



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39089 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61K 9/72; A61K 31/58**
- (43) Date de publication : **29.03.2019**

-
- (21) N° Dépôt : **39089**
- (22) Date de Dépôt : **05.12.2014**
- (30) Données de Priorité : **06.12.2013 US 61/913,024**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FI2014/000038 05.12.2014**
- (71) Demandeur(s) : **ORION CORPORATION, Orionintie 1 FI-02200 Espoo (FI)**
- (72) Inventeur(s) : **MATTILA, Terhi ; HAPPONEN, Anita ; HAIKARAINEN, Jussi**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ PERMETTANT DE PRÉPARER DES COMPOSITIONS D'INHALATION DE POUDRE SÈCHE**
- (57) Abrégé : L'invention porte sur un procédé permettant de préparer des compositions d'inhalation de poudre sèche qui comprennent au moins deux ingrédients actifs et un excipient de particule inerte, et sur un procédé permettant de réguler la performance de telles compositions. Le procédé consiste à mélanger le premier ingrédient actif et une partie du second ingrédient actif avec un premier excipient pour obtenir un premier prémélange, à mélanger la partie restante du second ingrédient actif avec un second excipient pour obtenir un second prémélange et, finalement, à mélanger les premier et second prémélanges l'un avec l'autre, les grades des deux excipients présentant une taille particulière médiane différente. Le niveau FPD du second ingrédient actif peut être ajusté simplement par modification de la proportion selon laquelle il a été divisé entre le premier et le second excipient.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بوصف طريقة لتحضير تركيبات استنشاق مسحوق جاف حيث تشتمل على اثنين أو أكثر من المكونات الفعالة وسواغ دقائق خامل، وطريقة لضبط أداء هذه التركيبات. تشتمل الطريقة على خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع السواغ الأول لتوفير مزيج مسبق أول، خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ ثاني لتوفير مزيج مسبق ثاني، وأخيراً خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية معاً، حيث تختلف 5 درجات السواغين في متوسط حجم جسيماتهم. يمكن أن يتم ضبط مستوى FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني ببساطة بواسطة تغيير نسبة كيفية تقسيمه بين السواغ الأول والثاني.

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لتحضير تركيبات استنشاق مسحوق جاف حيث تشتمل على اثنين
5 أو أكثر من المكونات الفعالة وسواغ دقائق خامل، وبطريقة لضبط أداء هذه التركيبات.

الخلفية التقنية:

غالباً ما يتم صياغة الأدوية التي يتم استنشاقها لعلاج الأمراض التنفسية مثل الربو والداء الرئوي
المسد المزمن كمساحيق جافة ويتم اعطائها باستخدام جهاز استنشاق مسحوق جاف (DPI).
يتم سحق الأدوية مثل للحصول على قطر ديناميكي هوائي صالح للتنفس الذي يكون بصورة
10 نمطية في نطاق 0.5 إلى 10 ميكرومتر. تميل هذه الجسيمات المسحوقة لأن تكون متماسكة
ولها خواص تدفق ضعيفة. لزيادة قابلية التدفق ودقة الجرعات يتم خلط جسيمات العقار الناعمة
ذات الحجم الصالح للتنفس مع جسيمات سواغ أكثر خشونة لتشكيل خليط مرتب، حيث تلتصق
جسيمات العقار الناعمة بجسيمات السواغ الأكثر خشونة. تتطلب هذه التقنية كسر تكتلات
العقار/ السواغ قبل أن تدخل فم أو حلق المريض، حيث تميل الجسيمات الكبيرة المستقلة
15 والجسيمات الكبيرة والصغيرة المتكتلة لأن تترسب. يتطلب الاستضباب الفعال وإزالة تكتل
المسحوق أن يتم التغلب على القوى المبدولة على الجسيمات (على سبيل المثال القوى بين
الجسيمات وسطح الجهاز، بين جسيمات العقار وجسيمات السواغ أو بين جسيمات العقار
وبعضها) بحيث يتم الحصول على جرعة جسيم ناعم (FPD) خاصة بجسيمات الدواء بالحجم

الصالح للتنفس. يتم ذكر التحسينات في FPD وانتظام الجرعة بواسطة ضبط مدى حجم جسيمات السواغ بشكل مناسب.

يتم أيضاً تعقيد التفاعل بين العقار والسواغ عندما يتضمن المسحوق الذي يتم استنشاقه جسيمات اثنين أو أكثر من مكونات فعالة مختلفة. في التطوير الخاص بمنتجات التوليفة هذه فغالباً ما يكون من المطلوب ضبط مستوى FPD الخاص بكل مكون فعال على حدة. ومع ذلك، غالباً ما يبين صعوبة ذلك حيث تؤثر محاولات التأثير على مستوى FPD الخاص بمكون فعال واحد على FPD الخاص بالمكون (ات) الفعال(ة) الآخر(الأخرى) الخاصة بالتوليفة. يتم ذكر الجهود للتحكم في أداء منتجات استنشاق المسحوق الجاف التي بها اثنين أو أكثر من المكونات الفعالة. تكشف الوثيقة الأوروبية رقم 2221048 عن طريقة أولاً للمزج المسبق لكل مكون فعال مختلف مع سواغ مختلف (مختلفين في حجم الجسيم) و، بعد ذلك، مزج الخلائط سلفاً المتحصل عليها معاً في اجراء خلط رئيسي للحصول على التركيبة النهائية. تمكن الطريقة ظاهرياً من التصاق كل مكون فعال بسواغ واحد، لكن ليس بالآخر. لكن بعد ذلك يمكن أن يتم توافف FPD الخاص بمادة فعالة واحدة بشكل مستقل عن المادة الفعالة الأخرى بواسطة ضبط حجم جسيم كل سواغ بشكل مناسب.

15 تعاني الطريقة الخاصة بالوثيقة الأوروبية رقم 2221048 من عيب أنه يكون من المطلوب درجات لاكتوز مختلفة بتوزيع حجم جسيم مختلف لكل خطوة موالفة. يمكن أن تختلف درجات اللاكتوز التجارية أيضاً في خصائص مميزة أخرى بخلاف حجم الجسيم ويمكن أن تحدث آثار غير متوقعة في FPD . وبالتالي، توجد حاجة لطرق مبسطة لضبط مستوى FPD الخاص بكل مادة فعالة بشكل مستقل في منتجات توليفة مسحوق جاف يتم استنشاقها.

الكشف عن الاختراع:

وجد أنه يمكن أن يتم ضبط مستوى FPD الخاص بكل مكون فعال من التوليفة بشكل مستقل بدون الحاجة لتغيير درجات السواغ المستخدمة في التركيبة. يتم تحقيق هذا بواسطة توفير اثنين من درجات السواغ التي تختلف في متوسط حجم الجسيم، خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع سواغ أول لتوفير مزيج مسبق أول، خلط الجزء المتبقي من المكون 5 الفعال الثاني مع سواغ ثاني لتوفير مزيج مسبق ثاني، وأخيراً خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية معاً. يمكن أن يتم ضبط مستوى FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني ببساطة بواسطة تغيير نسبة كيفية تقسيمه بين السواغ الأول والثاني. وجد أن المزج المسبق مع سواغ أكثر خشونة مرتبط بمستوى FPD أقل. وبالتالي، يمكن أن يتم ضبط قيمة FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني على مستوى مطلوب بواسطة تغيير جزء المكون الفعال الثاني الذي يتم مزجه مسبقاً مع 10 سواغ أكثر خشونة. في نفس الوقت، يتم التأثير على مستوى FPD الخاص بالمكون الفعال الأول فقط بأدنى حد.

وصف مختصر للأشكال والرسومات:

شكل 1 أ يوضح التغييرات الملاحظة في جرعة جسيم ناعم (FPD) خاص بالسالميترون زيناڤوات بواسطة ضبط المتغيرات الممزوجة سلفاً (نسبة مئوية من اللاكتورز الناعم ونسبة من السالميترون زيناڤوات الممزوج مسبقاً مع سواغ أكثر خشونة).

شكل 1 ب يوضح التغييرات الملاحظة في FPD الخاص بفلوتيكاسون بروبيونات في المختبر باستخدام متغيرات مزج مسبق مختلفة (نسبة مئوية من اللاكتورز الناعم ونسبة من السالميترون زيناڤوات الممزوج مسبقاً مع سواغ أكثر خشونة).

في أحد الجوانب، يوفر الاختراع الحالي طريقة تحضير تركيبة استنشاق مسحوق جاف تشتمل على مكون فعال أول وثاني في صورة مسحوقة تشتمل على الخطوات:

(أ) خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق أول لتوفير مزيج مسبق أول؛

5 (ب) خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق ثاني لتوفير مزيج مسبق ثاني؛ و

(ج) خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية معاً؛

حيث يختلف السواغ الدقائق الأول والسواغ الدقائق الثاني في متوسط حجم الجسيم، بحيث يكون VMD (متوسط قطر الحجم) الخاص بالسواغ الدقائق الأنعم أقل من 90% من VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأكثر خشونة.

10

يشير المصطلح "حوالي" إلى اختلاف 5% عن القيمة العددية الموضحة.

يعني المصطلح "السواغ الدقائق الأنعم"، على النحو المستخدم هنا، أن السواغ مختار من السواغات الدقائقية الأولى والثانية التي لها أقل قيمة VMD.

15

يعني المصطلح "السواغ الدقائق الأكثر خشونة"، على النحو المستخدم هنا، أن السواغ مختار من السواغات الدقائقية الأولى والثانية التي لها أعلى قيمة VMD.

يعني المصطلح "صورة مسحوقة" حجم جسيم أقل من حوالي 10 ميكرومتر، على سبيل المثال في نطاق بين 0.5 إلى 10 ميكرومتر، على الأخص في نطاق بين 1 و6 ميكرومتر.

يمكن أن يتم تحديد حجم الجسيم، على سبيل المثال متوسط قطر الحجم (VMD)، للمادة

الدقائقية بواسطة ديفراكتوميتر يعمل بالليزر (على سبيل المثال Malvern Instruments

20

(Ltd, UK) باستخدام طريقة التشتت الجاف وتقريب فرانهورف.

في جانب آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة تحضير تركيبية استنشاق مسحوق جاف تشتمل على مكون فعال أول وثاني في صورة مسحوقة تشتمل على الخطوات:

(أ) خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق أول له VMD في نطاق من حوالي 30 إلى حوالي 70 ميكرومتر لتوفير مزيج مسبق أول؛

5 (ب) خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق ثاني له VMD في نطاق من حوالي 80 إلى حوالي 150 ميكرومتر لتوفير مزيج مسبق ثاني؛ و

(ج) خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية، اختياريًا مع سواغ دقائق اضافي أول أو ثاني، معاً و
(د) اختياريًا خلط المزيج المتحصل عليه مع سواغ دقائق اضافي أول أو ثاني.

يمكن أن تكون المكونات الفعالة الأولى والثانية، التي يكون من المفهوم هنا أنها مختلفة، بشكل عام عبارة عن أي اثنين من المكونات الفعالة التي تكون مناسبة للاعطاء بواسطة الاستنشاق في 10 المساحيق الجافة كتوليفة. على الأخص، يمكن أن يتم اختيار المكونات الفعالة من تلك التي تكون مفيدة في معالجة الأمراض التنفسية مثل الربو والداء الرئوي المسد المزمن. يمكن أن يتم استخدام الطريقة الحالية أيضاً في تحضير تركيبات استنشاق مسحوق جاف التي تتضمن أكثر من اثنين من المكونات الفعالة المختلفة، على سبيل المثال في تحضير تركيبية من ثلاثة مكونات 15 فعالة.

وفقاً لأحد نماذج الاختراع، يتم اختيار المكونات الفعالة الأولى والثانية من الستيرويدات المضادة للالتهاب والموسعات القصبية. تتضمن أمثلة الستيرويدات المضادة للالتهاب، لكنها لا تقتصر على، بوديسونيد، فلوتيكاسون، بيكلوميثازون، سيسليسونيد، فلوتيكازون، موميتازون وأملاح منها مقبولة صيدلياً. تتضمن أمثلة الموسعات القصبية، لكنها لا تقتصر على، فورموتيرول، 20 سالميتيرول، أكليدينوم، أرفوموتيرول، كارموتيرول، فينوتيرول، جلايكوبيرونوم، إندكاتيرول،

إبيراتروبيوم، أولوداتيرول، سالبوتامول، تيوتروبيوم، أوميكليدينيوم، فيلانتيروول وأملاح منها مقبولة صيدلياً.

وفقاً لأحد النماذج الخاصة للاختراع، يكون المكون الفعال الأول عبارة عن ستيرويد مضاد للالتهاب ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن موسع قصبي. وفقاً لنموذج خاص آخر للاختراع، يكون المكون الفعال الأول عبارة عن ستيرويد مضاد للالتهاب. وفقاً لنموذج خاص آخر للاختراع، يكون المكون الفعال الأول عبارة عن بوديسونيد أو ملح منه مقبول صيدلياً ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن فورموتيرول أو ملح منه مقبول صيدلياً. وفقاً لنموذج آخر أيضاً خاص للاختراع، يكون المكون الفعال الأول عبارة عن فلوتيكازون أو ملح منه مقبول صيدلياً ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن سالميتيرول أو ملح منه مقبول صيدلياً.

يجب أن تكون المكونات الفعالة في صورة مسحوق، أي لها حجم جسيم أقل من 10 ميكرومتر، على سبيل المثال في نطاق من حوالي 0.5 إلى حوالي 10 ميكرومتر، على الأخص في نطاق من حوالي 1 إلى حوالي 6 ميكرومتر، لتكون قادرة على الترسيب في المناطق المستهدفة في الرئة. يمكن أن يتم استخدام الطرق التقليدية، مثل الطحن، لتوفير المكونات الفعالة في صورة مسحوق.

يمكن أن تختلف كمية المكونات الفعالة في تركيبة استنشاق المسحوق الجاف بناءً على سبيل المثال على المكون الفعال ونوع جهاز استنشاق المسحوق الجاف المستخدم. بشكل عام، تكون كمية المكون الفعال في تركيبة استنشاق المسحوق الجاف في نطاق من 0.02 إلى 30%، بصورة نمطية من 0.05 إلى 10%، وبصورة نمطية أكثر من 0.1 إلى 5%، لكل وزن من التركيبة.

- وفقاً لأحد نماذج الاختراع، يكون السواغ المستخدم في تركيبية استنشاق المسحوق الجاف عبارة عن مونو أو داس سكاريد، على الأخص لاكتوز أو ملنيتول، على سبيل المثال ألفا لاكتوز مونوهيدرات. بشكل عام، يفضل أن يكون حجم جسيم السواغ بحيث يمكن احتجازه في تيار الهواء لكنه لا يدخل بعمق إلى الرئة. ومع ذلك، يمكن أن توجد نسبة صغيرة من الجسيمات بحجم صالح للتنفس (>10 ميكرومتر) في السواغ حيث يمكن أن تساعد هذه الجسيمات الصغيرة في تحقيق قيم FPD أعلى. يكون VMD الخاص بالسواغ، مثل اللاكتوز، الذي سيستخدم في التركيبية بشكل مناسب في نطاق، على سبيل المثال، من حوالي 30 إلى حوالي 150 ميكرومتر. يمكن أن يتم الحصول على سواغ بـ VMD مطلوب من المصادر التجارية أو يمكن أن يتم تحضيره باستخدام الطرق المعروفة في الفن مثل بواسطة خلط معاً مساحيق السواغ ذات حجم الجسيم المعروف أو بواسطة النخل.
- في الطريقة الحالية يتم استخدام اثنين من السواغات الدقائقية التي تختلف في متوسط حجم الجسيم بحيث يكون VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأنعم أقل من 90% من VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأكثر خشونة. وفقاً لأحد نماذج الاختراع، يكون VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأنعم أقل من 85% من VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأكثر خشونة. وفقاً لنموذج آخر للاختراع، يكون VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأنعم في نطاق من حوالي 30 إلى حوالي 70 ميكرومتر، على سبيل المثال من حوالي 35 إلى حوالي 65 ميكرومتر، ويكون VMD الخاص بالسواغ الدقائقية الأكثر خشونة في نطاق من حوالي 80 إلى حوالي 150 ميكرومتر، على سبيل المثال من حوالي 90 إلى حوالي 120 ميكرومتر.

A

يمكن أن تختلف نسبة وزن السواغ الدقائقي الأنعم إلى السواغ الدقائقي الأكثر خشونة في تركيبة استنشاق المسحوق الجاف في نطاق عريض، لكن تكون بصورة نمطية في نطاق من 0.2 إلى 5، بصورة نمطية أكثر من 0.25 إلى 3، على سبيل المثال من 0.5 إلى 1.5. يفضل أن يكون السواغ الدقائقي الأول والثاني هو اللاكتوز.

- 5 في أول خطوة لعملية الخلط، يتم خلط كل المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع السواغ الدقائقي الأول (على سبيل المثال السواغ الدقائقي الأنعم) لتوفير مزيج مسبق أول. في هذه الخطوة يمكن أن يتم استخدام كل أو فقط جزء من إجمالي السواغ الأول. إذا تم استخدام جزء فقط من السواغ الأول في هذه الخطوة، فيكون الجزء بصورة نمطية 5-80%، على سبيل المثال 10-75%، من إجمالي الكمية المستخدمة في التركيبة. ثم يمكن أن يتم استخدام باقي السواغ الدقائقي الأول في خطوات مزج تالية. يتم خلط المكونات الخاصة بالمزيج المسبق الأول في جهاز مزج مناسب، على سبيل المثال خلاط مسحوق منخفض القص أو خلاط مسحوق عالي القص. يمكن أن تختلف سرعة الخلط وزمن الخلط في نطاق عريض بناءً على جهاز الخلط المستخدم لكن يتم اختيارهما بشكل عام مثل لانتاج تركيبة مسحوق متجانسة. يمكن أن تكون سرعة الخلط على سبيل المثال في نطاق من 10-50 دورة في الدقيقة، على سبيل المثال 15-20 دورة في الدقيقة. يمكن أن يكون زمن الخلط على سبيل المثال في نطاق من 1 إلى 60 دقيقة، على سبيل المثال 3 إلى 15 دقيقة.

- 15 يتم تحضير المزيج المسبق الثاني بواسطة خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائقي ثاني (على سبيل المثال السواغ الدقائقي الأكثر خشونة) لتوفير مزيج مسبق ثاني. في هذه الخطوة يمكن أن يتم استخدام كل أو جزء فقط من إجمالي السواغ الثاني. إذا تم استخدام جزء فقط من السواغ الثاني في هذه الخطوة، فيكون الجزء بصورة نمطية 1-50%، على سبيل
- 20

المثال 10-30%، من اجمالي الكمية المستخدمة في التركيبة. ثم يمكن أن يتم استخدام باقي السواغ الدقائق الثاني في خطوة المزج النهائية. يمكن أن يتم استخدام نفس ظروف المزج أعلاه. بعد ذلك يتم نخل المزائج المسبقة الأولى والثانية بشكل مناسب ثم خلطهما معاً. إذا تم استخدام جزء فقط من السواغ الأول في تحضير المزيج المسبق الأول، يتم خلط باقي السواغ الأول (على سبيل المثال باقي السواغ الدقائق الأنعم) في هذه الخطوة مع المزائج المسبقة الأولى والثانية 5 للحصول على مزيج يحتوي على المكون الفعال الأول والثاني. ثم يفضل أن يتم نخل المزيج. يمكن أن يتم استخدام نفس ظروف المزج أعلاه.

إذا تم استخدام جزء فقط من السواغ الثاني في تحضير المزيج المسبق الثاني، فيمكن أن يتم الآن خلط باقي السواغ الثاني (على سبيل المثال باقي السواغ الدقائق الأكثر خشونة) مع المزيج المتحصل عليه مسبقاً الذي يحتوي على المكون الفعال الأول والثاني مثل للحصول على تركيبة 10 استنشاق مسحوق جاف نهائية. يمكن أن يتم استخدام نفس ظروف المزج أعلاه. يمكن أن يتم ملئ التركيبة النهائية في جهاز استنشاق مسحوق جاف مناسبة.

إذا رغب في ذلك، يمكن أن يتم اضافة سواغات أو مكونات فعالة اضافة إلى التركيبة أثناء خطوات الخلط المذكورة عاليه أو أثناء خطوات الخلط الاضافية.

15 في تطوير تركيبات استنشاق المسحوق الجاف التي تستخدم توليفة من المكونات الفعالة فعالياً ما تحدث رغبة لضبط جرعة الجسيم الناعم (FPD) الخاصة بأحد المكونات الفعالة بشكل مستقل عن المكون الفعال الآخر. وفقاً للطريقة الحالية، يمكن أن يتم ضبط FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني للتركيبة بشكل مستقل بواسطة تغيير جزء المكون الفعال الثاني ببساطة الذي يتم خلطه مع السواغ الدقائق الأول. وجد أن المزج المسبق للمكون الفعال مع السواغ الأكثر خشونة مرتبط بمستوى FPD أقل. وبالتالي، في حالة أن يكون السواغ الدقائق الأول هو السواغ 20

الدقائق الأنعم، فيمكن أن يتم زيادة FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني بواسطة زيادة جزء المكون الفعال الثاني الذي يتم خلطه مع السواغ الدقائق الأول. على العكس، يمكن أن يتم خفض FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني بواسطة خفض جزء المكون الفعال الثاني الذي يتم خلطه مع السواغ الدقائق الأول.

5

سيتم الآن توضيح الاختراع أكثر بالأمثلة التالية.

مثال 1.

يتم تحضير صيغة مسحوق جاف للاستنشاق وفقاً لجدول 1.

جدول 1. صيغة مسحوق جاف للاستنشاق

فورموتيرول فومارات داي هيدرات	1.71 جرام
بوديسونايد	60.9 جرام
لاكتوز A (VMD = 55 ميكرومتر)	862 جرام
لاكتوز B (VMD = 105 ميكرومتر)	575 جرام

10

يتم تحضير مزيج مسبق أول بواسطة خلط 0.855 جرام من فورموتيرول فومارات داي هيدرات مسحوق، 60.9 جرام بوديسونايد مسحوق و 287 جرام لاکتوز A في خلاط مسحوق من نوع الخلط الدوار يتبع ذلك نخل الخليط ومزجه مع الباقي (575 جرام) من لاکتوز A في خلاط مسحوق من نوع الخلط الدوار. يتم تحضير مزيج مسبق ثاني بواسطة خلط 0.855 جرام من فورموتيرول فومارات داي هيدرات مسحوق و 192 جرام لاکتوز B في خلاط مسحوق من نوع الخلط الدوار يتبع ذلك نخل الخليط ومزجه مع 192 جرام من لاکتوز B في خلاط مسحوق من نوع الخلط الدوار. يتم دمج المزيجين المسبقين بواسطة النخل ثم الخلط مع الباقي (191 جرام)

15

من الاكتورز B في خلط مسحوق من نوع الخلط الدوار للحصول على الصيغة النهائية. يكون زمن الخلط لكل خطوة 5 دقائق عند 35 دورة في الدقيقة.

مثال 2. (مثال مرجعي)

يتم تحضير صيغة مسحوق جاف للاستنشاق وفقاً لمثال 1 باستثناء أنه يتم استخدام كل الفورموتيرول فومارات داي هيدرات في المزيج المسبق الثاني (مع اللاكتورز B).

5

مثال 3: (مثال مرجعي)

يتم تحضير صيغة مسحوق جاف للاستنشاق وفقاً لمثال 1 باستثناء أنه يتم استخدام كل الفورموتيرول فومارات داي هيدرات في المزيج المسبق الأول (مع اللاكتورز A).

مثال 4:

يتم ملئ الصيغ الخاصة بالأمثلة 1، 2 و 3 بجهاز استنشاق مسحوق Easyhaler® ويتم تحديد قيم FPD للمكونات الفعالة (فورموتيرول فومارات داي هيدرات وبوديسونايد) في المختبر باستخدام الطرق المعروفة جيداً في الفن. يتم توضيح النتائج في جدول 2.

جدول 2. قيم جرعة جسيم ناعم (FPD) خاصة بصيغ الأمثلة 1 - 3.

مثال رقم	FPD الخاص بالفورموتيرول	FPD الخاص بالبوديسونايد
	(ميكروجرام/ جرعة)	(ميكروجرام/ جرعة)
2	2.8	137
1	3.1	139
3	3.6	133

يكون من الواضح أنه يمكن أن يتم ضبط FPD الخاص بالفورموتيرول فومارات داي هيدرات بواسطة مزج جزء من الفورموتيرول فومارات داي هيدرات مع اللاكتورز B (لاكتورز أكثر خشونة)

15

بينما يتم التأثير على FPD الخاص بالبوديسونايد بأدنى حد فقط. يعتمد التغير في FPD على جزء الفورموتيرول الذي يتم مزجه مع اللاكتوز B (لاكتوز أكثر خشونة).
مثال 5.

يتم تحضير صيغة مسحوق جاف للاستنشاق وفقاً لجدول 3.

5

جدول 3. صيغة مسحوق جاف للاستنشاق

سالميتيرول زيناڤوات	1.9 جرام
فلوتيكازون بروبيونات	13.0 جرام
لاكتوز A (VMD = 55 ميكرومتر)	145.5 جرام
لاكتوز B (VMD = 105 ميكرومتر)	339.6 جرام

يتم تحضير مزيج مسبق أول بواسطة خلط 0.95 جرام من سالميتيرول زيناڤوات مسحوق، 13.0 جرام فلوتيكازون بروبيونات مسحوق و 107.3 جرام لاکتوز A في خلط مسحوق من نوع الخلط الدوار. يتم تحضير مزيج مسبق ثاني بواسطة خلط 0.95 جرام سالميتيرول زيناڤوات مسحوق و 7.3 جرام لاکتوز B في خلط مسحوق من نوع الخلط الدوار. يتم دمج المزيجين المسبقين بواسطة النخل ثم الخلط مع 38.2 جرام من الاکتوز A في خلط مسحوق من نوع الخلط الدوار. يتم نخل الخليط الناتج وأخيراً خلطه مع 332.3 جرام لاکتوز B في خلط مسحوق من نوع الخلط الدوار للحصول على الصيغة النهائية. يكون زمن الخلط لكل خطوة 5 دقائق عند 35 دورة في الدقيقة.

10

مثال 6. أثر نسبة السالميتيرول/اللاكتوز الخاصة بالمزيج المسبق الثاني على جرعة الجسيمات

15

الناعمة (FPD).

- يتم دراسة كيف تؤثر التغييرات في نسبة السالميتيرول/ اللاكتوز B في المزيج المسبق الثاني على جرعة الجسيمات الناعمة (FPD) الخاصة بصيغة السالميتيرول/ اللاكتوز النهائية. يتم تحضير سلسلة من صيغ السالميتيرول/ اللاكتوز كما في المثال السابق باستثناء أن نسبة السالميتيرول المستخدمة في المزيج المسبق الثاني تكون مختلفة فضلاً عن نسبة اللاكتوز A (من إجمالي اللاكتوز) المستخدم في الصيغة. يتم ملئ الصيغ بجهاز استنشاق مسحوق Easyhaler® ويتم تحديد قيم FPD للمكونات الفعالة في المختبر باستخدام الطرق المعروفة جيداً في الفن. يتم موازنة النتائج في نموذج حسابي الذي يوضح أثر المتغيرات على FPD الخاص بالمكونات الفعالة. يتم تمثيل التغييرات الملحوظة في السالميتيرول زينافاوت والفلوتيكازون بروبيونات في شكل 1أ و 1ب، على التوالي. في الأشكال يتم توضيح نسبة (%) من إجمالي السالميتيرول زينافاوت (SX) المخلوط مع اللاكتوز A (اللاكتوز الأنعم) في المزيج المسبق الأول في المحور س. يتم توضيح نسبة اللاكتوز A (%) من إجمالي اللاكتوز المستخدمة في التركيبة في المحور ص. يتم توضيح قيمة FPD الناتجة الخاصة بالسالميتيرول زينافاوت في شكل 1أ حيث تتراوح المناطق من حوالي 4 ميكروجرام/ جرعة إلى حوالي 10 ميكروجرام/ جرعة. يتم توضيح قيمة FPD الناتجة الخاصة بالفلوتيكازون بروبيونات بالمثل في شكل 1ب.
- توضح الأشكال أنه يمكن أن يتم زيادة قيمة FPD (الموضحة في المربع) لكل مكون فعال للتركيبة بواسطة زيادة نسبة اللاكتوز A (اللاكتوز الأنعم) في التركيبة. على سبيل المثال، يمكن أن يتم زيادة FPD الخاص بالسالميتيرول من حوالي 4 ميكروجرام/ جرعة إلى حوالي 10 ميكروجرام/ جرعة بواسطة زيادة نسبة اللاكتوز A (اللاكتوز الأنعم) من صفر% إلى 30%.

(شكل أ1). في نفس الوقت، يزداد FPD الخاص بالفلوتيكازون من حوالي 60 ميكروجرام/جرعة إلى 100 ميكروجرام/جرعة (شكل ب1).

من ناحية أخرى، عندما يتم مزج جزء من السالميتيرول الخاص بالتركيبية مع اللاكتوز B (اللاكتوز الأكثر خشونة)، فيتم خفض قيمة FPD الخاصة بالسالميتيرول. يعتمد الانخفاض على نسبة السالميتيرول الذي يتم مزجه مع اللاكتوز B (اللاكتوز الأكثر خشونة). على سبيل المثال، عندما يتم تثبيت نسبة اللاكتوز A إلى اللاكتوز B على 10:90 (أي تكون نسبة اللاكتوز A 10%) في التركيبية، يمكن أن يتم خفض FPD الخاص بالسالميتيرول خطياً من حوالي 7.2 ميكروجرام/جرعة إلى حوالي 5.5 ميكروجرام/جرعة بواسطة زيادة جزء السالميتيرول الذي يتم مزجه مع اللاكتوز B (اللاكتوز الأكثر خشونة) من صفر% إلى 100%. يناظر هذا انخفاض 24% في FPD الخاص بالسالميتيرول. الأهم، في نفس الوقت تهبط قيمة FPD الخاصة بالفلوتيكازون فقط 5% (من حوالي 74 ميكروجرام/جرعة إلى حوالي 70 ميكروجرام/جرعة). وبالتالي، يوفر مزج جزء المكون الفعال الثاني الخاص بالتوليفة مع درجة لاكتوز ثانية مختلفة في حجم الجسيم عن درجة اللاكتوز الأولى طريقة لضبط FPD الخاص بالمكون الفعال الثاني في حين التأثير بأدنى حد على FPD الخاص بالمكون الفعال الأول الخاص بالتركيبية.

15

20

عناصر الحماية

1- طريقة تحضير تركيبة استنشاق مسحوق جاف تشتمل على مكون فعال أول وثاني في صورة مسحوقة تشتمل على الخطوات:

(أ) خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق أول لتوفير مزيج مسبق أول؛

(ب) خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق ثاني لتوفير مزيج مسبق ثاني؛ و

(ج) خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية معاً؛

حيث يختلف السواغ الدقائق الأول والسواغ الدقائق الثاني في متوسط حجم الجسيم، بحيث يكون VMD (متوسط قطر الحجم) الخاص بالسواغ الدقائق الأنعم أقل من 90% من VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأكثر خشونة.

2- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأنعم أقل من 85% من VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأكثر خشونة.

3- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يكون VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأنعم في نطاق من حوالي 30 إلى حوالي 70 ميكرومتر ويكون VMD الخاص بالسواغ الدقائق الأكثر خشونة في نطاق من حوالي 80 إلى حوالي 150 ميكرومتر.

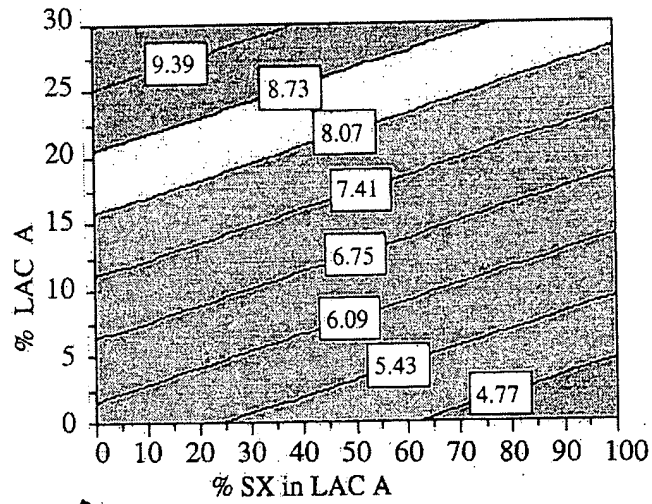
4- طريقة تحضير تركيبة استنشاق مسحوق جاف تشتمل على مكون فعال أول وثاني في صورة مسحوقة تشتمل على الخطوات:

(أ) خلط المكون الفعال الأول وجزء من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق أول له VMD في نطاق من حوالي 30 إلى حوالي 70 ميكرومتر لتوفير مزيج مسبق أول؛

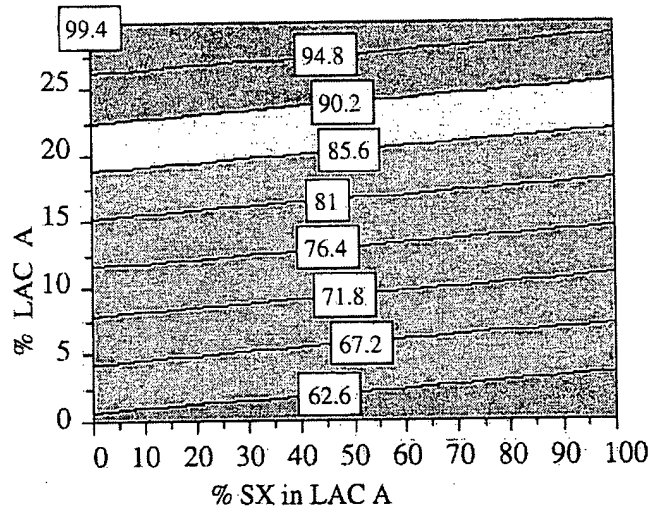
- (ب) خلط الجزء المتبقي من المكون الفعال الثاني مع سواغ دقائق ثاني له VMD في نطاق من حوالي 80 إلى حوالي 150 ميكرومتر لتوفير مزيج مسبق ثاني؛ و
- (ج) خلط المزائج المسبقة الأولى والثانية، اختياريًا مع سواغ دقائق اضافي أول أو ثاني، معاً و
- (د) اختياريًا خلط المزيج المتحصل عليه مع سواغ دقائق اضافي أول أو ثاني.
- 5- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4، حيث يكون السواغ الدقائق الأول والثاني عبارة عن اللاكتوز.
- 6- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، حيث يتم اختيار المكونات الفعالة الأولى والثانية من الستيرويدات المضادة للالتهاب والموسعات القصبية.
- 7- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، حيث يكون المكون الفعال الأول عبارة عن ستيرويد مضاد للالتهاب ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن موسع قصيبي.
- 8- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، حيث يكون المكون الفعال الأول عبارة عن موسع قصيبي ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن ستيرويد مضاد للالتهاب.
- 9- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 8، حيث تكون الستيرويدات المضادة للالتهاب عبارة عن بوديسونيد، فلوتيكاسون، بيكلوميثازون، أو أملاح منها مقبولة صيدلياً.
- 10- طريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 9، حيث يكون الموسع القصيبي عبارة عن فورموتيرول، سالميتروول أو أملاح منها مقبولة صيدلياً.
- 11- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يكون المكون الفعال الأول عبارة عن بوديسونيد أو ملح منه مقبول صيدلياً ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن فورموتيرول أو ملح منه مقبولة صيدلياً.

12- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يكون المكون الفعال الأول عبارة عن فلوتيكاسون أو ملح منه مقبول صيدلياً ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن سالميتروول أو ملح منه مقبولة صيدلياً.

13- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يكون المكون الفعال الأول عبارة عن بيكلوميثازون أو ملح منه مقبول صيدلياً ويكون المكون الفعال الثاني عبارة عن فورموتيرول أو ملح منه مقبولة صيدلياً.

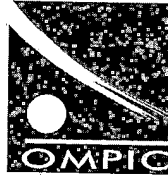


شكل 1أ



شكل 1ب

11



**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 : 39089	Date de dépôt : 05/12/2014
	Date d'entrée en phase nationale : 03/06/2016
Déposant : ORION CORPORATION	Date de priorité: 06/12/2013
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ PERMETTANT DE PRÉPARER DES COMPOSITIONS D'INHALATION DE POUDRE SÈCHE	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A61K31/167, A61K9/72, A61K31/58	
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 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : 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 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 05/02/2019
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 :
- 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)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 5: Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 13 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 13 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 13 Revendications aucune	Oui Non

D1 : EP2221048
D2 : WO2004017918

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit un procédé permettant de préparer des compositions d'inhalation de poudre sèche tel que décrit dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-13 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 étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il décrit un procédé de préparation d'une composition d'inhalation de poudre sèche comprenant un premier et éventuellement un second ingrédient actif, comprenant les étapes consistant à (a) former des pré-mélanges d'un ingrédient et d'un excipient séparément, puis mélanger les deux pré-mélanges. La valeur d50 des différents excipients diffère de plus de 10%, de préférence, les deux excipients ont une valeur d50 d'environ 125-145 µm et environ 50-100 µm, respectivement (D1, revendication 5).

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 en ce que l'on mélange une partie du second ingrédient actif avec le premier ingrédient actif pour fournir le premier pré-mélange.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition améliorée d'inhalation de poudre sèche.

La solution proposée dans la présente demande peut être considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

D1 divulgue qu'il est nécessaire de séparer les API en différentes catégories d'excipient, ce qui offre une homogénéité améliorée. Ces enseignements n'auraient pas incité l'homme de métier à arriver à partir de D1 ou en combinant les enseignements de D1 et D2 à l'objet de la revendication 1 de la présente demande, le demandeur a fourni les preuves techniques que le problème ci-dessus a été résolu sur toute la portée revendiquée.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-13 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que 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.