



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33823 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/167; A61K 31/40; A61K 45/06**
- (43) Date de publication : **03.12.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **34966**
- (22) Date de Dépôt : **14.06.2012**
- (30) Données de Priorité : **23.12.2009 EP 09180671.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/070479 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 : **POLYTHÉRAPIE POUR BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (COPD)**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une préparation aérosol conçue pour être administrée à des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive au moyen d'un aérosol doseur sous pression (pMDI), laquelle préparation comprend du bromure de glycopyrronium combiné au formotérol. La préparation comprend également un propulseur HFA, un co-solvant et une quantité d'acide inorganique suffisante pour stabiliser à la fois le composé de bromure de glycopyrronium et de formotérol. Éventuellement, la préparation comprend également du dipropionate de béclométhasone.

(علاج ترافقى لمرض الإنسداد الرئوى المزمن (COPD))الملخص

يتعلق الاختراع الحالى بصيغة أيروسول مناسبة للإعطاء إلى مرضى COPD بواسطة وسيلة استنشاق معايرة مزادة الضغط (pMDI)، تشتمل على بروميد جليكو بيرونيوم في توليفة مع فورميتيرول. تشتمل الصيغة علاوة على ذلك على دافع HFA، مذيب مشترك، وكمية من حمض غير عضوي كافية لتثبيت كل من مكونات بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرول. 5
اختيارياً، تشتمل الصيغة علاوة على ذلك على داي بروبيونات بيكلوميتازون.

(علاج ترافقي لمرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD))الوصف الكاملالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بصيغ صيدلانية من محلول أيروسول تستخدم في وسائل استنشاق
5 معايرة مزادة الضغط، تشتمل على بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرون أو ملح منه. كما
يتعلق الاختراع علاوة على ذلك باستخدام الصيغ المذكورة في منع وعلاج اضطرابات
التنفس، بما في ذلك COPD.

الخلفية التقنية

يكون بروميد جليكو بيرونيوم (المعروف أيضاً بجليكوبيروولات) عبارة عن عامل مسكارين
10 M3 عامل مضاد الكولين مستخدم لتقليص اللعاب المفرز المقترن بإعطاء عوامل التخدير
محددة، وكعلاج مساعد للقرحة الهضمية. كما تم تسجيله أيضاً كعلاج فعال في علاج
أعراض الربو (Hansel et al., Chest 2005؛ 128:1974-1979).
يتعلق الطلب الدولي رقم WO 2005/107873 باستخدام جليكوبيروولات في علاج الربو في
الأطفال.

15 يكشف الطلب الدولي رقم WO 01/76575 عن صيغة إطلاق متحكم فيه للتوصيل في الرئة
لجليكوبيروولات. تكون الصيغة معدة للاستخدام في علاج أمراض الجهاز التنفسي، بخاصة
مرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD). ينصب تركيز التطبيق على صيغ مسحوق جاف
مناسبة للتوصيل بواسطة وسيلة استنشاق مسحوق جاف (DPI).

يكشف الطلب الدولي رقم WO 2005/074918 عن توليفات من جليكوبيروولات مع عقاقير
20 جلو كورتيكويد، واستخدامها في علاج أمراض القناة التنفسية.

يشير الطلب الدولي WO 2005/110402 إلى توليفات من جليكوبيرولات ومساعد بيتا-2 من تصنيف مشتقات إندان أو بتزو ثيازول-2-وان لعلاج أمراض الالتهاب أو انسداد القنوات الهوائية.

5 يشير الطلب الدولي WO 2006/105401 إلى توليفات من مضادات الكولين، كورتيكوستيرويد ومساعد بيتا-2 طويل التأثير لمنع وعلاج أمراض الجهاز التنفسي، أمراض الالتهاب وانسداد القنوات الهوائية. يكون مضادات الكولين اختيارياً جليكوبيرولات.

طبقاً للطلبات الدولية WO 2007/057223 و WO 2007/057222، توفر توليفات من بروميد جليكو بيرونيوم على التوالي مع ستيرويد مضاد للالتهاب و، بخاصة، مع فيورات موميتازون فائدة علاجية في علاج أمراض الالتهاب وانسداد القنوات الهوائية.

10 تشير الطلبات الدولية WO 2007/057221 و WO 2007/057219 إلى توليفات من ملح جليكو بيرونيوم مع مشتق إندانيل مساعد بيتا-2 (أو نظير) وعلى التوالي مع ستيرويد مضاد للالتهاب و، بخاصة، مع فيورات موميتازون.

يكون فورميتيرول عبارة عن عقار مساعد بيتا-2 قادر على إرخاء العضلة الملساء في الشعبتان وفتح القنوات الهوائية لتقليل حالات الصفير. يتم استخدامه بشكل شائع في التحكم في الربو وحالات الجهاز التنفسي الأخرى.

15 ومؤخراً، غدا علاج توليفة فعال يشتمل على فيومارات فورميتيرول وداي بروبيونات بيكلوميتازون (كورتيكوستيرويد) متوفراً تحت الاسم التجاري Foster®. تم تصميم Foster® للتوصيل بواسطة أيروسول إلى الرئتين باستخدام وسيلة استنشاق معايرة مزادة الضغط (pMDI). من المتعارف عليه أن محاليل الأيروسول لفيومارات فورميتيرول غير مستقرة نسبياً

20 ولها عمر تخزين قصير عند التخزين في ظل ظروف دون المثالية. تضم صيغة Foster® كمية من حمض غير عضوي كي تعمل على تثبيت مكون فورميتيرول (كما يصفه EP 1157689).

من المرغوب توفير توليفة مفيدة إكلينيكياً من منتج أيروسول يجمع بين الفوائد العلاجية لفورميتيرول وبروميد جليكو بيرونيوم، باضافة إلى واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميثازون. سيحتاج المنتج المذكور إلى صياغته بطريقة بحيث يتم توصيل كل مكون فردي فعال صيدلانياً إلى الرئتين بجرعات فعالة وثابتة على مدار عمر المنتج، وعلى نحو مثالي دون الحاجة إلى التخزين في ظروف خاصة من درجة الحرارة أو الرطوبة.

5

الكشف عن الاختراع

يقدم الاختراع الحالي صيغة أيروسول صيدلانية تشتمل على:

(أ) بروميد جليكو بيرونيوم؛ و

(ب) فورميتيرول أو ملح منه؛

مذاب في دافع HFA ومذيب مشترك، حيث تشتمل الصيغة أيضاً على حمض غير عضوي كعامل تثبيت. واختيارياً تشتمل الصيغة علاوة على ذلك على داي بروبيونات بيكلوميثازون.

10

في جانب آخر يقدم الاختراع استخدام منتج توليفة يشتمل على بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرول أو ملح منه لمنع أو علاج COPD وأمراض الجهاز التنفسي الأخرى.

في جانب آخر أيضاً، يقدم الاختراع علبه للاستخدام مع pMDI تشتمل على:

15

(أ) بروميد جليكو بيرونيوم؛ و

(ب) فورميتيرول أو ملح منه؛

مذاب في دافع HFA ومذيب مشترك، حيث الصيغة تشتمل أيضاً على حمض غير عضوي كعامل تثبيت.

الوصف التفصيلي للنماذج المفضلة

20

عند إجراء محاولات لصياغة منتج صيغة محلول توليفة يشتمل على كل من بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرول كان من المثير للدهشة العثور على تعرض مكون فورميتيرول إلى تحلل ملحوظ عند التخزين في ظل ظروف ارتفاع درجة الحرارة والرطوبة النسبية المرتفعة، إلى الحد الذي يجعل من المنتج غير مفيد إكلينيكياً وتجارياً. وهذا على الرغم من وجود الحمض بالصيغة، والذي يكون ملائماً لتثبيت مكون فورميتيرول.

5

كما ظهر أن بروميد جليكو بيرونيوم غير مستقر بالطبيعة في صيغ محلول أيروسول بناء على HFA ومذيب مشترك، ولكن يمكن تثبيته بواسطة تضمين الحمض في الصيغة.

عند إجراء المزيد من التحليل اتضح أنه في وجود بروميد جليكو بيرونيوم، يخضع جزء من مكون فورميتيرول إلى التحلل حتى مدى المنتجات المختلفة. وفي ظل الظروف دون المثالية يمكن أن يتجاوز مقدار منتج التحلل المسمى DP3 القيم الحدية للتعريف وتحديد الخواص لمنتجات العقار الجديد (وفقاً لتعريفه في ICH Guideline Q3B (R2)). وهكذا، اتضح أن الصيغة في حاجة إلى تعديل كي يتسنى تحسين ثبات فورميتيرول وتقليص مستويات DP3 ومنتجات التحلل الأخرى غير المرغوب فيها.

10

كشفت التجارب التالية عن طريقة واحدة ناجحة في تجنب مشكلات الثبات هذه تتمثل في

تضمين كمية محسنة من الحمض في الصيغة بحيث يكون كل من مكون فورميتيرول وبروميد

15

جليكو بيرونيوم ثابتاً. بخاصة، اكتشف المخترعون الحاليون أن تضمين كمية تبلغ 1 مولار

من HCl في مدى من 0.1-0.3 ميكرو جرام / ميكرو لتر، على نحو مفضل 0.15-

0.28 ميكرو جرام / ميكرو لتر، على نحو مفضل أكثر 0.18-0.26 ميكرو جرام /

ميكرو لتر، على أفضل نحو 0.19-0.245 ميكرو جرام / ميكرو لتر في المحلول تكون

كافية لتفضيل ثبات بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرول على مدار مدة ممتدة من التخزين

20

دون المثالي، وبالتالي ضمان جرعة ثابتة من بروميد جليكو بيرونيوم وفورميتيرول في كل

تشغيلة لـ pMDI يحتوي على صيغة المحلول. كمية الحمض المضمنة في الصيغة يتم تعريفها على نحو ملائم في إطار مقدار الحمض المضاف بدلا من الرقم الهيدروجيني الناتج وذلك بسبب تعريف الأخير على نحو غير محدد في النظم غير المائية مثل المحاليل التي أساسها دافع. يكمن الاكتشاف الهام الإضافي في أن إزالة الأكسجين من حيز مقدمة العلبه يعمل على تثبيت فورميترول في توليفة صيغ المحلول مع بروميد جليكو بيرونيوم.

5

يشتمل بروميد جليكو بيرونيوم، المعرف كيميائياً بـ 3-[(سيكلو بنتيل هيدروكسي فينيل أسيتيل)أو كسي]-1,1-داي ميثيل بروميد بيروليدينوم، على مركزين كيراليين مناظرين لأربعة أيزومرات تشاكلية مختلفة أساسية لها الهيئات (R^2, S^3) ، (R^2, S^3) ، (R^2, S^3) ، و (R^2, S^3) . بروميد جليكو بيرونيوم في صورة أي هذه متشاكلات النقية

10

أو مزدوجات التجاسم أو أية توليفة منها يمكن استخدامها في تنفيذ الاختراع الحالي. في نموذج من الاختراع، يكون خليط راسيمي (R^2, S^3) ، (S^2, R^3) 3-[(سيكلو بنتيل هيدروكسي فينيل أسيتيل)أو كسي]-1,1-داي ميثيل بروميد بيروليدينوم، المعروف أيضاً بجليكوبيرولات، مفضلاً. يوجد بروميد جليكو بيرونيوم في الصيغة بكمية في مدى من 0.005 إلى 0.14% (وزن/وزن)، على نحو مفضل من 0.010 إلى 0.13%

15

(وزن/وزن)، على نحو مفضل أكثر من 0.015 إلى 0.04% (وزن/وزن)، حيث تعني % (وزن/وزن) الكمية بالوزن من المكون ، والعبر عنها في صورة النسبة المئوية فيما يتعلق بإجمالي وزن التركيبة.

تكون جليكوبيرولات متوفرة تجارياً، ويمكن تخليقها طبقاً للعملية الموصوفة في الطلب الأمريكي US 2,956,062 أو في Franko BV و Lunsford CD، (J Med Pharm Chem 2(5)، 1960، 523-540).

قد يكون المكون الدافع من التركيبة عبارة عن أي دافع مُسال بالضغط ويكون على نحو مفضل هيدرو فلورو ألكان (HFA) أو خليط من HFAs مختلفة، على نحو مفضل أكثر تم اختياره من المجموعة التي تتكون من HFA 134a (1,1,1,2-تترا فلورو إيثان)، HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-هيبتا فلورو بروبان)، وخليط منه. يكون HFA المفضل عبارة عن HFA 134a. قد يوجد HFAs في الصيغة بكمية في مدى من 75 إلى 95% (وزن/وزن)، على نحو مفضل من 85 إلى 90% (وزن/وزن).

يمكن أن يتواجد مكون فورميتيرول بالصيغة في صورة القاعدة الحرة، أو كملح أو مذيب. على نحو مفضل يتم توفير فورميتيرول في صورة فيومارات فورميتيرول. يمكن استخدام فيومارات فورميتيرول، على سبيل المثال، في الصيغة بكمية من 0.005-0.07% وزن/وزن، على نحو مفضل 0.01-0.02% وزن/وزن.

يتمتع المذيب المشترك المدمج في الصيغ من الاختراع بقطبية مرتفعة أعلى من الدافع وقد يشتمل على واحد أو أكثر من المواد مثل كحول مقبول صيدلانياً، بخاصة إيثانول، أو بوليول مثل جليكول بروبيلين أو جليكول بولي إيثيلين. على نحو مفيد يتم اختيار المذيب المشترك من مجموعة كحولات ألكيل أدنى متفرعة أو مستقيمة (C1-C4) مثل كحول إيثانول وأيزوبروبيل. على نحو مفضل يكون مذيب مشترك عبارة عن إيثانول.

يتفاوت تركيز المذيب المشترك تبعاً للتركيز النهائي للمكون الفعال في الصيغة ونوع الدافع. على سبيل المثال يمكن استخدام إيثانول بتركيز يكون في مدى من 5 إلى 25% (وزن/وزن)، على نحو مفضل من 8 إلى 20% (وزن/وزن)، على نحو مفضل أكثر من 10 إلى 15% (وزن/وزن). في أحد النماذج المفضلة يبلغ تركيز إيثانول 12% (وزن/وزن).

نسبة الدافع إلى مذيب مشترك في الصيغة تكون في مدى من 50:50 إلى 95:5 (وزن/وزن).

من المتوقع أن يحل HCl له تركيز جزئي جرامي مختلف أو أحماض غير عضوية بديلة (أحماض معدنية) محل 1 مولار HCl في الصيغ من الاختراع. على سبيل المثال، قد تكون الأحماض البديلة عبارة عن أي حمض مقبول صيدلانياً أحادي البروتون أو عديد البروتون، مثلاً (على سبيل المثال لا الحصر): هاليدات الهيدروجين (حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك، حمض هيدرو أيوديكي إلى غير ذلك) حمض فوسفوريك، حمض نيتريك، حمض كبريتيك، وأحماض أو كسو هالوجين.

يفضل أن تكون المكونات الفعالة صيدلانياً من التركيبة عبارة عن مذابة بشكل أساسي تام ومتجانس في خليط من الدافع ومذيب مشترك، أي تكون التركيبة على نحو مفضل صيغة المحلول.

اختيارياً قد تشمل تركيبات صيغة المحلول على أية سواغات صيدلانية أو مواد إضافة أخرى معروفة في الفن. بخاصة، قد تشمل التركيبات من الاختراع على واحد أو أكثر من مكونات منخفضة التطايرية. تكون المكونات منخفضة التطايرية مفيدة في زيادة قطر إيرودينامي متوسط الكتلة (MMAD) لجسيمات الأيروسول عند التشغيل في وسيلة الاستنشاق و/أو لتحسين قابلية ذوبان المكون الفعال في خليط الدافع/مذيب مشترك.

يكون للمكون منخفض التطايرية، عند وجوده، ضغط بخار عند 25 درجة مئوية أو أقل من 0.1 كيلو باسكال، على نحو مفضل أقل من 0.05 كيلو باسكال. تشمل أمثلة المكونات منخفضة التطايرية على إسترات مثل أيزوبروبيل ميريستات، أسكوربيل ميريستات، إسترات توكوفيرول؛ جليكولات مثل جليكول بروبيلين، جليكول بولي إيثيلين، جليسيرول؛ وعوامل نشطة السطح مثل أحماض كربوكسيل عضوية مشبعة (على سبيل المثال لوريك،

ميريستيك، حمض ستياريك) أو أحماض كربوكسيل غير مشبعة (على سبيل المثال حمض أوليك أو أسكوربيك).

قد تتفاوت كمية مكون منخفض التطايرية من 0.1 إلى 10% وزن/وزن، على نحو مفضل من 0.5 إلى 5% (وزن/وزن)، على نحو مفضل أكثر بين 1 و2% (وزن/وزن).

5 في نموذج آخر يمكن إضافة كمية من الماء مشتملة بين 0.005 و0.3% (وزن/وزن) اختياريًا إلى الصيغ كتي تؤثر بفعالية على قابلية ذوبان المكون الفعال دون زيادة MMAD لقطرات الأيروسول عند التشغيل.

على نحو مفيد، تكون الصيغ من الاختراع خالية من السواغات (مثل مخفضات التوتر السطحي) بخلاف مذيب مشترك، الدافع وكمية مثبتة من الحمض.

10 قد تشتمل التركيبات الصيدلانية من الاختراع علاوة على ذلك على عوامل فعالة صديدلانية إضافية أخرى للاستخدام المنفصل، التتابعي أو المتزامن. المكونات الفعالة صديدلانية الإضافية الاختيارية من التركيبة تشتمل على أي العوامل المعروفة في الفن للوقاية من أو علاج أمراض الجهاز التنفسي وأعراضها. أمثلة هذه المكونات الفعالة هي: مساعدات بيتا-2 مثل

سالبوتامول، فينوتيرول، كرموتيرول (TA-2005)، إنداكاتيرول، ميلفتيرول، فيلانتيرول (GSK 642444)، تربولتالين، سالميتيرول، بيتوتيرول، وميتابروتيرينول في صورة أيزومرات

تشاكية فردة أو خلائط منها وأملاح منها؛ كورتيكوستيرويدات مثل داي بروبيونات بيكلوميثازون، بروبيونات فلوتيكازون، بوتوكسي كورت، فيورات موميتازون، أسيتونيد تراي أمسينولون، بوديسونيد وإيميمر R22 له، سيكليسونيد، فلونيسوليد، لوتيريدنول، وروفليبيونيد؛ والعقاقير الأخرى المضادة للمسكارين مثل ميشكوبولامين، بروميد

20 إبراتروبيوم، بروميد أو أكستروبيوم و بروميد تيوتروبيوم؛ مشطبات إنزيم فوسفو داي إستريز IV مثل: كيلوميلاست، روفلوميلاست، وتيتوميلاست.

في نموذج مفضل، التركيبات من الاختراع تشتمل على داي بروبيونات بيكلوميتازون (BDP) على هيئة عامل فعال بالإضافة إلى مكونات فورميتيرول وبروميد جليكو بيرونيوم . في ذلك النموذج يكون BDP على نحو مفضل متواجد في الصيغة في كمية من 0.07-0.41% وزن/وزن، على نحو مفضل 0.1-0.3% وزن/وزن.

5 التركيبات من الاختراع يمكن استنشاقها من أية وسيلة MDI مزادة الضغط معروفة. تعتمد الجرعات المفضلة من المكونات الفعالة صديديلاً نياً الفردية من الصيغة على هوية المكون ونوع وحدة حالة المرض، ولكنها على نحو مفضل تكون كمية علاجية من المكون الفعال يتم توصيلها في تشغيل أو تشغيلين. بصفة عامة، تكون الجرعات من المكون الفعال في مدى من حوالي 0.5 - 1000 ميكرو جرام لكل تشغيل، على سبيل المثال حوالي 1-100 ميكرو جرام/ تشغيل، وأحياناً حوالي 5-50 ميكرو جرام/ تشغيل. يعرف المتمرس في الفن كيفية تحديد الجرعة المناسبة من كل مكون فعال صيدلاني فردي.

بالرجوع إلى فورميتيرول، الجرعة المفضلة تتراوح من حوالي 0.5 إلى 50 ميكرو جرام لكل تشغيل، على نحو مفضل حوالي 1 إلى 25 ميكرو جرام لكل تشغيل، وعلى نحو مفضل أكثر حوالي 5 إلى 15 ميكرو جرام لكل تشغيل. في نماذج محددة جرعة فيومارات فورميتيرول تبلغ 6 أو 12 ميكرو جرام / تشغيل.

بالرجوع إلى بروميد جليكو بيرونيوم، الجرعة المفضلة تتراوح من حوالي 0.5-100 ميكرو جرام لكل تشغيل، على نحو مفضل حوالي 1-40 ميكرو جرام لكل تشغيل، وعلى نحو مفضل أكثر حوالي 5-26 ميكرو جرام لكل تشغيل. في نموذج محدد جرعة بروميد جليكو بيرونيوم تبلغ حوالي 25 ميكرو جرام / تشغيل.

20 بالرجوع إلى المكون الاختياري داي بروبيونات بيكلوميتازون، الجرعة المفضلة تتراوح من حوالي 10 إلى 2000 ميكرو جرام لكل تشغيل، على نحو مفضل حوالي 20 إلى 1000

ميكرو جرام لكل تشغيلة، وعلى نحو مفضل أكثر حوالي 50-250 ميكرو جرام لكل تشغيلة. في نماذج محددة جرعة داي بروبيونات بيكلوميتازون تكون حوالي 50، 100، 200 ميكرو جرام / تشغيلة.

5 يتم ملأ الصيغة الصيدلانية من الاختراع في وسائل pMDI معروفة في الفن. تشمل الوسائل المذكورة على علب مزودة بصمام قياس. يتيح تشغيل صمام القياس إطلاق جزء صغير من منتج الرش.

يمكن تصنيع جزء من أو كل العلب من فلز، على سبيل المثال ألومنيوم، سبيكة ألومنيوم، فولاذ لا يصدأ أو ألومنيوم مؤكسد. على نحو بديل قد تكون العلب علب بلاستيك أو زجاج من الزجاج المغلف بالبلاستيك.

10 العلب الفلزية قد تشمل على جزء من أو جميع أسطحها الداخلية المبطن بتغليف عضوي حامل. أمثلة التغليفات المفضلة و راتنجات إيوكسي-فينول، بوليمرات معالجة بإضافة بير فلورينمثل بير فلورو ألكوكسي ألكان، بير فلورو ألكوكسي ألكيلين، بير فلورو ألكيلينات مثل بولي-تترا فلورو إيثيلين (تيفلون)، إيثيلين-بروبيلين معالج بالفلورين (FEP)، سولون بولي إيثر (PES) أو حلالتط إيثيلين-بروبيلين سولون بولي إيثر معالج بالفلورين (FEP-PES) أو توليفة منه. التغليفات الأخرى المناسبة يمكن أن تكون بولي أميد، بولي إيميد، بولي أميد إيميد، سولفيد بولي فينيلين أو توليفات منها.

في نماذج محددة يكون السطح الداخلي من العلب مبطن بـ FEP-PES أو تيفلون.

في نماذج أخرى خاصة يمكن استخدام العلب المصنوعة من فولاذ لا يصدأ.

20 يتم غلق الحاوية باستخدام صمام قياس لتوصيل جرعة فعالة علاجياً بصفة يومية من المكون الفعال. بصفة عامة تجميع صمام القياس تشمل على حلقة بها فتحة متكونة فيها، قولة

جسم متصل بخلقة تضمن غرفة معايرة وجذع يشكل قلب وامتداد قلب، مانع تسرب دخلي وخارجي حول غرفة المعايرة، نابض حول القلب، وحشية لمنع تسريب الدافع عبر الصمام.

الحشية المانعة للتسرب وموانع التسرب حول صمام قياس قد تشتمل على مادة إلاستومرية مثل EPDM، مطاط كلورو بيوتيل، مطاط برومو بيوتيل، مطاط بيوتيل، أو نيوبرين. تكون أنواع مطاط EPDM مفضلة على نحو خاص. يتم تصنيع قلب غرفة المعايرة وامتداد القلب

5

باستخدام المواد المناسبة مثل فولاذ لا يصدأ، بولي إسترات (على سبيل المثال بولي بيوتيل إيثري فتالات (PBT))، أو أسيتالات. يتم تصنيع النابض من فولاذ لا يصدأ بما في ذلك التيتانيوم. قد تكون الحلقة مصنوعة من فلز، على سبيل المثال ألومنيوم، سبيكة ألومنيوم، فولاذ لا يصدأ أو ألومنيوم مؤكسد. تتوفر الصمامات المناسبة من المصنعين مثل Valois،

Bespak plc و M-Neotechnic Ltd

10

يتم تشغيل pMDI بواسطة صمام قياس يمكنه توصيل حجم يتراوح بين 25-100 ميكرو لتر، على نحو مفضل بين 40-70 ميكرو لتر، واختيارياً حوالي 50 ميكرو لتر، أو حوالي 63 ميكرو لتر لكل تشغيلة.

يتم تثبيت كل علب ممتلئة في وسيلة توجيه مناسبة قبل الاستخدام لتكوين وسيلة استنشاق جرعة معايرة لإعطاء الدواء في رئتي المريض. تشتمل وسائل التوجيه المناسبة على، على سبيل المثال مشغل صمام وممر اسطواني أو شبيه بالمخروط يتم خلاله توصيل الدواء من العلب الممتلئة عبر صمام قياس إلى فم المريض على سبيل المثال مشغل قطعة الفم.

15

في تجهيزة نمطية يستقر جذع الصمام في قالب فوهة لا يشتمل على فتحة تؤدي إلى غرفة التمدد. تشتمل غرفة التمدد على فتحة خروج تمتد إلى قطعة الفم. فتحات المشغل (المخرج)

لها قطر في مدى من 0.15 - 0.45 مم وطول من 0.30 إلى

20

1.7 مم يكون مناسب بصفة عامة. على نحو مفضل، يتم استخدام الفتحة التي لها قطر من 0.2 إلى 0.44 مم، على سبيل المثال 0.22، 0.25، 0.30، 0.33 أو 0.42 مم.

في نماذج محددة من الاختراع، قد يكون من المفيد أن يكون لفتحات المشغل قطر يتراوح من 0.10 إلى 0.22 مم، بخاصة من 0.12 إلى 0.18 مم، مثل تلك الموصوفة في الطلب الدولي رقم WO 03/053501. قد يعمل استخدام الفتحات الدقيقة المذكورة على زيادة مدة تكوين السحاب وبالتالي، يمكن أن يعمل على تسهيل تنسيق تولد السحاب مع بقاء إبعاز المريض.

في حالة تجنب دخول الماء إلى الصيغة، قد يكون من المرغوب لف منتج MDI في عبوة مرنة مقاومة لدخول الماء. قد يكون من المرغوب دمج المادة داخل العبوة القادرة على امتزاز الدافع ومذيب مشترك قد يتسرب من العبوة (على سبيل المثال منخل جزئي).

اختيارياً يمكن الاستفادة من وسيلة MDI اللينثنة بالصيغة من الاختراع بالإضافة إلى الوسائل المساعدة المفضلة لاستخدام وسيلة الاستنشاق. تكون الوسائل المساعدة المذكورة متوفرة تجارياً و، بناء على شكلها وحجمها، المعروفة باسم "مباعدات"، "مستودعات" أو "غرف تمديد". Volumatic™ تكون، على سبيل المثال، أحد المستودعات المستخدمة، في حين يكون Aerochamber™ أحد المباعدات المستخدمة والمعروفة على نحو شائع وكبير. يتم تسجيل

غرفة التمديد المناسبة على سبيل المثال في الطلب الدولي رقم WO 01/49350.

يمكن استخدام الصيغة من الاختراع مع وسائل الاستنشاق المنشطة بالتنفس مزادة الضغط الشائعة، مثل تلك المعروفة بالأسماء المسجلة Easi-Breathe™ و Autohaler™.

+++ تكون فعالية وسيلة MDI عبارة عن دالة على الجرعة المترسبة على الموقع المناسب في الرئتين. يتأثر الترسيب بتوزيع الحجم الجسيمي الإيرودينامي للصيغة والتي قد يتم وصفها في المعمل عبر متغيرات عدة.

قد يتسم توزيع الحجم الجسيمي الإيرودينامي للصيغة من الاختراع باستخدام Cascade Impactor طبقاً للإجراء الموصوف في European Pharmacopoeia 6th edition، (6.5) 2009، part 2.09.18. An Apparatus E، والتي يتم تشغيلها عند معدل تدفق في مدى 30 لتر / دقيقة إلى 100 لتر / دقيقة أو (Apparatus D -Andersen Cascade Impactor (ACI)، يعمل عند معدل تدفق 28.3 لتر / دقيقة. يتحدد ترسيب العقار على كل طبق ACI بواسطة كروماتوجراف سائل مرتفع الأداء (HPLC).

يمكن تحديد المتغيرات التالية للجسيمات المنبعثة بواسطة MDI مزادة الضغط:

(1) قطر إيرودينامي لمتوسط الكتلة (MMAD) يكون عبارة عن قطر يتم حوله توزيع الأقطار الإيرودينامية للكتلة للجسيمات المنبعثة على التساوي؛

(2) يتم حساب الجرعة الموصلة من الترسيب التراكمي في ACI، مقسوم على عدد التشغيلات لكل تجربة؛

(3) يتم الحصول على جرعة الاستنشاق (جرعة جسيم دقيق = FPD) من الترسيب من المرحلة 3 (S3) لترشيح (AF) ACI، مناظر لجسيمات بقطر $4.7 >$ ميكرون، مقسوم على عدد التشغيلات لكل تجربة؛

(4) جزء استنشاق (جزء جسيمي دقيق = FPF) يكون عبارة عن المعدل النسبي بين جرعة الاستنشاق والجرعة الموصلة.

(5) جرعة "فائقة الدقة" يتم الحصول عليها من الترسيب من المرحلة 6 (S6) لترشيح، مناظر للجسيمات بقطر $1.1 >$ ميكرون، مقسوم على عدد التشغيلات لكل تجربة؛

تتمكن المحاليل من الاختراع من توفير، عند تشغيل وسيلة MDI والتي تكون محتواة فيها، إجمالي FPF أعلى من 40%، على نحو مفضل أعلى من 50%، على نحو مفضل أكثر أعلى من 60%.

علاوة على ذلك تتمكن الصيغ من الاختراع من توفير، عند التشغيل، جزء أعلى من أو يساوي 30% من الجسيمات المنبعثة من قطر يساوي أو أقل من 1.1 ميكرون وفقاً لتعريفه بواسطة مراحل المحتوى S6-AF لـ Andersen Cascade Impactor، بالنسبة إلى إجمالي جرعة الجسيم الدقيق المجموعة في المراحل S3-AF من وسيلة الصد. على نحو مفضل جزء الجسيمات المنبعثة بقطر يساوي أو أقل من 1.1 ميكرون يكون أعلى من أو يساوي 40%، على نحو مفضل أكثر أعلى من 50%، على أفضل نحو أعلى من 60%، على أفضل نحو أعلى من 70%.

5

طبقاً لـ جانب إضافي من الاختراع يتم توفير طريقة للملأ وسيلة استنشاق فيروسول باستخدام تركيبة من الاختراع. يمكن استخدام طرق التصنيع الأساسية التقليدية والماكينات المعروفة في الفن لتصنيع فيروسول صيدلاني في تحضير دفعات كبيرة للإنتاج التجاري للعلب الممتلئة. طريقة أولى تشتمل على:

10

أ) تحضير محلول من بروميد جليكو بيرونيوم وفيومارات فورميتيرول واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميتازون في مذيب مشترك اختياري (على سبيل المثال إيثانول)، حمض فلزي، الدافع تشتمل اختيارياً على HFA مكون منخفض التطايرية بدرجة حرارة تتراوح من 50- إلى 60 درجة مئوية والتي عندها لا تبخر الصيغة؛

15

ب) وسيلة الاستنشاق بالملأ البارد مع المحلول الذي تم تحضيره؛ و
ج) وضع الصمام في العلبة الفارغة والثني.
طريقة تشتمل على:

أ) تحضير محلول من بروميد جليكو بيرونيوم وفيومارات فورميتيرول واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميتازون في مذيب مشترك (على سبيل المثال إيثانول)، حمض فلزي، واختيارياً مكون منخفض التطايرية؛

20

- (ب) ملاء العلبه المفتوحة بالمحلول الاساسي؛
- (ج) وضع الصمام على العلبه والثني؛ و
- (د) ملاء العلبه بالضغط باستخدام دافع HFA عبر الصمام
- طريقة بديله تشتمل علاوة على ذلك على:
- 5 (أ) تحضير محلول من بروميد جليكو بيرونيوم، فيومارات فورميترول (واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميتازون) وحمض فلزي في مذيب مشترك اختياري (على سبيل المثال إيثانول)، مكون منخفض التطايرية اختياري ودافع HFA باستخدام وعاء مزاد الضغط:
- (أ) وضع الصمام على العلبه الفارغه والثني؛ و
- (ب) ملاء العلبه بالضغط بصيغه المحلول النهائيه عبر الصمام
- 10 في نموذج من الاختراع، تمت إزالة الأكسجين بدرجة كبيرة من مقدمة رأس علبه الأيروسول باستخدام التقنيات العادية كي يمكن تثبيت مكون فورميترول علاوة على ذلك، خاصة عند تراكيزات الحمض المرتفعة. يمكن تحقيق هذا بطرق مختلفه تبعاً طريقة ملاء الحاوية. يمكن إجراء التطهير بواسطة التضييق بالفراغ أو باستخدام الدافع، على سبيل المثال. في نموذج مفضل يتم تعديل طريقة الملاء الثانية الموصوفة أعلاه لضم تطهير الأكسجين في الخطوة (ج) بواسطة تضييق بالفراغ.
- 15 الصيغ المعبأة من الاختراع تكون مناسبة لفترات زمنية طويلة عند التخزين في ظل الظروف الطبيعية من درجة الحرارة والرطوبة. في نموذج مفضل الصيغ المعبأة تكون مناسبة لمدة 6 أشهر على الأقل عند 25° م و60% رطوبة نسبية، على نحو مفضل أكثر لمدة 1 عام على الأقل، وعلى أفضل نحو لمدة 2 عام على الأقل. يمكن تقييم الثبات بواسطة قياس محتوى المكون الفعال المتبقي. يكون المقصود من الصيغة "الثابتة" وفقاً لتعريفها في الطلب الحالي تلك
- 20 لالتي تحتفظ بعلى الأقل حوالي 85%، على نحو مفضل على الأقل حوالي 90%، وعلى

أفضل نحو على الأقل حوالي 95% من المحتوى المتبقي من كل مكون فعال عند نقطة زمنية معينة، وفقاً لقياسه بواسطة HPLC-UV VIS.

تفي الصيغ المناسبة المحسنة بالمواصفات المطلوبة في ICH Guideline Q1B أو CPMP/QWP/122/02 Rev.1 ذات الصلة باختبار ثبات منتج العقار لأغراض تسجيله.

5 يمكن استخدام منتج توليفة التركيبات من الاختراع في أغراض وقائية أو علاجية أو تخفيف أعراض عدد كبير من الظروف، وتتعلق أحد جوانب الاختراع بالتالي باستخدام أي هذه التركيبات الصيدلانية كدواء. بخاصة، تكون منتجات التوليفة من الاختراع فيدة في منع أو علاج الكثير من اضطرابات التنفس، مثل الربو بجميع أنواعه ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD).

10 بالتالي، في جانب آخر يتعلق الاختراع بطريقة لمنع أو علاج أمراض الجهاز التنفسي، مثل COPD، تشمل على الإعطاء إلى مريض في حاجة إلى العلاج المذكور كمية فعالة علاجياً من تركيبة صيدلانية طبقاً للاختراع.

كما يقدم الاختراع أيضاً استخدام التركيبات الصيدلانية من الاختراع في العلاج الدوائي أو العلاج الملطف أو منع أمراض الجهاز التنفسي وأعراضها.

15 تتسم اضطرابات التنفس التي يتم استخدام التركيبات الصيدلانية من الاختراع فيها بإنسداد الشعب الهوائية المحيطة نتيجة للالتهاب ووجود المخاط، مثل الانسداد المزمن للالتهاب القصبيات، التهاب القصبات المزمن، انتفاخ الرئة، إصابة حادة بالرئة (ALI)، التليف الكيسي، التهاب مخاطية الأنف، ومتلازمة الضائقة التنفسية في الكبار أو الحادة (ARDS).

الأمثلة

مثال رقم 1

أ) ثبات التوليفة الفردية، والمزدوجة والتوليفة الثلاثية من صيغ محلول أيروسول

تم إجراء دراسة لفحص ثبات توليفة ثلاثية من فيومارات فورميتيرون (FF)، بروميد جليكو بيرونيوم (GLY) وداي بروبيونات بيكلوميتازون (BDP) في صيغة محلول أيروسول في تعبئة العلب في ظل ظروف التخزين المتفاوتة:

5 بالإضافة إلى التوليفة الثلاثية، تم تضمين التوليفات المزدوجة (FF + GLY؛ FF + BDP) والعامل المفرد (GLY) بالدراسة لتقييم وجود أية تفاعلات محتملة بين المكونات الفعالة وتأثيرها على ثبات العقار. تمت صياغة GLY كعامل مفرد مع وبدون 1 مولار HCl لتقييم تأثير ثبات الحمض.

يتم إيجاز تركيبات الدفعة في جدول رقم 1:

جدول رقم 1

صيغة الوحدة النظرية (ميكرو جرام / تشغيلة لصمام 63 ميكرو لتر)							
إجمالي	HFA 134a	IM HCl	إيثانول لا مائي	GLY	FF	BDP	وصف الدفعة
7380 0	648 99	14	8856	25	6	0	FF + GLY
7380 0	647 99	14	8856	25	6	100	FF + GLY + BDP
7380 0	649 19	-	8856	25	-	-	GLY
7380 0	649 05	14	8856	25	-	-	+ GLY حمض
7380 0	648 24	14	8856	-	6	100	FF + BDP

تم تخزين دفعات العينة في اتجاه معكوس في إطار الظروف التالية وتم تحليل اثنان من العلب للحصول على المحتوى عند كل نقطة فحص (بعد 1، 2، و3 شهر من التخزين):

5+ درجة مئوية

25+ درجة مئوية/60% رطوبة نسبية (ظروف تخزين مسارعة)

30+ درجة مئوية/75% رطوبة نسبية 5

40+ درجة مئوية/75% رطوبة نسبية

المحتوى المتبقي من المكون الفعال تم قياسه باستخدام بروتوكولات كروماتوجرافية قياسية.

النتائج

جدول رقم 2

10

بروميد جليكوبيرونيوم	فيومارات فورميتيرول	داي بروبيونات بيكلوميثازون	دفعة
----------------------	---------------------	----------------------------	------

2

م 03:00	م 02:00	م 01:00	م 03:00	م 02:00	م 01:00	م 03:00	م 02:00	م 01:00	
0.3±98.8	1.0±96.7	0.2±98.0	1.6±102.9	1.6±94.6	1.1±96.7	1.6±96.6	0.4±98.6	0.0±98.8	5 درجة مئوية
0.1±98.2	0.1±97.5	0.8±96.8	0.1±96.4	1.0±95.9	2.1±98.1	0.8±96.6	غير متوفر	0.8±96.3	25 درجة مئوية %60/ رطوبة نسبية
0.0±98.2	0.5±97.1	0.7±98.2	0.0±92.5	0.6±97.8	0.6±96.5	0.0±97.1	1.3±97.4	0.0±96.7	30 درجة مئوية %75/ رطوبة نسبية
0.8±98.9	0.6±97.5	0.0±97.6	0.4±88.6	2.9±94.2	0.8±95.7	0.8±97.1	2.9±93.3	0.4±97.4	40 درجة مئوية %75/ رطوبة نسبية

في إطار التوليفة الثلاثية، لم تتأثر محتويات العبوة من BDP و GLY على نحو ملحوظ بالزمن ودرجة الحرارة. على النقيض، محتوى العبوة من فيومارات فورميتيرون اعتمد بدرجة كبيرة على ظروف التخزين: انخفضت % متبقي فيما يتعلق بالزمن صفر تبعاً للزمن ودرجة الحرارة. بعد 3 أشهر عند +30 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية وصل 5 % المتبقي 92.5%؛ بعد 3 أشهر عند +40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية انخفض إلى 88.6%.

فيما يتعلق بالتوليفة المزدوجة من FF + GLY، انظر جدول رقم 3:

جدول رقم 3

دفعه	فيومارات فورميتيرون	بروميد حليكو بيرونيوم
------	---------------------	-----------------------

9

م 3	م 2	م 1	م 3	م 2	م 1	
1.2±99.0	1.6±97.7	1.4±97.4	1.1±100.0	0.1±94.6	0.1±96.4	5 درجة مئوية
1.4±98.8	0.1±98.2	1.2±99.2	0.5±96.8	1.5±95.6	1.2±96.6	25 درجة مئوية %60/ رطوبة نسبية
0.4±98.1	1.1±95.7	1.4±98.3	0.4±91.2	1.8±94.0	0.6±95.9	30 درجة مئوية %75/ رطوبة نسبية
0.1±98.2	1.0±96.9	0.2±97.5	0.5±88.1	0.6±90.9	1.5±93.7	40 درجة مئوية %75/ رطوبة نسبية

ظل مكون GLY ثابت تحت جميع ظروف الاختبار. كما في التوليفة الثلاثية، محتوى العبوة من فيومارات فورميتيرول اعتمد بدرجة كبيرة على الزمن ودرجة الحرارة: بعد 3 أشهر عند +30 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية انخفض إلى 91.5%؛ بعد 3 أشهر عند +40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية انخفض إلى 88.1%.

5 على النقيض، محتوى فورميتيرول في التوليفة المزدوجة FF + BDP لم ينخفض بسرعة على مدار الوقت تحت أي ظروف التخزين المختلفة. قادتنا هذه الملاحظات المتناقضة إلى تأثير GLY عند وجوده في توليفة مع فيومارات فورميتيرول على زعزعة ثبات فيومارات فورميتيرول.

حافظت الصيغة المحتوية على العامل المفرد GLY على المحتوى الثابت في وجود I مولار HCl، ولكنها اعتمدت بدرجة كبيرة على الزمن وتم حذف درجة حرارة تخزين الحمض. 10

ب) تحليل الشوائب/نواتج التحلل

تم اختبار جميع الصيغ المحفوظة عند 40 درجة مئوية/75% رطوبة نسبية بواسطة طريقة HPLC/UV VIS قياسية للشوائب غير الكيرالية ونواتج تحلل المكونات الفعالة. تم استخدام وسيلة كشف MS لتأكيد الأوزان الجزيئية للشوائب المرصودة /نواتج التحلل التي تم العثور عليها في عبوات FF + BDP و FF + GLY + BDP. 15

النتائج:

مع التحليل باستخدام طريقة HPLC/UV، تشتمل هذه الصيغ على كل من FF و GLY تحتوي على مستويات مرتفعة من نواتج التحلل ذات الصلة بفيومارات فورميتيرول. كما لوحظ زيادة كمية كل ناتج تحلل تبعاً لدرجة الحرارة.

20 تم التعرف على ثلاث نواتج تحلل أساسية: DP1، DP2 ونواتج تحلل غير معروف (سُمي DP3). تم العثور على اثنين من نواتج التحلل هذه (DP1، DP2) مسبقاً في الصيغ

الشبيهة بـ Foster® والمحتوية على مستويات منخفضة فقط من الحمض.

ج) معايرة محتوى الحمض

نظراً لإشارة نتائج اختبار الثبات والشوائب لأهمية الحمض في الصيغ لتثبيت فيومارات فورميتيرول في وجود بروميد جليكوبيرونيوم، تم تحضير تسلسل من توليفة ثلاثية من الصيغ مع إضافة 1 مولار HCl يتفاوت بين 0.191 ميكرو جرام / ميكرو لتر و0.254 ميكرو جرام / ميكرو لتر. في كل اختبار زوج من العينات، عبوة واحدة تمت إزالة الأكسجين منها بواسطة تضيق بالفراغ كي يمكن فحص تأثير الأكسجين على عملية التحلل.

5

بعد 3 أشهر عند 25 درجة مئوية/60% رطوبة نسبية تم تحليل العينات بالنسبة لبقايا محتوى العبوة من المكونات الفعالة والشوائب/نواتج التحلل الأساسية. مكونات GLY وBDP كانت ثابتة على مدار 3 أشهر ولم تتعرض إلا لتحلل منخفض. يتم عرض نتائج فيومارات مكون فورميتيرول في جدول رقم 4.

10

جدول رقم 4

إزالة الأكسجين	M HCl ميكرو جرام / ميكرو لتر	فيومارات فورميتيرول (% المتبقي مقابل الزمن صفر)	حاصل إجمالي نواتج التحلل (% إجمالي التركيبة)	DP3 (%) إجمالي (التركيبة)
لا	0.191	101.9	1.6	
نعم	0.191	104.8	1.7	
لا	0.211	99.6	1.4	0.41
نعم	0.211	99.8	1.2	
لا	0.222	98.5	1.4	0.59
نعم	0.222	99.7	0.91	

6.4	7.8	92.2	0.234	لا
0.26	0.9	101.3	0.234	نعم



مع مقارنة هذه العينات التي تمت إزالة الأكسجين منها، تمت ملاحظة انخفاض ثابت في % لنواتج تحلل FF مع ارتفاع محتوى الحمض من 0.191 ميكرو جرام / ميكرو لتر حتى 0.222 و 0.234 ميكرو جرام / ميكرو لتر. إجمالي النسبة المئوية لنواتج التحلل ونواتج التحلل الفردية عند قيم الحمض هذه كانت أقل بكثير من 1% في كل حالة وبالتالي كانت أقل من مستويات التعريف / تحديد الخواص لتسجيل العقار. 5

كما تشير هذه النتائج إلى أنه في غياب تطهير الأكسجين يكون تركيز الحمض الفائض عن حوالي 0.22 ميكرو جرام / ميكرو لتر غير مؤثر فعلياً في تثبيت FF.

بإيجاز، بناء على النتائج الحالية منتج توليفة مزدوج أو ثلاثي يشتمل على بروميد جليكو بيرونيوم وفيومارات فورميتيرول (واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميتازون) يمكنه التثبيت لأغراض إكلينيكية وتجارية تضمنين 1 مولار HCl في كمية تتراوح بين 0.191 و 0.234 ميكرو جرام / ميكرو لتر، على نحو مفضل بين 0.19 و 0.23 ميكرو جرام / ميكرو لتر في صيغة المحلول التي تم تخليصها من الأكسجين. 10

مثال رقم 2

ثبات توليفة ثلاثية من صيغ محلول أيروسول

تم إجراء دراسة لفحص ثبات توليفة ثلاثية من فيومارات فورميتيرول (FF)، بروميد جليكو بيرونيوم (GLY) وداي بروبيونات بيكلوميتازون (BDP) في صيغة محلول أيروسول مع المستويات المختلفة من 1 مولار HCl لتقييم تأثير تثبيت الحمض، في علب ألومنيوم تقليدية، مزودة بصمامات EPDM قياسية تم تضيقها تحت ظروف متفاوتة (أي مع وبدون إزالة الأكسجين بواسطة تضيق بالفراغ). 15

يتم تلخيص تركيبات الدفعة في جدول رقم 5: 20

جدول رقم 5

صبيغة الوحدة النظرية (ميكرو جرام / تشغيلة لصمام 63 ميكرو لتر)							
رقم الصبيغة	BDP	FF	GLY	إيثانول لا مائي	MHCII (التركيز ميكرو جرام / ميكرو لتر)	HFA 134a	إجمالي
1	100	6	25	8856	3.1	64810	73800
					- 0.0496		
2	100	6	25	8856	6.2	64807	73800
					- 0.0992		
3	100	6	25	8856	8.7	64805	73800
					0.139-		
4	100	6	25	8856	12	64801	73800
					0.188-		
5	100	6	25	8856	12.5	64801	73800

تم تخزين دفعات العينة عند +25 درجة مئوية/60% رطوبة نسبية (ظروف التخزين المسارعة) في اتجاه معكوس وتم تعليل العلبتين للحصول على المحتوى عند كل نقطة فحص (بعد 1، 2، و3 شهر من التخزين).

المحتوى المتبقي من كل مكون فعال تم قياسه باستخدام بروتوكولات كروماتوجرافية قياسية.

5

تم تسجيل النتائج بعد 3 أشهر من التخزين في جدول رقم 6 التالي حيث، بالنسبة لكل صيغة، بالإضافة إلى الرقم المرجعي، تم إدراج الشفرة V لتضييق الفراغ وN للتضييق الطبيعي (دون إزالة الأكسجين).

جدول رقم 6: نتائج اختبار الثبات للصبغ من جدول رقم 5

الشوائب / نواتج التحلل (% في إجمالي التركيبة)	GLY (% المتبقي مقابل الزمن صفر)	FF (% المتبقي مقابل الزمن صفر)	BDP (% المتبقي مقابل الزمن صفر)	رقم الصيغة/ التضييق
3.5	98.5	89.4	101.2	N 1
2.5	97.5	89	99.6	N 2
1.9	96.7	89.3	98.8	N 3
1.7	98.9	92.5	100.8	N 4
1.6	99.3	101.9	100.8	N 5
1.4	96.8	99.6	99.8	N 6
.1.4	98.6	98.5	101	N 7
7.8 (%6.62 DP3)	97.7	92.2	100.5	N 8
1.7	100.6	104.8	102.1	v 5
1.2	98.2	99.8	101.8	v 6
0.9	98.7	99.7	102.7	v 7

1	100.2	101.3	104.6	v 8
10.4 (%6 < DP3)	97.1	82.3	98.9	v 9

أظهرت التجارب أن تركيزات 1 مولار HCl الأعلى من 0.230 تعمل على زيادة نواتج التحلل وبخاصة من DP3 في صيغ التضييق الطبيعي. يتيح التضييق بالفراغ تجنب تكوين نواتج التحلل، وبخاصة DP3، حتى 1 مولار HCl بتركيز 0.243.

بإيجاز، تؤكد النتائج الحالية على أن منتج توليفة ثلاثي تشتمل على بروميد جليكو بيرونيوم، فيومارات فورميتيرول واختيارياً داي بروبيونات بيكلوميتازون يمكنه على نحو اختياري تثبيت لأغراض إكلينيكية وتجارية تضمين 1 مولار HCl في كمية تتراوح بين 0.19 و 0.243 ميكرو جرام / ميكرو لتر، على نحو مفضل بين 0.19 و 0.230 ميكرو جرام / ميكرو لتر في صيغة المحلول الخاضع للتضييق دون إزالة الأكسجين وبين 0.19 و 0.243 عند التضييق مع إزالة الأكسجين.

عناصر الحماية

- 1 1. تركيبة صيدلانية تشتمل على:
- 2 (أ) بروميد جليكو بيرونيوم؛ و
- 3 (ب) فورميتيرول أو ملح منه؛
- 4 مذاب في دافع HFA ومذيب مشترك، تتميز بأن التركيبة المذكورة تحتوي على
- 5 كمية من 1 مولار HCl في مدى من 0.1 - 0.3 ميكرو جرام / ميكرو لتر.
- 1 2. تركيبة وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث يتراوح مدى 1 مولار HCl من 0.15
- 2 - 0.28 ميكرو جرام / ميكرو لتر.
- 1 3. تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1 أو عنصر الحماية 2 حيث
- 2 المذيب المشترك يكون إيثانول.
- 1 4. تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية السابقة تشتمل علاوة على ذلك
- 2 على واحد أو أكثر من المكونات الصيدلانية الفعالة تم اختيارها من المجموعة التي
- 3 تتكون من مساعدات بيتا-2، كورتيكوستيرويدات، عوامل مضاد المسكارين ،
- 4 ومثبطات إنزيم فوسفو داي إستيريز (IV).
- 1 5. تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 4 حيث كورتيكوستيرويد يكون داي
- 2 بروبيونات بيكلوميثازون.
- 1 6. تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية السابقة حيث تركيز (أ) بروميد
- 2 جليكو بيرونيوم يكون في مدى من 0.005 إلى 0.14% (وزن/وزن).
- 1 7. تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية السابقة حيث تركيز (ب)
- 2 فورميتيرول أو ملح منه يكون في مدى من 0.005-0.07% وزن/وزن.
- 1 8. تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية السابقة تم تخليصها من الأكسجين

- 2 بشكل أساسي.
- 1 9. علبة أيروسول تشتمل على تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عنصر حماية سابق.
- 1 10. علبة وفقاً لعنصر الحماية 9 تمت إزالة الأوكسجين من مقدمة الرأس بما
- 2 بشكل أساسي.
- 1 11. طريقة ملأ علبة وفقاً لعنصر الحماية 9 أو عنصر الحماية 10 تشتمل على
- 2 خطوات:
- 3 (أ) تحضير محلول من بروميد جليكو بيرونيوم، فيومارات فورميتيرول واختيارياً
- 4 داي بروبيونات بيكلوميثازون في مذيب مشترك تمت إضافة 1 مولار HCl إليه
- 5 في كمية من 0.1 - 0.3 ميكرو جرام / ميكرو لتر من المحلول النهائي؛
- 6 (ب) ملأ علبة الأيروسول بالمحلول المذكور؛
- 7 (ج) وضع الصمام في العلبة والتضييق (بالفراغ)؛ و
- 8 (د) ملأ الحاوية بالضغط باستخدام دافع HFA عبر الصمام.
- 1 12. مجموعة من الأجزاء تشتمل على تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية
- 2 1 إلى 8 وتشتمل علاوة على ذلك على واحد أو أكثر من المكونات الصيدلانية
- 3 الفعالة للإعطاء المنفصل، التتابعي أو المتزامن، حيث يتم اختيار المكونات
- 4 الصيدلانية الفعالة من المجموعة التي تتكون من مساعدات بيتا،
- 5 كورتيكوستيرويدات، عوامل مضاد المسكارين، ومثبطات إنزيم فوسفو داي
- إستيريز (IV).
- 1 13. تركيبة صيدلانية وفقاً لأي عناصر الحماية 1 إلى 8 للاستخدام في منع أو
- 2 علاج مرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD).