75%/ درجة الحرارة	1.4	0.4	2.4	-	1.9	4.7	3.1	75%/ درجة الحرارة
الرطوبة النسبية	6 اشهر	3 اشهر	شهرين	شهر 1	6 اشهر	3 اشهر	شهرين	شهر 1
5 درجة مئوية	±103.5	103.3	±101.4	±102.8	±99.6	±99.3	±99.9	±98.4
	0.4	0.4±	0.5	1.1	0.4	2.1	1.3	0.9
25 درجة مئوية	±102.8	102.7	±101.9	±101.7	±84.2	±90.3	±91.3	±93.8
	0.4	0.0±	0.5	0.7	0.2	1.1	0.7	1.4
30 درجة مئوية	-	102.3	±100.7	±101.1	-	±88.9	±87.8	±90.5
	-	0.4±	0.0	1.2	-	2.3	1.8	4.2

يُعتبر GLY كما هو موضح بجدول 2 غير ثابت نسبياً عند تخزينه في ظروف تحت المثلى. يقل محتوى GLY في العينات الى حوالي 80% بعد 3 اشهر من التخزين عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية. ولكن، في وجود الحمض ليس هناك تدرك ملحوظ ل GLY في فترة 3 اشهر، بغض النظر عن ظروف التخزين. توضح البيانات التي تم الحصول عليها عند 5 ، 25 درجة مئوية/ 60% رطوبة نسبية أنه في وجود الحمض يمكن تخزين المنتج في الظروف العادية وأيضا عند الظروف المسرعة للتدرك، بينما لا يمكن التخزين، في غياب الحمض، عند 25 درجة مئوية/ 60% رطوبة نسبية.

مثال 2: ثبات بروميد الجليكوبيرونيوم اثناء التخزين مع كميات مختلفة من HCL
تم تحضير مستحضرات ذات تركيبة مقابلة للتركيب المذكورة في مثال 1، جدول 1 مع اضافة الكميات الاتية من HCL (1 مولار).

HCL (1 مولار)
(ميكروجرام/ضغطه تشغيل) (ميكروجرام/مليلتر) من المستحضر

لصمام 63 ميكرو لتر	15
0.005	0.312
0.0497	3.13
0.0992	6.25
0.187	11.8
0.248	15.6
0.327	20.6
0.397	25
0.446	28.1
0.743	46.8
1.041	65.6
	25

تم تعبئة المحاليل في أوعية تقليدية من الألومنيوم مَزودة بصمامات EPDM، والتي تم تخزينها مقلوبة لمدة شهر 1 عند 40 درجة مئوية/ 75% رطوبة نسبية. تم تحليل العينات بالكروماتوجرافي (الاستشراب) لتعيين محتوى بروميد الجليكوبيرونيوم والقيم هي متوسط القيم المأخوذة من ثلاث علب.

لم يتم ملاحظة مشكلات تتعلق بالثبات بالنسبة لمجال تركيزات الحمض بأكمله.

المحتوى المتبقى من بروميد الجليكوبيرونيوم يتراوح من 0.5 ± 95.9 % إلى 2.4 ± 101.9 % بالنسبة للمحتوى عند زمن صفر وتتراوح النسبة الكلية لمنتج التدرج من 0.1 ± 0.8 % إلى 1 ± 3.7 % من التركيبة كلها.

5 وعلاوة على ذلك، فإنه عندما كان تركيز الحمض اقل من 0.187 ميكروجرام/ميكرو لتر أو أعلى من 0.743 ميكروجرام/ميكرو لتر، تم الحصول على محتوى أقل من المواد الفعالة المتبقية ومستويات أعلى وأكثر تبايناً من نواتج التدرج.

يمكن، وفقاً لما سبق، الحصول على مستحضرات محلول بروميد الجليكوبيرونيوم HFA

10 باستخدام كمية من حمض الهيدروكلوريك (1 مولار) (HCL) في حدود $1-0.005$ ميكروجرام/ميكرو لتر، ويفضل $0.74-0.099$ ميكروجرام/ميكرو لتر، والافضل $0.18 - 0.32$ ميكروجرام/ميكرو لتر.

15

20

25

30

عناصر الحماية

1	1- تركيبة صيدلانية تشتمل على بروميد الجليكوبيرونيوم مذاباً في دافع من HFA ومذيب مشارك، وتتميز التركيبة المذكورة باحتوائها على كمية من حمض الهيدروكلوريك (1 مولار) HCL في حدود 0.005-1 ميكروجرام/ميكرو لتر.	1	2	3
1	2- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث يكون نطاق HCL (1مولار) في حدود -0.18	1	2	0.32 ميكروجرام/ميكرو لتر.
1	3- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2 حيث يكون المذيب المشارك هو الإيثانول.	1		
1	4- تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة تشتمل على كمية من بروميد الجليكوبيرونيوم تتراوح ما بين 0.005 الى 0.14 (وحدة وزن/وحدة وزن) من التركيبة.	1	2	
1	5- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، والتي تشتمل بشكل إضافي على مادة صيدلانية فعالة واحدة أو أكثر يتم اختيارها من بين المجموعة المشتملة على ناهضات البيتا 2، الستيرويدات القشرية ، وعوامل مضادة للمسكارين، ومثبطات الفوسفو داي ستراز (IV).	1	2	3
1	6- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 5 والتي تشتمل بشكل إضافي على فيومارات الفورمو تيرول.	1		
1	7- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 5 أو 6 والتي تشتمل بشكل إضافي على داي بروبيونات البيكلومينازون.	1	2	
1	8- بخاخة مقننة الجرعة تشتمل على تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة .	1		
1	9- طاقم من عدة أجزاء يشتمل على التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1 ويشتمل ايضاً على مادة فعالة صيدلانية واحدة أو أكثر لإعطائها بشكل منفصل أو متتالي أو مترامن، حيث يتم اختيار المواد الصيدلانية الفعالة المذكورة من مجموعة تشتمل على ناهضات بيتا 2 ، والستيرويدات القشرية ، والعوامل المضادة المسكارين ، ومثبطات الفوسفو دايستراز (IV).	1	2	3
4				

10- استخدام تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 الى 7 في تصنيع دواء يُستخدم في علاج والوقاية من الامراض التنفسية، مثل (COPD).	1
11- تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 الى 7، لإستخدامها في الوقاية من أو علاج COPD .	1 2
12- طريقة تعبئة وعاء رذاذى بالتركيبة الصيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7 تشمل الخطوات الآتية:	1 2
أ- تحضير محلول يشتمل على بروميد الجليكوبيرونيوم، ومذيب مشترك، وحمض معدني، ومكون قليل التطاير إختيارياً؛	3 4
ب- تعبئة العلبة المفتوحة بالمحلول؛	5
ج- وضع الصمام على العلبة وتركيبه عن طريق الشني؛و	6
د- ملء العلبة عن طريق الضغط بواسطة الدافع HFA من خلال الصمام.	7