



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38782 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2016**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/167; A61K 31/40;
A61K 31/573; A61K 9/72;
A61K 47/26; A61K 9/14;
A61K 47/12**
-
- (21) N° Dépôt :
38782
- (22) Date de Dépôt :
10.07.2014
- (30) Données de Priorité :
11.07.2013 EP 13176114.0
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2014/064824 08.01.2016
- (71) Demandeur(s) :
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A I-43100 Parma (IT)
- (72) Inventeur(s) :
PASQUALI, Irene ; MUSA, Rossella ; ASKEY-SARVAR, Azita ; SCHIARETTI, Francesca
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS
-
- (54) Titre : **FORMULATION DE POUDRE SÈCHE COMPORTANT UN ANTICHOLINERGIQUE, UN CORTICOSTÉROÏDE ET UN BÉTA-ADRÉNERGIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR INHALATION**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des formulations de poudre sèche pour l'inhalation, comprenant une combinaison d'un anticholinergique, d'un agoniste de l'adrénorécepteur de bêta2 à action prolongée et d'un corticostéroïde, leur procédé de préparation et des utilisations thérapeutiques de ces formulations.

ملخص الاختراع

صيغة مسحوق جاف تشتمل على عامل مضاد للفعل الكولينجي ANTICHOLINERGIC واستيرويد قشري،
CORTICOSTEROID ومستقبلة أدرينية بيتاوية BETA-ADRENERGIC للإعطاء عن طريق الاستنشاق

يتصل الاختراع الحالي بصيغ معدة للإعطاء عن طريق الاستنشاق تشتمل على تركيبة مؤلفة من عامل مضاد للفعل الكولينجي، وناهض المستقبل الأدريني بيتا₂، واستيرويد قشري مُسْتَنَشَق، وعملية لحضيرها واستخداماتها العلاجية.

صيغة مسحوق جاف تشتمل على عامل مضاد للفعل الكولينى ANTICHOLINERGIC واستيرويد قشري
CORTICOSTEROID ومستقبل أدرينى بيتا2 للإعطاء عن طريق الاستنشاق

المجال الفني

يتصل الاختراع الحالي بصيغ معدة للإعطاء عن طريق الاستنشاق باستخدام أجهزة استنشاق المسحوق الجاف (dry powder inhalers (DPI). وبالتحديد، يتصل الاختراع بصيغ مسحوق جاف تشتمل على تركيبة مؤلفة من عامل مضاد للفعل الكولينى، وناهض المستقبل الأدرينى بيتا2، واستيرويد قشري مُسْتَنَشَق، وعملية لتحضيرها واستخدامها في منع و/ أو معالجة الأمراض التنفسية.

خلفية الاختراع

الأمراض التنفسية هي أمراض شائعة وهامة تسبب المرض والموت في جميع أنحاء العالم. في الواقع، يصاب الكثير من الأشخاص بأمراض الرئة الالتهابية و/ أو الانسدادية، وهي فئة تتميز بالتهاب وسهولة انهيار المسالك الهوائية، وانسداد مجرى الهواء، ومشاكل في الزفير وتعدد الزيارات السريرية الطبية ودخول المستشفى. تتضمن أنواع أمراض الرئة الالتهابية و/ أو الانسدادية الربو، وتوسع القصبات والتهاب القصبات الهوائية وداء الانسداد الرئوي المزمن (COPD).

وبالأخص، داء الانسداد الرئوي المزمن (COPD) هو عبارة عن مرض متعدد المكونات يتميز بتقييد تدفق الهواء والتهاب المسالك الهوائية. تعد سَوَرَات داء الانسداد الرئوي المزمن ذات تأثير كبير على جودة الحياة والأنشطة اليومية والصحة العامة للمرضى وتمثل عبء كبير على النظام الصحي. وبالتالي، لا تتضمن أهداف إدارة داء الانسداد الرئوي المزمن تخفيف الأعراض ومنع تقدم المرض فقط ولكنها تتضمن أيضاً منع وعلاج تلك السَوَرَات. على الرغم من أن طرق العلاج المتوفرة تحسن الأعراض السريرية وتقلل التهاب المسالك الهوائية، إلا إنها لا تبطل بشكل قاطع تقدم المرض على المدى الطويل أو تعنون جميع مكونات المرض. مع استمرار زيادة عبء مرض الانسداد الرئوي المزمن، يستمر أيضاً البحث في استراتيجيات جديدة ومحسنة للعلاج وذلك للوصول إلى المعالجة الدوائية المثلى ولاسيما العلاج باستخدام التركيبات وذلك لفحص طرق الفعل التكميلية التي تتيح تحديد المكونات المتعددة للمرض. تشير الأدلة التي تم الحصول عليها من التجارب السريرية المعاصرة إلى أن العلاج الثلاثي، عن طريق الجمع بين عامل مضاد للفعل الكولينى مع استيرويد قشري مُسْتَنَشَق وناهض المستقبل الأدرينى

بيتا2 طويل المفعول، قد يوفر منافع سريرية إضافية لتلك المصاحبة لكل معالجة على حدة في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن في حالاته الأكثر حدة.

حالياً، توجد العديد من الفئات الموصى بها لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن حيث تمثل الموسعات القصبية مثل ناهضات بيتا2 والعوامل المضادة للفعل الكوليني العماد الأساسي لإدارة الأعراض في المرض الخفيف والمتوسط، ويتم وصف هذه المواد على أن تؤخذ عند اللزوم في حالة مرض الانسداد الرئوي المزمن الخفيف وكعلاج مداومة في حالات مرض الانسداد الرئوي المزمن المتوسطة. تُعطى الموسعات القصبية المذكورة بفاعلية عن طريق الاستنشاق مما يزيد من المؤثر العلاجي وتقليل الآثار الجانبية للمادة النشطة.

لعلاج داء الانسداد الرئوي المزمن الأكثر حدة، توصي الإرشادات بإضافة استيرويدات قشرية مُستنشقة (ICSs) إلى العلاج بالموسعات القصبية طويلة المفعول. تم تقصي التركيبات العلاجية وذلك لفحص طرق الفعل التكميلية التي تتيح تحديد المكونات المتعددة للمرض. تشير الأدلة التي تم الحصول عليها من التجارب السريرية المعاصرة إلى أن العلاج الثلاثي، عن طريق الجمع بين عامل مضاد للفعل الكوليني مع استيرويد قشري مُستنشَق ICS وناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA)، قد يوفر منافع سريرية إضافية لتلك المصاحبة لكل معالجة على حدة في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن الأكثر حدة.

تشتمل التركيبة الثلاثية المثيرة للاهتمام والتي يتم تقصيتها حالياً على:

(1) فورموتيرول formoterol، ولاسيما ملح الفيومارات الخاص به (يشار إليه هنا باسم FF)، وناهض للمستقبل الأدرينية بيتا-2 طويل المفعول، ويستخدم حالياً سريرياً في علاج الربو القصبي، وداء الانسداد الرئوي المزمن الاضطرابات المصاحبة له؛

(2) بروميد جليكوبيرونيوم glycopyrronium bromide، وهو عبارة عن مضاد للفعل الكوليني تم اعتماده مؤخراً كعلاج مداومة لمرض الانسداد الرئوي المزمن؛

(3) بكلومتازون ثنائي البروبيونات beclometasone dipropionate (BDP) وهو عبارة عن استيرويد قشري قوى مضاد للالتهابات، متوفر تحت عدد كبير من العلامات التجارية للوقاية من و/ أو معالجة الربو وغيره من الاضطرابات التنفسية.

الصيغ المستخدمة في أجهزة الاستنشاق المضغوطة مقننة الجرعات (pMDIs) والمحتوية على جميع المكونات النشطة الثلاثة المذكورة في تركيبة واحدة مفصّل عنها في براءتي الاختراع WO 2011/076841 و WO 2011/076843.

ومع ذلك، وبالرغم من شعبيتها الكبيرة، قد يكون للصيغ المستخدمة في أجهزة الاستنشاق المضغوطة مقننة الجرعات بعض العيوب ولاسيما في المرضى كبار السن، ويعزى ذلك غالباً إلى صعوبة تزامن تحريكها من الجهاز مع عملية الشهيق.

أجهزة استنشاق المسحوق الجاف (DPIs) هي بديل متوفر عن أجهزة الاستنشاق بالجرعات المقننة لإعطاء الأدوية عن طريق المسالك الهوائية والرئتين.

يجب أن يتم استخدام المكونات النشطة المعدة للاستنشاق في هيئة مساحيق جافة في شكل جسيمات متناهية الصغر micronized.

من أجل تصنيع منتج واحد مناسب من أجهزة استنشاق المسحوق الجاف يحتوى على الأنواع المذكورة من المكونات النشطة، يجب أن يكون لصيغة المسحوق الجاف قدرة مقبولة على التدفقية وذلك لتسهيل كلتا عمليتي التناول وأداء الضباب (الهباء الجوي) aerosol لجميع العوامل النشطة الثلاثة من الجهاز.

يعد ذلك الأمر تحدياً حيث أنه من المعروف أنه كلما زاد عدد وتركيز المكونات النشطة، زاد خطر تكوين تكتلات غير منتظمة وهو أمر ضار لاحتمالية تحقيق توحيد جيد لتوزيع المكون النشط في مزيج المسحوق وبالتالي الدقة الجيدة للجرعة. يوجد للظاهرة المذكورة أيضاً تأثير ضار على تدفقية الصيغة ذات الصلة، مما سوف يؤثر بدوره على قدرة الجهاز على تسليم الجرعة الصحيحة بسبب عدم قدرة الجسيمات النشطة على مغادرة جهاز الاستنشاق وبقائها ملتصقة بسطحه الداخلي.

ولذلك، يؤدي وجود ثلاث مكونات نشطة ذات خواص كيميائية وفيزيائية مختلفة ينبغي أن يتم تسليمها بثلاث ثلاث قوى مختلفة للجرعات داخل نفس الجهاز إلى خلق مشاكل جدية في تحضير خلاط متجانسة وأيضاً في تسليمها في صورة أجزاء مناسبة قابلة للاستنشاق.

تفصح براءة الاختراع WO 01/78693 عن تقنية المنصات لتحضير صيغة مسحوق جاف تشتمل على حامل وتركيبية من جزء من جسيمات كبيرة من السواغات وجزء دقيق مكون من جسيمات سواغات دقيقة وشمعات المغنسيوم magnesium stearate.

الصيغة المفصح عنها هنا موصوفة باعتبارها صيغة حرة التدفق، ومستقرة كيميائياً وفيزيائياً ولها القدرة على توصيل الجرعات الدقيقة وجزء كبير من الجسيمات النشطة الدقيقة (الجزء القابل للتنفس).

ومع ذلك لا توجد أمثلة تم التبليغ عنها تثبت أن المنصة المذكورة سوف تكون مناسبة لتركيبية تشتمل على ثلاثة مكونات نشطة مختلفة.

وعلاوة على ذلك، يمكن الحصول على النتائج الجيدة فيما يخص الجزء القابل للتنفس فقط إذا تم تحضير الجزء الدقيق من الحامل بدءاً من جسيمات السواغات الكبيرة والمضاف وتعريضهما إلى طحن مشترك لفترات طويلة من الوقت على الأقل ساعتين أو الطحن الآلي.

وبالتالي سوف يكون من المفيد جداً توفير صيغة مسحوق للإعطاء باستخدام أجهزة استنشاق المسحوق الجاف تشتمل على تركيبة مؤلفة من عامل مضاد للفعل الكوليني، واستيرويد قشري مُسْتَشَق، وناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول باعتبارها المكونات النشطة، للتغلب على جميع العيوب السابق ذكرها. حُلت المشكلة باستخدام صيغة الاختراع الحالي.

ملخص الاختراع

يتعلق الاختراع بصيغة مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق مسحوق جاف تشتمل على:

(أ) جزء مكون من جسيمات دقيقة، محضرة عن طريق الخلط المشترك في جهاز عالي الطاقة لمدة أقل من 20 دقيقة، ويتكون من خليط بنسبة تتراوح بين 90 إلى 99.5 بالمائة وزناً من الجسيمات متناهية الصغر لسواغ مقبول فيسيولوجياً و0.5 إلى 10 بالمائة وزناً من شمعات المغنسيوم، حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات المذكورة له قطر حجم أقل من 15 ميكرون، ويفضل أن يكون أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 3 و7 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 4 و6 ميكرون؛

(ب) جزء من جسيمات كبيرة يتكون من سواغ مقبول فيسيولوجياً له متوسط قطر الكتلة يساوي أو أعلى من 100 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الكبيرة بين 1: 99 و30: 70 بالمائة وزناً؛ و
(ج) جسيمات متناهية الصغر من عامل مضاد للفعل الكوليني، واستيرويد قشري مُسْتَشَق (ICS)، وناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) باعتبارها مكونات نشطة.

يفضل أن يكون ناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) عبارة عن فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات، وأن يكون الاستيرويد القشري المُسْتَشَق عبارة عن بلكومتازون ثنائي البروبيونات والعامل المضاد للفعل الكوليني عبارة عن بروميد جليكوبيرونيوم. في جانب ثاني من جوانب الاختراع، يوجه الاختراع لصيغة مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق المسحوق الجاف تشتمل على:

(أ) جزء مكون من جسيمات دقيقة مكون من خليط بنسبة تتراوح بين 90 إلى 99.5 بالمائة وزناً من جسيمات سواغ مقبول فيسيولوجياً و0.5 إلى 10 بالمائة وزناً من شمعات المغنسيوم، حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات المذكورة له قطر حجم أقل من 15 ميكرون، ويفضل أن يكون أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 3 و7 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 4 و6 ميكرون؛

(ب) جزء من جسيمات كبيرة يتكون من سواغ مقبول فسيولوجياً له متوسط قطر الكتلة يساوي أو أعلى من 100 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الكبيرة بين 1: 99 و 30: 70 بالمائة وزناً؛ و (ج) جسيمات متناهية الصغر من عامل مضاد للفعل الكولييني، واستيرويد قشري مُسْتَشَق (ICS)، وناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) باعتبارها مكونات نشطة.

حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات متناهية الصغر المذكورة من المكون النشط لها قطر حجم يساوي أو أقل من 6 ميكرون، ويفضل أن يكون مساوي أو أقل من 5 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 1.2 و 2.5 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 1.3 و 2.2 ميكرون؛ يفضل أن يكون ناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) عبارة عن فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات، وأن يكون الاستيرويد القشري المُسْتَشَق عبارة عن بلكومتازون ثنائي البروبيونات والعامل المضاد للفعل الكولييني عبارة عن بروميد جليكوبيرونيوم.

في جانب ثالث من جوانب الاختراع، يوجه الاختراع لصيغة مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق المسحوق الجاف تشتمل على:

(أ) جزء جسيمات دقيقة يتكون من خليط بنسبة تتراوح بين 90 إلى 99.5 بالمائة وزناً من جسيمات ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات و 0.5 إلى 10 بالمائة وزناً من شمعات المغنسيوم، حيث يكون 90 % على الأقل من الجسيمات المذكورة له قطر حجم أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 4 و 6 ميكرون؛ (ب) جزء من جسيمات كبيرة يتكون من ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات له متوسط قطر الكتلة يساوي أو أعلى من 175 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الكبيرة بين 5: 95 و 15: 85 بالمائة وزناً؛ و (ج) جسيمات متناهية الصغر من فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات، وبروميد جليكوبيرونيوم، واختيارياً بلكومتازون ثنائي البروبيونات باعتبارها مكونات نشطة

حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات متناهية الصغر المذكورة من المكون النشط لها قطر حجم يساوي أو أقل من 6 ميكرون، ويفضل أن يكون مساوي أو أقل من 5 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 1.2 و 2.5 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 1.3 و 2.2 ميكرون؛

في جانب رابع من جوانب الاختراع يوجه الاختراع لعمليات تحضير صيغ المسحوق الجاف السابق ذكرها. في جانب خامس من جوانب الاختراع، يهتم الاختراع بجهاز استنشاق مسحوق جاف مملوء بصيغ المسحوق الجاف المذكورة أعلاه.

في جانب سادس من جوانب الاختراع، يشير الاختراع إلى الصيغ المطالب بها للاستخدام في منع و/ أو معالجة مرض الانسداد الرئوي المزمن.

في جانب سابع من جوانب الاختراع، يشير الاختراع إلى طريقة لمنع و/ أو معالجة مرض التهاب و/ أو انسداد المسالك الهوائية، ولاسيما مرض الانسداد الرئوي المزمن، وتشتمل الطريقة على إعطاء كمية فعّالة من الصيغ الخاصة بالاختراع عن طريق الاستنشاق.

في جانب ثامن من جوانب الاختراع يشير الاختراع إلى استخدام الصيغ المطالب بها في تصنيع دواء لمنع و/ أو معالجة مرض التهاب و/ أو انسداد المسالك الهوائية، ولاسيما مرض الانسداد الرئوي المزمن.

تعريفات

يمكن استخدام المصطلحات "تواض مستقبل الموسكارين" و"الأدوية المضادة للموسكارين" و"الأدوية المضادة للفعل الكولينجي" جميعها كمترادفات.

يشير المصطلح "ملح مقبول صيدلانياً من جليكوبيرولات" إلى ملح من المركب (3س، 2ر)، (3)، (2س)-3-(أوكسي (سيكلوبنتيل هيدروكسي فينيل أسيتيل)) -1، 1-ثنائي ميثيل بيروليدينيوم (3S,2'R), 1,1-dimethylpyrrolidinium-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy] في خليط راسيمي 1:1 تقريباً، ويعرف أيضاً باسم ملح جليكوبيرونيوم.

يشير المصطلح "ملح مقبول صيدلانياً من الفورموتيرول" إلى ملح من المركب 2'-هيدروكسي-5-((رس)-1-هيدروكسي-2-ethyl amino) ethyl hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-ethyl amino] ethyl formanilide. (رس)-1-هيدروكسي-2-ethyl amino) ethyl hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-ethyl amino] ethyl formanilide. (رس)-1-هيدروكسي-2-ethyl amino) ethyl hydroxy-5'-[(RS)-1-hydroxy-2-ethyl amino] ethyl formanilide.

يشير المصطلح "ثنائي بروبيونات بكلوميتازون" إلى المركب

(8س، 9ر، 10س، 11س، 13س، 14س، 16س، 17ر)-9-كلورو-11-هيدروكسي-10، 13، 16-ثلاثي ميثيل-3-أوكسو-17-(2-بروبيونيل أوكسي) أسيتيل-6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17-دوديكا هيدرو-3-ه-سيكلوبنتا(ألفا) فينانثرين-17-يل بروبيونات (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-chloro-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-17-[2-(propionyloxy)acetyl]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl propionate.

9

يشتمل المصطلح "ملح مقبول صيدلانياً" على الأملاح العضوية وغير العضوية. يمكن أن تشتمل أمثلة الأملاح العضوية على فورمات، أسيتات، ثلاثي فلورو أسيتات، بروبيونات، بيوتيرات، لاكتات، سترات، تترات، مالات، ماليات، ساكسينات، ميثان سالفونات، بنزين سالفونات، زينا فوات، باموات، والبنزوات. قد تشتمل أمثلة الأملاح غير العضوية على الفلوريد، الكلوريد، البروميد، الأيوديد، الفوسفات، النترات والسلفات.

يشير التعبير "جهاز عالي الطاقة" إلى جهاز يولد قوى ضغط وقوى قص عالية (قوى ميكانيكية) يتم الحصول عليها عن طريق الضغط المتكرر لطبقة المسحوق في مجال طرد مركزي.

يشير المصطلح "متناهية الصغر micronized" إلى مادة ذات حجم يبلغ بضعة ميكرونات.

يشير المصطلح كبير إلى مادة ذات حجم يبلغ واحد أو بضعة مئات من الميكرونات.

في المصطلحات العامة، يتم تحديد كم الحجم الجسيمي للجسيمات عن طريق قياس قطر الكرة المكافئ المميز، والمعروف باسم قطر الحجم عن طريق انعراج أشعة الليزر.

يمكن أيضاً تحديد كم حجم الجسيم عن طريق قياس قطر الكتلة باستخدام أداة مناسبة معروفة في الفن، على سبيل المثال، المحلل المنخلي.

يتصل قطر الحجم (VD) بقطر الكتلة (MD) عن طريق كثافة الجسيمات (مع افتراض كثافة مستقلة عن حجم الجسيمات).

في التطبيق الحالي، يعبر عن حجم جسيمات المكونات النشطة وجزء الجسيمات الدقيقة من حيث قطر الحجم، بينما يعبر عن ذلك الخاص الخاص بالجسيمات الكبيرة من حيث قطر الكتلة.

تمتلك الجسيمات توزيع (غاوسي) عادي يعرف من حيث متوسط قطر الحجم أو متوسط قطر الكتلة (VMD أو MMD) المقابل لقطر الحجم أو قطر الكتلة بنسبة 50 بالمائة وزناً من الجسيمات واختيارياً من حيث قطر الحجم أو قطر الكتلة بنسبة 10% و 90% من الجسيمات على الترتيب.

ثمة نهج آخر شائع لتعريف توزيع حجم الجسيم وهو عن طريق ذكر ثلاث قيم: (1) القطر الأوسط median diameter $d(0.5)$ وهو القطر حيث يكون 50% من التوزيع أكثر منه و 50% أقل منه؛ (2) $d(0.9)$ حيث يكون 90% من التوزيع أقل من هذه القيمة؛ (3) $d(0.1)$ حيث يكون 10% من التوزيع أقل من هذه القيمة.

يعرف التباعد span بأنه عرض التوزيع على أساس 10% و 50% و 90% من التقسيم الجزئي ويتم حسابه وفقاً للصيغة

$$\text{Span} = \frac{D[v,0.9] - D[v,0.1]}{D[v,0.5]}$$

في المصطلحات العامة، الجسيمات التي لها نفس متوسط قطر الحجم أو متوسط قطر الكتلة متشابهة يمكن أن يكون لها توزيع حجم مختلف للجسيمات، ولاسيما عرض مختلف للتوزيع الغاوسي كما هو ممثل بالقيم $d(0.1)$ و $d(0.9)$.

في عملية الاستضباب aerosolisation، يعبر عن حجم الجسيم من حيث قطر الكتلة الحركي الهوائي (MAD)، بينما يعبر عن توزيع حجم الجسيم من حيث متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي (MMAD) والانحراف المعياري الهندسي (GSD). يشير قطر الكتلة الحركي الهوائي إلى قدرة الجسيمات على أن يتم نقلها في صورة معلقة في تيار هواء. يقابل متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي قطر الكتلة الحركي الهوائي الذي يبلغ 50 بالمائة وزنا من الجسيمات.

في الصيغة النهائية يمكن أن يتم تحديد حجم جسيمات المكونات النشطة عن طريق المجهر الإلكتروني الماسح وفقاً للطرق المعروفة من قبل الأشخاص ذوي الخبرة في الفن. يشير المصطلح "حبات صلبة" إلى وحدات كروية أو شبه كروية والتي يكون قلبها مصنوعاً من جسيمات السواغ الكبيرة.

يشير المصطلح "تكوير" إلى عملية تكوير الجسيمات التي تحدث أثناء المعالجة. يشير المصطلح "تدفقية جيدة" إلى صيغة سهلة المعالجة أثناء عملية التصنيع وقادرة على ضمان تسليم دقيق ومنتجات للجرعة الفعالة علاجياً. يمكن تقييم خواص التدفق عن طريق اختبارات مختلفة مثل زاوية الاستقرار أو مؤشر كار أو نسبة هاوسنر أو معدل التدفق من خلال الفوهة.

في سياق التطبيق الحالي، تم اختبار خواص التدفق عن طريق قياس معدل التدفق من خلال الفوهة وفقاً للطريقة الموصوفة في دستور الأدوية الأوروبي 7.3، الإصدار السابع. يشير المصطلح "تجانس جيد" إلى مسحوق حيث، عندما يتم خلطه، يكون توحد توزيع مكون ما، والمعبر عنه على أنه معامل الاختلاف (CV) ويعرف أيضاً باسم الانحراف المعياري النسبي (RSD)، أقل من 5%. عادةً ما يتم تحديده وفقاً لطرق معروفة، على سبيل المثال عن طريق أخذ عينات من أجزاء مختلفة من المسحوق واختبار المكون عن طريق الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC أو غيرها من الطرق التحليلية المكافئة. يشير المصطلح "جزء قابل للتنفس" إلى مؤشر النسبة المئوية من الجسيمات النشطة التي سوف تصل إلى الرئتين في مريض ما.

يتم تقييم الجزء القابل للتنفس باستخدام جهاز مناسب في المختبر مثل المتصادم التتابعي لأندرسون (ACI) أو مرطام السوائل متعدد المراحل (MLSI) أو متصادم الجيل الثاني (NGI) وفقاً للإجراءات المذكورة في دساتير الأدوية المعروفة ولاسيما الدستور الأوروبي للأدوية 7.3، الإصدار السابع.

يتم حسابه من خلال النسبة المئوية لكتلة الجسيمات الدقيقة (جرعة الجسيمات الدقيقة السابقة) إلى الجرعة التي تم توصيلها.

يتم حساب الجرعة الموصلة من الترسيب التراكمي في الجهاز، بينما يتم حساب كتلة الجسيمات الدقيقة من ترسيب الجسيمات ذات قطر > 5 ميكرون.

في سياق الاختراع الحالي، تعرف الصيغة على أنها صيغة بالغة الدقة *extrafine* عندما تكون قادرة على توصيل جزء من الجزيئات ذو حجم جسيمي يساوي أو أقل من 2 ميكرون أو يساوي أو أعلى من 20%، ويفضل أن يكون مساوي أو أعلى من 25%، ويفضل أكثر أن يكون مساوي أو أعلى من 30% و/ أو عندما تكون قادرة على توصيل جزء من الجزيئات ذو حجم جسيمي يساوي أو أقل من 1 ميكرون يساوي أو أقل من 10%.

تشير العبارة "مستقر فيزيائياً في الجهاز قبل الاستخدام" إلى صيغة حيث الجسيمات النشطة لا تتفصل تماماً و/ أو تتعزل عن سطح الجسيمات الحاملة في كلتا الحالتين أثناء تصنيع المسحوق الجاف وفي جهاز التوصيل قبل الاستخدام. يمكن تقييم قابلية الانفصال وفقاً لمجلة العلوم الصيدلانية لستانيفورث وآخرين 34، 700-706، لعام 1982 وتعد مقبولة إذا كان توزيع المكون النشط في صيغة المسحوق بعد الاختبار، والمعبر عنه كانحراف معياري نسبي، لا يتغير بشكل كبير فيما يتعلق بذلك الذي يخص الصيغة قبل الاختبار.

يشير المصطلح "مستقر كيميائياً" إلى صيغة، عند تخزينها، تستوفي شروط توجيهات الوكالة الأوروبية لتقييم الأدوية لجنة ملكية المنتجات الدوائية/ طرف الجودة العاملة/ 122/ 02 /122 CPMP/QWP/122/ بالإشارة إلى "اختبار استقرارية المواد النشطة الموجودة والمنتجات النهائية المتصلة".

يشير المصطلح "غلاف سطحي" إلى تغطية سطح الجسيمات الحاملة عن طريق تشكيل طبقة من شمعات المغنسيوم حول الجسيمات المذكورة. تم تقدير سمك الطبقة باستخدام مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS) وكانت تقريباً أقل من 10 نانو متر. تشير النسبة المئوية للغلاف السطحي إلى مدى تغطية شمعات المغنسيوم لسطح جميع الجسيمات الحاملة.

يعنى المصطلح "وقاية" إلى نهج لتقليل خطر نشوء مرض ما.

يعنى المصطلح "معالجة" نهج للحصول على نتائج مفيدة أو مرغوبة، بما في ذلك النتائج السريرية. يمكن أن تتضمن النتائج النافعة أو المرغوبة، ولكن لا تقتصر على، تخفيف أو تحسين واحد أو أكثر من الأعراض أو

الحالات، وتقليل مدى المرض، واستقرار (أي عدم سوء) حالة المرض، ومنع انتشار المرض، أو تأجيل أو إبطاء تقدم المرض، أو تحسن أو تلطيف حالة المرض، واختفاء الأعراض (سواء جزئياً أو كلياً)، سواء كان ذلك قابلاً للتحديد أو غير قابل للتحديد. يمكن أن يعنى المصطلح أيضاً البقاء المطول مقارنة مع البقاء المتوقع في حالة عدم تلقي المعالجة.

وفقاً للمبادرة العالمية للربو (GINA)، يعرف "الربو الدائم الحاد" على أنه شكل مميز بأعراض يومية وسَوَّرات متكررة وأعراض ربو ليلية متكررة، وتقييد الأنشطة الفسيولوجية، وحجم زفيرى قسري في الثانية الواحدة (FEV_1) يساوي أو أقل من 60% من المتوقع وذو تغيرية أعلى من 30%.

وفقاً لتوجيهات المبادرة العالمية لمرض الانسداد الرئوي المزمن (GOLD)، "مرض الانسداد الرئوي المزمن الحاد" عبارة عن شكل مميز بنسبة تتراوح بين الحجم الزفيرى القسري في الثانية الواحدة (FEV_1) والقدرة الحيوية القسرية (FVC) أقل من 0.7 والحجم الزفيرى القسري في الثانية الواحدة (FEV_1) بين 30% و 50% من المتوقع. يتميز الشكل الحاد جداً أيضاً بفشل تنفسي مزمن.

تعني "الجرعة الفعالة علاجياً" كمية المكونات النشطة المعطاة في مرة واحدة عن طريق الاستنشاق عند تشغيل جهاز الاستنشاق. يمكن توصيل الجرعة المذكورة في مرة تشغيل واحدة أو أكثر من مرة، ويفضل أن تكون في مرة تشغيل (دفعه) واحدة لجهاز الاستنشاق، "يشير التشغيل" إلى إطلاق المكونات النشطة من الجهاز باستخدام التنشيط الفردي (مثلاً الميكانيكي أو عن طريق النفس).

وصف تفصيلي للاختراع

يوجه الاختراع إلى صيغ مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق المسحوق الجاف تشتمل على جزء من جسيمات سواغات دقيقة (أ) وجزء من جسيمات سواغات كبيرة (ب)، وجسيمات متناهية الصغر من عامل مضاد للفعل الكولينى، واستيرويد قشري مُسْتَنَشَق (ICS) وناهض المستقبل الأدرينى بيتا2 طويل المفعول (LABA). يمكن أن يتم اختيار المكونات النشطة من وناهض المستقبل الأدرينى بيتا2 طويل المفعول (LABA)، والتي قد تكون موجودة في شكل أملاح مقبولة صيدلانياً و/ أو شكل منذاب منه، من مجموعة تشتمل ولكن لا تقتصر على الفورموتيرول، والسالميتيرول، وإنداكاتيرول، وفيلانتيروول.

يمكن اختيار العوامل المضادة للفعل الكولينى والتي عادةً ما تكون موجودة في شكل أملاح غير عضوية مقبولة صيدلانياً من مجموعة تتضمن ولكن لا تقتصر على بروميد أو كلوريد الجليكوبيرونيوم، وبروميد نيوتروبيوم، وبروميد أكليدينوم.

يمكن اختيار الاستيرويد القشري المُستَشَق والذي قد يكون لا مائي أو موجود في هيئة هيدرات من مجموعة تتضمن ولكن لا تقتصر على ثنائي بروبونات بيكلوميثازون وشكله أحادي الهيدرات، وبيودسونايد، وبروبيونات فلوتيكازون، وفيورات فلوتيكازون وفيورات موميثازون.

يفضل أن يكون ناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) عبارة عن فورموتيرول فيوماتر ثنائي الهيدرات، وأن يكون الاستيرويد القشري المُستَشَق عبارة عن بكموماتزون ثنائي البروبيونات والعامل المضاد للفعل الكوليني عبارة عن بروميد جليكوبيرونيوم.

الأجزاء (أ) و(ب) هما الجسيمات "الحاملة".

يتم تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الخلط المشترك في جهاز عالي الطاقة لمدة أقل من حوالي 30 دقيقة، ويفضل أن تكون أقل من 20 دقيقة.

يتكون الجزء المذكور من نسبة 90 إلى 99.5 بالمائة وزنا من الجسيمات متناهية الصغر من السواغ المقبول فسيولوجياً و0.5 إلى 10 بالمائة وزنا من شمعات المغنسيوم (اختيارياً متناهية الصغر)، حيث على الأقل 90% من الجسيمات المذكورة لها قطر حجم أقل من 15 ميكرون ويفضل أن يكون أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 3 و7 ميكرون، ويفضل أن يكون بين 4 و6 ميكرون.

بما أن خطوة الخلط المشترك لا تغير حجم جسيم جزء الجسيمات المذكورة، يمكن للشخص ذو الخبرة في الفن اختيار الحجم المناسب للجسيمات الدقيقة من السواغ المقبول فسيولوجياً وأيضاً شمعات المغنسيوم لتحقيق توزيع حجم الجسيم المرغوب فيما يتعلق بكل من قطر الحجم الذي يبلغ 90% من الجسيمات ومتوسط قطر الحجم (50%).

المواد ذات توزيع حجم الجسيم المرغوب متوفرة تجارياً.

يفضل، أن يكون قطر ليس أكثر من 10% من الجسيمات المذكورة أقل من 1.8 ميكرون، ويفضل أن يكون أقل من 1.5 ميكرون.

تعتبر الخاصية الأخيرة مميزة بوجه خاص حيث أن جزء الجسيمات الدقيقة (أ) الذي يحتوي على كمية أعلى من الجسيمات الأرق قد يخلق مشاكل في التدفعية لصيغة المسحوق ككل.

وجد أن منصة التقنية المفصح عنها في براءة الاختراع WO 01/78693 قد تكون مناسبة لتحضير صيغة مسحوق جاف تشتمل على ثلاثة مكونات نشطة مختلفة بجرعات فعالة علاجياً مختلفة.

ومع ذلك وجد مقدم الطلب أنه يمكن الحصول على جزء الجسيمات الدقيقة والذي يمثل جزء مكون للحامل في وقت أقصر بكثير عن طريق تعريض السواغ متناهي الصغر ذو حجم الجسيمات المرغوب وشمعات المغنسيوم

متناهية الصغر اختياريًا) إلى الخلط المشترك في جهاز محدد بدلاً من الطحن المشترك للجسيمات الكبيرة للسواغ مع شمعات المغنسيوم.

بالإضافة إلى تقليل وقت المعالجة، يسمح ذلك أيضاً بتحسين تعددية جوانب الصيغة، حيث أنه بهذه الطريقة سوف يكون ممكناً استهداف حجم الجسيم النهائي في الجزء الدقيق (أ) عن طريق الاختيار المسبق له، حيث أن خطوة الخلط المشترك لا تؤثر على حجم الجسيمات، بينما في حالة الطحن المشترك ليس من السهل التحكم في حجم الجسيم في الخليط الدقيق النهائي.

عند المقارنة مع ما تم ذكره في براءة الاختراع WO 01/78693، وجد بشكل مدهش أيضاً، أنه بتنفيذ خطوة الخلط المشترك في جهاز محدد، من الممكن توفير صيغ قادرة على توصيل أجزاء قابلة للتنفس لكل مكون نشط أكثر من 50%.

تظهر أيضاً الصيغة وفقاً للاختراع الحالي تجانس جيد للمكونات النشطة، وتدقيقية جيدة واستقرارية فيزيائية وكيميائية كافية في جهاز الاستنشاق قبل الاستخدام لأغراض صيدلانية.

في أحد تجسيدات الاختراع، قد يتم تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الخلط المشترك في جهاز دمج- ميكانيكي.

إن عملية الدمج الميكانيكي بسيطة، وهي عملية ميكانيكية جافة مصممة لتطبيق طبقات رقيقة من المشحومات على أسطح الجسيمات بدون التأثير على الحجم الرئيسي للجسيمات.

يتم تلقيم جسيمات السواغ الدقيقة وجسيمات شمعات المغنسيوم في الوعاء الآلي لجهاز الدمج الميكانيكي، حيث يتم تعريضها لقوى طرد مركزي ويتم ضغطها مقابل الجدار الداخلي للوعاء. يتم ضغط المسحوق بين المساحة الفارغة المثبتة لجدار الاسطوانة وعنصر داخلي منحنى ذو سرعة نسبية عالية بين الاسطوانة والعنصر. يشكل الجدار الداخلي مع العنصر المنحني فجوة أو قارص يتم ضغط الجسيمات معاً بداخلها. وكنتيجة لذلك، تختبر الجسيمات قوى قص عالية جداً وإجهادات ضاغطة قوية جداً حيث أنها تنحسر بين الجدار الداخلي للاسطوانة والعنصر الداخلي (والذي له انحناء أكبر من الجدار الداخلي للاسطوانة).

تتصادم الجسيمات بعنف مقابل بعضها البعض بطاقة كافية للتسخين الموضعي وتنعيم وتكسير وتشويه وتسطيح وتغليف جسيمات المادة الكارهة للمياه الموجودة حول الجسيم القلبي لتشكل غلاف. تكون الطاقة كافية عموماً لتكسير التكتلات، بينما يبقى الحجم الجسيمي لجسيمات السواغ نفسه بالضبط ويتم تحقيق مدى عالي من التغليف بشمعات المغنسيوم.

يمكن أن يدور إما الوعاء الخارجي أو العنصر الداخلي لتوفير الحركة النسبية. الفجوة بين هذين السطحين صغيرة نسبياً، ونموذجياً أقل من 10 ملم ويفضل أن تكون أقل من 5 ملم والأكثر تفضيلاً أن تكون أقل من 3 ملم. هذه الفجوة ثابتة وبالتالي تؤدي إلى تحكم أفضل في الطاقة الضاغطة عن التحكم المقدم في بعض الأشكال الأخرى من الطحن مثل المطاحن بالكرات. وأيضاً بصورة مفضلة، لا يوجد تأثير لأسطح وسط الطحن وبالتالي يكون البلى والتلوث أقل ما يمكن.

يمكن أن يكون موجوداً أيضاً كاشط لفصل أي تراكم للمواد المقولبة على سطح الوعاء. يمكن التحكم في درجة الحرارة الموضوعية باستخدام قميص تسخين/ تبريد مؤسس في جدران وعاء الأسطوانة. يمكن إعادة دوران المسحوق عبر الوعاء.

يفضل استخدام أجهزة مثل معالجات الدمج الميكانيكي نوبيلتا™ Nobilta ونانوكيولار™ Nanocular من إنتاج هوسوكاوا ميكرون كوربوريشن، اليابان. كلا النظامين يشتملان على وعاء اسطواني ذو عمود محوري دوار (يسمى بالدوار). في معالج Nobilta™، تمتد المجاذيف بطول العمود المحوري وتمتد خارجاً إلى داخل ما يقرب من 1 ملم من جدار الوعاء. وبالتالي، عندما يدور المحور، تكتسح الأنصال بشكل متواصل قريباً من جدار الوعاء، مما يضمن أن المسحوق كله في حالة حركة ثابتة وعنيفة. نظراً للسرعة الدورانية العالية للمجازيف، يُدفع المسحوق تجاه الجدار، وكنتيجة لذلك يختبر الخليط قوى قص عالية جداً عند وجه المجذاف، وإجهادات ضاغطة بين الجدار والمجذاف.

في المعالج من النوع Nanocular™، تكون الحركة مشابهة ولكن مع تأثير أقل وذلك لغياب أوجه المجاذيف، ودرجة أعلى من الإجهادات الضاغطة بين الجدار ورأس الضغط.

سوف يعتمد زمن العملية على المعالج المحدد، وسوف يتم تعديله بالطريقة المناسبة من قبل الشخص ذو الخبرة في الفن اعتماداً على حجم الدفعة. ومع ذلك، يجب تنفيذ العملية في زمن لا يزيد عن 20 دقيقة، ويفضل أن يتراوح الزمن بين 2 و15 دقيقة، والأكثر تفضيلاً أن يكون الزمن 10 دقائق.

تظل درجة حرارة المنتج ثابتة طوال جميع التجارب. ومع ذلك، يمكن التحكم في درجة الحرارة بطريقة دقيقة وموثوقة عن طريق استخدام نظام قميص تبريد مضبوط نموذجياً عند 15-25° م.

تعتمد سرعة الدوران على معالج الدمج الميكانيكي المحدد، ونوع الدوار والعدد المتصل من المجاذيف، وأيضاً على حجم الدفعة المعالجة، ويجب أن تعدل بطريقة مناسبة من قبل الأشخاص ذوي الخبرة في الفن.

بشكل نموذجي، يمكن استخدام سرعة دوران لا تزيد عن 5000 دورة بالدقيقة. ويفضل أن تتراوح بين 500 و4000 دورة بالدقيقة.

في أحد تجسيديات الاختراع، تعالج الجسيمات عند 500 دورة بالدقيقة لمدة عشر دقائق. في تجسيد بديل للاختراع الحالي، يمكن تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الخلط المشترك في جهاز خلط عالي الطاقة معتمد على الاحتكاك والتشغيل عند سرعة دوران مشتملة بين 100 دورة بالدقيقة و2500 دورة بالدقيقة ويفضل أن تكون بين 500 و2000 دورة بالدقيقة ويفضل أكثر أن تكون بين 1000 و1500 دورة بالدقيقة.

الخلط النموذجي عالي الطاقة الذي يمكن أن يوظف في تشغيل العملية الخاصة بالاختراع هو جهاز سيكلومكس CYCLOMIX™ (مجموعة هوسوكاوا ميكرون المحدودة). يشتمل الجهاز المذكور على وعاء مخروطي مركب مع عناصر خلط مجذافية الشكل، تدور قريباً من جدار الوعاء الداخلي.

يتم تحميل المسحوق في وعاء الخلط المخروطي من الأعلى؛ يمكن أن تتراوح درجة التعبئة بين 30 و100%. يجبر دوران المجاذيف والشكل المخروطي للوعاء مع المسحوق من القاع إلى المنطقة العليا من الوعاء. عند الوصول إلى القمة، يتدفق المسحوق باتجاه الأسفل إلى مركز الوعاء. يؤدي نمط التدفق هذا إلى الخلط السريع. أثناء الحركة باتجاه الأعلى، تتسارع جسيمات المسحوق بواسطة المجاذيف وتخلط بشكل مكثف عن طريق الاحتكاك مع الوعاء. هذه التأثيرات كافية لتنعيم وتكسير وتشويه وتسطيح وتغليف جسيمات شمعات المغنسيوم حول الجسيمات الحاملة ليتشكل الغلاف.

ظلت درجة حرارة المنتج ثابتة طوال جميع التجارب. ومع ذلك، يمكن التحكم في درجة الحرارة بطريقة دقيقة وموثوقة عن طريق استخدام نظام قميص تبريد مضبوط نموذجياً عند 15-25° م. عندما تم إجراء العملية ضمن الحدود المطالب بها فيما يتعلق بسرعة الدوران ظل حجم جسيمات السواغ نفسه تماماً وتم تحقيق مدى كبير من التغليف بشمعات المغنسيوم.

سوف يتم تعديل زمن العملية بالطريقة المناسبة من قبل الشخص ذو الخبرة في الفن اعتماداً على حجم الدفعة.

ومع ذلك، يجب تنفيذ العملية في زمن لا يزيد عن 20 دقيقة، ويفضل أن يتراوح الزمن بين 2 و15 دقيقة، والأكثر تفضيلاً أن يكون الزمن 10 دقائق.

بشكل مفضل، يمكن أن تتكون جسيمات السواغ الدقيقة والكبيرة من أية مادة خاملة من حيث الفعل الدوائي ومقبولة فسيولوجياً أو تركيبية منها؛ وتفضل السواغات المصنوعة من السكر البلوري، ولاسيما اللاكتوز؛ والأكثر تفضيلاً هي السواغات المصنوعة من ألفا لاکتوز أحادي الهيدرات.

وبفضل، أن تتكون جسيمات السواغ الكبيرة وجسيمات السواغ الدقيقة كليهما من ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات.

وبصورة مفضلة، يغلف شمعات المغنسيوم سطح جسيمات السواغ في الجزء الدقيق (أ) بطريقة يكون فيها مدى تغليف السطح على الأقل 10%، ويفضل أكثر أن يكون أعلى من 20%. في بعض التجسيديات، واعتماداً على كمية شمعات المغنسيوم المستخدم وأيضاً على ظروف المعالجة، يمكن تحقيق مدى تغليف السطح أعلى من 50%، ويفضل أن يكون أعلى من 60%.

يمكن تحديد مدى تغليف شمعات المغنسيوم لسطح جسيمات السواغ باستخدام مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS)، وهي أداة معروفة جيداً لتحديد المدى وأيضاً توحيد توزيع عناصر معينة على سطح مواد أخرى. في أداة مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS)، تستخدم فوتونات ذات طاقة محددة لإثارة الحالات الإلكترونية للذرات الموجودة تحت سطح العينة. الإلكترونات المنطلقة من السطح مصفاة على أساس الطاقة باستخدام محلل شبه كروي (HSA) أمام كثافة لاقعة محددة مسجلة باستخدام كاشف. نظراً لأنه تم تحديد كم إلكترونات المستوى القلبي في الذرات في الحالة الصلبة، تظهر أطراف الطاقة الناتجة قمم رنين خاصة بالتركيب الإلكتروني للذرات الموجودة على سطح العينة.

تؤخذ قياسات مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS) نموذجياً على أداة Axis-Ultra متوفرة من شركة كراتوس أناليتيكال (مانشستر، المملكة المتحدة) باستخدام إشعاع $Al\ K\alpha$ أحادي اللون (1486.6 إلكترون فولت) مشغل عند تيار انبعاث 15 مل أمبير و 10 كيلو فولت جهد أنودي (150 وات). يستخدم رشاش غمر الكتروني منخفض الطاقة للتعويض عن شحن العازل. تكتسب فحوص الاستقصاء، والتي يتم منها الحصول على تحديد كم العناصر المحددة، أو يتم الحصول عليها باستخدام محلل طاقة المرور والتي تبلغ 160 إلكترون فولت وحجم خطوة 1 إلكترون فولت. يتم الحصول على الفحوص عالية الوضوح للمناطق C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s and Cl 2p بتمرير طاقة تبلغ 40 إلكترون فولت وحجم خطوة يبلغ 0.1 إلكترون فولت. تبلغ أبعاد المساحة التي تم فحصها تقريباً 700 ميكرو متر × 300 ميكرو متر لفحوص الاستقصاء وقطر بقعة 110 ميكرو متر للفحوص عالية الوضوح.

في سياق الاختراع الحالي، من الممكن حساب كلا من مدى تغليف وعمق طبقة شمعات المغنسيوم حول جسيمات اللاكتوز باستخدام مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS). يقدر مدى تغليف شمعات المغنسيوم باستخدام المعادلة التالية:

$$\% \text{ MgSt coating} = (\% \text{ Mg}_{\text{sample}} / \% \text{ Mg}_{\text{ref}}) \times 100$$

حيث ترمز Mg_{sample} إلى كمية الماغنسيوم الموجودة في الخليط الذي تم تحليله؛ وترمز Mg_{ref} إلى كمية الماغنسيوم الموجودة في العينة المرجعية لشمعات المغنسيوم المتوفرة تجارياً. عادةً ما يتم حساب القيم كمتوسط لقياسين مختلفين. نموذجياً، تتسبب الدقة التي تبلغ 10% إلى تجارب مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS) المنفذة تقليدياً. وبشكل بديل، عندما تكون جسيمات السواغ مصنوعة من اللاكتوز، ويفضل أن يكون ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات، يمكن تحديد مدى تغليف السطح باستخدام قياس زاوية التماس مع الماء، ثم تطبيق المعادلة المعروفة في الفن باسم معادلة كاسي وباكستر، على سبيل المثال المذكورة في ص 338 من كولومبو 1 وآخرون إل فارماكو 1984، 39 (10)، 328-341 والمذكورة أدناه

$$\cos \theta_{mixture} = f_{MgSt} \cos \theta_{MgSt} + f_{lactose} \cos \theta_{lactose}$$

حيث f_{MgSt} و $f_{lactose}$ هي أجزاء مساحة السطح لشمعات المغنسيوم واللاكتوز θ_{MgSt} هي زاوية التماس مع الماء لشمعات المغنسيوم $\theta_{lactose}$ هي زاوية التماس مع الماء لللاكتوز $\theta_{mixture}$ هي قيم زوايا التماس التجريبية.

من أجل غرض الاختراع، يمكن تحديد زاوية التماس بطرق قائمة أساساً على قياس زوايا التماس. يتضمن ذلك الملاحظة المباشرة للزاوية المتكونة بين الركيزة الصلبة والسائل موضع الاختبار. ولذلك من البسيط جداً تنفيذ هذه العملية حيث أن التقييد الوحيد المتصل بالانحياز الممكن ينشأ من التغييرية داخل المشغل. ينبغي ومع ذلك التأكيد على أن هذا العيب يمكن أن يتم التغلب عليه عن طريق تبني عملية آلية بالكامل، مثل تحليل الصور بمساعدة الحاسوب. النهج المفيد بالتحديد هو طريقة القطرة الساكنة أو الثابتة والتي يتم تنفيذها نموذجياً عن طريق ترسيب قطرة من السائل على سطح المسحوق في هيئة قرص يتم الحصول عليه عن طريق التراص (طريقة قرص المسحوق المضغوط).

ضمن حدود الخطأ التجريبي، وجد اتساق جيد بين قيم مدى التغليف كما تم تحديدها باستخدام قياسات مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS)، والقيم التي تم تقديرها عن طريق الحسابات النظرية التي اعتمدت على معادلة كاسي وباكستر.

يمكن أيضاً تحديد مدى تغليف شمعات المغنسيوم لسطح جسيمات السواغ عن طريق الفحص بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM)، وهي تقنية تحليلية معروفة.

يمكن تجهيز هذا الفحص المجهرى بمحلل EDX (مطيافية الأشعة السينية المشتتة للإلكترونات)، والذي من شأنه أن ينتج صورة انتقائية لأنواع معينة من الذرات، على سبيل المثال ذرات الماغنسيوم، بهذه الطريقة يمكن الحصول على مجموعة بيانات واضحة حول توزيع شمعات المغنسيوم على سطح جسيمات السواغ. يمكن الجمع بين الفحص بالمجهر الإلكتروني الماسح بشكل بديل والفحص الطيفي للأشعة تحت الحمراء أو مطيافية رامان لتحديد مدى التغليف وفقاً للإجراءات المعروفة.

اختيارياً، يمكن تعريض جزء الجسيمات الدقيقة (أ) إلى خطوة تكييف وفقاً للظروف المفصّل عنها في براءة الاختراع WO 2011/131663، والتي يشار إليها هنا بالإشارة المرجعية.

يجب أن يكون متوسط قطر كتلة جزء الجسيمات الكبيرة من السواغ (ب) مساوياً أو أعلى من 100 ميكرون ويفضل أن يكون مساوياً أو أعلى من 125 ميكرون ويفضل أكثر أن يكون مساوياً أو أعلى من 150 ميكرون والأكثر تفضيلاً بوجه خاص أن يكون مساوياً أو أكثر من 175 ميكرون. بصورة تفضيلية، جميع الجسيمات الكبيرة لها قطر كتلة في نطاق يتراوح بين 50-1000 ميكرون، ويفضل أن يشتمل بين 60 و500 ميكرون.

في تجسيّدات معينة من الاختراع، يمكن أن يشتمل قطر كتلة الجسيمات الكبيرة المذكورة بين 80 و200 ميكرون ويفضل أن يكون بين 90 و150 ميكرون، بينما في تجسيد آخر يمكن أن يشتمل قطر الكتلة بين 200 و400 ميكرون ويفضل أن يكون بين 210 و355 ميكرون.

في تجسيد مفضل من الاختراع، يشتمل قطر كتلة الجسيمات الكبيرة بين 210 و355 ميكرون. بوجه عام، يختار الشخص الخبير الحجم الأكثر ملائمة لجسيمات السواغ الكبيرة عن طريق التصفية، باستخدام المصنّف المناسب.

عندما يشتمل قطر كتلة الجسيمات الكبيرة بين 200 و400 ميكرون يفضل أن يكون لجسيمات السواغ الكبيرة سطح متشقق إلى حد عالي نسبياً أي أن السطح يوجد عليه شقوق وأخاديد وغيرها من المناطق المجوفة ويشار إليها هنا إجمالاً باسم الشقوق fissures. يمكن تعريف الجسيمات الكبيرة "المتشققة بصورة عالية نسبياً" حسب مؤشر التشقق أو معامل التجعد على النحو الموصوف في براءتي الاختراع WO 01/78695 و WO 01/78693، المتضمن ذكرها هنا بالإشارة المرجعية، ويمكن أن توصف وفقاً للوصف المذكور هنا. بصورة مفضلة، يكون مؤشر التشقق في الجسيمات الكبيرة المذكورة على الأقل 1.25 ويفضل أن يكون على الأقل 1.5 ويفضل أكثر أن يكون على الأقل 2، بينما معامل التجعد على الأقل 1.25.

يمكن أيضاً وصف الجسيمات الكبيرة المذكورة من حيث كثافة المادة المسحوقة أو حجم التدخل الكلي الذي تم قياسه بالصورة المذكورة في براءة الاختراع WO 01/78695.

يمكن بصورة مفضلة أن تكون كثافة المادة المسحوقة للجسيمات الكبيرة المذكورة أقل من 0.8 جرام/سم³، ويفضل أن تكون بين 0.8 و 0.5 جرام/سم³. يمكن أن يكون حجم التدخل الكلي أقل من 0.8 سم³ ويفضل أن يكون أقل من 0.9 سم³.

النسبة بين جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وجزء الجسيمات الكبيرة (ب) يمكن أن يشتمل بين 1: 99 و 30: 70% وزناً، ويفضل أن يكون بين 2: 98 و 20: 80% وزناً.

يفضل، أن تكون النسبة مشتملة بين 5: 95 و 15: 85% وزناً.

في تجسيديات معينة تكون النسبة هي 10: 90 وزناً، بينما في تجسيديات أخرى يمكن أن تكون النسبة هي 5: 95 وزناً.

يتم تنفيذ خطوة خلط جسيمات السواغ الكبيرة (ب) مع جزء الجسيمات الدقيقة (أ) نموذجياً في خلطات مناسبة مثل خلطات توربولا™ Turbula أو دينامكس™ Dynamix أو الخلطات الدوارة أو الخلطات الفورية مثل ديوزنا™ Diosna لمدة خمس دقائق على الأقل ويفضل أن يكون لمدة 30 دقيقة على الأقل والأكثر تفضيلاً أن يكون ساعتين على الأقل.

بوجه عام، يعدل الشخص الخبير زمن الخلط وسرعة دوران الخلاط للحصول على خليط متجانس. عندما يكون من المرغوب أن تحصل جسيمات السواغ الكبيرة المكورة على شكل الحبات الصلبة وفقاً للتعريف المذكور أعلاه، يجب أن تتم خطوة الخلط نموذجياً لمدة 4 ساعات على الأقل.

بصورة مفضلة يكون كل مكون نشط موجود في الصيغة الخاصة بالاختراع في شكل بلوري، ويفضل أكثر أن يكون بدرجة تبلور أعلى من 95%، والأكثر تفضيلاً أن تكون أعلى من 98%، على النحو المحدد وفقاً للطرق المعروفة.

نظراً لأن الصيغة الخاصة بالاختراع يجب أن يتم إعطاؤها وتوصيلها إلى الرئتين عن طريق الاستنشاق، يجب أن يكون نسبة 90% على الأقل من الجسيمات متناهية الصغر لكل مكون نشط ذات قطر حجم مساوي أو أقل من 6 ميكرون.

على الجانب الآخر، من المعروف جيداً أن معظم الصيغ المتوفرة تميل لأن تكون مصحوبة بتحكم علاجي ضعيف من قبل الأشخاص الذين يعانون من أمراض تنفسية تآثر على المسالك الهوائية الصغيرة مثل النوع الظاهري للربو في المسالك الهوائية الصغيرة.

وبالتالي هناك حاجة إلى صيغ "متناهية الدقة" للاستيرويدات القشرية المستنشقة بالاتحاد مع نواهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويلة المفعول وعوامل مضادة للفعل الكوليني يمكنها أن تصل إلى القناة القاصية من الشجرة التنفسية وبالتالي تحسن نتائج المسالك الهوائية الصغيرة والتحكم المصاحب.

وفقاً لذلك، في تجسيد محدد من الاختراع، تتميز الجسيمات متناهية الصغر لكل مكون نشط بتوزيع حجم جسيمي مختار ومحدد جيداً وضيق قادر على الوصول إلى القناة القاصية المذكورة من الشجرة التنفسية.

وبالتالي، يوجه الاختراع أيضاً إلى صيغة مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق مسحوق جاف تشتمل على:

- (أ) جزء مكون من جسيمات دقيقة مكون من خليط بنسبة تتراوح بين 90 إلى 99.5 بالمائة وزناً من جسيمات سواغ مقبول فيسيولوجياً و0.5 إلى 10 بالمائة وزناً من شمعات المغنسيوم، حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات المذكورة له قطر حجم أقل من 15 ميكرون، ويفضل أن يكون أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 3 و7 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 4 و6 ميكرون؛
- (ب) جزء من جسيمات كبيرة يتكون من سواغ مقبول فيسيولوجياً له متوسط قطر الكتلة يساوي أو أعلى من 100 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الكبيرة بين 1: 99 و30: 70 بالمائة وزناً؛ و
- (ج) جسيمات متناهية الصغر من عامل مضاد للفعل الكوليني، واستيرويد قشري مُسْتَنَشَق (ICS)، ونواهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) باعتبارها مكونات نشطة.
- حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات متناهية الصغر المذكورة من المكون النشط لها قطر حجم يساوي أو أقل من 6 ميكرون، ويفضل أن يكون مساوي أو أقل من 5 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 1.2 و2.5 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 1.3 و2.2 ميكرون؛
- في هذه الحالة، يمكن الحصول على جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وفقاً لأي من الطرق المفصّل عنها في براءة الاختراع WO 01/78693، على سبيل المثال عن طريق الطحن المشترك أو الخلط المشترك على النحو المذكور في صفحة 15 السطور 5-15. في تجسيد بديل للاختراع، يمكن الحصول عليها عن طريق الخلط المشترك في جهاز عالي الطاقة وفقاً للظروف المفصّل عنها في التطبيق الحالي.
- يفضل أن يكون ناهض المستقبل الأدريني بيتا2 طويل المفعول (LABA) عبارة عن فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات، وأن يكون الاستيرويد القشري المُسْتَنَشَق عبارة عن بلكومتازون ثنائي البروبيونات والعامل المضاد للفعل الكوليني عبارة عن بروميد جليكوبيرونيوم.

بصورة مفضلة، أن تكون نسبة لا تتعدى 10% من جميع الجسيمات متناهية الصغر المذكورة من المكونات النشطة تكون قطر أقل من 0.6 ميكرون ويفضل أن يساوي أو يكون أقل من 0.7 والأكثر تفضيلاً أن يكون مساوي أو أقل من 0.8 ميكرون.

ويتبع ذلك أن يعبر عن عرض توزيع حجم الجسيمات في كل مكون نشط، بالامتداد، ويجب أن يكون مشمول بصورة مفضلة بين 1 و 4.5، وبشكل أكثر فائدة بين 1.2 و 3، ويفضل بين 1.3 و 2.1 والأكثر تفضيلاً بين 1.6 و 2. وفقاً للعالم تشيو وآخرين مجلة العلوم الصيدلانية 2002، 5، 162-168، الامتداد يقابل - $d(v, 0.9)$ - $d(v, 0.1)$ / $d(v, 0.5)$.

وبشكل أكثر فائدة، يجب أن يكون قطر حجم على الأقل 99% من الجسيمات المذكورة $[d(v, 0.99)]$ مساوي أو أقل من 7 ميكرون وجميع الجسيمات فعلياً ذات قطر حجم مشتمل بين 6.8 و 0.4 ميكرون ويفضل بين 6.5 و 0.45 ميكرون.

يتم تحديد حجم الجسيمات النشطة عن طريق قياس قطر الكرة المكافئ المميز، والمعروف باسم قطر الحجم باستخدام انعراج أشعة الليزر. في الأمثلة المذكورة، تم تحديد قطر الحجم باستخدام جهاز مالفيرن. ومع ذلك، يمكن استخدام جهاز آخر مكافئ من قبل الأشخاص ذوي خبرة في الفن.

من أجل تقديم صيغة متناهية الصغر تشتمل على فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات و بكلومتازون ثنائي البروبيونات وبروميد جليكوبيرونيم باعتبارها المكونات النشطة، سوف يكون من المفضل أيضاً أن تكون مساحة السطح النوعية للجسيمات متناهية الصغر من بكلومتازون ثنائي البروبيونات مشتملة بين 5.5 و 7 متر²/جم، ويفضل بين 5.9 و 6.8 متر²/جم، وأن تكون مساحة السطح النوعية للجسيمات متناهية الصغر من فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات مشتملة بين 5 و 7.5 متر²/جم، ويفضل بين 5.2 و 6.5 متر²/جم، والأكثر تفضيلاً بين 5.5 و 5.8 متر²/جم، وأن تكون مساحة السطح النوعية للجسيمات متناهية الصغر من بروميد جليكوبيرونيم مشتملة بين 3 و 6 متر²/جم، ويفضل بين 3.5 و 4.5 متر²/جم.

يتم تحديد مساحة السطح النوعية عن طريق طريقة امتزاز النيتروجين لبرونير وإيمت وتيلر (BET) وفقاً للإجراء المعروف.

يمكن تحضير جميع المكونات النشطة متناهية الصغر المستخدمة في صيغة الاختراع عن طريق المعالجة في مطحنة مناسبة وفقاً للطرق المعروفة.

في أحد تجسيدي الاختراع، يمكن تحضيرها عن طريق الطحن باستخدام المطحنة الآلية المائية التقليدية مثل المطحنة النفاثة إلى حجم متناهي الصغر المتوفرة تجارياً ذات حبات طحن بأقطار مختلفة.

اعتماداً على نوع الجهاز وحجم الدفعة، يعدل الشخص ذو الخبرة في الفن معايير الطحن بما يتناسب مع العملية مثل ضغط التشغيل ومعدل التلقيح وغيرها من ظروف التشغيل لتحقيق حجم الجسيم المرغوب. في تجسيد محدد للاختراع، يمكن تحضير الجسيمات متناهية الصغر لبروميد جليكوبيرونيوم وفقاً للعملية المفصّل عنها في براءة الاختراع EP 13165483.2 المشار إليها هنا بالإشارة المرجعية. في تجسيد مفضل بوجه خاص للاختراع، يوجه الاختراع لصيغة مسحوق جاف معدة للاستخدام في جهاز استنشاق المسحوق الجاف تشتمل على:

(أ) جزء مكون من جسيمات دقيقة مكون من خليط بنسبة تتراوح بين 90 إلى 99.5 بالمائة وزناً من جسيمات ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات و 0.5 إلى 10 بالمائة من الوزن شمعات المغنسيوم، حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات المذكورة له قطر حجم أقل من 12 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 4 و 6 ميكرون؛

(ب) جزء من جسيمات كبيرة يتكون من ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات له متوسط قطر الكتلة يساوي أو أعلى من 175 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الكبيرة بين 5: 95 و 15: 85 بالمائة وزناً؛ و
(ج) جسيمات متناهية الصغر من فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات، وبروميد جليكوبيرونيوم، واختيارياً بكمولتازون ثنائي البروبيونات باعتبارها مكونات نشطة.

حيث يكون 90 % على الأقل من جميع الجسيمات متناهية الصغر المذكورة من المكون النشط لها قطر حجم يساوي أو أقل من 6 ميكرون، ويفضل أن يكون مساوي أو أقل من 5 ميكرون، ومتوسط قطر الحجم للجسيمات المذكورة مشتمل بين 1.2 و 2.5 ميكرون ويفضل أن يتراوح بين 1.3 و 2.2 ميكرون؛

بشكل مفيد، يكون بكمولتازون ثنائي البروبيونات موجود كمكون نشط ثالث

يهتم الاختراع أيضاً بعمليات تحضير صيغ المسحوق الجاف المفصّل عنها والمشملة على خطوة خلط جزء الجسيمات الدقيقة (أ)، وجزء جسيمات اللاكتوز الكبيرة (ب) وجميع المكونات النشطة متناهية الصغر.

في أحد التجسيديت، يمكن تحضير الجسيمات الحاملة المشتملة على جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وجزء الجسيمات الكبيرة (ب) عن طريق الخلط في جهاز مناسب معروف من قبل ذوي الخبرة في الفن، على سبيل المثال خلاط توربولا™ Turbula™. يفضل أن يخلط الجزئين في خلاط توربولا™ Turbula™ يعمل عند سرعة دوران تتراوح بين 11 إلى 45 دورة في الدقيقة، ويفضل أن يكون بين 16 إلى 32 دورة في الدقيقة لمدة مشتملة بين 30 و 300 دقيقة، ويفضل أن تكون بين 150 و 240 دقيقة.

يمكن أيضاً تنفيذ عملية خلط الجسيمات الحاملة مع جسيمات المكون النشط عن طريق خلط المكونات في جهاز معروف مناسب مثل خلاط توربولا Turbula™ أو خلاط دينامكس Dynamix™ لمدة كافية من الوقت لتحقيق تجانس المكون النشط في الخليط النهائي. وبصورة مفضلة، يتم إجراء الخلط لمدة مشتملة بين 30 و 120 دقيقة ويفضل أن تكون بين 45 و 100 دقيقة.

بشكل اختياري، في تجسيد بديل، يتم خلط مكون نشط واحد في البداية مع جزء من الجزيئات الحاملة ويتم دفع الخليط الناتج عبر مصفاة، ثم يتم خلط المكونين النشطين الآخرين والجزء المتبقي من الجسيمات الحاملة مع الخليط المصفى؛ وأخيراً، يتم تصفية الخليط الناتج عبر مصفاة ثم يخلط مرة أخرى.

يختار الشخص الخبير حجم شبكة المصفاة اعتماداً على الحجم الجسيمي من الجسيمات الكبيرة. في تجسيد محدد، عندما كان يمكن تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وفقاً لأي من الطرق المفصّل عنها في براءة الاختراع WO 01/78693، يمكن تحضير صيغة المسحوق الخاص بالاختراع عن طريق الخلط المشترك لجسيمات السواغ متناهية الصغر، وجسيمات الماغنسيوم وجسيمات السواغ الكبيرة جميعها معاً في جهاز مناسب، ويتبعها إضافة المكونات النشطة متناهية الصغر إلى الخليط الناتج، ثم يتم خلطها مجدداً. سوف تعتمد النسبة بين الجسيمات الحاملة والمكونات النشطة على نوع جهاز الاستنشاق المستخدم والجرعة المطلوبة.

قد تكون صيغ المسحوق الخاصة بالاختراع مناسبة لتوصيل كمية علاجية من المكونات النشطة في واحد أو أكثر من التشغيلات (دفعات أو نفثات) جهاز الاستنشاق. وبصورة مفيدة، يمكن أن تكون الصيغ الخاصة بالاختراع الحالي مناسبة لتوصيل جرعة فعالة علاجياً من جميع المكونات الثلاثة النشطة المشتملة بين 50 و 600 ميكرو جرام، ويفضل أن تكون بين 100 و 500 ميكرو جرام.

على سبيل المثال، سوف تكون الصيغ مناسبة لتوصيل 3-12 ميكرو جرام فيرميتورول (في صورة ثيوماترات ثنائي الهيدرات) لكل تشغيل للجهاز، وخاصة 6 ميكرو جرام أو 12 ميكرو جرام لكل تشغيل، و 25-200 ميكرو جرام بكلوماتازون ثنائي البروبيونات لكل تشغيل، وخاصة 5 أو 100 أو 200 لكل تشغيل، و 10-65 ميكرو جرام جليكوبيرونوم (في صورة بروميد)، وخاصة 12.5 ميكرو جرام أو 25 ميكرو جرام.

يمكن استخدام صيغة المسحوق الجاف الخاصة بالاختراع في أي جهاز معد لاستنشاق المسحوق الجاف. يمكن تقسيم أجهزة استنشاق المساحيق الجافة إلى نوعين أساسيين: (1) أجهزة استنشاق الجرعة الواحدة، لإعطاء جرعات مقسمة فردياً من المركب النشط؛ عادة ما يتم ملء كل جرعة فردية في كبسولة؛

(2) أجهزة الاستنشاق متعددة الجرعات المحملة مسبقاً بكميات من المبادئ النشطة الكافية لدورات معالجة أطول.

صيغ المسحوق الجاف الخاصة بالاختراع الحالي مناسبة بشكل خاص لأجهزة استنشاق المساحيق الجافة متعددة الجرعات التي تشتمل على خزان يمكن سحب الجرعات العلاجية الفردية من خلاله حسب الطلب عبر تشغيل الجهاز، على سبيل المثال الجهاز الموصوف في براءة الاختراع WO 2004/012801.

من الأجهزة متعددة الجرعات الأخرى التي يمكن استخدامها على سبيل المثال جهاز DISKUS™ من إنتاج شركة جلاكوسميث كلاين، وجهاز TURBOHALER™ من إنتاج شركة أسترازينيكا، وجهاز TWISTHALER™ من إنتاج شركة شيرينج وجهاز CLICKHALER™ شركة إنوفاتا.

تشتمل أمثلة أجهزة الجرعات الفردية التي يتم تسويقها على جهاز ROTOHALER™ من إنتاج شركة جلاكوسميث كلاين، وجهاز HANDIHALER™ من إنتاج شركة بورينجر إنجلهيم، وجهاز Breezhaler™ من إنتاج شركة نوفارتس، وجهاز RS01 أحادي الجرعة من إنتاج شركة بلاستياب.

يفضل، عند استخدام صيغة متناهية الصغر وفقاً للاختراع، أن تكون صيغة المسحوق الجاف معبأة في جهاز استنشاق المساحيق الجافة المفصح عنه في براءة الاختراع WO 2004/012801، وهو مناسب بوجه خاص لتوصيل الصيغ متناهية الدقة.

لحماية أجهزة استنشاق المساحيق الجافة من دخول الرطوبة إلى الصيغة، قد يكون من المفضل تغليف الجهاز في عبوة مرنة قادرة على مقاومة دخول الرطوبة مثل تلك المفصح عنها في براءة الاختراع EP 1760008. يتم وصف إعطاء الصيغ الخاصة بالاختراع الحالي بصورة مفضلة لمنع و/ أو معالجة مرض الانسداد الرئوي المزمن. ومع ذلك، يمكن أن يتم وصف الصيغة المذكورة أيضاً لمنع و/ أو معالجة الربو بجميع أنواعه وجميع مراحل حدته، بما في ذلك الربو الدائم الحاد، وأيضاً غيرها من الاعتلالات التنفسية المتميزة بانسداد المسالك الهوائية الطرفية كنتيجة للالتهاب ووجود المخاط مثل مرض التهاب القصبات الانسادي المزمن.

في تجسيديات معينة، تكون صيغ الاختراع مناسبة لمنع و/ أو معالجة أشكال اعتلالات تنفسية حادة و/ أو حادة جداً، وبوجه خاص الأشكال الحادة و/ أو الحادة جداً من مرض مرض الانسداد الرئوي المزمن.

سوف يتم توضيح الاختراع بالتفصيل في الأمثل التالية.

الأمثلة

المثال 1- تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الدمج الميكانيكي

9

الأمثلة

مثال 1- تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الدمج الميكانيكي

تم تلقيح دفعات عديدة من حوالي 25 جرام ألفا لانتوز أحادي الهيدرات متناهي الصغر (مبجل، ألمانيا) مخلوطة مع كميات مختلفة من شمعات المغنسيوم من بيتر جرافن، ألمانيا (شمعات المغنسيوم) إلى الوعاء الآلي سعة 100 مل الخاص بجهاز الدمج الميكانيكي AMS-MINI (هوسوكاوا ميكرون كوربوريشن) مجهز بدوارين مختلفين.

تم تجهيز الوعاء الآلي أيضاً بنظام قميص التبريد مضبوط عند 15 °م.

تم تنفيذ العملية وفقاً للظروف المذكورة في الجدول 1

جدول 1

الدفعة	سرعة الدوران (دورة بالدقيقة)	زمن المعالجة (دقيقة)	شمعات المغنسيوم (%) MgSt (%)
1C	3000	10	2
1D	4000	10	2
2C	3000	10	2
2D	4000	10	2
GK/ A	500	10	0.5
GK/ B	500	10	1
GK/ C	500	10	2
GK/ D	500	10	3

تم جمع الجسيمات المجهرية المندمجة ميكانيكياً الناتجة وإخضاعها للتوصيف التقني.

مثال 2- التوصيف التقني للجسيمات الدقيقة من المثال 1

تم إخضاع الجسيمات الدقيقة التي تم الحصول عليها في المثال 1 للتحليل التالي.

المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) - تم فحص الخواص الشكلية باستخدام مجهر إلكتروني ماسح

(Phenom™، شركة FEI، هيلسبورو، أوريجون). تم تحميل كل عينة بحذر على حامل عينات، وذلك لضمان

الصور التمثيلية، ورشاش مغطى بالذهب. تم أخذ الصور المجهرية من المجهر الإلكتروني الماسح باستخدام برنامج إلكتروني مدمج داخلياً لالتقاط الصور.

توزيع حجم الجسيم - تم قياس توزيعات حجم الجسيمات باستخدام انعراج أشعة الليزر (Mastersizer[°] S)، مالفرن إنسترومنتس، وسترشير، المملكة المتحدة) كان المعيار المأخوذ في الاعتبار هو قطر الحجم VD بالميكرون لنسبة 10% و 50% و 90% من الجسيمات معبر عنها كالتالي $d(v,0.1)$ ، و $d(v, 0.5)$ و $d(v, 0.9)$ على الترتيب، والتي تقابل قطر الكتلة مع افتراض كثافة حجم مستقلة للجسيمات. النتائج مسجلة في جدول 2.

توحيد التوزيع - تم تقييم توحيد توزيع شمعات المغنسيوم عن طريق سحب 12 عينة من أجزاء مختلفة من المسحوق، ثم تحديد محتواها باستخدام تحليل الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC.

النتائج فيما يتعلق بالانحراف المعياري النسبي المذكورة في جدول 2 للدفعات GK/A و GK/B و GK/C و GK/D.

التغليف باستخدام شمعات المغنسيوم MgSt - تم تحديد مدى تغليف شمعات المغنسيوم لسطح جسيمات اللاكتوز باستخدام أداة مطيافية الأشعة السينية النانو مترية (XPS) متوفرة من شركة كراتوس أناليتيكال (مانشستر، المملكة المتحدة) ووفقاً للظروف المذكورة في المواصفات.

جدول 2

تغليف شمعات المغنسيوم (%)	حجم الجسيم (ميكرو متر)			توحيد شمعات المغنسيوم الانحراف المعياري النسبي RSD	الدفعة
	$d(v0.9)$	$d(v0.5)$	$d(v0.1)$		
10.6	10.62	4.58	1.17	2.97	GK/ A
17.7	10.60	4.55	1.15	2.26	GK/ B
20.9	10.80	4.68	1.19	3.99	GK/ C
21.5	10.96	4.70	1.18	2.84	GK/ D

يشير كلا فحصي المجهر الإلكتروني الماسح وفحص مالفرين إلى أن توزيع حجم الجسيم للجسيمات الدقيقة لا يتغير فعلياً بالمقارنة مع حجم الجسيم في الجسيمات البادئة لألفا لاكتوز أحادي الهيدرات. وعلاوة على ذلك، يظهر شمعات المغنسيوم تجانس جيد داخل الخليط.

أظهرت الدفعات 1C و 1D و 2C و 2D مدى تغليف بشمعات المغنسيوم يتراوح بين 60 إلى 65%، مما يشير إلى سرعة أعلى للدوران قد تساهم في تحسين مدى التغليف.

مثال 3- تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) باستخدام جهاز سيكلوميكس

تم تلقيح حوالي 25 جرام من ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات مخلوط مع 2% وزن/وزن من شمعات المغنسيوم في الوعاء المخروطي الثابت الخاص بجهاز سيكلوميكس نموذج المختبر سعة 5 لتر (هوسوكاوا ميكرون المحدودة) وتم تشغيله على سرعة 125 دورة بالدقيقة لمدة 20 دقيقة (الدفعة C23) أو عند 500 دورة بالدقيقة لمدة عشر دقائق (الدفعة C24).

تم جمع الجسيمات الناتجة وتعريضها للتوصيف التقني الكيميائي الفيزيائي المذكور في المثال 2. أظهرت الدفعة C23 مدى تغليف بشمعات المغنسيوم بنسبة 14.9%، بينما أظهرت الدفعة C24 مدى تغليف بشمعات المغنسيوم بنسبة 19.9%.

المثال 4- تحضير "الحامل" (الجزء أ) + الجزء (ب)

تم خلط عينات الدفعة GK/C (المثال 1) والدفعة C23 (المثال 3) كل على حدة مع جسيمات كبيرة مشتقة من ألفا لاكتوز أحادي الهيدرات ذو قطر كتلة مشتمل بين 212-355 ميكرون، وتم الحصول عليها عن طريق التصفية، بنسبة 90:10 بالمائة وزنا.

تم تنفيذ عملية الخلط في خلاط توربولا Turbula يعمل بسرعة دوران 32 دورة بالدقيقة لمدة 240 دقيقة. تسمى الخلائط الناتجة من الجسيمات هنا بمصطلح حاملات MF (مشتقة من الدمج الميكانيكي mechano-fusion) و CY (مشتقة من سيكلوميكس Cyclomix).

المثال 5- تحضير صيغ المسحوق الجاف

تم خلط جزء من كل حامل على النحو الناتج في مثال 4 مع فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات (FF) متناهي الصغر في خلاط توربولا لمدة 30 دقيقة بسرعة 32 دورة بالدقيقة وتم دفع الخليط الناتج عبر مصفاة ذات حجم شبكة يبلغ 0.3 ملم (300 ميكرون).

تم خلط بكميات متوازنة ثنائي البروبيونات (BDP) متناهي الصغر وبروميد جليكوبيرونوم والجزء المتبقي من الحامل في خلاط توربولا لمدة 120 دقيقة عند سرعة 32 دورة بالدقيقة مع الخليط المصفى للحصول على الصيغ النهائية MF (مشتقة من الدمج الميكانيكي mechano-fusion) و CY (مشتقة من سيكلوميكس Cyclomix). تم تمرير كل صيغة نهائية عبر مصفاة ذات حجم شبكة يبلغ 0.4 ملم (400 ميكرون).

النسبة بين المكونات النشطة إلى 10 ملجم من الحامل هي 6 ميكرو جرام (μg) من فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات (جرعة موصلة نظرياً تبلغ 4.5 ميكرو جرام)، 100 ميكرو جرام (μg) من بلكومتازون ثنائي البروبيونات و12.5 ميكرو جرام (μg) من بروميد جليكوبيرونوم (جرعة موصلة نظرياً تبلغ 10 ميكرو جرام).

تم توصيف صيغ المسحوق MF (مشتقة من الدمج الميكانيكي mechano-fusion) و CY (مشتقة من سيكلومكس Cyclomix) من حيث بتوحد توزيع المكونات النشطة وأداء الهباء الجوي (الضباب) بعد تحميلها في جهاز استنشاق مسحوق جاف متعدد الجرعات موصوف في براءة الاختراع WO 2004/012801. تم تقييم توحد توزيع المكونات النشطة عن طريق سحب 12 عينة من أجزاء مختلفة من الخليط وتقييمها عن طريق الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC.

النتائج (متوسط قيمة \pm الانحراف المعياري النسبي) مذكورة في جدول 3.

تم تقييم أداء الهباء الجوي باستخدام المتصادم التتابعي لأندرسون (ACI) وفقاً للظروف المذكورة في دستور الأدوية الأوروبية الإصدار السادس 2008، par 2.9.18، الصفحات 293-295.

بعد إجراء عملية الاستضباب لثلاث جرعات من جهاز الاستنشاق، تم تفكيك جهاز المتصادم التتابعي لأندرسون (ACI) وتم استرداد كميات الدواء المترسبة في المراحل عن طريق الغسل بخليط مذيب ثم تحديد كميتها عن طريق الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC. تم حساب المعايير التالية: (1) الجرعة الموصلة وهي جرعة الدواء التي تم توصيلها من الجهاز المستردة في جميع أجزاء المتصادم، (2) كتلة الجسيم الدقيق (FPM) وهي كمية الجرعة الموصلة ذات حجم جسيم مساوي أو أقل من 5 ميكرون و كتلة الجسيم الدقيق FPM متناهية الصغر وهي كمية الجرعة الموصلة ذات حجم جسيم مساوي أو أقل من 2 ميكرون؛ (3) جزء الجسيمات الدقيقة (FPF) وهي النسبة المئوية لجرعة الجسيمات الدقيقة؛ (4) متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي MMAD.

النتائج (متوسط قيمة \pm الانحراف المعياري) مذكورة في جدول 3.

جدول 3

الدفعة CY	الدفعة MF	
فورموتيرول فيومارات ثنائي الهيدرات FF		
97.9 (\pm 1.6)	100.0 (\pm 3.4)	توحد التوزيع
5.2 (\pm 0.4)	5.3 (\pm 0.1)	الجرعة الموصلة (ميكرو جرام)
4.0	4.3	كتلة الجسيم الدقيق >5 ميكرو متر (ميكروجرام)
75.9	75.0	جزء الجسيم الدقيق >5 ميكرو متر (%)

9

3.0	3.2	كتلة الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (μg)
57.7	60.4	جزء الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (%)
1.2	1.2	متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي MMAD (ميكرو متر)
بروميد جليكوبيرونيوم GB		
101.6 (\pm 2.3)	100.0 (\pm 3.6)	توحد التوزيع
10.5 (\pm 0.6)	10.8 (\pm 0.5)	الجرعة الموصلة (ميكرو جرام)
6.6	6.4	كتلة الجسيم الدقيق > 5 ميكرو متر (ميكروجرام)
57.2	53.8	جزء الجسيم الدقيق > 5 ميكرو متر (%)
4.0	4.0	كتلة الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (μg)
38.1	37.0	جزء الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (%)
1.8	1.8	متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي MMAD (ميكرو متر)
بكلومتازون ثنائي البروبيونات BDP		
99.8 (\pm 1.5)	99.9 (\pm 3.2)	توحد التوزيع
83.8 (\pm 5.6)	84.1 (\pm 3.1)	الجرعة الموصلة (ميكرو جرام)
64.5	66.9	كتلة الجسيم الدقيق > 5 ميكرو متر (ميكروجرام)
71.2	69.9	جزء الجسيم الدقيق > 5 ميكرو متر (%)
48.8	50.0	كتلة الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (μg)
58.2	59.5	جزء الجسيم متناهي الصغر > 2 ميكرو متر (%)
1.1	1.1	متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي MMAD (ميكرو متر)

من البيانات المذكورة في الجدول 3، يمكن تقدير أن الصيغ المحضرة تظهر كلا التجانس الممتاز، والجرعة الموصلة المقبولة وجزء عالي قابل للتنفس (FPF)، للثلاث مكونات النشطة جميعها.

وهي أيضاً تؤدي إلى جزء عالي من الجسيمات ذات قطر يساوي أو أقل من 2 ميكرون (على الأقل أكثر من 35% لجميع المكونات النشطة) مما يشير إلى أنها يمكن أن تكون مناسبة لمنع و/ أو معالجة الأمراض التي تؤثر على القناة التنفسية القاصية من الشجرة التنفسية.

عناصر الحماية

- 1 - صيغة مسحوق جاف للاستخدام في جهاز استنشاق يحتوي على مسحوق 1
- جاف (DPI) للإعطاء عن طريق استنشاق توليفة من جسيمات بحجم الميكرون من 2
- بروميد الجليكوبيرونيوم، وبيكلوميتازون ديبروبيونات، وفورموتيرول فومارات ثنائي 3
- الهيدرات كمكونات فعالة في جرعة فعالة من الناحية الدوائية مشتركة تتكون مما يتراوح 4
- من 100 إلى 500 ميكروجرام، تشتمل الصيغة المذكورة على: 5
- (أ) جزء من الجسيمات الدقيقة التي تتكون من خليط من 90 إلى 99.5 % بالوزن 6
- من الجسيمات بحجم الميكرون من سواغ مقبول من الناحية الفسيولوجية ومن 0.5 إلى 7
- 10 % بالوزن من ستيارات الماغنسيوم، حيث يكون لـ 90% على الأقل من جميع 8
- الجسيمات المذكورة قطر حجمي أقل من 12 ميكرون، يتراوح متوسط القطر الحجمي 9
- للجسيمات المذكورة من 3 إلى 7 ميكرون، ويكون لما لا يزيد عن 10% من 10
- الجسيمات المذكورة قطر أقل من 1.5 ميكرون؛ 11
- (ب) جزء من الجسيمات الخشنة التي تتكون من سواغ مقبول من الناحية الفسيولوجية 12
- له متوسط قطر بالكتلة يساوي أو أعلى من 175 ميكرون، حيث تتراوح النسبة بين 13
- الجسيمات الدقيقة المذكورة (أ) والجسيمات الخشنة المذكورة (ب) من 99:1 و 14
- 70:30 % بالوزن؛ 15
- حيث يكون لـ 90% على الأقل من جميع الجسيمات بحجم الميكرون المذكورة 16
- للمكونات الفعالة قطر حجمي أقل من 6.0 ميكرون، ويبلغ متوسط القطر الحجمي 17
- لها 1.2 و 2.5 ميكرون ويتراوح عرض توزيع الحجم الجسيمي لها، الذي يتم التعبير 18
- عنه في صورة باع، بين 1.2 و 3.0؛ يتم الحصول على الصيغة المذكورة بواسطة 19

- عملية تتضمن الخطوات التالية: 20
- (i) تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) عن طريق الخلط المشترك في جهاز عالي الطاقة 21
- لفترة تقل عن 20 دقيقة، 22
- (ii) خلط الجزء المذكور للجسيمات الدقيقة (أ)، وجزء الجسيمات الخشنة (ب)، 23
- وجميع المكونات الفعالة بحجم الميكرون. 24
- 2- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم خلط مشترك 1
- للجسيمات الدقيقة (أ) لفترة زمنية تتراوح بين دقيقتين و 15 دقيقة. 2
- 3- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يكون لـ 90% على 1
- الأقل من الجسيمات بحجم الميكرون للمكونات الفعالة قطر حجمي يساوي أو أقل 2
- من 5.0 ميكرون. 3
- 4- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 3، حيث يتراوح متوسط القطر 1
- الحجمي للجسيمات المذكورة بين 1.3 و 2.2 ميكرون. 2
- 5- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 إلى 4، حيث 1
- تغلّف ستيارات الماغنسيوم سطح جسيمات السواغ (أ) بطريقة بحيث يبلغ مدى 2
- تغليف السطح 50% على الأقل. 3
- 6- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يكون الجهاز عالي الطاقة 1
- عبارة عن جهاز صهر آلي. 2
- 7- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة، حيث 1
- تتراوح النسبة بين الجسيمات الدقيقة (أ) والجسيمات الخشنة (ب) بين 95:5 و 2
- 85:15 % بالوزن. 3
- 8- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة، حيث 1

- يتراوح قطر الجسيمات الخشنة (ب) بين 210 و 355 ميكرون. 2
- 9- جهاز استنشاق يحتوي على مسحوق جاف، يحتوي على صيغة مسحوق جاف 1
- وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 إلى 8. 2
- 10- صيغة مسحوق جاف وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من 1 إلى 8 1
- للاستخدام في منع و/أو علاج مرض المسالك الهوائية الانسدادي و/أو الالتهابي. 2
- 11- صيغة المسحوق الجاف وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث يكون مرض المسالك 1
- الهوائية الانسدادي و/أو الالتهابي عبارة عن المرض الرئوي الانسدادي المزمن 2
- (COPD). 3

MA

38782B1

ROYAUME DU MAROC

 OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
 INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

 المكتب المغربي
 للملكية الصناعية و التجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION
 SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
 protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
 complétée par la loi 23-13*

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38782	Date de dépôt : 10/07/2014
Déposant : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	Date d'entrée en phase nationale : 08/01/2016
	Date de priorité: 11/07/2013
Intitulé de l'invention : FORMULATION DE POUDRE SÈCHE COMPORTANT UN ANTICHOLINERGIQUE, UN CORTICOSTÉROÏDE ET UN BÉTA-ADRÉNERGIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR INHALATION	
Classement de l'objet de la demande :	
CIB : A 61K 31/167, A 61K 31/40, A 61K 31/573, A 61K 47/12, A 61K 47/26, A 61K 9/14, A 61K 9/72	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 19/09/2016
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Revendications
11
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1-11 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-11 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-11 Revendications aucune	Oui Non

D1 : WO2011131663

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités si dessus ne divulgue les caractéristiques techniques faisant objet des revendications 1-11. Par conséquent, l'objet de ces revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche à l'objet de la présente demande, il divulgue une formulation de poudre sèche comportant un anticholinergique, un corticostéroïde et un bêta-adrénergique pour l'administration par inhalation.

L'objet des revendications 1-11 diffère du document D1 par le procédé d'obtention de cette formulation qui comprend des phases opératoires différentes.

L'effet de ce nouveau procédé est l'obtention d'une formulation avec des tailles finales des particules plus contrôlées avec un MMD inférieur pour des doses des principes actifs plus importantes.

Le problème est alors considéré comme l'amélioration de la délivrance de la formulation inhalatrice d'anticholinergique, corticostéroïde et d'un bêta-adrénergique afin d'augmenter son efficacité thérapeutique par un nouveau procédé.

La solution fournis par la présente demande permet de résoudre le problème cité (voir tableau 3 de la demande et 5 de D1). Cette solution n'est pas évidente pour l'homme du métier et il n'y a aucune incitation ni dans le document D1 seul ni combiné avec un autre document pour obtenir ce procédé.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-11 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.