

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35406 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/138

(43) Date de publication :
01.09.2014

(21) N° Dépôt :
36643

(22) Date de Dépôt :
03.01.2014

(30) Données de Priorité :
08.06.2011 US 61/494,600

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2012/060444 01.06.2012

(71) Demandeur(s) :
GLAXO GROUP LIMITED, 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)

(72) Inventeur(s) :
CRATER, Glenn

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **COMBINAISON COMPRENANT DE L'UMÉCLIDIUM ET UN CORTICOÏDE**

- أ -

(توليفة تشتمل على يومكليدينيوم وسترويد قشري)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة من مضاد مستقبل مسكاريني وسترويد قشري، واستخدام هذه التوليفة في علاج أمراض يسببها مستقبل أستيل كولين M3 مسكاريني و/ أو مستقبل قشري سكري مثل الربو.

(توليفة تشتمل على يومكليدينيوم وسترويد قشري)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق هذا الاختراع بتوليفات من عوامل علاجية للاستخدام في علاج الأمراض التي يساهم في حدوثها مستقبل أسيتيل كولين المسكاريني M3 و/ أو المستقبل القشري السكري، على سبيل المثال في علاج الأمراض الالتهابية أو أمراض الجهاز التنفسي، مثل الربو.

بشكل أكثر تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة من مضاد مستقبل مسكاريني ومستقبل قشري سكري، واستخدام التوليفة المذكورة في علاج الأمراض المساهم فيها بواسطة مستقبل أسيتيل كولين المسكاريني M3 و/ أو المستقبل القشري السكري.

بشكل أكثر تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بمنتجات توليفية صيدلانية جديدة تشتمل على إستر S- فلورو ميثيل لحمض 4- [هيدروكسي (داي فينيل) ميثيل]-1-2- [فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو [2.2.2] أوكتان بروميد (يومكليدينيوم بروميد) و $\alpha 6$ ، $\alpha 9$ -داي فلورو- $\alpha 17$ - [2- فيورانيل كربونيل) أوكسي]- $\beta 11$ - هيدروكسي- $\alpha 16$ - ميثيل-3- أوكسو- أندروستا-1، 4- داين- $\beta 17$ - كربوثيويك (فلوتيكاسون فيوروات)، واستخدام منتجات التوليفة المذكورة في الطب، على وجه التحديد في علاج الأمراض المساهم فيها بواسطة مستقبل أسيتيل كولين المسكاريني M3 و/ أو المستقبل القشري السكري، على سبيل المثال في علاج الأمراض الالتهابية أو أمراض الجهاز التنفسي، مثل الربو.

الخلفية التقنية:

يعد الربو عبارة عن اضطراب التهابي مزمن للمسالك الهوائية، والذي يؤثر على ما يقرب من 300 شخص عالمياً. يتسم هذا الاضطراب بانسداد تدفق الهواء بصورة شاملة، ومتغيرة، وعكسية، وبصورة نمطية يعاني مرضى الربو من نوبات ضيق النفس، ضيق الصدر، الأزيز والكحة.

تصرح الدلائل الإرشادية البريطانية للتحكم في الربو (British Thoracic Society) أن التحكم

الدوائي في الربو عند الحاجة لعلاج وقائي منتظم يتضمن استخدام المواد القشرانية السكرية، 5

العوامل المساعدة لمستقبلات أدرينالية- بيتا، مواد الكرومين، مضادات مستقبل ليكوتريين ومواد

ثيوفيلين. يكون وصف المركب القشري السكرى هو الاختيار الأول الحالي للعلاج. بالنسبة

لمرضى الربو غير المتحكم فيهم بدرجة كافية عند الجرعة المنخفضة للمركب القشري السكرى،

يمكن إدخال علاج إضافي. يكون العلاج الإضافي المختار في البداية للمركب القشري السكرى

عبارة عن عامل مساعد لمستقبلات أدرينالية- بيتا طويل المفعول مستنشق (LABA). وإذا ظل 10

التحكم في الأعراض غير كافياً بعد إضافة LABA إلى خطة معالجة المريض، يمكن زيادة جرعة

المركب القشري السكرى. علاوة على ذلك، إذا لم يكن لإضافة LABA أي فائدة مضافة

فيمكن إيقاف إضافتها، مع المرضى المستمرين فقط مع الجرعة المرتفعة من المركب القشري

السكرى. وفي حالة ضعف التحكم في المرض بعد إضافة علاج LABA، يكون من المقترح

الأخذ في الاعتبار العامل المضاد لمستقبل ليكوتريين، أقرص ثيوفيلين أو أقرص العامل المساعد - 15

b بطيء المفعول.

توضح الدلائل الإرشادية أنه بالنسبة للعلاج الوقائي المنتظم، أن استخدام مضاد الكولين قصير

المفعول يكون غير ذي قيمة. علاوة على ذلك، لا توضح خطط المعالجة استخدام مضادات

الكولين طويلة المدى، مثل العوامل المضادة المسكارينية، ولم تتم الموافقة على العوامل المضادة

للمسكارين طويلة المفعول لعلاج الربو. 20

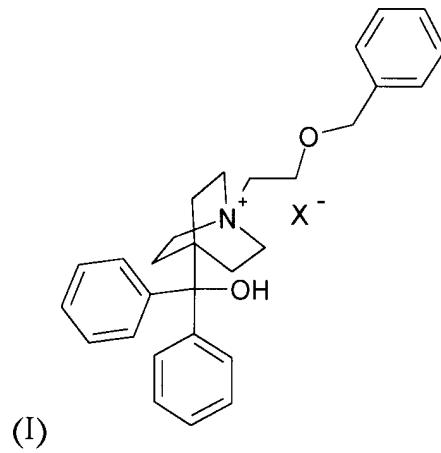
اصبح كل العلاج الأحادي باستخدام المركب القشراني السكري والعلاج المشترك مع LABA أحد الطرق التي تم التوصل إليها لاستمرار معالجة الربو. مع ذلك، هناك حاجة لطرق علاج بديلة للتحكم الدوائي الفعال في الربو، على سبيل المثال، بالنسبة للمرضى الذين لم يتم التحكم فيهم بصورة جيدة باستخدام أي من الطرق المتفق عليها والمقترحة.

5 علاوة على ذلك، هناك حاجة لطرق علاجية بديلة قادرة على تحسين مطاوعة المريض وفعالة مقارنةً بخيارات المعالجة الحالية.

الكشف عن الاختراع:

يوفر الاختراع الحالي منتج توليفي صيدلاني جديد يشتمل على:

(أ) مركب له الصيغة (I):



10

حيث تكون X⁻ عبارة عن أنيون مقبول صيدلانياً؛

و

(ب) مركب قشراني سكري

في أحد النماذج، لا يشتمل المنتج التوليفي الصيدلاني على أي عوامل فعالة صيدلانياً أخرى.

في نموذج آخر، يكون المركب الذي يكون له الصيغة (I) عبارة عن يومكليدينوم بروميد.

في نموذج آخر، يكون المركب القشراني السكري عبارة عن فلوتيكاسون فيوروات.

في نموذج آخر، يشتمل المنتج التوليفي الصيدلاني على يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات.

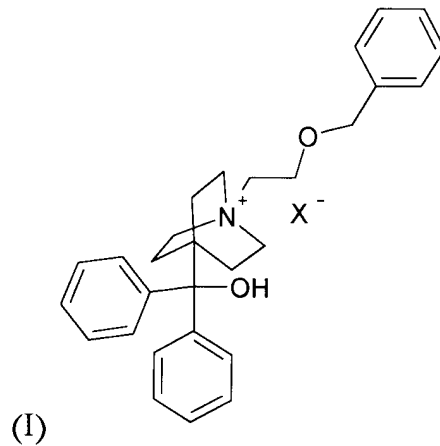
5 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي منتجات توليفة صيدلانية كما تم الكشف في هذه الوثيقة للاستخدام في علاج، على وجه التحديد في علاج الأمراض الالتهابية وأمراض الجهاز التنفسي، مثل الربو.

10 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج أمراض التهاب أو أمراض الجهاز التنفسي، مثل الربو، وتشتمل على إعطاء مريض بحاجة إلى العلاج، منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري.

الوصف التفصيلي للاختراع

يوفر الاختراع الحالي منتج توليفي صيدلاني يشتمل على

(أ) مركب له الصيغة (I):



-5-

حيث تكون X^- عبارة عن أنيون مقبول صيدلانياً؛

و

(ب) مركب قشراي سكري

في أحد النماذج، لا يشتمل المنتج التوليفي الصيدلاني على أي عوامل فعالة صيدلانياً أخرى.

5 كما هو مستخدم في هذه الوثيقة، يعني تعبير "عامل نشط صيدلانياً" أي مركب يتم استخدامه

لعلاج أو الوقاية من أي مرض أو حالة طبية أو عرض غير مرغوب فيه، والذي يصيب المريض.

يمكن اختيار الأنيون المقبول صيدلانياً والذي يتم تقديمه في صورة X^- من كلوريد، بروميد، يوديد،

هيدروكسيد، كبريتات، نترات، فوسفات، أسيتات، تراي فلورو أسيتات، فيومارات، سترات،

طرطرات، أوكسالات، سكسينات، مانديلات، ميثان سلفونات أو $p-$ تولوين سلفونات. في

10 أحد النماذج يكون الأنيون المقبول صيدلانياً X^- عبارة عن بروميد.

كما يتم الإشارة إلى الصيغة البنائية للشق الرباعي (كاتيون حر) للمركب الذي يكون له الصيغة

(I) بتعبير 4-[هيدروكسي(داي فينيل) ميثيل]-1-2-[(فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1-أزونيا

باي سيكلو[2.2.2] أوكتان.

في نموذج آخر للاختراع، يكون المركب الذي يكون له الصيغة (I) عبارة عن يومكليدينوم بروميد.

15 يمكن أن يكون المركب القشراي السكري الموجود في المنتج التوليفي الصيدلاني في صورة حمض حر

أو قاعدة حرة، أو كملح مقبول صيدلانياً منه.

في أحد النماذج، يتم اختيار المركب القشراي السكري من المجموعة التي تتكون من فلوتيكاسون

بروبيونات، موميتاسون فيوروات، سيسليسونيد، بوديسونيد وفلوتيكاسون فيوروات.

في أحد النماذج، يكون المركب القشراي السكري عبارة عن فلوتيكاسون فيوروات.

في نموذج آخر، يكون المركب القشراي السكري عبارة عن فلوتيكاسون بروبيونات.

في أحد النماذج، يشتمل المنتج التوليفي الصيدلاني للاختراع على يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات.

5 اصبح يومكليدينوم بروميد هو موضوع الدراسة في النماذج الحيوانية، وفي الكائنات البشرية، ووجد أنه مضاد مستقبل مسكاريني فعال -شامل مرتفع الألفة طويل المدى يمكن إعطاء مرة يومياً لعلاج مرض انسداد الشعب الهوائية المزمن (COPD).

يكون فلوتيكاسون فيوروات عبارة عن مركب قشراي سكري مُستنشق والذي لا يزال فعالاً لمدة 24 ساعة بعد إعطاء الجرعة. في الدراسات الإكلينيكية يمكن تحمل فلوتيكاسون فيوروات ويمكن إعطاؤه مرة يومياً لاستمرار معالجة الربو. 10

في نموذج آخر، يشتمل المنتج التوليفي الصيدلاني للاختراع على يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون بروبيونات.

يمكن استخدام منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري في علاج الأمراض الالتهابية وأمراض الجهاز التنفسي، مثل الربو.

15 يكون الربو عبارة عن حالة مزمنة، ويتسم بأنه واسع الانتشار، كما يتسم بانسداد تدفق الهواء بصورة متغيرة وعكسية. تتضمن الأعراض الكحة، الأزيز، انقطاع النفس و/ أو الشعور بضيق الصدر. تحدث عادةً نوبات الربو نتيجةً للتعرض لفعل زنادي، مثل عوامل الحساسية الطلعية، الغبار أو عوامل الحساسية الأخرى، والتي تسبب ضيق المسالك الهوائية (ضيق الشعب الهوائية). يتضح أن المرضى التي تعاني من حالة مثل الربو، يمكن من حين لآخر ألا تظهر أعراض علنية

للحالة، أو يمكن أن تعاني من نوبات دورية يتم خلالها إظهار الأعراض أو يمكن أن تشهد تفاعلات أو تدهور الحالة. في هذا السياق يتضمن تعبير "معالجة" الوقاية من النوبات الدورية أو تفاعلات الحالة الحالية. يمكن الإشارة إلى المعالجة المذكورة بتعبير "معالجة مستديمة" أو "علاج مستديم".

5 تختلف كميات المركب الذي يكون له الصيغة (I) والمركب القشرياني السكري الذي تم اختياره، وفي أحد النماذج للاختراع، يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات، المطلوب لتحقيق التأثير العلاجي، بصورة مؤكدة، وفقاً لطريقة الإعطاء، الخاضع للمعالجة، والاضطراب أو الحالة المحددة التي تتم معالجتها، وشدة المرض. في أحد النماذج، تتمثل طريقة الإعطاء في الاستنشاق عبر الفم أو الأنف. في نموذج آخر، تتمثل طريقة الإعطاء بواسطة الاستنشاق عبر الفم.

10 في أحد النماذج يمكن إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I)، وعلى وجه التحديد يومكليدينوم بروميد، بواسطة الاستنشاق لتوصيل جرعة من 4- [هيدروكسي(داي فينيل) ميثيل]-1-2- [فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو [2.2.2] أوكتان (الكاتيون الحر) تتراوح من حوالي 1 ميكرو جرام إلى حوالي 1000 ميكرو جرام /يومياً، مثل 100، 250 أو 500 ميكرو جرام في اليوم. في نموذج آخر، يمكن إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I) على وجه التحديد يومكليدينوم بروميد بواسطة الاستنشاق لتوصيل جرعة من الكاتيون الحر تبلغ 15.625 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام مرة أو مرتين يومياً. بوجه عام، سوف يتم إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I) مرة يومياً.

15 في نموذج آخر، يتم إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I)، وعلى وجه التحديد يومكليدينوم بروميد، بواسطة الاستنشاق، مرة يومياً، لتوصيل جرعة من الكاتيون الحر تبلغ 15.625 ميكرو جرام في اليوم.

في نموذج آخر، يمكن إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I)، وعلى وجه التحديد يومكليدينوم بروميد، بواسطة الاستنشاق، مرة يومياً، لتوصيل جرعة من الكاتيون الحر تبلغ 31.25 ميكرو جرام في اليوم.

5 في نموذج آخر، يمكن إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I)، وعلى وجه التحديد يومكليدينوم بروميد، بواسطة الاستنشاق، مرة يومياً، لتوصيل جرعة من الكاتيون الحر تبلغ 62.5 ميكرو جرام في اليوم.

في نموذج آخر، يمكن إعطاء المركب الذي يكون له الصيغة (I)، وعلى وجه التحديد يومكليدينوم بروميد، بواسطة الاستنشاق، مرة يومياً، لتوصيل جرعة من الكاتيون الحر تبلغ 125 ميكرو جرام في اليوم.

10 يمكن إعطاء المركب القشراي السكري الذي تم اختياره، على سبيل المثال، بواسطة الاستنشاق بجرعة تتراوح من حوالي 1 ميكرو جرام إلى حوالي 1000 ميكرو جرام/يوم (تم حسابها كقاعدة حرة). عندما يكون المركب القشراي السكري عبارة عن فلوتيكاسون فيوروات فيمكن إعطاؤه بواسطة الاستنشاق بجرعة تتراوح من حوالي 25 ميكرو جرام إلى حوالي 800 ميكرو جرام يومياً، وإذا اقتضت الضرورة في صورة جرعات مقسمة. بالتالي، يمكن أن تبلغ الجرعة اليومية من فلوتيكاسون فيوروات على سبيل المثال 25، 50، 100، 200، 300، 400، 600 أو 800 ميكرو جرام. بوجه عام، سوف يتم إعطاء جرعة من فلوتيكاسون فيوروات مرة يومياً.

15 في أحد النماذج، تبلغ الجرعة اليومية من فلوتيكاسون فيوروات 200 ميكرو جرام. في نموذج آخر، تبلغ الجرعة اليومية من فلوتيكاسون فيوروات 100 ميكرو جرام. في نموذج آخر أيضاً، تبلغ الجرعة اليومية من فلوتيكاسون فيوروات 50 ميكرو جرام.

عندما يكون المركب القشراي السكري عبارة عن فلوتيكاسون بروبيونات فيمكن إعطاؤه بواسطة الاستنشاق بجرعة تتراوح من حوالي 100 ميكرو جرام إلى حوالي 500 ميكرو جرام يومياً، وإذا اقتضت الضرورة في صورة جرعات مقسمة. بالتالي، يمكن أن تبلغ الجرعة اليومية من فلوتيكاسون بروبيونات على سبيل المثال 100، 250 أو 500 ميكرو جرام.

5 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي منتج توليفي صيدلاني للإعطاء مرة يومياً بواسطة الاستنشاق، يشتمل على يومكليدينوم بروميد بجرعة من الكاتيون الحر تبلغ 125 ميكرو جرام في اليوم، وفلوتيكاسون فيوروات بجرعة من 100 ميكرو جرام في اليوم.

10 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي منتج توليفي صيدلاني للإعطاء مرة يومياً بواسطة الاستنشاق، يشتمل على يومكليدينوم بروميد بجرعة من الكاتيون الحر تبلغ 62.5 ميكرو جرام في اليوم، وفلوتيكاسون فيوروات بجرعة من 100 ميكرو جرام في اليوم.

يمكن إعطاء المركبات الفردية من المنتج التوليفي الصيدلاني كما تم الوصف في هذه الوثيقة على التوالي أو بالتزامن. عند الإعطاء على التوالي فيمكن تقديم المركبات الفردية في صورة تركيبات منفصلة أو تركيبات مدججة. علاوة على ذلك، يمكن تشكيل المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري، بصورة منفصلة ويمكن تقديمه في عبوات أو أجهزة منفصلة للإعطاء، أو يمكن تقديم المركبات التي تم تشكيلها بصورة فردية المذكورة في صورة عبوات أو أجهزة مفردة للإعطاء. عندما يكون ذلك ملائماً، يمكن مزج المركبات الفردية في نفس التركيبة، وتقديمها في صورة توليفة صيدلانية ثابتة.

20 بوجه عام سوف تتضمن التركيبات المذكورة سابقاً مواد حاملة أو سواغات مقبولة صيدلانياً كما تم الوصف في هذه الوثيقة فيما بعد، وتكون أيضاً توليفات المركبات التي لا تتضمن أي سواغات في نطاق هذا الاختراع.

في جوانب أخرى يوفر الاختراع أيضاً:

منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري يتم تقديمه في صورة منفصلة للإعطاء المتوالي أو المتزامن؛

منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري يتم تقديمه في صورة منفصلة ولكن يتم الحفاظ عليه في نفس العبوة أو الجهاز، للإعطاء المتوالي أو المتزامن؛ و

منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري في خليط مع بعضها البعض للإعطاء المتزامن.

في كل حالة، يمكن تشكيل كل من المركب الذي يكون له الصيغة (I) و/ أو المركب القشراني السكري مع أو بدون مواد حاملة أو سواغات صيدلانية.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري حيث يتم تشكيل واحد على الأقل من المركبات المذكورة مع مادة حاملة أو سواغ مقبول صيدلانياً.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري حيث يتم تشكيل كل مركب مع مادة حاملة أو سواغ مقبول صيدلانياً.

في أحد نماذج هذا الاختراع، تتضمن تركيبات المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري التركيبات المناسبة للاستنشاق، بما في ذلك المساحيق دقيقة الجسيمات، أو الرذاذ الذي يمكن تكوينه وإعطاؤه بواسطة العديد من أنواع وسائل الاستنشاق على سبيل المثال، وسائل استنشاق المسحوق الجاف، وسائل استنشاق المسحوق الجاف أحادية الجرعة، وسائل استنشاق

المسحوق الجاف متعددة الجرعة المقاسة مسبقاً، وسائل الاستنشاق عبر الأنف ووسائل الاستنشاق مُقاسة الجرعة المضغوطة، ووسائل الرش أو وسائل التريزيد.

يمكن تحضير التركيبات بواسطة أي من الطرق المعروفة في مجال الصيدلة. بوجه عام، تتضمن الطرق المذكورة خطوة ربط المكون (المكونات) الفعالة مع المادة الحاملة التي تشكل واحد أو أكثر من المكونات الإضافية. بوجه عام يتم تحضير التركيبات بواسطة المزج المنتظم والشديد للمكون الفعال مع المواد الحاملة السائلة أو المواد الحاملة الصلبة المقسمة بدقة أو كلاهما، وإذا اقتضت الضرورة، تشكيل المنتج إلى التركيبة المطلوبة.

يُفضل أن يكون للمكونات الفعالة الخاصة بالإعطاء عبر الاستنشاق حجم جسيم مقنن. عادةً يتراوح حجم الجسيم الأمثل للاستنشاق في جهاز القصبات الهوائية من 1-10 ميكرو متر، وبشكل مفضل 2-5 ميكرو متر. عادةً تكون الجسيمات التي يكون لها حجم يزيد عن 20 ميكرو متر كبيرة للغاية عند استنشاقها مما يحول دون وصولها إلى المسالك الهوائية الصغيرة. لتحقيق أحجام الجسيم المطلوبة يمكن تصغير حجم جسيمات المكون الفاعل كما تم إنتاجها بواسطة وسائل تقليدية مثل بواسطة الطحن. يمكن فصل الجزء المطلوب بواسطة تصنيف أو نخل الهواء. وبشكل مفضل تكون الجسيمات في صورة بلورية.

عادةً تتضمن تركيبات المسحوق مزيج مسحوق لاستنشاق المكون الفعال وقاعدة مسحوق مناسبة (مادة حاملة/ مادة مخففة/سواغ) مثل مونو-، داي أو بولي سكاريدات (مثل اللاكتوز أو النشا). يكون استخدام اللاكتوز مفضلاً. يمكن أن يكون اللاكتوز على سبيل المثال عبارة عن لاكتوز لا مائي أو α -لاكتوز أحادي الهيدرات. في أحد النماذج، تكون المادة الحاملة عبارة عن α -لاكتوز أحادي الهيدرات. كما تتضمن تركيبات المسحوق الجاف، بالإضافة إلى المكون الفعال والمادة الحاملة، سواغ آخر (مثل عامل ثلاثي) مثل إستر سكري، ستيرات الكالسيوم أو

5

10

15

20

ستيارات الماغنسيوم. على نحو بديل، يمكن تقديم المكون الفعال بدون سواغات. لتجنب الشك يشير التعبير "تركيبية" أو "صيغة في هذه الوثيقة" إلى المكونات الفعالة مع أو بدون سواغات أو مواد حاملة.

5 يمكن أن تشتمل تركيبات المسحوق الجاف وفقاً للاختراع على مادة حاملة. عندما تكون المادة الحاملة عبارة عن لاكتوز أي α -لاكتوز أحادي الهيدرات، فيمكن أن تتراوح من حوالي 91 إلى حوالي 99%، مثل 97.7 - 99.0% أو 91.0 - 99.2% بالوزن من الصيغة. بوجه عام، يكون حجم جسيم المادة الحاملة، على سبيل المثال لاكتوز، أكبر من الدواء الذي يتم استنشاقه في الاختراع الحالي. عندما تكون المادة الحاملة عبارة عن لاكتوز فسوف توجد بصورة غمطية في صورة لاكتوز مطحون، له MMD (متوسط قطر كتلة) يبلغ 60-90 ميكرو متر.

10 يمكن أن يشتمل مكون اللاكتوز على جزء لاكتوز دقيق. يتم تعريف جزء اللاكتوز "الدقيق" بأنه جزء من اللاكتوز الذي يكون له حجم جسيم يقل عن 7 ميكرو متر، أي أقل من 6 ميكرو متر، على سبيل المثال أقل من 5 ميكرو متر. يمكن أن يكون حجم جسيم جزء اللاكتوز "الدقيق" أقل من 4.5 ميكرو متر. يمكن أن يشتمل جزء اللاكتوز الدقيق، إن وجد، على 2 إلى 10% بالوزن من إجمالي مكون اللاكتوز، مثل 3 إلى 6% بالوزن من اللاكتوز الدقيق، على سبيل المثال 4.5% بالوزن من اللاكتوز الدقيق.

15

يوفر الاختراع الحالي أيضاً منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري حيث يتم تشكيل واحد على الأقل من المركبين مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً وعامل ثلاثي.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري حيث يتم تشكيل المركب الذي يكون له الصيغة (I) مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً وعامل ثلاثي.

في أحد النماذج، يكون العالم الثلاثي المذكور عبارة عن ستيرات ماغنسيوم.

5 عادةً يتم استخدام ستيرات الماغنسيوم، إن وجدت في التركيبة، بكمية تتراوح من حوالي 0.2 إلى 2%، مثل 0.6 إلى 2% أو 0.5 إلى 1.75%، مثل 0.6%، 0.75%، 1%، 1.25% أو 1.5% وزن/وزن، على أساس إجمالي وزن التركيبة. بصورة نمطية يكون لستيرات الماغنسيوم حجم جسيم في نطاق يتراوح من 1 إلى 50 ميكرو متر، وبشكل أكثر تحديداً 1 - 20 ميكرو متر، مثل 1-10 ميكرو متر. تتضمن المصادر التجارية لستيرات الماغنسيوم Peter Greven ، و Covidien/Mallinckodt ، و FACI . 10

في نموذج آخر يتم توفير منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري حيث يكون المركب الذي يكون له الصيغة (I) عبارة عن يومكليدينوم بروميد ويتم تقديمه في صورة تركيبة مسحوق جاف تتضمن ستيرات ماغنسيوم بكمية تبلغ 0.6% وزن/وزن على أساس إجمالي وزن التركيبة.

15 يمكن تقديم التركيبات في صورة وحدة جرعة. يمكن تقديم تركيبات المسحوق الجاف للتوصيل موضعياً إلى الرئة بواسطة الاستنشاق، على سبيل المثال، في صورة كبسولات وخرطيش على سبيل المثال من الجيلتين، أو شرائط على سبيل المثال رقائق ألومنيوم مرققة، للاستخدام في وسيلة الاستنشاق أو وسيلة التريذ.

عادةً يمكن أن تتضمن كل كبسولة، خرطوشة أو شريط ما يتراوح بين 1 ميكرو جرام-1000 ميكرو جرام، مثل بين 100 إلى 500 ميكرو جرام للمركب الذي يكون له الصيغة (I) و/ أو بين 1 ميكرو جرام-1000 ميكرو جرام، مثل 1 إلى 200 ميكرو جرام من المركب القشراي السكري. يمكن أن يكون تغليف الصيغة مناسباً لتوصيل وحدة الجرعة أو التوصيل متعدد الجرعة. 5 كما تمت الإشارة سابقاً يمكن تشكيل المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري بصورة مستقلة أو في خليط. بالتالي يمكن تضمين المركبات المذكورة في جرعات وحدة منفصلة أو يمكن دمجها في صورة وحدة جرعة مفردة مع أو بدون مواد حاملة إضافية و/ أو سواغات كما هو ضروري.

في نموذج آخر، يمكن أن تتضمن كل كبسولة، أو خرطوشة أو شريط 15.625 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام من الكاتيون الحر للمركب الذي يكون له الصيغة (I). 10

في نموذج آخر أيضاً، يمكن أن تتضمن كل كبسولة، خرطوشة أو شريط 15.625 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام من الكاتيون الحر من يومكليدينوم بروميد و/ أو 100 ميكرو جرام أو 200 ميكرو جرام من فلوتيكاسون فيوروات.

في أحد النماذج، يمكن تضمين تركيبة مناسبة للإعطاء عبر الاستنشاق في العديد من حاويات الجرعة محكمة الغلق المزودة في عبوة (عبوات) الدواء والمثبتة داخل جهاز استنشاق مناسب. وتكون الحاويات حسنة الجودة، ويمكن نزع الغلاف عنها أو قابلة للفتح مرة واحدة ويتم إعطاء جرعات تركيبة المسحوق الجاف بواسطة الاستنشاق من خلال قطعة الفم لجهاز الاستنشاق، كما هو معروف في المجال. يمكن أن تكون علبة الدواء في صورة عدة أشكال مختلفة، على سبيل المثال على شكل قرص أو شريط مطول. تكون أجهزة الاستنشاق النموذجية عبارة عن أجهزة 20

جهاز الاستنشاق DISKUS™ and DISKUS™، يتم تسويقها بواسطة GlaxoSmithKline. ويتم وصف

جهاز الاستنشاق DISKUS™ ، على سبيل المثال في البراءة البريطانية رقم 2242134A.

يمكن أيضاً توفير تركيبة من المسحوق الجاف القابل للاستنشاق في صورة كتلة مخزنة في جهاز

الاستنشاق، ويتم تزويد الجهاز بآلية قياس لقياس جرعة من التركيبة التي يتم الحصول عليها من

الخزان إلى قناة الاستنشاق حيث يمكن استنشاق الجرعة المقاسة بواسطة المريض الذي يقوم 5

بالاستنشاق من قطعة الفم للجهاز. تكون الأجهزة التي تم تسويقها النموذجية من هذا النوع

عبارة عن TURBUHALER™ من AstraZeneca، و TWISTHALER™ من Schering و

CLICKHALER™ من Innovata.

تكون طريقة توصيل أخرى لتركيبية من المسحوق الجاف القابل للاستنشاق خاصة بالجرعات

المقاسة من التركيبة لتوفيرها في كبسولات (جرعة لكل كبسولة) والتي يتم تحميلها بعد ذلك في 10

جهاز الاستنشاق، بصورة نمطية بواسطة المريض عند الطلب. ويكون لهذا الجهاز وسائل لتمزيق،

أو خرق أو فتح الكبسولة بحيث يمكن دفع الكبسولة داخل رئة المريض عندما يستنشق عند قطعة

الفم للجهاز. فيما يتعلق بأمثلة الجهاز التي تم تسويقها يمكن ذكر ROTAHALER™ لـ

GlaxoSmithKline و HANDIHALER™ لـ Boehringer Ingelheim.

يمكن أيضاً وضع تركيبة مسحوق جاف في جهاز توصيل والذي يسمح بالاحتواء المنفصل 15

للمركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراي سكري بشكل اختياري في خليط مع واحد

أو أكثر من السواغات. بالتالي، وعلى سبيل المثال، تكون المركبات الفردية من التوليفة قابلة

للإعطاء بالتزامن ولكن يتم تخزينها بصورة منفصلة، أي في تركيبات صيدلانية منفصلة، على سبيل

المثال كما تم الوصف في الطلب الدولي رقم A1 2003/061743، والطلب الدولي رقم

20 A1 2007/012871 و/ أو الطلب الدولي رقم 2007/068896. في أحد النماذج يكون جهاز

التوصيل الذي يسمح بالاحتواء المنفصل للمكونات الفعالة عبارة عن جهاز استنشاق به عبوتين طبيتين في شرائط دواء قابلة للنزع، تحتوي كل عبوة على جرعات مُقاسة مسبقاً في جيوب شريطية يتم وضعها بامتداد طولها. ويكون للجهاز المذكور آلية جدولة داخلية، حيث في كل مرة يتم تشغيل الجهاز فيها، يتم نزع الغطاء عن جيب كل شريط ووضع العبوات بحيث تكون كل جرعة مكشوفة مجدداً بالقرب من طية تتصل مع قطعة الفم للجهاز. عندما يقوم المريض بالاستنشاق من قطعة الفم، يتم سحب كل جرعة في نفس الوقت خارج الجيب المرتبط بها داخل الطية وإدخالها من خلال قطعة الفم داخل الجهاز التنفسي للمريض. بالتالي، في كل مرة يتم استخدام الجهاز فيها، يتم إعطاء المريض علاج مشترك يتكون من جرعة يتم الحصول عليها من كل عبوة دواء. يكون الجهاز الآخر الذي يسمح بالاحتواء المنفصل للمركبات المختلفة عبارة عن

Innovata J DUOHALER™

10

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق المسحوق الجاف (وسيلة استنشاق 1) تشتمل على تركيبتين يتم تقديمهما في صورة منفصلة، حيث تشتمل التركيبة الأولى على:

1- يومكليدينوم بروميد، و

2- لاكتوز، و

3- ستيارات ماغنسيوم بكمية تبلغ حوالي 0.6% وزن/وزن على أساس إجمالي وزن التركيبة الأولى؛

15

وتشتمل التركيبة الثانية على:

1- فلوتيكاسون فيوروات، و

2- لاكتوز.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث تكون كل تركيبة في صورة وحدة جرعة.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث تكون صورة وحدة الجرعة عبارة عن كبسولة، خرطوشة أو شريط.

5 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد يومكليدينيوم بروميد بكمية لتوصيل 125 ميكرو جرام/ جرعة من الكاتيون الحر.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد يومكليدينيوم بروميد بكمية ما لتوصيل 62.5 ميكرو جرام/ جرعة من الكاتيون الحر.

10 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد يومكليدينيوم بروميد بكمية لتوصيل 31.25 ميكرو جرام/ جرعة من الكاتيون الحر.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد يومكليدينيوم بروميد بكمية لتوصيل 15.625 ميكرو جرام/ جرعة من الكاتيون الحر.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد فلوتيكاسون فيوروات بكمية تبلغ 100 ميكرو جرام/ جرعة.

15 في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي وسيلة استنشاق 1 حيث يوجد فلوتيكاسون فيوروات بكمية تبلغ 200 ميكرو جرام/ جرعة.

على سبيل المثال يمكن تشكيل تركيبات الرش الخاصة بالاستنشاق على سبيل المثال كمحالييل، أو معلقات أو إيروسولات مائية يتم توصيلها من العبوات مرتفعة الضغط، مثل وسيلة استنشاق

مُقاسة الجرعة، باستخدام مواد دفعية مُسالمة مناسبة. يمكن أن تكون تركيبات الإيروسول المناسبة للاستنشاق عبارة عن معلق أو محلول ويمكن أن تتضمن بوجهٍ عام المنتج الصيدلاني ومادة دفعية مناسبة مثل فلورو كربون أو كلورو فلورو كربون يتضمن هيدروجين أو خليط من ذلك، على وجه التحديد مركبات هيدرو فلورو ألكان، على وجه الخصوص 1، 1، 1، 2- تترافلورو إيثان، 1، 1، 1، 2، 3، 3- هبتا فلورو-n-بروبان أو خليط من ذلك. بشكل اختياري يمكن أن تتضمن تركيبة الإيروسول سواغات تشكيل إضافية معروفة جيداً في المجال مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي مثل حمض أوليك أو مشتقات حمض ليثيسين أو حمض أوليجو لاكتيك كما تم الوصف في الطلب الدولي رقم 94/21229 والطلب الدولي رقم 98/34596 و/ أو المذبيات المشتركة مثل الإيثانول. سوف يتم عادةً احتجاز الصيغ مرتفعة الضغط في علبة (مثل علبة ألومنيوم) مغلقة بصمام (مثل صمام قياس) وتركيبها في مشغل مزود بقطعة الفم.

10

من ثم كجانب آخر للاختراع يتم توفير منتج توليفي صيدلاني يشتمل على المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري يتم تشكيله بصورة فردية أو في خليط، مع فلورو كربون أو كلورو فلورو كربون يتضمن هيدروجين كمادة دفعية، بشكل اختياري في توليفة مع عامل نشط السطح و/ أو مذيب مشترك. وفقاً لجانب آخر للاختراع، يتم اختيار المادة الدفعية من 1، 1، 1، 2- تترافلورو إيثان، 1، 1، 1، 2، 3، 3- هبتا فلورو-n-بروبان خلائط من ذلك.

15

يتمثل جانب آخر للاختراع في منتج توليفي صيدلاني يتكون من المركب الذي يكون له الصيغة (I) ومركب قشراني سكري يتم تشكيله بصورة فردية أو في خليط، مع فلورو كربون أو كلورو فلورو كربون يتضمن هيدروجين كمادة دفعية، بشكل اختياري في توليفة مع عامل نشط السطح و/ أو مذيب مشترك. في نموذج آخر للاختراع يتم اختيار المادة الدفعية من 1، 1، 1، 2- تترافلورو إيثان، أو 1، 1، 1، 2، 3، 3- هبتا فلورو-n-بروبان أو خلائط من ذلك.

20

عندما يكون ذلك ملائماً يمكن تنظيم الرقم الهيدروجيني للتركيبات وفقاً للاختراع الحالي بواسطة إضافة عوامل تنظيم الرقم الهيدروجيني المناسبة.

يمكن تشكيل مواد الرش داخل الأنف باستخدام مواد ناقلة مائية أو غير مائية مع إضافة عوامل مثل عوامل التخليط، الأملاح المنظمة للرقم الهيدروجيني أو حمض أو قلوي لضبط الرقم الهيدروجيني، عوامل ضبط التوتر أو مضادات أكسدة.

5

يمكن تشكيل محاليل الاستنشاق بواسطة التريزيد باستخدام مادة ناقلة مائية مع إضافة عوامل مثل حمض أو مادة قلوية، الأملاح المنظمة للرقم الهيدروجيني، عوامل ضبط متساوية التوتر أو مواد مضادة للميكروبات. ويمكن تعقيمها بواسطة الترشيح أو التسخين في أتوكلاف، أو تقديمها في صورة منتج معقم.

يتم وصف يومكليدينوم بروميد، يتم الإشارة إليه أيضاً بتعبير 4- [هيدروكسي(داي فينيل) ميثيل]-1-2- [فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو [2.2.2] أوكتان بروميد، كما في مثال 84، في الطلب الدولي رقم 02/12265 (Glaxo Group Limited)، والذي تم استخدامه كمرجع في هذه الوثيقة.

10

يتم وصف فلوتيكاسون فيوروات، الذي يتم الإشارة إليه أيضاً بتعبير إستر S- فلورو ميثيل لحمض $\alpha 6$ ، $\alpha 9$ -داي فلورو- $\alpha 17$ - [2- فيورانيل كربونيل) أوكسي]- $\beta 11$ - هيدروكسي- $\alpha 16$ - ميثيل-3-أوكسو-أندروستا-1، 4- داين- $\beta 17$ - كربوثيويك، كمثل رقم 1 في الطلب الدولي رقم 02/12265 (Glaxo Group Limited)، والذي تم استخدامه كمرجع في هذه الوثيقة.

15

الدراسات الإكلينيكية

يومكليدينوم بروميد

تم اكتشاف أن يومكليدينوم بروميد عبارة عن موسع شعبي كامن طويل المدى فعال، موسع شعبي مضاد للمسكارين فعال - شامل والذي يُظهر قابلية للعكس بطيئة في مستقبل M3 بشري في المعمل ويكون ممتد المفعول في الكائن الحي عند إعطاؤه في الرئة مباشرةً في النماذج السريرية الأولية. يتم تحديد المدى الطويل لفعل هذا المركب باستخدام نماذج معملية، عند الإغطاء عبر الاستنشاق في الحيوانات، وبالتالي في دراسات الطور المبكر في المتطوعين الأصحاء ويدعم الخاضعين المصابين بـ COPD احتمالية استخدام هذا المركب كموسع شعبي مرة يومياً لعلاج COPD.

تم إجراء العديد من الدراسات الدوائية الإكلينيكية باستخدام يومكليدينوم بروميد في كل من المتطوعين من الأصحاء ومرضى COPD لفحص قابلية التحمل الآمن، والحركيات الدوائية والديناميكيات الدوائية لهذا المركب. تم تقييم التأثيرات الموسعة للشعب وفترة فعل الجرعات المستنشقة المفردة من هذا المركب كما تم القياس بواسطة تخطيط التحكم (R_{aw} , sG_{aw}) و قياس التنفس (FEV_1) في بعض من الدراسات السابقة الملحوظة. تظهر تلك الدراسات توسع الشعب ذي الصلة الإكلينيكية ومدى الفعل على مدار للمركب.

مع ذلك، عند إعطاء جرعة يومكليدينوم بروميد، يرتبط ذلك بشق 4- [هيدروكسي (داي فينيل) ميثيل]-1-2- [(فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو [2.2.2] أوكتان الفعال أي الكاتيون الحر بدلاً من الملح.

في أحد الدراسات، والتي تم إجراؤها لتقييم الآمان، والفاعلية والحركيات الدوائية ليومكليدينوم بروميد في الخاضعين الذي يعانون من COPD، يؤدي إعطاء 5 جرعات يومية (62.5 ميكرو جرام، 125 ميكرو جرام، 250 ميكرو جرام، 500 ميكرو جرام و 1000 ميكرو جرام)، على يتم تناولها في فترة معالجة تبلغ 14 يوم، إلى تحقيق تحسينات كبيرة من الناحية الإحصائية في

وظيفة الرئة مقارنةً بالعلاج الإرضائي. تظهر جميع الجرعات التي يتم إعطاؤها مرة يومياً تحسن كبير من حيث العدد في أحمود FEV₁ مقارنةً بدراسة المقارنة النشطة تجاه تيوتروبيوم المعلومة للطرفين (18 ميكرو جرام مرة يومياً). بالإضافة إلى ذلك، تؤكد هذه الدراسة على أن يومكليدينوم بروميد يكون له سمة الإعطاء مرة يومياً.

5 كما تعمل دراسة أخرى على تقييم الفاعلية والأمان لثلاث جرعات (125 ميكرو جرام، 250 ميكرو جرام و500 ميكرو جرام) من يومكليدينوم بروميد الذي تم إعطاؤه مرة يومياً من خلال وسيلة استنشاق المسحوق الجاف لمدة 28 يوم في خاضعين مصابين بـCOPD. تؤكد هذه الدراسة على أن يومكليدينوم بروميد يكون آمناً وفعالاً في الحفاظ على التوسع الشعبي بدرجة كبيرة على مدار 24 ساعة.

10 كما تعمل دراسة أخرى في المرضى التي تعاني من COPD على تقييم الأمان والفاعلية لأربع جرعات (125 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام و15.625 ميكرو جرام) والتي تم إعطاؤها مرة يومياً وجرعتين (31.25 ميكرو جرام و15.625 ميكرو جرام) تم إعطاؤها مرتين في اليوم. يتم الإعطاء عبر وسيلة استنشاق المسحوق الجاف.

فلوتيكاسون فيوروات

15 تم إجراء العديد من الدراسات الدوائية الإكلينيكية باستخدام فلوتيكاسون فيوروات لفحص أمان وفاعلية هذا المركب في علاج مرضى الربو.

في أحد الدراسات، تم تقييم أمان وفاعلية الجرعات الأربع من فلوتيكاسون فيوروات في خاضعين يعانون من الربو المستمر غير المتحكم فيه. في هذه الدراسة، التي تم إجراؤها بصورة عشوائية، والمحدوبة لدي الطرفين، والمقننة الإرضائية، والمتوازنة، يتلقى 598 مريض واحدة من ست

معالجات: فلوتيكاسون فيوروات (25، 50، 100 أو 200 ميكرو جرام) مرة يومياً، فلوتيكاسون بروبيونات 100 ميكرو جرام مرتين يومياً أو علاج إرضائي لمدة 8 أسابيع. تغيرات تغيير النقطة النهائية الأولية من خط القاعدة من حيث حجم الزفير المدفوع في الأحدود (جرعة أولية) في ثانية (FEV₁) عند الأسبوع 8. عند الأسبوع 8، بالنسبة للعلاج الإرضائي باستخدام يؤدي استخدام فلوتيكاسون فيوروات بجرعة 50-200 ميكرو جرام مرة يومياً إلى وجود زيادات كبيرة في الأحدود FEV₁ من خط القاعدة ($p > 0.05$) باستخدام فلوتيكاسون فيوروات 100 ميكرو جرام و 200 ميكرو جرام وتحقيق مقدار زيادة أكبر من 200 مل. تدعم هذه الدراسة استخدام فلوتيكاسون فيوروات (100 أو 200 ميكرو جرام مرة يومياً) لعلاج الربو غير المقنن والمستلم.

5

علاج مشترك

10

تعمل دراسة أخرى في المرضى التي تعاني من الربو المستلم على تقييم استجابة الجرعة لخمس جرعات من يومكليدينوم بروميد (15.625 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام، 125 ميكرو جرام و 250 ميكرو جرام) بالاشتراك مع FF (100 ميكرو جرام) تم إعطاؤها مرة يومياً في الصباح، وعلى مدار فترة زمنية تبلغ 14 يوم. فيما يتعلق بالهدف الثاني، سوف تعمل الدراسة على مقارنة الفاعلية والأمان للجرعات الخمس من يومكليدينوم بروميد بالاشتراك مع فلوتيكاسون فيوروات (100 ميكرو جرام)، ومع فلوتيكاسون فيوروات (100 ميكرو جرام) بمفرده أو فلوتيكاسون فيوروات/ فيلانتيبول تريبناتات في توليفة. علاوة على ذلك، تحاول هذه الدراسة تحديد الاستجابات التفاضلية وسمات الأنماط الظاهرية بواسطة التحليلات التوضيحية وتحليلات المجموعة الفرعية من يومكليدينوم بروميد المدمج مع فلوتيكاسون فيوروات، بالنسبة لفلوتيكاسون فيوروات بمفرده و فلوتيكاسون فيوروات/ فيلانتيبول تريبناتات في توليفة.

15

20

الصيغ الصيدلانية

تحضير خلأط من يومكليدينوم بروميد

بصورة شاملة، عند إعطاء جرعة من يومكليدينوم بروميد، يتعلق ذلك بالشق النشط من 4- [هيدروكسي (داي فينيل) ميثيل]-1-2- {فينيل ميثيل} أوكسي [إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو [2.2.2] أوكتان أي الكاتيون الحر بدلاً من الملح.

5

يمكن استخدام α - لاكتوز أحادي الهيدرات من الفئة الصيدلانية، الذي تم الحصول عليها من DMV Fronterra Excipients ، والمتوافق مع متطلبات Ph.Eur/USNF. قبل الاستخدام، يمكن نخل α - لاكتوز أحادي الهيدرات من خلال مصفاة خشنة (على سبيل المثال باستخدام حجم شبكة يبلغ 500 أو 800 ميكرون). يمكن أن يتراوح يصل مستوى الدقة في α - لاكتوز أحادي الهيدرات، والذي يمكن قياسه بواسطة Sympatec، 4.5% وزن/وزن أقل من 4.5 ميكرون.

10

يتم طحن يومكليدينوم بروميد قبل الاستخدام في وسيلة طحن APTM لتوفير متوسط قطر كتلة يتراوح من 1 إلى 5 ميكرون، مثل من 2 إلى 5 ميكرون.

يمكن استخدام ستيرات ماغنسيوم من النوع الصيدلاني، المصدر من Peter Greven، المتوافق مع متطلبات Ph.Eur/USNF كما تم تزويده بحيث يكون له متوسط حجم جسيم للكتلة يتراوح من 8 إلى 12 ميكرون.

15

مزيج أ

يمكن تمرير لاكتوز أحادي الهيدرات من خلال منخل ثم دمج مع ستيرات ماغنسيوم ومزجه باستخدام خلأط عالي القص (QMM)، خلأط من نوع PMA أو TRV، مثل TRV25 أو

(TRV65) أو خللاط دوّار منخفض القص (خللاط Turbula) لتوفير مزيج أولي من ستيارات ماغنسيوم/ لاكتوز، يتم الإشارة إليه فيما بعد في هذه الوثيقة بمزيج أ.

مزيج ب

5 يمكن الحصول على مزيج نهائي ب كما يلي. يمكن فحص كمية من مزيج أ ومركب (I) بروميد، على سبيل المثال باستخدام COMIL™، ثم مزجه مع المزيج المتبقي أ باستخدام أي من خللاط عالي القص (QMM)، خللاط من نوع PMA أو TRV، مثل TRV25 أو TRV65) وسيلة مزج دوّارة منخفضة القص (خللاط Turbula).

صيغة الدفعة النموذجية لمزيج مسحوق يومكليدينوم بروميد (62.5 ميكروجرام لكل شريط)

المكون	كمية
يومكليدينوم بروميد مسحوق	74.1 جم
ستيارات ماغنسيوم	75 جم
لاكتوز أحادي الهيدرات	إلى 12.5 كجم

10 ملاحظة: يكون 74.1 جم مكافئاً لـ 62.5 جم من الكاتيون الحر. يمكن ضبط كمية يومكليدينوم بروميد المضافة لانعكاس النقاء المخصص لمادة العقار المدخلة.

صيغة الدفعة التوضيحية لمزيج مسحوق يومكليدينوم بروميد (125 ميكروجرام لكل شريط)

كمية	مكون
148.3 جم	يومكليدينوم بروميد مسحوق
75 جم	ستيارات ماغنسيوم
إلى 12.5 كجم	لاكتوز أحادي الهيدرات

ملاحظة: يكون 148.3 جم مكافئاً لـ 125 جم من الكاتيون الحر. يمكن ضبط كمية المركب (I) بروميد المضافة لانعكاس النقاء المضاف لمادة العقار المدخلة.

متغيرات المزج (باستخدام TRV25، 12.5 كجم بالمقياس)

مزيج	زمن (دقائق)	سرعة تقريبية (دورة في الدقيقة)
أ	6	460
ب	10	590

5

تحضير الشرائط التي تحتوي على حبات الدواء

ثم يتم نقل التركيبة المزوجة إلى الشرائط (عادةً تكون كمية المتوسط الاسمي للمزيج لكل شريط هي 12.5-13.5 مجم) من النوع المستخدم عادةً لإمداد مسحوق جاف للاستنشاق ويتم إحكام غلق الشرائط بطريقة معتادة.

يمكن تحضير خلائط من مسحوق يومكليدينيوم بروميد للشرائط التي تتضمن كميات أخرى من المكون النشط، مثل 31.25 ميكرو جرام أو 15.625 ميكرو جرام لكل شريط، باستخدام نفس الإجراء.

فلوتيكاسون فيوروات

5 يمكن استخدام α - لاكتوز أحادي الهيدرات من النوع الصيدلاني، تم الحصول عليه من DMV Fronterra Excipients ، المتوافق مع متطلبات Ph.Eur/USNF . قبل الاستخدام، يمكن نخل α - لاكتوز أحادي الهيدرات من خلال مصفاة خشنة (على سبيل المثال باستخدام حجم شبكة يبلغ 500 أو 800 ميكرون). يبلغ مستوى دقة في α - لاكتوز أحادي الهيدرات، والذي يمكن قياسه بواسطة حيود أشعة الليزر، 5 إلى 8% أقل من 4.5 ميكرون.

10 يتم طحن فلوتيكاسون فيوروات قبل الاستخدام في وسيلة طحن APTM لتوفير متوسط قطر كتلة يتراوح من 1 إلى 5 ميكرونات.

مزيج

يمكن تمرير لاكتوز أحادي الهيدرات من خلال منخل ثم مزجه مع فلوتيكاسون فيوروات باستخدام أي من خلاط عالي القص (QMM)، خلاط من نوع PMA أو TRV، مثل TRV25 أو TRV65) وسيلة مزج دوارة منخفضة القص (خلاط Turbula). 15

صيغة الدفعة التوضيحية لفلوتيكاسون فيوروات

مزيج مسحوق (100 ميكرو جرام لكل شريط)

-27-

كمية	مكون
84.0 جم	فلوتيكاسون فيوروات
إلى 10.5 كجم	لاكتوز أحادي الهيدرات

صيغة الدفعة التوضيحية لفلوتيكاسون فيوروات

مزيج مسحوق (200 ميكروجرام لكل شريط)

كمية	مكون
168.0 جم	فلوتيكاسون فيوروات
إلى 10.5 كجم	لاكتوز أحادي الهيدرات

متغيرات المزج (باستخدام TRV25، 10.5 كجم بالمقياس)

سرعة تقريبية (دورة في الدقيقة)	زمن (بالدقائق)	
550	7	مزيج

تحضير الشريط

5 بعد ذلك يتم نقل التركيبة الممزوجة إلى شرائط (بصورة نمطية تبلغ كمية المتوسط الاسمي للمزيج لكل شريط هي 12.5-13.5 جم) من النوع المستخدم عادةً لإمداد مسحوق جاف للاستنشاق ويتم إحكام غلق الشرائط بطريقة معتادة.

يمكنكم تحضير خلائط من مسحوق فلوتيكاسون فيوروات للشرايط التي تتضمن كميات أخرى من المكون النشط، مثل 25 ميكرو جرام أو 50 ميكرو جرام لكل شريط، باستخدام نفس الإجراء.

مثال أجهزة استنشاق المسحوق الجاف

بصورة شاملة، عند إعطاء جرعة من يومكليدينوم بروميد، يتعلق الأمر بشق فعال من 4-]

5 هيدروكسي(داي فينيل) ميثيل]-1-2-[(فينيل ميثيل) أوكسي] إيثيل]-1- أزونيا باي سيكلو[2.2.2] أوكتان أي الكاتيون الحر بدلاً من الملح.

يمكن إعطاء يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات بواسطة وسيلة استنشاق المسحوق

الجاف التي تتضمن شريطين. يتضمن شريط واحد مزيج من يومكليدينوم بروميد مسحوق (15.625 ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام

10 لكل شريط)، ستيارات ماغنسيوم ولاكتوز أحادي الهيدرات. يتضمن الشريط الثاني مزيج من

فلوتيكاسون فيوروات مطحون(100 أو 200 ميكرو جرام لكل شريط)، ولاكتوز أحادي الهيدرات. سوف يعمل جهاز DPI على توصيل، عند التشغيل، محتويات الشريط المفرد بالتزامن من كل من الشريطين.

يمكن إعطاء يومكليدينوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات بواسطة وسيلة استنشاق المسحوق

15 الجاف التي تتضمن شريطين. يتضمن شريط مزيج من يومكليدينوم بروميد مسحوق (15.625

ميكرو جرام، 31.25 ميكرو جرام، 62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام لكل شريط)، ستيارات ماغنسيوم (بكمية تبلغ 0.6% وزن/وزن من إجمالي وزن المسحوق لكل شريط) ولاكتوز

أحادي الهيدرات. يتضمن الشريط الثاني مزيج من فلوتيكاسون فيوروات مطحون (100 أو

200 ميكرو جرام لكل شريط)، ولاكتوز أحادي الهيدرات. سوف يعمل الجهاز على توصيل

20 DPI، عند تشغيله، محتويات الشريط المفرد في نفس الوقت من كل من الشريطين.

يمكن إعطاء يومكليدينيوم بروميد وفلوتيكاسون فيوروات بواسطة وسيلة استنشاق المسحوق الجاف التي تتضمن شريطين. يتضمن شريط مزيج من يومكليدينيوم بروميد مسحوق (62.5 ميكرو جرام أو 125 ميكرو جرام لكل شريط)، ستيارات ماغنسيوم (بكمية تبلغ 0.6% وزن/وزن من إجمالي وزن المسحوق لكل شريط) ولاكتوز أحادي الهيدرات. يتضمن الشريط الثاني مزيج من فلوتيكاسون فيوروات مطحون (100 ميكرو جرام لكل شريط)، ولاكتوز أحادي الهيدرات. سوف يعمل الجهاز DPI، عند تشغيله، على توصيل محتويات شريط مفرد بالتزامن مع كل من الشريطين.

5

يتم استخدام جميع النشرات، بما في ذلك على غير سبيل الحصر البراءات وطلبات البراءات، المذكورة في هذه الوثيقة كمراجع حيث يتم استخدام كل مرجع بمفرده وعلى وجه التحديد كمراجع في مجمله في هذه الوثيقة كما تم التوضيح سابقاً.

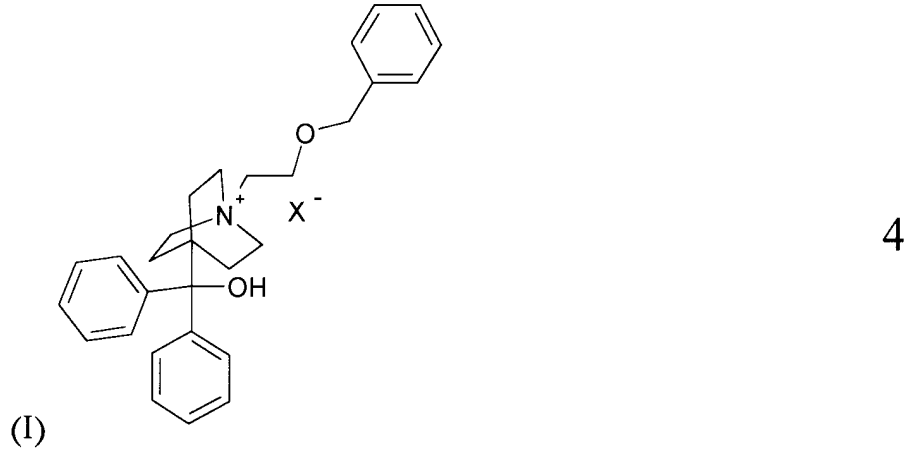
10

يكشف الوصف السابق بصورة كلية عن الاختراع الذي يتضمن النماذج المفضلة منه. تكون تعديلات وتطورات النماذج التي تم الكشف عنها على وجه التحديد في هذه الوثيقة في مجال عناصر الحماية التالية. دون التوضيح مرة أخرى، يتضح أن الماهرين في المجال يكون لهم القدرة، باستخدام الوصف السابق، على استخدام الاختراع الحالي إلى أقصى مدى. بالتالي، تعد الأمثلة الواردة في هذه الوثيقة توضيحية فقط وغير مقيدة لمجال الاختراع الحالي بأي حال. يتم تحديد نماذج الاختراع التي تم توضيح الملكية الحصرية لها في عناصر الحماية التالية.

15

عناصر الحماية

- 1- منتج توليفي صيدلاني يتم تقديمه في صورة تركيبة مسحوق جاف للإعطاء من خلال
وسيلة لاستنشاق المسحوق الجاف تشتمل على:
(أ) مركب له الصيغة (I):



- حيث تكون X^- عبارة عن أنيون مقبول صيدلانياً يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من
كلوريد، بروميد، يوديد، هيدروكسيد، كبريتات، نترات، فوسفات، أسيتات، تراي فلورو
أسيتات، فيومارات، سيترات، طرطرات، أوكسالات، سكسينات، مانديلات، ميثان سلفونات
p - تولوين سلفونات؛

- (ب) فلوتيكاسون فيوروات يوجد بكمية تبلغ 100 ميكرو جرام/ جرعة؛
وحيث لا يشتمل المنتج على أي عوامل فعالة صيدلانياً أخرى.

- 2- منتج وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المركب الذي يكون له الصيغة (I) عبارة عن
يومكليدينوم بروميد.
3- منتج وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يتم تقديم المركب الذي يكون له الصيغة (I)
والمركب القشري السكري في صورة تركيبات منفصلة.
4- منتج وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث تتضمن كلا التركيبات للمركب الذي يكون له

- 2 الصيغة (I) والمركب القشري السكري مادة حاملة، حيث تكون المادة الحاملة عبارة عن
3 لاكتوز.
- 1 5- منتج وفقاً لعنصر الحماية 3 أو 4، حيث تتضمن واحدة على الأقل من التركيبات
2 المذكورة عامل ثلاثي، ويكون العامل الثلاثي عبارة عن ستيرات ماغنسيوم.
- 1 6- منتج وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث توجد ستيرات الماغنسيوم بكمية تتراوح من حوالي
2 0.6% وزن/وزن في تركيبة المركب الذي يكون له الصيغة (I).
- 1 7- منتج وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، حيث تكون التركيبات المنفصلة المذكورة في
2 صورة وحدة جرعة، حيث تكون وحدة الجرعة في صورة كبسولة، خرطوشة أو علبة أشربة
3 تحتوي على حبات الدواء.
- 1 8- منتج وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يوجد الكاتيون الحر للمركب الذي يكون له الصيغة
2 (I) بكمية تبلغ 125 ميكرو جرام/ جرعة، 62.5 ميكرو جرام/ جرعة، 31.25 ميكرو
3 جرام/ جرعة أو 15.625 ميكرو جرام/ جرعة.
- 1 9- وسيلة استنشاق المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 1 تشتمل على تركيبتين يتم
2 تقديمهما في صورة وحدة جرعة منفصلة، حيث تشتمل التركيبة الأولى على:
3 1- يومكليدينيوم بروميد، و
4 2- لاكتوز، و
5 3- ستيرات ماغنسيوم بكمية تبلغ حوالي 0.6% وزن/وزن على أساس إجمالي وزن التركيبة
6 الأولى؛
7 وتشتمل التركيبة الثانية على:
8 1- فلوتيكاسون فيوروات يوجد بكمية تبلغ 100 ميكرو جرام/ جرعة، و
9 2- لاكتوز.

- 10- وسيلة استنشاق المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تكون صورة وحدة الجرعة عبارة عن كبسولة، خرطوشة أو شريط. 1 2
- 11- وسيلة استنشاق المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 9 أو 10 حيث يوجد يومكليدينوم بروميد بكمية تبلغ 125 ميكرو جرام/ جرعة، 62.5 ميكرو جرام/ جرعة، 31.25 ميكرو جرام/ جرعة أو 15.625 ميكرو جرام/ جرعة من الكاتيون الحر. 1 2 3
- 12- منتج وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 11 للاستخدام في علاج. 1
- 13- منتج وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 11 للاستخدام في علاج الأمراض الالتهابية وأمراض القناة التنفسية. 1 2
- 14- منتج للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يكون المرض الالتهابي أو مرض القناة التنفسية عبارة عن الربو أو COPD. 1 2
- 15- منتج للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 14، حيث يتم إعطاء المنتج مرة واحدة يومياً. 1