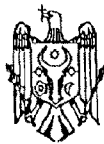




MD/EP 3962455 T2 2022.12.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3962455 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 9/16 (2006.01.01)
A61K 31/00 (2006.01.01)
A61K 38/095 (2019.01.01)
A61P 13/00 (2006.01.01)
A61K 38/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0282	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2022, 2022.12.31
(22) Data de depozit: 2021.05.18	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 35/2022, 2022.08.31
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 21728101.3, 2021.05.18	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2022, 2022.03.31
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3962455, 2022.03.09	
(31) Numărul cererii prioritare: 202007306; 202009905; 202018901	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.05.18; 2020.06.29; 2020.12.01	
(33) Țara cererii prioritare: GB; GB; GB	
(71) Solicitant: OREXO AB, SE	
(72) Inventatori: SÄVMARKER Jonas, SE; RÖNN Robert, SE; FISCHER Andreas, SE	
(73) Titular: OREXO AB, SE	
(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Compoziție farmaceutică nouă pentru livrare de medicamente

(57) Rezumat:

1

Conform invenției, este furnizată o compoziție farmaceutic acceptabilă care este, de preferință, sub formă de pulbere uscată, cuprinzând un amestec de: (a) o cantitate de dozare farmacologică eficientă de cel puțin un compus activ farmaceutic; și (b) un material purtător acceptabil farmaceutic, care material purtător cuprinde o combinație de dizaharidă și

2

un material polimeric. Compozițiile sunt adecvate, de exemplu, pentru eliberarea de medicamente transmucoase, incluzând eliberarea sublinguală și nazală. În cazul administrării nazale, respectivele compoziții pot fi încărcate în aplicatoare nazale cu utilizare unică sau multiplă. Purtătorii acceptabili farmaceutic preferați în această

MD/EP 3962455 T2 2022.12.31

privință includ lactoză sau trehaloză și dextrine (de exemplu, citodextrine sau maltodextrine). Compozițiile mai pot cuprinde una sau mai multe alchil zaharide. Alchil zaharidele

preferate includ esteri de zaharoză, cum ar fi monolauratul de zaharoză.

Revendicări: 15

Figuri: 8

(54) New pharmaceutical composition for drug delivery

(57) Abstract:

1

According to the invention, there is provided a pharmaceutically-acceptable composition which is preferably in the form of a spray-dried powder comprising a mixture of: (a) a pharmaceutically-effective dosage amount of at least one pharmaceutically-active compound; and (b) a pharmaceutically-acceptable carrier material, which carrier material comprises a combination of a disaccharide and a polymeric material. Compositions are suitable for, for example, transmucosal drug delivery, including sublingual and nasal delivery. In the case of

2

nasal delivery, said compositions may be loaded into single- or multiple-use nasal applicators. Preferred pharmaceutically-acceptable carriers in this regard include lactose or trehalose and dextrans (e.g. cyclodextrins or maltodextrins), which may be spray-dried together in combination. Compositions may further comprise one or more alkyl saccharides. Preferred alkyl saccharides include sucrose esters, such as sucrose monolaurate.

Claims: 15

Fig.: 8

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Această invenție se referă la noi compoziții farmaceutice care sunt utile în afecțiuni medicale, inclusiv reacții alergice. Invenția se referă, de asemenea, la metode de fabricare a unor astfel de compoziții și de formulare a acestora în forme de dozare.

Stadiul tehnicii și antecedentele

Listarea sau discutarea unui document aparent publicat anterior în această specificație nu ar trebui să fie neapărat luată ca o recunoaștere a faptului că documentul face parte din stadiul tehnicii sau din cunoștințele generale comune.

Dintre diferitele căi binecunoscute de administrare a medicamentului, administrarea orală în tractul gastrointestinal este cea mai frecventă. Este considerată, în general, ca fiind cea mai favorizată de către pacienți și practicieni.

Cu toate acestea, administrarea orală a medicamentului este cunoscută a avea dezavantaje specifice, inclusiv faptul că ingredientele active sunt în mod necesar supuse metabolismului hepatic de prim pasaj și, de asemenea, degradării enzimatică în (și în afara) tractului gastrointestinal. Acest lucru poate afecta eficacitatea anumitor medicamente și, în unele cazuri, o poate chiar descalifica complet drept cale de administrare.

Administrarea perorală în tractul gastrointestinal are dezavantajul suplimentar că necesită absorbția ingredientelor active prin intestine, ca parte a procesului digestiv, care necesită timp. În tratamentul anumitor afecțiuni, cum ar fi tulburările acute, un debut mai rapid al efectului farmacologic este adesea foarte de dorit.

În astfel de cazuri, principiile de administrare în care medicamentele sunt absorbite imediat în circulația sistemică este mai probabil să conducă la un debut rapid de acțiune. Deși acest lucru se poate face prin intermediul administrării parenterale (cum ar fi injecția subcutanată sau intravenoasă), astfel de mijloace de administrare sunt incomode și uneori sunt foarte dificile și/sau imposibil de realizat de către pacienți, presupunând intervenția medicilor care necesită timp pentru a asigura complianța și pentru a evita efectele care sunt fie nedorite, fie dăunătoare.

Administrarea transmucozală a ingredientelor active este o alternativă viabilă la administrarea parenterală. Dă naștere la posibilitatea eliberării moleculelor de medicament direct în circulația sistemică prin membranele mucoase (de exemplu, rectal, sublingual, bucal, pulmonar și intranasal) și poate duce la avantaje, cum ar fi complianța crescută a pacientului, biodisponibilitatea îmbunătățită a medicamentului, un debut mai rapid al acțiunii și efecte secundare reduse.

Cu toate acestea, administrarea transmucozală a medicamentelor prezintă probleme proprii, destul de distincte. Spre deosebire de tractul gastrointestinal, care este un organ mare care conține o cantitate relativ mare de fluide biologice, spațiile precum cavitățile bucale și nazale sunt relativ mici și conțin cantități mult mai mici de fluide corporale, cum ar fi saliva și/sau mucus. Acest lucru asigură inevitabil o limitare considerabilă a cantității de ingredient activ care poate fi administrat într-o singură doză.

În plus, deși este un sistem dinamic, tractul gastro-intestinal reprezintă, în principal, un sistem „închis”. În schimb, mecanismele de eliminare rapidă care au loc atât în cavitatea bucală, cât și în cea nazală înseamnă că timpul care este adesea disponibil pentru absorbție pe suprafața mucoasei, pentru o cantitate deja mai limitată de medicament, este, de asemenea, limitat.

Au fost propuse numeroase principii de formulare pentru a rezolva această problemă, inclusiv, de exemplu, principii de formulare bioadezive, cum ar fi plasturi bucali pentru administrarea de medicamente pe cale bucală (vezi, de exemplu, Shojaei, J. Pharm. Pharmaceutical Sci., 15, 19 (1998) și Gandhi, Advanced Drug Delivery Reviews, 43, 67 (1994)), precum și compoziții de gelificare *in situ* pentru administrarea intranasală a medicamentelor (vezi, de exemplu, Bertan și colab., Eur. J. Pharm. Sci., 27, 62 (2006)).

Sistemele de eliberare transmucozală de medicament care sunt în stare solidă pot prezenta un avantaj semnificativ în a permite încărcări mai mari de medicament în formulare. Cu toate acestea, deși compozițiile solide de administrare a medicamentelor sunt mult mai frecvente atunci când se administrează pe mucoase rectale, bucale, sublinguale și pulmonare, rămâne cazul că marea majoritate a sistemelor de administrare a medicamentelor intranasale sunt prezentate sub formă de spray-uri lichide, de obicei soluții apoase, în care solubilitatea medicamentului joacă un alt factor limitator în cantitatea de medicament disponibilă pentru absorbție.

Faptul că spray-urile lichide pentru administrarea intranasală sunt aproape omniprezente se datorează faptului că formularea de formulări farmaceutice solide sub formă de pulbere nazală nu este ușoară. Spre deosebire de pulberile care sunt utilizate frecvent pentru inhalarea ingredientelor active în plămâni, există foarte puține formulări de pulbere intranasală disponibile comercial.

Când sunt formulate sub formă de pulberi uscate, compozițiile de eliberare a medicamentelor pulmonare iau în mod obișnuit forma unor amestecuri „agregate” care includ particule micronizate de API pe particule purtătoare mai mari. Aceste agregate sunt destinate să se disocieze/se descompun la inhalarea sau acționarea unui dispozitiv, depunând doar particulele fine de ingrediente active în plămân.

5 Totuși, se înțelege că astfel de sisteme de administrare a medicamentelor nu funcționează eficient în cazul administrării intranazale a medicamentului. Acest lucru se datorează faptului că prezența unor astfel de particule fine duce la un risc semnificativ de expunere pulmonară, care nu este locul intenționat de administrare. Dacă dimensiunile particulelor de medicament ar fi crescute pentru a evita această problemă, ar duce probabil la dificultăți în asigurarea interacțiunilor adecvate în amestecul „interactiv” eterogen, care depinde de diferențele substanțiale de dimensiuni ale celor două componente pentru a asigura interacțiunea, ceea ce duce la potențiale probleme de fabricație, precum segregarea în timpul umplerii. Încercarea de a compensa acest lucru prin creșterea corespunzătoare a dimensiunii particulelor purtătoare nu ar rezolva neapărat problema, dar ar crește în mod necesar masa de excipienți inactivi într-o masă totală deja limitată a formei de dozare, ceea ce poate duce la o reducere a dozei de ingredient activ.

15 Dificultățile formulării pulberilor uscate pentru livrare intranazală sunt tratate în cererea de brevet american US 2005/001411 A1. În acest document, se afirmă că pulberile pentru administrare nazală trebuie să fie suficient de fine, astfel încât să poată fi transportate eficient printr-un flux de gaz și depozitate eficient în nas, dar și suficient de grosiere pentru a facilita introducerea pulberii într-un dispozitiv de pulbere adecvat, care este întotdeauna necesar pentru administrarea intranazală. US 2005/001411 A1 aparent rezolvă această problemă prin fabricarea particulelor secundare (agregate) slab formate din particule primare cuprinzând ingrediente active. Agregatele au dimensiuni care sunt de câteva sute de microni și se spune că acest lucru permite încărcarea mai eficientă într-un dispozitiv adecvat de administrare intranazală (un aplicator, dozator sau insuflator). La acționarea unui astfel de dispozitiv și la administrarea compoziției, agregatele se descompun aparent rapid în particulele primare de ingrediente active. Aceste particule primare au o dimensiune care este de doar câțiva microni, ceea ce se spune că facilitează dizolvarea lor și, ulterior, absorbția intranazală a ingredientului activ.

20 După cum s-a menționat mai sus, administrarea transmucozală (de exemplu, intranazală) a medicamentelor destinate absorbției sistemice evită metabolismul de primă trecere, care este inevitabil o componentă a administrării orale. Metabolismul medicamentelor are loc prin reacții chimice cu enzime care sunt capabile să modifice structura chimică a unui ingredient activ.

25 Deoarece majoritatea medicamentelor sunt molecule organice care conțin grupuri funcționale capabile să sufere astfel de reacții chimice, ele sunt adesea susceptibile la o anumită formă de descompunere chimică atunci când intră în contact cu substanțe care sunt capabile să interacționeze cu acele grupuri funcționale din afara corpului.

30 O astfel de transformare chimică este în mod obișnuit clasificată drept „degradare” chimică în domeniul farmaceutic, deoarece poate duce adesea la o pierdere a eficacității sau, în situații extreme, la produse secundare toxice, unul sau ambele putând duce la ineficiența unui medicament și /sau fiind dăunătoare pentru pacienți.

35 Cât de rapid poate avea loc o astfel de degradare depinde de cât de instabil din punct de vedere chimic este compusul medicament, în primul rând, de modul în care este formulat și de condițiile de depozitare. Adesea, temperaturile și umiditatea ridicate pot duce la degradarea accelerată.

40 O astfel de pierdere a integrității chimice este măsurabilă și este motivul pentru care toate produsele farmaceutice au termene de valabilitate imprimare pe etichetă și/sau gravate pe ambalaj. Acesta este, de asemenea, motivul pentru care anumite medicamente prescrise conțin informații specifice tipărite în prospectele de ambalaj privind condițiile adecvate de depozitare.

45 După cum este rezumat de Kou și Zhou în capitolul 16 al manualului Amorphe Solid Dispersions, Shah și colab. (Eds.), Springer (2014), dacă un medicament este formulat într-o stare fizică amorfă, spre deosebire de o stare cristalină, este prezentat în mod obișnuit într-o stare de energie mai mare și, astfel, este probabil să fie mai instabil din punct de vedere chimic și fizic, prezentând provocări pentru formulatorii farmaceutici.

50 Stabilitatea chimică este astfel adesea îmbunătățită prin prezentarea unui medicament în stare cristalină, adesea prin formarea de sare. Obiectivul principal al formării sării este de obicei creșterea hidrofilității ingredientelor active pentru a rezolva problemele slabe cu solubilitatea apoasă și viteza de dizolvare. Cu toate acestea, la fabricarea unei sări, alte preocupări fizico-chimice și biologice, cum ar fi stabilitatea chimică, pot fi adesea abordate simultan. De exemplu, medicamentele de bază (de exemplu, medicamentele care conțin cel puțin o grupare amină) sunt adesea prezentate sub formă de sare de adiție acidă, săruri care sunt de obicei mai stabile din punct de vedere chimic decât bazele aminice „libere” corespunzătoare.

55 Cu toate acestea, deși oferă potențial ingredient activ într-o formă în care poate fi stocat mai ușor fără degradare chimică și mai eficient în ceea ce privește viteza și/sau gradul de dizolvare după

administrare, sărurile cristaline au în general viteze de dizolvare mai lente și sunt mai puțin eficiente absorbite prin membranele mucoase, decât dacă ingredientele active corespunzătoare sunt prezentate într-o formă amorfă și/sau neionizată, respectiv.

Pe scurt, ingredientele farmaceutice active formulate ca dispersii solide amorfe au, în general, avantajul unei biodisponibilități mai mari, dar prezintă de obicei provocări sub formă de stabilitate fizică și chimică redusă, în timp ce medicamentele formulate sub formă cristalină și/sau sare, în timp ce sunt în general mai stabile, tind să fie mai puțin biodisponibile.

Ultima problemă poate fi deosebit de dezavantajoasă în cazul administrării de medicamente transmucozale, cum ar fi intranasală sau sublinguală, unde, după cum s-a menționat mai sus, timpii de rezidență a medicamentelor în cavitatea relevantă, în care trebuie să aibă loc absorbția în circulația sistemică, este limitat. Acest lucru, împreună cu o permeabilitate slabă peste membranele mucozale la pH-uri fiziologice, poate duce la o absorbție transmucozală inacceptabil de scăzută și/sau lentă pentru a asigura un efect terapeutic adecvat.

Multe principii de formulare elaborate au fost concepute de-a lungul anilor pentru a aborda actul de echilibru între solubilitate și permeabilitate în sistemele de administrare a medicamentelor transmucozale. Astfel de principii de formulare includ adăugarea de substanțe modificatoare de pH care transformă o formă de sare ionizată a ingredientului activ într-o stare neionizată mai permeabilă.

Cu toate acestea, având în vedere toate avantajele potențiale menționate mai sus pe care le oferă, rămâne o nevoie de sisteme solide îmbunătățite (de exemplu, pe bază de pulbere) transmucozale și în special intranasale de livrare a medicamentelor.

În special, rămâne o nevoie clinică nesatisfăcută semnificativă în domeniul administrării transmucozale, pentru o compoziție de administrare a medicamentului sub formă de pulbere care:

(i) este stabilă atât fizic, cât și chimic; și

(ii) furnizează ingredient activ:

- într-o doză suficientă; și
- într-o formă în care este suficient de permeabilă

pentru a asigura un efect terapeutic necesar (cum ar fi viteza de debut) la dozele mici (relativ vorbind) care sunt posibile și timpi scurți de rezidență care sunt disponibile, în contextul transmucozal, cum ar fi în cavitatea nazală.

În plus față de cele de mai sus, în domeniul mai specific al administrării intranasale de medicamente, rămâne o nevoie clinică semnificativă nesatisfăcută pentru o astfel de compoziție de administrare a medicamentului care să cuprindă particule de o dimensiune adecvată pentru a permite atât:

- umplerea unui dispozitiv de eliberare a medicamentelor; și
- depunerea în cavitatea relevantă (de exemplu, nazală).

Formulările de pulbere uscată intranasală sunt cunoscute, *printre altele*, din cererile de brevet internaționale WO 2010/142696 și WO 2019/038756, brevetul american US Nr. 10.653.690 B1 și cererea de brevet american US 2018/0092839A.

Russo și colab. (J. Pharm. Sci., 95, 2253 (2006)) dezvăluie uscarea prin pulverizare a compusului analgezic opioid, morfina, cu numeroși excipienți. Formulările uscate prin pulverizare sunt dezvăluite, de asemenea, în Vengerovich și colab., Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 163, 737 (2017)), în care s-a încercat microîncapsularea unui ingredient activ (naloxonă) în diferite substanțe, inclusiv 2-hidroxipropil-β-ciclodextrină, în vederea dezvoltării unor preparate cu eliberare susținută pe bază de purtători polimerici pentru îngrijirea de urgență.

În plus, cererea de brevet european EP 1 093 818 A1 discută despre uscare prin pulverizare folosind polimeri cationici pentru a îmbunătăți permeabilitatea ingredientelor active cu greutate moleculară mare, cum ar fi proteine, anticorpi și altele asemenea, și cererea de brevet american US 2015/0005356 A1 dezvăluie diverse formulări care cuprind epinefrină pentru administrare intranasală.

S-a constatat acum că este posibil să se formuleze anumite ingrediente active sub formă de compoziții de pulbere uscată amorfă prin intermediul unui procedeu care, de exemplu, uscă prin pulverizare acele ingrediente active împreună cu o combinație specifică de materiale purtător, așa cum este dezvăluit în continuare. Astfel de compoziții pot asigura îmbunătățiri surprinzătoare și substanțiale ale stabilității acelor ingrediente active înainte de administrare. Astfel de compoziții pot asigura în plus o biodisponibilitate și/sau viteză de absorbție îmbunătățite a acelor ingrediente active după administrare.

Dezvăluirea invenției

Conform unui prim aspect al invenției, este furnizată o compoziție acceptabilă farmaceutic adecvată pentru administrare intranasală sub formă de pulbere amorfă, mono-particule, care cuprinde un amestec de:

(a) o cantitate de doză eficientă din punct de vedere farmacologic de epinefrină sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia;

(b) un material purtător acceptabil farmaceutic, material purtător care cuprinde o combinație de dizaharidă și un material polimeric cuprinzând o dextrină și/sau hidroxipropilmetil celuloză; și

(c) un ester de zaharoză,

în care particulele de pulbere cuprind un compozit amorf de epinefrină sau sare a acesteia și materialul purtător,

compoziții acceptabile farmaceutic care sunt denumite în continuare împreună „compozițiile conform invenției”.

Compozițiile conform invenției sunt sub formă de pulbere amorfă, mono-particulată. Prin „monoparticule”, se face referire la faptul că multitudinea de particule care formează compozițiile sub formă de pulbere ale invenției cuprind un amestec omogen sau eterogen, în care ingredientele active farmaceutic sunt încapsulate într-o stare amorfă în materialele purtătoare așa cum sunt definite mai sus, optional în prezența altor ingrediente. Particulele compozițiilor sub formă de pulbere ale invenției sunt astfel prezentate ca un compozit amorf de ingredient activ, materialele purtătoare menționate mai sus, esterul de zaharoză și, opțional, alte ingrediente.

Fiind amorfe în natura lor, compozițiile conform invenției pot fi în întregime amorfe și/sau predominant amorfe (de exemplu mai mult de aproximativ 50% în greutate, cum ar fi mai mult de aproximativ 75% în greutate, incluzând mai mult de aproximativ 80% în greutate, cum ar fi mai mult de aproximativ 90% în greutate, sau 95% în greutate, incluzând mai mult de aproximativ 99% în greutate caracter amorf).

Așa cum este descris în continuare, în ciuda faptului că se află într-o stare fizică amorfă, compozițiile conform invenției prezintă o stabilitate fizică și chimică remarcabilă și neașteptată și pot fi astfel furnizate sub formă de produse farmaceutice care prezintă o perioadă de valabilitate excelentă atunci când sunt depozitate în condiții normale de depozitare.

Compozițiile conform invenției sunt produse sub formă de pulberi solide printr-o tehnică adecvată. În general, tehnicile adecvate se încadrează în metode „pe bază de solvenți”, care includ uscare prin pulverizare, tehnici în pat fluidizat, co-precipitare, tehnici cu fluide supercritice, granulare prin pulverizare, tehnici criogenice (inclusiv uscare prin congelare), electrofilare și tehnici cu jet rotativ, sau metode „bazate pe fuziune”, care includ granulara topiturii, extrudarea topiturii, amestecarea cu forfecare mare (de exemplu, KinetiSol®), măcinarea și materialul topit pe tehnici de purtător (de exemplu, MeltDose®). Metodele preferate includ uscarea prin congelare și, mai preferabil, compozițiile conform invenției sunt realizate printr-un procedeu de uscare prin pulverizare.

Astfel de pulberi pot fi potrivite pentru livrare *prin intermediul* oricărei căi de administrare acceptabile farmaceutic direct la pacienți sau poate fi prezentate ca o compoziție intermediară care poate fi ulterior formulată într-o formă de dozare acceptabilă farmaceutic care urmează să fie administrată la unul sau mai mulți pacienți.

În acest sens, formulările farmaceutice și/sau formele de dozare acceptabile farmaceutic care urmează să fie administrate unui pacient pot cuprinde una sau mai multe compoziții ale invenției.

Formele de dozare farmaceutică adecvate pot cuprinde astfel formulări lichide, cum ar fi soluții, care pot fi preparate prin dizolvarea unei compoziții conform invenției într-un solvent acceptabil farmaceutic (cum ar fi apa), pentru administrare la astfel de pacienți, de exemplu prin injecție sau prin perfuzie.

Formele de dozare farmaceutice alternative pot cuprinde formulări lichide sau semi-solide, cum ar fi suspensii lichide și/sau compoziții de gel care pot cuprinde (de exemplu, particule) dintr-o compoziție a invenției care este/sunt suspendată(e) sau dizolvată(e) într-un purtător lichid sau semisolid adecvat care poate fi încărcat într-o formă de dozare adecvată sau eliberată, de exemplu, prin injecție sau perfuzie, sau poate fi formată după injecție (de exemplu, subcutanat sau intramuscular) pentru a forma un implant sau o formulare depozit.

Compozițiile conform invenției pot fi prezentate în mod alternativ ca parte a unei forme de dozare farmaceutică în esență solidă. Termenul „solid” va fi bine înțeles de către cei de specialitate în domeniu ca să includă orice formă de materie care își păstrează forma și densitatea atunci când nu este limitată și/sau în care moleculele sunt în general comprimate atât de strâns pe cât o permit forțele de respingere dintre ele. O formulare în esență solidă este astfel una care este de cel puțin aproximativ 80%, cum ar fi cel puțin aproximativ 90%, incluzând cel puțin aproximativ 95% (sau cel puțin aproximativ 99%) într-o astfel de formă.

În această privință, compozițiile conform invenției pot fi furnizate într-o formă de multiparticule (de exemplu, sub formă de pulberi, granule, pelete și/sau perle), cuprinzând o multitudine de particule care pot consta în mod individual și/sau colectiv în principal din și/ sau cuprind, una sau mai multe compoziții ale invenției.

Compozițiile conform invenției pot fi astfel prezentate după prepararea lor (de exemplu prin uscare prin pulverizare) sub formă de amestecuri de pulbere simple, microsferă de pulbere, microsferă de pulbere acoperite, o dispersie lipozomală liofilizată sau o combinație a acestora.

Dacă o formă de dozare acceptabilă farmaceutic a invenției „constă în esență din” particule dintr-una sau mai multe compoziții ale invenției, aceasta va fi înțeleasă că înseamnă că acea formă de dozare cuprinde doar una sau mai multe compoziții ale invenției, împreună cu alte caracteristici, care nu afectează în mod semnificativ caracteristicile de bază și noi ale formei de dozare. Alternativ, în situațiile în care formele de dozare ale invenției „constau în esență din” una sau mai multe compoziții ale invenției, aceasta poate fi înțeleasă ca însemnând că acea formă de dozare cuprinde cel puțin aproximativ 90%, cum ar fi cel puțin aproximativ 95%, incluzând cel puțin aproximativ 97% (de exemplu, aproximativ 99%) în greutate din acele una sau mai multe compoziții ale invenției în total.

În mod alternativ, formele de dozare farmaceutică pot să cuprindă una sau mai multe compoziții ale invenției, care pot fi furnizate sub forma unei singure forme de dozare unitară, cum ar fi un pesar, un supozitor sau o altă formă de inserție, o pilulă, o capsulă, o turtă, un plasture (de exemplu, un plasture bucal), un film (de exemplu, un film intraoral) sau o tabletă (de exemplu, un comprimat sublingual).

Capsulele pot fi preparate prin încărcarea unei compoziții conform invenției sub formă de pulbere uscată prin pulverizare direct într-o capsulă acceptabilă farmaceutic făcută dintr-un material adecvat, proiectat fie pentru administrare sublinguală, fie, de preferință, orală, sau prin amestecarea unei compoziții împreună cu excipienți înainte de încărcarea într-o astfel de capsulă, care poate implica o etapă de granulare așa cum este descrisă în continuare, înainte de încărcarea într-o capsulă pentru o astfel de livrare.

Compozițiile conform invenției pot fi, în acest sens, granulate în pelete sau într-o pilulă, dar pot fi, de asemenea, formulate (adică, furnizate pentru administrare) sub formă de pulbere uscată, cu curgere liberă. Prin „uscat” se include în esență lipsit de apă și alți solvenți lichizi, ceea ce include faptul că există mai puțin de aproximativ 10%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 5%, mai preferabil aproximativ 3%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 2%, de exemplu mai puțin de aproximativ 1% din formulare este un lichid, cum ar fi apa.

Tehnicile adecvate pentru fabricarea formelor de dozare cuprinzând pulberi uscate sau granulate includ amestecarea uscată simplă, granulara (inclusiv granulara uscată, granulara umedă, granulara în topitură, granulara termoplastică, granulara prin pulverizare), extrudarea/sferonizarea sau liofilizarea.

Tehnicile de granulare uscată sunt, de asemenea, bine cunoscute specialiștilor în domeniu și includ orice tehnică în care particulele de pulbere primară sunt agregate la presiune înaltă, incluzând șoc de lichid și compactarea cu role, de exemplu așa cum este descris în continuare.

Tehnicile de granulare umedă sunt bine cunoscute specialiștilor în domeniu și includ orice tehnică care implică masificarea unui amestec de particule de pulbere primară uscată folosind un fluid de granulare, fluid care conține un solvent volatil, inert, cum ar fi apă, etanol sau izopropanol, fie singur, fie în combinație, și opțional în prezența unui liant sau agent de legare. Tehnica poate implica forțarea unei mase umede printr-o sită pentru a produce granule umede care sunt apoi uscate, de preferință până la o pierdere la uscare mai mică de aproximativ 3% în greutate.

Granulara în topitură va fi cunoscută de specialiștii în domeniu ca incluzând orice tehnică în care granulele sunt obținute prin adăugarea unui liant topit sau a unui liant solid care se topește în timpul procesului (materiale de liant care pot cuprinde materialele purtătoare acceptabile farmaceutic ale compoziției invenției). După granulare, liantul se solidifică la temperatura camerei. Se știe că peletizarea termoplastică este similară cu granulara în topitură, dar în care sunt folosite proprietățile plastice ale liantului. În ambele procedee, aglomeratele (granulele) obținute cuprind o structură matriceală.

Extrudarea/sferonizarea va fi bine cunoscută de specialiștii în domeniu ca incluzând orice proces care implică amestecarea uscată a ingredientelor, masificarea umedă împreună cu un liant, extrudarea, sferonizarea extrudatului în sferoizi de dimensiune uniformă și uscarea.

Granulara prin pulverizare va fi cunoscută de specialiștii în domeniu ca incluzând orice tehnică care implică uscarea lichidelor (soluții, suspensii, topituri) în timp ce se formează simultan granulele într-un pat fluid. Termenul include astfel procesele în care sunt furnizate semințe străine (germeni) pe care se formează granule, precum și cele în care se formează semințe (germeni) inerente în patul fluid din cauza abraziunii și/sau fracturării, în plus față de orice tehnică de granulare prin pulverizare a acoperirii în general. Lichidul pulverizat acoperă germeii și ajută la aglomerarea în continuare a particulelor. Apoi este uscat pentru a forma granule sub formă de matrice.

Termenul „uscare prin congelare” include liofilizarea sau criodesicarea și orice proces de desolvatare la temperatură joasă (de exemplu, deshidratare), în care produsul este înghețat, presiunea este scăzută și solventul înghețat (de exemplu, apă) este îndepărtat prin sublimare.

Compozițiile conform invenției pot fi furnizate în mod alternativ sub forma unei tablete pentru utilizare orală, bucală și/sau sublinguală. Astfel de tablete pot fi formate, de exemplu, prin comprimarea/compactarea directă a unei compoziții conform invenției, opțional după amestecarea acesteia împreună cu unul sau mai mulți excipienți adecvați, cum ar fi un diluant, un dezintegrant, un agent de alunecare și/sau un lubrifiant și pot fi realizate folosind tehnici precum cele descrise, de exemplu, în Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumul 1, ediția a treia, Augsburg și colab. (ed.),

CRC Press (2008) și documentele menționate în aceasta. Echipamentele de compactare adecvate includ mașini standard de tabletare, cum ar fi Kilian SP300 sau Korsch EK0, XP1, XL 100 și XL 200.

Dezintegranti adecvați (așa cum sunt definiți, de exemplu, în Rowe și colab., Handbook of Pharmaceutical Excipients, a 6-a ed. (2009)) care pot fi folosiți în tablete includ derivați de celuloză, cum ar fi hidroxipropil celuloza (HPC), HPC slab substituită, metil celuloză, etil hidroxietyl celuloză, carboximetil celuloză de calciu, carboximetil celuloză de sodiu, celuloză microcristalină, gumă de celuloză modificată; derivați ai amidonului cum ar fi amidonul moderat reticulat, amidonul modificat, amidonul hidroxilpropilic și amidonul pregelatinizat; și alți agenți de dezintegrare cum ar fi alginat de calciu, alginat de sodiu, acid alginic, chitosan, dioxid de siliciu coloidal, docusat de sodiu, gumă de guar, silicat de magneziu aluminiu, polacrilină de potasiu și polivinilpirolidonă. Pot fi utilizate combinații de doi sau mai mulți agenți de dezintegrare.

Dezintegrantii preferați includ așa-numitele „superdezintegranti” (așa cum sunt definiți, de exemplu, în Mohanachandran et al, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), cum ar fi polivinilpirolidonă reticulată, amidon glicolat de sodiu și croscarmeloză de sodiu. Pot fi utilizate combinații de doi sau mai mulți superdezintegranti.

Când sunt folosiți agenți de dezintegrare și/sau superdezintegranti, tabletele sunt într-o cantitate (de exemplu, totală) între 0,5 și 15% în greutate raportat la greutatea totală a unei compoziții. Un interval preferat este de la 1 la 8%, cum ar fi de la aproximativ 2 la aproximativ 7% (de exemplu, aproximativ 5%, cum ar fi aproximativ 4%) în greutate.

Dacă este prezent, liantul este utilizat, de preferință, într-o cantitate între 0,5 și 20% în greutate raportat la greutatea totală a formulării tabletei. Un interval preferat este de la 1 la 15%, cum ar fi de la aproximativ 2,0 la aproximativ 12% (de exemplu, aproximativ 10%) în greutate. Lianții adecvați includ guma de celuloză și celuloza microcristalină.

Sub formă de pulbere sau altfel, formele de dozare cuprinzând compozițiile conform invenției pot fi preparate altfel prin tehnici standard și folosind echipament standard, cunoscut de specialiștii. În acest sens, compozițiile invenției pot fi combinate cu aditivi farmaceutici convenționali și/sau excipienți utilizați în domeniu pentru preparate relevante și încorporate în diferite tipuri de preparate farmaceutice folosind tehnici standard pentru a face forme de dozare ale invenției (vezi, de exemplu, Lachman și colab., „Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, Lea & Febiger, ediția a treia (1986)); Remington: The Science and Practice of Pharmacy', Troy (ed.), Universitatea de Științe din Philadelphia, ediția a 21-a (2006)); și/sau 'Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines', Aulton and Taylor (ed.), Elsevier, ediția a 4-a, 2013).

Este de preferat ca respectiv compozițiile conform invenției să fie adecvate și/sau să fie formulate pentru livrarea transmucozală a ingredientului activ în circulația sistemică.

Termenul „transmucozală” va fi înțeles de către cei de specialitate în domeniu ca însemnând că, indiferent dacă este administrată unui pacient, o compoziție este prezentată la o suprafață relevantă a mucoasei într-o astfel de formă încât ingredientul(e) activ(e) să poată fi absorbit acea suprafață a mucoasei în urma dizolvării acesteia. Suprafețele de mucoase relevante includ astfel mucoasa orală, nazală, oculară, vaginală, cervicală, pulmonară și/sau anorectală, în special mucoasa bucală (inclusiv mucoasa bucală și sublinguală) și mucoasa nazală.

Astfel, formele de dozare care cuprind o compoziție conform invenției pot fi administrate direct pe o suprafață mucozală (inclusiv rectal, vaginal, bucal, sublingual sau intranasal) a unui pacient pentru eliberarea transmucozală a ingredientelor active.

Dacă sunt administrate la mucoasa sublinguală, compozițiile conform invenției pot fi sub formă, de exemplu, de tablete sublinguale așa cum s-a descris mai sus, care pot cuprinde dezintegranti sau agenți de dezintegrare (care pot fi definiți ca orice material care este capabil să accelereze într-un grad măsurabil dezintegrarea/dispersia unei astfel de compoziții conform invenției), care poate fi realizată, de exemplu, prin faptul că materialul este capabil să se umfle și/sau să se dilate atunci când este pus în contact cu mediul apos, așa cum este descris în continuare.

Alternativ, compozițiile conform invenției pot fi administrate sublingual sub formă de pulbere așa cum este descrisă aici, care poate fi goliță în gură și sub limbă dintr-un recipient adecvat, cum ar fi o capsulă sau un plic.

Dacă respectiv compozițiile conform invenției sunt adecvate și/sau sunt formulate pentru administrare sublinguală sau, mai ales, intranasală, atunci ele sunt de preferință administrate sub formă de compoziție de pulbere în care cantitatea de dozare a ingredientului (ingredientelor) activ(e) este nu mai mult de aproximativ 100 mg. Astfel de compoziții de pulbere sublinguală și/sau nazală pot cuprinde o compoziție conform invenției amestecată cu alți excipienți, sau pot consta în esență dintr-o compoziție conform invenției așa cum a fost definită mai sus.

Compozițiile conform invenției care sunt adecvate și/sau sunt formulate pentru administrare intranasală sunt furnizate de preferință prin intermediul unui mijloc de dozare care este adecvat pentru administrarea nazală. Un astfel de mijloc de dozare poate conține o compoziție de pulbere uscată prin

pulverizare conform invenției sau poate conține două sau mai multe astfel de compoziții. În ultimul caz, mijloacele de dozare conțin două sau mai multe cantități de dozare din respectiva compoziție a invenției, cantități de dozare care vor conține fiecare o doză eficientă din punct de vedere farmacologic de compus(i) activ(i) farmacologic (denumit aici interschimbabil ca „medicament” (e)”, „ingredient(e) activ(e) farmaceutic și/sau „ingredient(e) activ(e)”).

Două sau mai multe compoziții ale invenției pot fi administrate intranasal, fie prin acționarea repetată a unui dispozitiv care fie cuprinde, fie este în comunicare cu acel mijloc de dozare. Prin urmare, compozițiile invenției pot fi prezentate într-un dispozitiv adecvat (de exemplu, un aplicator nazal sau un dozator (insuflator), de exemplu așa cum este descris în continuare), și/sau pot fi prezentate într-un recipient sau un rezervor care face parte din, este accesoriu la, și/sau este adecvat pentru a fi plasat ca accesoriu la un astfel de aplicator. Un astfel de recipient sau rezervor poate conține una sau mai multe compoziții ale invenției, fiecare conținând o cantitate de dozare eficientă din punct de vedere farmacologic din numitele ingrediente active.

În acest fel, mijloacele de dozare adecvate și/sau aplicatoarele nazale pot fi acționate o singură dată pentru a furniza o singură compoziție a invenției care cuprinde o doză adecvată dintr-un ingredient activ după acea acționare (adică o unitate de dozare de unică folosință), poate fi acționată mai mult de o dată pentru a furniza două sau mai multe compoziții ale invenției, fiecare cuprinzând o doză adecvată de ingredient activ, la fiecare astfel de acționare (adică o unitate de dozare cu utilizare multiplă) și/sau pot fi reumplute cu o sursă de înlocuire a compoziției (compozițiilor) conform invenției (de exemplu, un recipient sau rezervor), cuprinzând una sau mai multe astfel de compoziții, pentru a asigura doze unice și/sau multiple și/sau regimuri de dozare. Compozițiile invenției pot fi astfel administrate sub forma unei multitudini de particule, particule care pot consta individual și/sau colectiv din, și/sau cuprinde, compoziții ale invenției.

Compozițiile conform invenției sunt astfel preparate (inițial) sub formă de pulberi solide, uscate, cu curgere liberă, cu particule multiple. Prin „uscat” este inclus în esență lipsit de apă și alți solvenți lichizi, ceea ce include faptul că există mai puțin de aproximativ 10%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 5%, mai preferabil aproximativ 3%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 2%, de exemplu mai puțin de aproximativ 1% din formulare este un lichid, cum ar fi apa.

Așa cum s-a menționat mai sus, compozițiile invenției sunt furnizate sub formă de pulberi amorfe, mono-particulate. Ele nu sunt compuse din asociații fizice a două sau mai multe seturi distincte, separate de particule de ingrediente diferite sub forma unui amestec, cum ar fi un amestec ordonat sau interactiv de particule mai mici de ingrediente active asociate cu particule distincte mai mari, dar separate și chimic de substanțe purtătoare. Acestea fiind spuse, compozițiile invenției pot fi furnizate sub formă de particule mici care pot fi ulterior aderate la particule purtătoare separate, mai mari, într-un amestec interactiv și o astfel de prezentare poate fi utilă dacă forma de dozare care este destinată inhalării, de exemplu la plămân, (vezi de exemplu J. Drug delivery, Art. ID 5635010, 1-19 (2018)).

Așa cum s-a menționat mai sus, procedeul de obținere a compozițiilor conform invenției permite formarea de produse farmaceutice care prezintă o perioadă de valabilitate excelentă, atât în ceea ce privește stabilitatea fizică, cât și chimică, atunci când sunt depozitate în condiții normale de depozitare, așa cum este definit aici.

Compozițiile conform invenției sunt de preferință preparate printr-un procedeu de uscare prin pulverizare. Procesul de „uscare prin pulverizare” va fi înțeles de către persoana de specialitate că include orice metodă de producere a unei pulberi uscate dintr-un lichid, inclusiv o soluție sau o suspensie (inclusiv un amestec semi-lichid) care implică uscare rapidă folosind gaz fierbinte pentru a transforma un curent de lichid în solvent vaporizat și particule de solid, particule solide care cuprind substanța dizolvată care a fost dizolvată anterior într-o soluție și/sau particule care au fost suspendate anterior în lichidul evaporat.

Echipamentul adecvat de uscare prin pulverizare include o anumită formă de mijloace de atomizare, cum ar fi o duză de pulverizare, care dispersează lichidul într-un spray cu o dimensiune relativ uniformă a picăturilor. Asemenea mijloace pot include orice mijloc care este capabil să producă o pulbere uscată, care curge liber și poate include duze turbionare de înaltă presiune, discuri rotative și/sau roți de atomizor, duze cu un singur fluid de înaltă presiune, duze cu două fluide și/sau duze cu ultrasunete.

Uscatorul cu pulverizare poate fi un uscător cu pulverizare cu efect unic sau cu efect multiplu și poate cuprinde un pat fluidizat vibrant integrat și/sau extern, un separator de particule și/sau un mijloc de colectare care poate fi un tambur sau un ciclon.

Conform unui alt aspect al invenției, este furnizat un procedeu pentru fabricarea unei compoziții conform invenției, în care procedeul menționat cuprinde etapele de:

i) amestecare împreună a unuia sau mai multor ingrediente active și materiale purtătoare acceptabile farmaceutic, într-un solvent volatil adecvat,

ii) uscare prin pulverizare a amestecului din etapa i).

Solvenții volatili preferați includ apă sau solvenți organici, cum ar fi alcoolii alchilici inferiori (de exemplu, etanol), hidrocarburi (de exemplu, alcani C₅₋₁₀), haloalcani, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, acetat de etil, acetona etc., sau amestecuri ale acestora.

Se preferă ca amestecarea împreună a ingredientului activ, a materialelor purtătoare acceptabile farmaceutic, a esterului de zaharoză și a altor ingrediente opționale așa cum este descris aici, cu solventul, să rezulte într-o soluție care poate fi uscată prin pulverizare.

Materialele purtătoare acceptabile farmaceutic care sunt folosite în compozițiile invenției sunt materiale care, în combinația corespunzătoare, sunt adecvate (și/sau aprobate) pentru uz farmaceutic și/sau pentru livrare transmucozală (de exemplu, sublinguală sau, în special, intranasală) și sunt capabile să-și mențină integritatea fizică și/sau chimică și/sau să nu afecteze integritatea fizică și/sau chimică a oricăror ingrediente active și/sau a oricăror alte ingrediente care sunt sau, pot fi prezente în compoziție (cum ar fi alchil zaharida), în stare solidă, în condiții normale de depozitare.

Este bine cunoscut faptul că pot fi întâmpinate dificultăți semnificative în încercarea de a obține atât compoziții solide stabile din punct de vedere chimic, cât și fizic, cum ar fi pulberile. Dacă forma fizică a unei compoziții se schimbă în condiții normale de depozitare (de exemplu, de la o pulbere care curge liber la o masă aglomerată care este greu de descărcat), aceasta va duce probabil la nereproductibilitatea dozei de ingredient activ. Acest lucru este valabil mai ales atunci când se distribuie o compoziție din sau, prin intermediul, unui aplicator nazal așa cum este descris aici, unde o astfel de aglomerare poate duce la incapacitatea completă de a distribui ingredientul activ.

În mod similar, pentru unitățile de doză multiple care conțin două sau mai multe doze dintr-o compoziție, o astfel de stabilitate este critică pentru a asigura reproductibilitatea dozei de ingredient activ în timp. Oricare dintre aceste probleme poate avea un efect dăunător asupra sănătății unui subiect și/sau poate pune în pericol semnificativ bunăstarea unui subiect.

Pentru anumite compoziții ale invenției, expunerea la apa atmosferică poate avea ca rezultat compoziții de pulbere care sunt mai puțin stabile la starea solidă. De exemplu, expunerea la anumite umidități relative (de exemplu, mai mari) poate afecta forma fizică a compoziției, de exemplu prin delicescență și/sau prin scăderea temperaturilor de tranziție sticloasă a compozițiilor și/sau a componentelor individuale ale compozițiilor, cum ar fi materialele purtătoare, sau în alt mod.

În consecință, compozițiile invenției și formulările farmaceutice și mijloacele de dozare (cum ar fi aplicatoarele nazale) care le includ, sunt de preferință ambalate în recipiente care împiedică substanțial pătrunderea apei atmosferice în condițiile de depozitare definite aici. Astfel de recipiente pot include materiale de ambalare, cum ar fi ambalaje de tip blistere pentru tablete și capsule și pungi din aluminiu sigilate termic și/sau materiale plastice termoformate.

Expresia „menținerea integrității fizice și chimice” înseamnă în esență stabilitatea chimică și stabilitatea în stare solidă.

Prin „stabilitate chimică”, se include faptul că orice compoziție a invenției poate fi stocată în formă solidă izolată, atunci când este formulată într-o formulare farmaceutică sau o formă de dozare și/sau când este încărcată într-un mijloc de dozare farmaceutic, cum ar fi un aplicator nazal sau un rezervor pentru acesta (cu sau fără ambalaj farmaceutic corespunzător), în condiții normale de depozitare, cu un grad nesemnificativ de degradare chimică sau descompunere a fiecărei compoziții în sine sau a ingredientului activ inclus în acesta.

Prin „stabilitatea în stare solidă”, se include faptul că orice compoziție a invenției poate fi stocată într-o formă solidă izolată, atunci când este formulată într-o formulare farmaceutică sau într-o formă de dozare și/sau când este încărcată într-un mijloc de dozare farmaceutic, cum ar fi un aplicator nazal, sau un rezervor pentru acesta (cu sau fără ambalaj farmaceutic adecvat), în condiții normale de depozitare, cu un grad nesemnificativ de transformare în stare solidă (de exemplu, cristalizare, recristalizare, pierdere a cristalinității, tranziție de fază solidă (de exemplu, între o stare sticloasă sau una cauciucosă, sau la o formă aglomerată)), hidratare, deshidratare, solvatare sau desolvatare a fiecărei compoziții în sine sau a ingredientului activ inclus în acesta.

Exemple de „condiții normale de depozitare” pentru compozițiile conform invenției, sub formă de formulare farmaceutică sau formă de dozare și/sau atunci când sunt încărcate într-un mijloc de dozare farmaceutic încărcate în aplicatoare, dispozitive, rezervoare de medicamente (cum ar fi containere sau recipiente) sau altfel, includ temperaturi cuprinse între aproximativ -50°C și aproximativ +80°C (de preferință între aproximativ -25°C și aproximativ +75°C, cum ar fi aproximativ 50°C), și/sau presiuni între aproximativ 0,1 și aproximativ aproximativ 2 bari (de preferință presiunea atmosferică) și/sau expunere la aproximativ 460 lux de lumină UV/vizibilă și/sau umidități relative între aproximativ 5 și aproximativ 95% (de preferință aproximativ 10 până la aproximativ 40%), pentru perioade prelungite (adică mai mult decât sau egal cu aproximativ douăsprezece luni, cum ar fi aproximativ șase luni).

În astfel de condiții, compozițiile invenției (și/sau ingredientele active conținute în aceasta) pot fi găsite a fi mai puțin de aproximativ 15%, mai preferabil mai puțin de aproximativ 10% și, în special, mai puțin de aproximativ 5%, degradate/descompuse chimic și /sau transformate în stare solidă, după caz.

Persoana de specialitate va aprecia că limitele superioare și inferioare de temperatură și presiune menționate mai sus reprezintă extreme ale condițiilor normale de depozitare și că anumite combinații ale acestor extreme nu vor fi experimentate în timpul depozitării normale (de exemplu, o temperatură de 50°C și o presiune de 0,1 bari).

5 O astfel de stabilitate chimică și, în special, fizică este de importanță într-o compoziție în stare solidă, cum ar fi o pulbere, pentru a se asigura că doza adecvată este administrată pacientului. Acest lucru este valabil mai ales atunci când compoziția urmează să fie administrată intranasal.

10 Materialele de purtători acceptabile din punct de vedere farmaceutic, preferate în mod special, care pot fi folosite pentru a produce compozițiile conform invenției și care posedă caracteristicile dorite menționate aici, includ, pentru componenta dizaharidă, maltitol, trehaloză, sucraloză, zaharoză, izomalț, maltoză și, în special, lactoză. (inclusiv β -D-lactoză și α -D-lactoză, în special α -D-lactoză monohidrat)

Componenta materialului polimeric cuprinde o hidroxipropilmetil celuloză (hipromeloză, HPMC) sau o dextrină, cum ar fi dextrină, ciclodextrine și dextrine liniare sau ramificate, cum ar fi maltodextrinele.

15 Materialele polimerice mai preferate includ hidroxipropilmetil celuloza (cum ar fi hipromeloza 2906, de preferință hipromeloza 2910 (adică tipurile „E”) și, mai preferabil, hipromeloza USP/NF 2208 (adică tipurile „K”) și altele asemenea, sau, în special, dextrine, inclusiv ciclodextrine (de exemplu, α -, β - și γ -ciclodextrine și derivați ai acestora, cum ar fi 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrină, sulfobutiletter β -ciclodextrină sare de sodiu, β -ciclodextrină metilată aleatoriu și β -ciclodextrină ramificată similară și, în special, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina); și dextrine liniare sau ramificate, precum maltodextrinele, care sunt clasificate după DE (echivalent dextroză), care poate fi între 3 și 20 (cu cât valoarea DE este mai mare, cu atât lungimea medie a lanțurilor de glucoză este mai mică), în special maltodextrina cu DE între 6 și 15, cum ar fi 8 și 12.

25 În orice caz, polimerii adecvați pentru utilizare în compozițiile invenției ar trebui să aibă o greutate moleculară suficient de mare, astfel încât, atunci când se utilizează într-o cantitate dată în combinație cu o dizaharidă, să fie capabili să formeze un material purtător adecvat pentru ingredientul activ.

Pentru orice polimer dat, lungimea lanțului polimeric (și, prin urmare, greutatea moleculară) este direct proporțională cu vâscozitatea acestuia. Altfel spus, vâscozitatea unei soluții a polimerului respectiv este proporțională cu greutatea moleculară sau lungimea lanțului polimerului specific.

30 În acest sens, poate fi preferat ca polimerul să aibă o valoare relativă a vâscozității la 20°C de cel mult aproximativ 1000 (mai preferabil nu mai mult de aproximativ 120, cum ar fi nu mai mult de aproximativ 60, și în special nu mai mult de aproximativ 10) mPa*s, măsurat, pentru orice dat și în esență:

35 (a) polimer solubil în apă, ca o soluție de 2% în greutate a polimerului în apă prin metodele standard USP pentru vâscozitate, adică <911> Metoda I și/sau <912> Metoda I; și

40 (b) polimer insolubil în apă, ca o soluție de 5% în greutate a polimerului într-un solvent organic adecvat, cum ar fi acetonă, metanol, etanol, alcool izopropilic, acetat de etil, acetonitril, diclormetan, toluen și amestecuri ale acestora, sistem de solvent care poate fi uscat sau parțial apos, prin metoda USP <911> Metoda I.

Persoana calificată va înțelege care test este mai potrivit pentru polimerul testat.

Pot fi folosite amestecuri din oricare dintre listele de mai sus de dizaharide și/sau materiale polimerice.

45 Cantitățile de materiale purtătoare care pot fi folosite în compozițiile invenției sunt de obicei în intervalul de la aproximativ 5% până la aproximativ 99,9%, inclusiv până la aproximativ 99% (de exemplu până la aproximativ 95% sau aproximativ 90%), cum ar fi aproximativ 10% (de exemplu, aproximativ 25%, inclusiv aproximativ 35%) până la aproximativ 85%, incluzând aproximativ 50% până la aproximativ 75%, în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției (dacă o doză din respectiva compoziție este inclusă în mijloacele de dozare sau altfel).

50 Este de preferat ca respectiv combinația de materiale purtătoare să fie capabilă să dea naștere la o compoziție conform invenției care posedă o temperatură de tranziție sticloasă (T_g) care:

(a) permite producerea sa sub formă fizică dură și/sau casantă, „sticloasă”, amorfă, de pulbere, care poate fi ușor formulată într-o formulare farmaceutică sau într-o formă de dozare și/sau încărcată într-un mijloc de dozare adecvat, cum ar fi un aplicator nazal, sau un rezervor de medicament și/sau recipient în, sau accesoriu la, un astfel de aplicator, așa cum este descris aici; și

55 (b) este suficient de mare încât, după ce o astfel de formulare farmaceutică, formă de dozare sau mijloc de dozare, cum ar fi un aplicator sau un rezervor, este ambalată așa cum este descris aici și apoi supusă la o temperatură externă ridicată (de exemplu, până la aproximativ 50°C și aproximativ 80°C), rămâne în acea stare sticloasă, mai degrabă decât să fie transformată într-o stare mai vâscoasă sau mai cauciucoasă și/sau într-o stare cristalină.

60

Astfel de temperaturi exterioare extreme sunt adesea experimentate în interiorul vehiculelor în climat cald și/sau însorit, vehicule care vor fi parcate frecvent perioade lungi de timp în plin soare, unde câștigul de căldură rezultat poate fi enorm. Dacă Tg al unei compoziții conform invenției este scăzută, compoziția se poate transforma după expunerea la astfel de temperaturi ridicate la o astfel de stare vâscoasă/cauciucosă, aceasta va da naștere la o dozare inefficientă a compoziției conform invenției, de exemplu o descărcare inefficientă a compoziției invenției dintr-un mijloc de dozare, aplicator sau rezervor (și tot așa și doza (dozele) de ingredient activ) odată ce mijlocul de dozare sau aplicatorul este acționat. Mai mult, o Tg prea scăzută poate afecta dezintegrarea și/sau dizolvarea compozițiilor conform invenției sub formă de tablete pentru utilizare sublinguală sau orală.

În acest sens, se preferă ca cea mai mică Tg măsurabilă a unei compoziții conform invenției să fie de cel puțin aproximativ 40°C, cum ar fi cel puțin aproximativ 50°C, cum ar fi cel puțin aproximativ 55°C, inclusiv cel puțin aproximativ 60°C, atunci când este măsurată la o umiditate relativă de până la aproximativ 35%, cum ar fi până la aproximativ 30%, inclusiv până la aproximativ 25% (de exemplu, până la aproximativ 20%, cum ar fi mai puțin de aproximativ 15%, de exemplu, mai puțin de aproximativ 10%). Prin „Tg cea mai mică măsurabilă”, se include faptul că respectiv compoziția invenției poate cuprinde particule care sunt eterogene în natura lor. În particular, particulele pot cuprinde regiuni separate ale materialelor purtătoare, sau amestecuri compozite ale acestora, și astfel pot avea valori Tg individuale și separate. Va fi clar pentru persoana de specialitate că valoarea celei mai mici Tg măsurabile are un impact puternic asupra stabilității fizice a compoziției.

S-a constatat că respectiv compozițiile conform invenției care cuprind o combinație de dizaharidă și HPMC așa cum sunt definite aici și/sau, în special, o dextrină sunt capabile să dea naștere la un nivel adecvat de stabilitate fizică și chimică a compozițiilor și a ingredientelor active, în comparație cu alte materiale purtătoare, atunci când sunt utilizate singure sau izolate.

O combinație deosebit de preferată de materiale purtătoare include astfel trehaloză sau, mai preferabil, o lactoză, cum ar fi α -D-lactoză monohidrat, și o dextrină, și în special o ciclodextrină, cum ar fi 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină, sau o maltodextrină, cum ar fi maltodextrina 12DE. S-a constatat că o astfel de combinație de materiale purtătoare poate fi uscată prin pulverizare împreună cu un ingredient activ și, de asemenea, un ester de zaharoză în proporții adecvate pentru a produce o compoziție conform invenției care posedă atât stabilitatea fizică, cât și chimică dorită în condiții normale de depozitare, așa cum este definit aici.

S-a constatat că respectiv cantitățile relative de dizaharidă și ingrediente polimerice din materialul purtător (și mai ales atunci când polimerul este o dextrină) pot fi adaptate pentru a asigura nivelul necesar de stabilitate fizică și/sau chimică a ingredientului activ, în timp ce, în același timp, nu scade Tg a compoziției conform invenției în așa fel încât să afecteze stabilitatea sa fizică.

S-a constatat că un raport între aproximativ 50:1 până la aproximativ 1:50 de dizaharidă:polimer (de exemplu, dextrină) în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției, poate funcționa în funcție de ingredientul activ care este folosit. Rapoartele preferate sunt în intervalul de la aproximativ 10:1 la aproximativ 1:40 (inclusiv până la aproximativ 1:30 sau până la aproximativ 1:20), de exemplu între aproximativ 2:1 și aproximativ 1:10, mai preferabil aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:8 de dizaharidă: polimer (de exemplu, dextrină) în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției.

Oricare ar fi proporțiile lor în amestecul final, compozițiile conform invenției includ un material purtător uscat prin pulverizare care cuprinde o combinație de dizaharidă și un material polimeric (de exemplu, o dextrină). Astfel, materialul purtător poate fi preparat prin uscarea prin pulverizare a acelor ingrediente pentru a forma un material purtător compozit, fie înainte de uscarea prin pulverizare a aceluși material purtător împreună cu celelalte ingrediente esențiale pentru a forma o compoziție conform invenției sau, mai preferabil, este făcut *in situ* prin uscarea prin pulverizare a tuturor componentelor esențiale ale compoziției conform invenției împreună.

Ingredientul farmaceutic activ care este folosit în compozițiile conform invenției este epinefrina (adrenalina).

Ingredientul activ menționat mai sus poate fi furnizat sub formă de sare (de exemplu, acceptabilă farmaceutic), incluzând orice astfel de săruri care sunt cunoscute în domeniu și descrise pentru medicamentele în cauză în literatura medicală, cum ar fi Martindale - The Complete Drug Reference, Ediția a 38-a, Pharmaceutical Press, Londra (2014) și documentele menționate în acestea.

În caz contrar, sărurile acceptabile farmaceutic includ săruri de adiție acide și săruri de adiție bazice, săruri care pot fi formate prin mijloace convenționale, de exemplu prin reacția unui acid liber sau a unei forme de bază liberă a unui compus conform invenției cu unul sau mulți echivalenți ai unui acid sau baze adecvate, opțional într-un solvent, sau într-un mediu în care sarea este insolubilă, urmată de îndepărtarea solventului menționat sau a mediului menționat, folosind tehnici standard (de exemplu *in vivo*, prin liofilizare sau prin filtrare). Sărurile pot fi preparate, de asemenea, folosind tehnici cunoscute specialiștilor în domeniu, cum ar fi prin schimbarea unui contraion de ingredient activ sub formă de sare cu un alt contraion, de exemplu folosind o rășină schimbătoare de ioni adecvată.

Sărurile speciale de adiție acidă care pot fi menționate includ săruri carboxilat, cum ar fi succinat, tartrat, formiat, acetat, benzoat, oxalat, fumarat, maleat și altele asemenea, săruri sulfonat, cum ar fi metansulfonat, etansulfonat, toluensulfonat și altele asemenea, săruri de halogenuri, cum ar fi clorhidrat, bromhidrat și altele asemenea, săruri de sulfat și fosfat, cum ar fi sulfat sau fosfat și altele asemenea.

Sărurile speciale de adiție bazice care pot fi menționate includ sărurile formate cu baze amine de metale alcaline (cum ar fi sărurile de Li, Na și K), metale alcalino-pământoase (cum ar fi sărurile de Mg și Ca) sau alte metale (cum ar fi sărurile de Al și Zn) (cum ar fi amoniac, etilendiamină, etanolamină, dietanolamină, trietanolamină, trometamină).

Mai particular, sărurile de adiție bazice care pot fi menționate includ săruri de Mg, Ca și, în special, săruri de K și Na.

Când compozițiile conform invenției sunt realizate printr-un procedeu pe bază de solvenți, așa cum s-a descris mai sus, inclusiv prin intermediul unui proces de uscare prin pulverizare, aceasta are ca rezultat prezența ingredientului activ într-o formă în care acesta nu mai este sub formă de sare cristalină deoarece este dispersată liber în interiorul și, încapsulată de materialele purtător într-o formă amorfă. Cu toate acestea, în ciuda faptului că nu sunt sub formă de sare cristalină, ceea ce ar fi în mod normal în cazul unui amestec tipic în stare solidă și/sau al unei compoziții de tip pulbere, compozițiile invenției pot asigura o pierdere mică sau deloc a stabilității chimice a aceluia ingredient activ în condițiile normale de depozitare menționate aici.

Cantitatea de ingredient activ care poate fi folosită într-o singură doză dintr-o compoziție conform invenției trebuie să fie suficientă pentru a-și exercita efectul farmacologic. Pentru compozițiile conform invenției cu administrare transmucozală (de exemplu, sublingual, bucal și, în special, intranasal), acea cantitate nu trebuie să depășească aproximativ 100 mg într-o singură doză. Dozele reale ale ingredientelor active relevante menționate mai sus le includ pe cele care sunt cunoscute în domeniu și descrise pentru medicamentele în cauză în literatura medicală, cum ar fi Martindale - The Complete Drug Reference, Ediția a 38-a, Pharmaceutical Press, Londra (2014) și documentele menționate în acestea. Totuși, se poate constata că respectiv compozițiile conform invenției prezintă o bună biodisponibilitate și/sau o absorbție rapidă, având ca rezultat un debut mai rapid al acțiunii și/sau concentrații plasmatiche mai mari, în comparație cu compozițiile din stadiul tehnicii care conțin același ingredient activ.

Compozițiile invenției pot fi găsite, în această privință, că prezintă o biodisponibilitate și o viteză de absorbție surprinzător de bună, în comparație cu compozițiile corespunzătoare care nu includ, de exemplu, esteri de zaharoză și/sau includ diferiți excipienți despre care se știe că acționează ca agenți tensioactivi.

În acest sens, cantitățile farmacologic adecvate de ingrediente active din compozițiile invenției pot fi mai mici decât cele menționate în literatură (*a se vedea mai sus*). Astfel de cantități pot fi totuși determinate de persoana calificată și pot varia în funcție de tipul și severitatea afecțiunii care urmează să fie tratată și de ceea ce va fi cel mai potrivit pentru un pacient individual. Este probabil, de asemenea, să varieze în funcție de natura formulării, precum și de tipul și severitatea afecțiunii care urmează să fie tratată, precum și de vârsta, greutatea, sexul, funcția renală, funcția hepatică și răspunsul pacientului particular care urmează a fi tratat.

În funcție de forma de dozare finală care urmează să fie utilizată, cantitatea totală de ingredient activ care poate fi folosită într-o compoziție conform invenției poate fi în intervalul de aproximativ 0,0002%, de exemplu aproximativ 0,001%, cum ar fi aproximativ 0,01%, incluzând aproximativ 0,1%, (de exemplu aproximativ 1%, aproximativ 2% sau aproximativ 5%), cum ar fi aproximativ 10% (de exemplu aproximativ 20%) până la aproximativ 95%, cum ar fi aproximativ 75%, de exemplu aproximativ 50%, de exemplu aproximativ 40% în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției. Aceasta este independentă de numărul de doze separate de compoziție (care ar trebui să fie aceleași) care sunt prezente inițial în mijloacele de dozare ale invenției.

Pentru administrarea transmucozală, inclusiv bucală, sublinguală sau, de preferință, intranasală, dozele adecvate de ingredient activ (calculate ca bază liberă) per unitate de dozare sunt în intervalul de la aproximativ 1 μg până la aproximativ 100 mg (de exemplu, aproximativ 80 mg), cum ar fi între aproximativ 1 mg și aproximativ 60 mg (de exemplu, aproximativ 3 mg, cum ar fi aproximativ 10 mg până la aproximativ 50 mg).

Când sunt administrate transmucozal, inclusiv bucal, sublingual sau, de preferință, intranasal, dozele specifice de epinefrină care pot fi utilizate în compozițiile invenției (în fiecare caz calculate ca și compus de bază liberă) includ aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 5 mg (de exemplu aproximativ 1 mg).

Pentru alte forme de administrare (de exemplu, administrare prin injecție sau peroral), dozele adecvate de ingredient activ (calculate ca bază liberă) per unitate de dozare sunt în intervalul de la aproximativ 1 μg până la aproximativ 500 mg (de exemplu, aproximativ 400 mg), cum ar fi între

aproximativ 1 mg și aproximativ 300 mg (de exemplu aproximativ 3 mg, cum ar fi aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg).

Când este administrat *prin intermediul* unor căi care sunt altele decât transmucozale, dozele specifice de epinefrină care pot fi utilizate în compozițiile invenției (în fiecare caz calculate ca și compus liber/bază) includ aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 5 mg (de exemplu aproximativ 1 mg).

Conform unui alt aspect al invenției, se asigură:

- o compoziție a invenției pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni așa cum este specificat în continuare (de exemplu prin administrarea transmucozală, cum ar fi intranasală, a compoziției menționate).

Compozițiile conform invenției sunt utile în tratamentul, de exemplu, a reacțiilor alergice, inclusiv a reacțiilor alergice extreme, cum ar fi șocul anafilactic, de exemplu, la înțepături/mușcături de insecte, alimente, medicamente și/sau alte substanțe. Se oferă astfel o compoziție a invenției care cuprinde epinefrină pentru utilizare în tratamentul unei reacții alergice, cum ar fi tratamentul șocului anafilactic.

Compozițiile conform invenției includ unul sau mai mulți esteri de zaharoză.

Compozițiile invenției pot include, de asemenea, sau pot fi de asemenea administrate împreună cu una sau mai multe alchil zaharide care nu sunt un ester de zaharoză. Alte alchil zaharide care pot fi folosite includ alchil glicozide, care pot fi definite ca orice zahăr unit printr-o legătură cu o grupare alchil, cum ar fi un alchil C₇₋₁₈ glicozidă. Alchil glicozidele pot include astfel alchil maltozide (cum ar fi dodecil maltozide), alchil glucozide, alchil zaharide, alchil tiomaltozide, alchil tioglucozide, alchil tiozaharoză și alchil maltotriozide. Cu toate acestea, se preferă ca cealaltă alchil zaharidă să fie un ester de zahăr care nu este un ester de zaharoză.

Alți esteri de zahăr care pot fi utilizați în compozițiile invenției includ esteri de trizaharidă, cum ar fi esterii de rafinoză, esteri de monozaharidă, cum ar fi esteri de glucoză, esteri de galactoză și esteri de fructoză și/sau, de preferință, esteri de dizaharidă, cum ar fi esteri de maltoză, esteri de lactoză, esteri de trehaloză.

Esterii de zaharoză care sunt folosiți în compozițiile invenției au o valoare a echilibrului hidrofil-lipofil între 6 și 20. Termenul „echilibru hidrofil-lipofil” (HLB) este un termen în domeniu care va fi bine înțeles de către cei de specialitate în domeniu. (vezi, de exemplu, *The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*, publicat de ICI Americas Inc, 1976 (revizuit 1980), document în care Capitolul 7 (paginile 20-21) oferă o metodă de determinare a valorilor HLB). Cu cât lanțurile de acizi grași din esterii de zaharoză sunt mai lungi și cu cât este mai mare gradul de esterificare, cu atât valoarea HLB este mai mică. Valorile HLB preferate sunt între 10 și 20, mai preferabil între 12 și 20.

Esterii de zaharoză includ astfel C₈₋₂₂ esteri ai acizilor grași saturați sau nesaturați, de preferință esteri ai acizilor grași saturați și de preferință esteri C₁₀₋₁₈ ai acizilor grași și cel mai preferabil esteri C₁₂ ai acizilor grași. Acizii grași adecvați în special din care se pot forma astfel de esteri de zaharoză includ acidul erucic, acidul behenic, acidul oleic, acidul stearic, acidul palmitic, acidul miristic și acidul lauric. Un astfel de acid gras preferat în mod special este acidul lauric. Esterii de zaharoză disponibili comercial îi includ pe cei vânduți sub marca comercială Surfhope® și Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japonia).

Esterii zaharozei pot fi diesteri sau monoesteri ai acizilor grași, de preferință monoesteri, cum ar fi monolauratul de zaharoză. Persoana de specialitate va aprecia că termenul „monolaurat” se referă la un mono-ester al acidului lauric și că termenii „ester al acidului lauric” și „laurat” au aceeași semnificație și, prin urmare, pot fi utilizați interschimbabil. Produsele de monolaurat de zaharoză disponibile comercial sunt uneori denumite „laurat de zaharoză”. Produse de monolaurat de zaharoză (sau laurat de zaharoză) disponibile comercial, cum ar fi Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japonia), care poate conține cantități mici de diesteri și/sau esteri de zaharoză mai mari și cantități minore de alți esteri de zaharoză și zaharoză liberă, sunt adecvate pentru utilizare în invenție. Persoana de specialitate va înțelege că orice referire la un ester specific de zaharoză aici include produse disponibile comercial care cuprind acel ester de zaharoză ca și component principal.

Esterii de zaharoză preferați conțin doar un ester de zaharoză, ceea ce înseamnă că un singur ester de zaharoză (de exemplu, un produs ester de zaharoză disponibil comercial) conține un singur ester de zaharoză ca/un component principal (produsele disponibile comercial pot conține impurități, de exemplu un produs monoester poate conține cantități mici de diesteri și/sau esteri mai mari, astfel de produse pot fi considerate drept „conținând doar un ester de zaharoză” în contextul prezentei invenții). Așa cum este utilizat aici, termenul „component principal” va fi înțeles că se referă la componenta principală (de exemplu, mai mare de aproximativ 50%, cum ar fi aproximativ 70% greutate/greutate sau volum/volum) într-un amestec de esteri de zaharoză, cum ar fi de obicei produse de tip agent tensioactiv disponibile comercial, care sunt vândute în mod obișnuit cu o anumită gamă de compoziții esterice.

Un ester de zaharoză preferat în mod special este monolauratul de zaharoză.

Indiferent dacă sunt incluse într-o compoziție a invenției, sau într-o formă de dozare finală care include una sau mai multe compoziții ale invenției, cantitățile de ester de zaharoză care pot fi folosite pot fi în intervalul de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 10%, cum ar fi aproximativ 0,5 % până la aproximativ 5%, de preferință aproximativ 0,75% până la aproximativ 3% (de exemplu, până la aproximativ 2%, cum ar fi aproximativ 1%), în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției.

În plus, pot fi utilizați, opțional, excipienți suplimentari în, sau administrați împreună cu, compozițiile invenției, incluzând unul sau mai mulți (alți) agenți tensioactivi. Agenții tensioactivi care pot fi menționați includ esteri polioxietilenici (de exemplu, MyrjTM), inclusiv polioxil 8 stearat (MyrjTM S8), polioxil 32 stearat (Gelucire[®] 48/16), stearat de polioxil 40 (MyrjTM S40), stearat de polioxil 100 (MyrjTM S100) și hidroxistearat de polioxil 15 (Kolliphor[®] HS 15), polioxietilen alchil eteri (de exemplu BrijTM), inclusiv polioxil cetostearil eter (de exemplu, BrijTM CS12, CS20 și CS25), polioxil lauril eter (de exemplu, BrijTM L9 și L23) și polioxil stearil eter (de exemplu, BrijTM S10 și S20) și polioxilgliceride (de exemplu, Gelucire[®]), inclusiv lauroil polioxilgliceride (Gelucire[®] 44/14) și stearoil polioxilgliceride (Gelucire[®] 50/13), esteri de sorbitan (de exemplu, SpanTM), inclusiv monopalmitatul de sorbitan (SpanTM 40) și monostearat de sorbitan (SpanTM 60), polisorbați (TweensTM), inclusiv polisorbat 40 (polioxietilenă (20) sorbitan monopalmitat), polisorbat 60 (polioxietilenă (20) sorbitan monostearat) și polisorbat 20 (polioxietilenă (20) sorbitan monolaurat) și lauril sulfat de sodiu; și monoacil gliceroli (monogliceride), cum ar fi 2-oleoilglicerol, 2-arahidonoilglicerol, monolaurină, monomiristat de glicerol, monopalmitat de glicerol, hidroxistearat de gliceril și, de preferință, monostearat de glicerol, monooleat de glicerol (de exemplu, Citrol[®]) și monocaprilat de glicerol (de exemplu, Capmul[®]).

Alte ingrediente suplimentare opționale (excipienți) care pot fi incluse în, sau administrate împreună cu compozițiile invenției, includ agenți de izotonicitate și/sau agenți osmotici (de exemplu, clorură de sodiu), steroli (sau alcoolii steroizi), cum ar fi colesterolul și fitosterolii (de exemplu campesterol, sitosterol și stigmasterol); antioxidanți (de exemplu, metabisulfid de sodiu sau, în plus, α -tocoferol, acid ascorbic, ascorbat de potasiu, ascorbat de sodiu, palmitat de ascorbil, hidroxitoluen butilat, hidroxianisol butilat, dodecil galat, octil galat, propil galat, oleat de etil, monotioglicerol polietilen glicerol succinat de vitamina E sau timol); agenți de chelare (complexare) (de exemplu, acid edetic (EDTA), acid citric, acid tartric, acid malic, maltol și galactoză, inclusiv forme de sare ale oricăruia dintre acești agenți); conservanți (de exemplu, clorură de benzalconiu sau, în plus, alcool benzilic, acid boric, parabenii, acid propionic, fenol, crezol sau xilitol); agenți de modificare a vâscozității sau agenți de gelifiere (cum ar fi derivați de celuloză, inclusiv hidroxipropilceluloză, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, carboximetilceluloză etc., amidon și amidon modificat, dioxid de siliciu coloidal, metasilicat de aluminiu, policarbofile (de exemplu Noveon[®]), carbomeri (de exemplu, Carbopol[®]) și polivinilpirolidonă); polimeri mucoadezivi, cum ar fi carboximetil celuloza, guma de celuloză modificată și carboximetil celuloza de sodiu (NaCMC); derivați de amidon, cum ar fi amidon moderat reticulat, amidon modificat și amidon glicolat de sodiu; polivinil pirolidonă reticulată, polimeri acrilici, cum ar fi carbomer și derivații săi (Polycarbophyl, Carbopol[®], etc.); oxid de polietilenă (PEO); chitosan (poli-(D-glucozamină)); polimeri naturali, cum ar fi gelatina, alginatul de sodiu, pectina; scleroglucan; gumă xantan; gumă de guar; poli co-(metilvinil eter/anhidridă maleică); și croscarmeloză (de exemplu, croscarmeloză sodică); agenți de tamponare a pH-ului (de exemplu, acid citric, acid maleic, acid malic sau glicină, sau sărurile corespunzătoare ale acestora, cum ar fi citratul de sodiu); agenți de colorare; amplificatori de penetrare (de exemplu, miristat de izopropil, palmitat de izopropil, pirolidonă sau tricaprilină); alte lipide (neutre și polare); acizi carboxilici aromatici, cum ar fi acidul benzoic opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate dintre metil, hidroxil, amino și/sau nitro, de exemplu, acid toluic sau acid salicilic; și, dacă este cazul, arome (de exemplu, lămâie, pudră de mentă sau, de preferință, mentol), îndulcitori (de exemplu, neohesperidină, acesulfam K sau, de preferință, sucraloză) și coloranți.

Cantitățile totale de astfel de excipienți „adiționali” (inclusiv agenți tensioactivi care nu sunt un ester de zaharoză care pot fi prezenți în compozițiile invenției) care pot fi incluși într-o compoziție conform invenției *in sine* (indiferent de forma de dozare în care este inclusă) pot fi, de asemenea, până la aproximativ 15% (de exemplu, aproximativ 10%), cum ar fi până la aproximativ 5%, în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției.

Cantitățile totale de astfel de excipienți „adiționali” care pot fi incluși într-o formă de dozare finală, incluzând una sau mai multe compoziții ale invenției, pot fi până la aproximativ 99,99%, cum ar fi până la aproximativ 99,9%, inclusiv până la aproximativ 99%, pentru de exemplu până la aproximativ 90%, de exemplu dacă unul sau mai mulți excipienți suplimentari sunt o umplutură sau un purtător într-o tabletă, un film sau altele asemenea.

Persoana de specialitate va aprecia că, dacă în compozițiile invenției sunt incluse orice ingrediente opționale suplimentare, natura acelor ingrediente și/sau cantitățile acelor ingrediente care sunt incluse, nu ar trebui să aibă un efect dăunător asupra Tg a compoziției. din motivele descrise mai sus. În acest sens, astfel de ingrediente opționale pot fi încorporate în procesul de uscare prin pulverizare (adică

amestecate împreună cu ingredientul activ și materialele purtător în solvenții volatili adecvați și apoi uscate prin pulverizare) sau pot fi incluse separat în multitudinea de particule uscate prin pulverizare.

Compoziția invenției poate fi utilizată în medicină (umană și veterinară) și astfel în tratamentul pacienților care au nevoie de tratament medical pentru o afecțiune așa cum este descrisă aici.

Prin „tratamentul” unor astfel de afecțiuni, sunt incluse și profilaxia sau diagnosticul unor astfel de afecțiuni, pe lângă tratamentul terapeutic, simptomatic și paliativ.

Compozițiile conform invenției pot fi administrate prin orice mijloace de dozare adecvate care sunt cunoscute persoanei de specialitate. Compozițiile conform invenției pot fi administrate transmucozal, și în special intranasal, prin intermediul unui aplicator nazal adecvat, sau al unui mijloc de distribuție, care este capabil să administreze o doză adecvată de ingredient activ sub forma unei sau mai multor compoziții ale invenției la cavitatea nazală.

Un mijloc adecvat de dozare nazală și/sau aplicator ar trebui astfel să fie capabil să găzduiască și să stocheze una sau mai multe doze din compoziția invenției în sine, sau să poată fi atașat la un rezervor/recipient care adăpostește și stochează una sau mai multe doze de compoziție conform invenției, și să facă acest lucru fără consecința unei pierderi semnificative a integrității fizice și chimice a compoziției, inclusiv prin pătrunderea apei. În acest fel, compoziția va fi utilizată de îndată ce dispozitivul aplicator este acționat de către un utilizator final (fie că este vorba de utilizare a unei singure doze sau de doze multiple), după care aplicatorul va furniza compoziție (de exemplu, pulbere) cu o doză adecvată de ingredient activ așa cum este definit aici la mucoasa nazală a unui subiect.

Mijloacele de aplicare adecvate au fost descrise în stadiul tehnicii. Atunci când sunt utilizate cu compozițiile conform invenției, astfel de compoziții pot fi încărcate într-un rezervor care este atașat la, sau face parte dintr-un astfel de mijloc de aplicare, unde este conținut până când mijlocul de aplicare, sau distribuitorul, este acționat. În continuare, termenii „aplicator”, „dozator”, „dispozitiv”, „mijloace de aplicare”, „mijloace de distribuție”, „dispozitiv aplicator”, „dispozitiv de distribuție” și „insuflator” pot fi utilizați în mod interschimbabil și înseamnă același lucru.

Astfel de mijloace de aplicare pot include astfel, de asemenea, un mecanism pentru expulzarea formulării de pulbere din rezervor printr-un mijloc de ieșire, mijloc de ieșire care include orice mijloc dimensionat pentru plasarea într-o nară umană, cum ar fi o duză cu formă adecvată.

Astfel, aplicatorul ar trebui să fie capabil să furnizeze o cantitate reproductibilă și suficientă de formulare de pulbere într-o singură etapă de administrare (și într-o manieră în care dispozitivul nu necesită „pregătire”), care va furniza o doză terapeutică de ingredient activ.

Aplicatoarele/dispozitivele de inhalare nazale care pot fi folosite pentru administrarea compozițiilor conform invenției sub formă de pulberi pot include aplicații cu doze multiple, cum ar fi dispozitive de inhalare cu doză măsurată (MDI), dispozitive de inhalare cu pulbere uscată (DPI; inclusiv DPI-uri scăzut, mediu și ridicat rezistente) și dispozitive de inhalare de abur fin (SMI) care pot fi adaptate pe baza tehnologiei care este cunoscută în domeniul eliberării de ingrediente active în plămân.

În MDI, compozițiile conform invenției ar trebui să fie capabile să formeze o suspensie stabilă atunci când sunt suspendate în solvenți care sunt utilizați în mod obișnuit în acestea, cum ar fi un propulsor, propulsor care are o presiune de vapori suficientă pentru a forma aerosoli la activarea dispozitivului de eliberare (de exemplu, o hidrocarbură), o fluorocarbonă, o fluorocarbonă care conține hidrogen, sau un amestec al acestora).

Cu toate acestea, dacă aplicatorul nazal este un aplicator cu o singură doză din care o compoziție este distribuită după acționare și este apoi eliminată după utilizare, mijloacele sau dispozitivele aplicatoare adecvate pentru administrarea de doze unice de ingrediente active le includ pe cele descrise în brevetele americane US 6.398.074, US 6.938.798 sau US 9.724.713. Figurile 1 și 2 ale prezentei cereri sunt bazate pe FIG. 1 și FIG. 2, respectiv, din brevetul american US 6.398.074, iar Figurile 3 până la 7 sunt bazate pe FIG. 19 până la FIG. 23, respectiv, din brevetul american US 9.724.713. Ambele sunt ilustrații ale aplicatoarelor care pot fi utilizați pentru a administra o compoziție conform invenției intranasal.

În Figura 1, dispozitivul cuprinde un corp superior/cap de distribuție 1 care încorporează un canal de evacuare 40 (adică o parte a „mijlocului de ieșire”, așa cum este descris mai sus) și un mijloc de prindere 60 care permite utilizatorului să acționeze dispozitivul. În interiorul corpului superior/capului de distribuție 1 este montat un element, desemnat în ansamblul său cu reperul 2, care încorporează un rezervor 10 și o cameră de aer 22 pentru suflarea de aer 20. Este posibil ca acest element 2 să fie produs integral cu corpul 1. Un corp inferior 3 este de asemenea prevăzut pentru a putea aluneca față de corpul superior 1 și față de elementul 2, utilizatorul exercitând o forță de împingere asupra corpului inferior pentru a acționa dispozitivul.

Rezervorul 10 conține o singură doză dintr-o compoziție conform prezentei invenții. Rezervorul 10 are un orificiu de admisie pentru aer 11 și o ieșire pentru produs 15. Un dispozitiv de reținere a produsului 12, cuprinzând o grilă care este permeabilă la aer, este dispus în orificiul de admisie a aerului 11 pentru a menține produsul în rezervorul 10 până când compoziția este distribuită. Orificiul de evacuare

a produsului 15 este blocat, de preferință într-un mod etanș, de o bilă de închidere 16, care este îndepărtată din poziția sa de blocare prin fluxul de aer atunci când aplicatorul este acționat și produsul este distribuit.

Atunci când un utilizator acționează dispozitivul, se exercită o presiune asupra pistonului 25 în așa fel încât pistonul 21 comprimă aerul 20 conținut în camera 22. Deoarece grila 12 este permeabilă la aer, comprimarea aerului din camera 22 creează o suflare de aer care este transmisă rezervorului 10 și, în consecință, este aplicată pe bila de închidere 16 care blochează orificiul de evacuare a produsului 15.

Dimensiunile bilei de închidere 16 și fixarea acesteia la orificiul de evacuare a produsului 15 din rezervor sunt astfel încât bila 16 să fie scoasă din poziția sa de blocare, atunci când se creează o presiune minimă predeterminată prin rezervorul 10 prin suflarea de aer 20.

Precompresia creată de bila de închidere 16 asigură ca atunci când este scoasă din poziția de blocare, energia acumulată în mâna utilizatorului este astfel încât pistonul 21 solidar cu pistonul 25 este propulsat în interiorul camerei 22 creând astfel un jet puternic de aer 20, adică un flux de aer adecvat pentru a pulveriza fin doza de compoziție conform invenției.

Când această presiune minimă este atinsă, bila este deplasată rapid spre canalul de evacuare 40 al dispozitivului și fluxul de aer 20 creat de jet expulzează în mod substanțial toată doza de compoziție conform invenției care este conținută în rezervorul 10.

De preferință, canalul de evacuare 40 are un diametru mai mare decât diametrul bilei de închidere 16 pentru a permite ca doza de produs să fie expulzată prin canalul de evacuare 40 prin curgerea în jurul bilei 16. După cum se arată în Figura 2, care reprezintă același dispozitiv după acționare, canalul 40 cuprinde un mijloc 41 de oprire sau fixare a bilei 16 pentru a preveni expulzarea acesteia în afara dispozitivului atunci când produsul este expulzat.

O altă variantă de realizare care poate fi utilizată pentru administrarea intranasală a compozițiilor conform invenției este furnizată în brevetul american US 9.724.713 la coloana 7, linia 50 la coloana 8, linia 61 și FIG. 19 la 23, care sunt reproduse ca Figurile 3 la 7 ale prezentei cereri.

În acest exemplu de realizare, rezervorul 10 este fixat în corpul superior/capul de distribuire 1 care include canalul orificiului de evacuare a distribuitorului 40 (adică o parte a „mijlocului de ieșire”, așa cum este descris mai sus), care are mijloace de prindere sau suport pentru degete 60, care îi permit utilizatorului să acționeze dispozitivul. Un umăr radial 37 (vezi Figura 5) al corpului superior/capului de distribuire 1 definește în mod avantajos poziția asamblată a rezervorului 10 în corpul superior /capul de distribuire 1.

Sistemul de deschidere mecanică include un set de tije 61, 62, în care o a doua porțiune de tijă 62 este împinsă de prima porțiune de tijă 61 menționată atunci când dispozitivul este acționat. La sfârșitul cursei lor de acționare, adică în poziția de distribuire, setul de tije 61, 62 cooperează cu elementul de închidere 16, care este sferic, în special o bilă ca în prima variantă de realizare discutată mai sus, astfel încât să o expulzeze mecanic din poziția sa închisă.

În acest exemplu de realizare, pistonul 21 este separat de prima porțiune de tijă 61 și alunecă atât în raport cu camera de aer 22, cât și pe o suprafață cilindrică 614 care este fixată de prima porțiune de tijă 61. Figura 7 este o vedere schematică în perspectivă a expulsorului de aer al dispozitivului din Figurile 3 până la 6, în poziția sa de repaus.

Camera de aer 22 poate fi astfel cilindrică, iar în poziția sa de repaus este pusă în comunicare cu aerul înconjurător la nivelul canelărilor sau canelurilor 615 care sunt formate în suprafața cilindrică 614 menționată și care cooperează cu pistonul 21, în special în poziția de repaus a acestuia. Pistonul 21 include astfel o buză interioară 215 care alunecă în mod etanș peste peretele cilindric 614 în timpul acționării și care cooperează cu canelura 615 menționată în poziția sa de repaus. Pistonul 21 include, de asemenea, o extensie axială 216 care cooperează cu o margine superioară 251 a elementului de împingere 25 (denumită „plonjor” în primul exemplu de realizare) care mișcă pistonul 21 menționat în camera de aer 22 în timpul acționării.

Un element de reținere 42 este extins pe direcție în jos printr-o extensie axială 43 care vine în contact cu capătul axial superior 610 al primei porțiuni de tijă 61 în timpul acționării.

În plus, în acest exemplu de realizare, nu există un corp exterior, ci doar un capac 27 care este asamblat pe marginea axială inferioară a camerei de aer 22.

Un arc 80 este prevăzut între flanșa radială 225 a camerei de aer 22 și partea care formează prima porțiune de tijă 61 și suprafața cilindrică 614, astfel încât să readucă automat expulsorul de aer în poziția sa de repaus după acționare.

Principiul de funcționare este următorul. În poziția de repaus din Figura 3, rezervorul 10 este închis etanș de elementul de reținere 42 și de elementul de închidere/bila 16. Expulsorul de aer este deschis în atmosferă prin cooperare între buza interioară 215 a pistonului. 21 și canelura 615 a suprafeței cilindrice 614.

Când se dorește acționarea dispozitivului, utilizatorul apasă pe elementul de împingere 25. În timpul acestei curse inițiale, buza interioară 215 a pistonului părăsește canelura 615 pentru a ajunge să

coopereze etanș cu suprafața cilindrică 614, închizând astfel camera de aer 22. În același moment, marginea superioară 251 a elementului de împingere 25 vine în contact cu extensia axială 216 a pistonului 21, iar capătul axial superior 610 al primei porțiuni de tijă 61 vine în contact cu extensia axială 43 a elementului de reținere 42.

5 Cu toate acestea, capătul axial superior 621 al celei de-a doua porțiuni de tijă 62 nu este încă în contact cu suprafața rotunjită 55 a elementului de închidere/bilei 16, așa cum se poate vedea în Figura 4.

Acționarea continuă, astfel, mută simultan pistonul 21 în camera de aer, comprimând astfel aerul conținut în aceasta și mută elementul de reținere 42 departe de poziția sa de închidere a rezervorului 10. Când a doua porțiune de tijă 62 intră în contact cu suprafața rotunjită 55 a elementului de închidere/bilei 16, elementul de închidere/bila menționată este expulzată mecanic din poziția sa închisă, astfel încât să permită expulzarea compoziției sub efectul aerului comprimat de către expulsoorul de aer.

Poziția de distribuire este prezentată în Figura 5. După cum se poate vedea în Figura 5, elementul de reținere 42 se poate desprinde de prima porțiune de tijă 61 în timp ce compoziția este expulzată sub efectul aerului comprimat furnizat de expulsoorul de aer. În această poziție, elementul de închidere/bila menționat(ă) este expulzat(ă) afară din rezervorul 10, astfel încât să permită distribuirea fluidului sau pulberii sub efectul aerului comprimat. Elementul de închidere/bila 16 devine astfel blocat(ă) în canelurile 3 ale corpului superior/capului de distribuire 1, caneluri care împiedică în special orice risc ca elementul de închidere/bila 16 să fie expulzat(ă) din capul de distribuire 1 al corpului superior.

20 Când utilizatorul relaxează dispozitivul, așa cum este prezentat în Figura 6, arcul 80 care a fost comprimat în timpul acționării, readuce prima porțiune de tijă 61 către poziția sa de repaus. Aceasta creează o aspirație care aspiră elementul de închidere 16 și elementul de reținere 42 înapoi spre, sau aproape de, pozițiile lor de închidere. Acest lucru blochează astfel calea pentru noua aspirație, astfel încât să se evite murdărirea expulsoorului de aer în timp ce acesta revine automat în poziția sa de repaus, cu rezervorul gol încă asamblat pe expulsoorul de aer. Cu toate acestea, pistonul 21 rămâne în poziția sa de distribuire ca urmare a frecării cu camera de aer 22 și a aspirației create în rezervorul 30, astfel încât suprafața cilindrică 614 alunecă peste buza interioară 215 a pistonului până când buza interioară cooperează din nou cu canelura 615. În acest moment, camera de aer 22 este din nou în comunicare cu aerul din jur, iar aspirația nu mai este creată prin revenirea în poziția de repaus. Pistonul 21 este astfel antrenat și în poziția sa de repaus. Acest lucru face posibilă închiderea rezervorului după utilizare.

Opțional, unitatea formată din corpul superior/capul de distribuire 1 și rezervorul gol 10 ar putea fi îndepărtată din expulsoorul de aer și înlocuită cu o nouă unitate care include un rezervor plin.

Dispozitivele de aplicare adecvate care pot fi utilizate le includ cele disponibile de la Aptar Pharma, Franța (UDS Monopowder). Alte exemple de dispozitive aplicatoare care pot fi utilizate împreună cu compozițiile invenției (în special cele sub formă de pulberi) le includ cele descrise în cererea de brevet american US 2011/0045088A, brevetele americane US Nr. US 7.722.566 (vezi, de exemplu, Fig. 1 și 7) și US 5.702.362 și cererea internațională de brevet WO 2014/004400.

Conform unui alt aspect al invenției, este furnizat un procedeu pentru fabricarea unui dispozitiv aplicator cuprinzând o compoziție conform invenției, în care procedeul menționat cuprinde etapa de încărcare a compoziției menționate într-un rezervor în interiorul dispozitivului aplicator sau accesoriu la respectivul dispozitiv de aplicare.

Conform unui alt aspect al invenției, este furnizat un aplicator și/sau un dispozitiv de distribuire cuprinzând una sau mai multe compoziții ale invenției sub formă de pulbere, aplicator sau dispozitiv care poate fi acționat o dată sau de mai multe ori pentru a furniza una sau mai multe compoziții conform invenției, fiecare cuprinzând o doză adecvată de ingredient activ, la fiecare astfel de acționare, dispozitiv aplicator/dozator care cuprinde:

un orificiu de evacuare prin care este distribuită cel puțin o compoziție;

un mijloc de generare externă a unei forțe (de exemplu, un flux de aer) la acționarea dispozitivului de către un utilizator;

50 cel puțin un rezervor (opțional înlocuibil) care conține una sau mai multe compoziții ale invenției, rezervor care este sau poate fi plasat în comunicare directă sau indirectă cu orificiul de evacuare a distribuitorului;

un mijloc de etanșare deplasabil, opțional reversibil, în dispozitiv și/sau rezervor pentru reținerea uneia sau mai multor compoziții în rezervor până când o compoziție este distribuită;

55 un sistem mecanic de deschidere care cooperează cu mijloacele de etanșare menționate astfel încât o singură compoziție conform invenției este expulzată mecanic de către mijloacele de forțare atunci când dispozitivul este acționat; și

opțional, un mecanism de resigare a dispozitivului și/sau a rezervorului pentru a reține alte compoziții în interiorul rezervorului până când urmează să fie distribuită o altă compoziție.

Conform unui alt aspect al invenției, este furnizat un aplicator și/sau un dispozitiv de distribuire care cuprinde o singură doză dintr-o compoziție conform invenției, adecvată pentru distribuirea acelei compoziții, dispozitiv de aplicare/dozator care cuprinde:

un orificiu de evacuare a distribuitorului;

5 un expulsor de aer pentru generarea unui flux de aer în timp ce dispozitivul este acționat, respectivul expulsor de aer incluzând un piston care alunecă într-o cameră de aer între o poziție de repaus și o poziție de distribuire;

pistonul menționat alunecă în mod etanș la aer în interiorul camerei de aer menționate;

10 cel puțin un rezervor care conține o doză dintr-o compoziție conform invenției, rezervorul menționat incluzând un orificiu de admisie pentru aer care este conectat la expulsorul de aer menționat;

un orificiu de evacuare a compoziției care este conectat la respectivul orificiu de evacuare a distribuitorului;

15 respectivul orificiu de admisie a aerului menționat incluzând un mijloc de etanșare deplasabil (de exemplu, un element de reținere) pentru reținerea compoziției în rezervor până când compoziția este distribuită;

respectivul orificiu de evacuare a compoziției fiind închis de un element de închidere care este montat în orificiul de evacuare a compoziției din rezervor;

20 dispozitivul menționat include în plus un sistem mecanic de deschidere care cooperează cu elementul de închidere menționat astfel încât să-l expulzeze mecanic din poziția sa închisă în timp ce dispozitivul este acționat; și

pistonul menționat al expulsorului de aer menționat, atunci când este în poziția de repaus, cooperând într-o manieră neetanșă cu camera de aer menționată.

În ultimul aspect al invenției, este de preferat ca respectiv:

25 (i) camera de aer în interiorul căreia pistonul menționat alunecă în mod etanș la aer să fie substanțial cilindrică;

(ii) elementul de închidere să fie montat forțat în orificiul de evacuare a compoziției din rezervor;

(iii) camera de aer menționată să fie în comunicare cu atmosfera în poziția de repaus; și/sau

30 (iv) pistonul menționat să includă o buză interioară care este adecvată pentru a coopera cu o suprafață cilindrică, suprafața cilindrică menționată incluzând caneluri care cooperează într-o manieră neetanșă la aer cu buza interioară menționată a pistonului în poziția sa de repaus.

Un astfel de aplicator nazal sau dispozitiv de distribuire este capabil să asigure un model de pulverizare de pulbere adecvat și reproductibil și/sau o geometrie de tip pană care permite livrarea eficientă a pulberii menționate în cavitatea nazală (de exemplu, o nară).

35 În compozițiile conform invenției, dimensiunile medii ale particulelor pot fi prezentate ca diametre medii bazate pe greutate, număr sau volum. Așa cum este utilizat aici, termenul „diametru mediu bazat pe greutate” va fi înțeles de către o persoană de specialitate ca incluzând faptul că dimensiunea medie a particulei este caracterizată și definită dintr-o distribuție a dimensiunii particulelor în funcție de greutate, adică o distribuție în care fracția existentă (cantitatea relativă) în fiecare clasă de mărime este definită ca fracțiunea de greutate, obținută de exemplu prin sortare (de exemplu sortare umedă). Termenul „diametru mediu bazat pe volum” este similar în sensul său cu diametrul mediu bazat pe greutate, dar va fi înțeles de către o persoană de specialitate ca incluzând faptul că dimensiunea medie a particulelor este caracterizată și definită dintr-o distribuție a dimensiunii particulelor în funcție de volum, adică o distribuție în care fracția existentă (cantitatea relativă) în fiecare clasă de mărime este definită ca fracțiunea de volum, măsurată de exemplu prin difracție cu laser. Așa cum este utilizat aici, termenul „diametru mediu bazat pe număr” va fi înțeles de către o persoană de specialitate ca incluzând faptul că dimensiunea medie a particulei este caracterizată și definită dintr-o distribuție a dimensiunii particulelor după număr, adică o distribuție în care fracția existentă (cantitatea relativă) în fiecare clasă de mărime este definită ca fracție numerică, măsurată de exemplu prin microscopie. Alte instrumente care sunt bine cunoscute în domeniu pot fi folosite pentru a măsura dimensiunea particulelor, cum ar fi echipamente vândute, de exemplu, de Malvern Instruments, Ltd (Worcestershire, Marea Britanie), Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Germania) și Shimadzu (Kyoto, Japonia).

45 Deși dimensiunea particulelor nu este (sau mai degrabă poate să nu fie) critică atunci când compozițiile conform invenției sunt formulate pentru administrare, de exemplu peroral, local, la nivelul mucoasei orale, oculare sau alte mucoase, sau prin injecție sau perfuzie, compozițiile de pulbere ale invenției vor avea în mod obișnuit un diametru mediu bazat pe volum (VMD) în intervalul de aproximativ 50 0,2 μm, cum ar fi aproximativ 0,5 μm (de exemplu, aproximativ 1 μm) până la aproximativ 1.000 μm (de exemplu, până la aproximativ 500 μm, cum ar fi aproximativ 400 nm sau aproximativ 500 nm), iar intervalul adecvat de dimensiune a particulei poate fi selectat pe baza formei de dozare în care se intenționează să se includă astfel de compoziții.

60 Cu toate acestea, persoana de specialitate va înțelege că, pentru a permite administrarea intranasală eficientă, pulberile vor avea în mod obișnuit un diametru mediu bazat pe volum (VMD) în

intervalul de la aproximativ 5 μm până la aproximativ 300 μm (de exemplu până la aproximativ 200 μm). În funcție de dispozitivul aplicator care este utilizat, VMD poate fi în intervalul de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 100 μm , cum ar fi aproximativ 20 μm până la aproximativ 60 μm .

5 Distribuțiile preferate ale dimensiunii particulelor pentru administrarea intranasală a medicamentului pot include, de asemenea, pe acelea în care D10 este peste aproximativ 3 μm și sub aproximativ 75 μm (de exemplu până la aproximativ 50 μm), cum ar fi mai mare de aproximativ 10 μm , iar D90 este între aproximativ 80 μm . și aproximativ 1.000 μm (de exemplu, aproximativ 500 μm), cum ar fi mai puțin de aproximativ 100 μm . Persoana calificată va înțelege că parametrul „D10” (sau „Dv(10)”) înseamnă dimensiunea (sau diametrul) într-o distribuție a dimensiunii particulelor sub care este conținut 10% din volumul total de material din probă. În mod similar, „D90” (sau „Dv(90)”) înseamnă dimensiunea sub care se află 90% din material.

Prin pulberi care au distribuții de dimensiune a particulelor și VMD în intervalele de mai sus, includem VMD în vrac și/sau VMD emis, adică distribuția dimensiunii particulelor atunci când este încărcată inițial în dispozitiv și/sau, respectiv, atunci când este expulzată din acesta.

15 Dimensiunile particulelor pot fi măsurate prin echipamente standard, cum ar fi o tehnică de măsurare a dimensiunii particulelor uscate (sau umede), inclusiv tehnologii de dispersie uscată disponibile de la producători precum Sympatec și Malvern.

20 Formele preferate ale particulelor le includ pe cele sferice sau substanțial sferice, prin care se înțelege că particulele posedă un raport de aspect mai mic de aproximativ 20, mai preferabil mai mic de aproximativ 10, cum ar fi mai puțin de aproximativ 4 și în special mai mic de aproximativ 2 și/sau poate posedă o variație a razelor (măsurate de la centrul de greutate la suprafața particulei) în cel puțin aproximativ 90% dintre particule, care nu este mai mult de aproximativ 50% din valoarea medie, cum ar fi nu mai mult de aproximativ 30% din acea valoare, de exemplu, nu mai mult de aproximativ 20% din acea valoare.

25 Cu toate acestea, particulele pot avea orice formă, inclusiv particule de formă neregulată (de exemplu, în formă de „stafide”), în formă de ac, în formă de disc sau în formă de cuboid. Pentru o particulă nesferică, dimensiunea poate fi indicată ca dimensiunea unei particule sferice corespunzătoare de exemplu aceeași greutate, volum sau suprafață.

30 Unghiul de pulverizare al compoziției de pulbere emisă (distribuită) conform invenției de la un aplicator nazal și/sau un dispozitiv de distribuire ar trebui să fie de preferință mai mic de aproximativ 90°.

Oriunde cuvântul „aproximativ” este folosit aici în contextul cantităților, de exemplu cantități absolute, cum ar fi doze, greutate, volume, dimensiuni, diametre, raporturi de aspect, unghiuri etc., sau cantități relative (de exemplu, procente) ale constituenților individuali într-o compoziție sau o componentă a unei compoziții (inclusiv concentrații și rapoarte), intervale de timp și parametri precum temperaturi, presiune, umiditate relativă etc.,

35 se va aprecia că astfel de variabile sunt aproximative și ca atare pot varia cu $\pm 10\%$, de exemplu $\pm 5\%$ și preferabil $\pm 2\%$ (de exemplu $\pm 1\%$) din numerele reale specificate aici. Acesta este cazul chiar dacă astfel de numere sunt prezentate ca procente în primul rând (de exemplu, „aproximativ 10%” poate însemna $\pm 10\%$ aproximativ numărul 10, care este între 9% și 11%).

40 Compozițiile conform invenției au avantajul că sunt capabile să fie depozitate într-o gamă largă de temperaturi. Astfel, compozițiile conform invenției pot fi supuse la temperaturi scăzute (de exemplu, sub îngheț) fără a afecta cantitatea de ingredient activ care este administrată unui subiect. Mai mult, compozițiile conform invenției pot avea avantajul că sunt mai stabile fizic și chimic la temperatură mai mare decât compozițiile relevante din stadiul tehnicii.

45 Compozițiile conform invenției pot avea avantajul, de asemenea, că asigură o biodisponibilitate mai mare a ingredientelor active în comparație cu compozițiile din stadiul tehnicii. Compozițiile conform invenției pot asigura această biodisponibilitate mai mare alături de o absorbție mai rapidă, care va conduce probabil la un debut mai rapid al acțiunii decât astfel de compoziții din stadiul tehnicii și/sau disponibile comercial, și astfel satisface o nevoie medicală semnificativă.

50 Compozițiile, formulările farmaceutice, utilizările și metodele descrise aici pot avea, de asemenea, avantajul că, în tratamentul stărilor pentru care ingredientul activ relevant este cunoscut, ele pot fi mai convenabile pentru primul responder, medic și/sau pacient decât, să fie mai eficiente decât, să fie mai puțin toxice decât, să aibă o gamă mai largă de activitate decât, să fie mai puternice decât, să producă mai puține efecte secundare decât, să aibă o variabilitate inter-pacient mai mică sau să poată avea alte proprietăți farmacologice utile față de formulările similare sau metodele (tratamentele) cunoscute în stadiul tehnicii, fie pentru utilizare în tratamentul acelor afecțiuni prin administrarea transmucozală, cum ar fi intranasală sau altfel.

60 Invenția este ilustrată prin intermediul următoarelor exemple cu referire la figuri în care Figurile 1 până la 7 reprezintă desene ale dispozitivelor de acționare care pot fi utilizate pentru a distribui compozițiile conform invenției, iar Figura 8 prezintă curbele concentrație plasmatică-timp dintr-un studiu farmacocinetic. efectuat la câini, în care compozițiile invenției administrate intranasal sunt comparate cu

curbele concentrație plasmatică-timp pentru același ingredient activ eliberat prin intermediul unui alt mijloc de administrare.

Exemplul 1

Formulare de epinefrină (adrenalină) uscată prin pulverizare

5 Bitartrat de adrenalină (0,729 g; Fisher Scientific, Suedia), împreună cu α -D-lactoză monohidrat (0,500 g; DFE Pharma, Germania), maltodextrină (Glucidex IT 12 DE; 1,247 g; Roquette, Franța) și monolaurat de zaharoză D-1216 (0,025 g; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japonia), au fost distribuite (în total 2,50 g) într-un balon de sticlă și dizolvate în apă MQ (47,50 g) prin agitare la temperatura camerei.

10 Amestecul rezultat a fost introdus într-un uscător cu pulverizare (ProCepT, Belgia) echipat cu o duză ultrasonică care funcționează la 25 kHz. Viteza de alimentare a uscătorului cu pulverizare a fost stabilită la 3,0 g/minut, temperatura de intrare a fost setată la 180°C, debitul de gaz a fost setat la 300 L/min, iar gazul ciclon a fost setat la 1,5 bari.

15 Pulberea rezultată uscată prin pulverizare a fost colectată ca unao fină, uscată și cu curgeră liberă, cu o doză nominală de 4 mg bază fără adrenalină în 25 mg pulbere.

Pulberea a fost analizată pentru distribuția dimensiunii particulelor (PSD) prin difracție cu laser a pulberii uscate. Proba a fost dispersată cu o unitate de dispersie uscată Aero S (cu aer comprimat la 0,5 bari) înainte de dimensionarea cu un senzor de difracție laser Mastersizer 3000 (ambele Malvern Panalytical, Marea Britanie), așa cum se arată în Tabelul 1 de mai jos.

20 Tabelul 1

Dv(10) (μ m)	12,9
Dv(50) (μ m)	23,9
Dv(90) (μ m)	42,0

PSD-ul formulării de adrenalină a fost într-o distribuție adecvată pentru administrare nazală.

Analiza și puritatea formulării de adrenalină uscată prin pulverizare au fost determinate prin analiză HPLC/UV. Testul a fost de 99,7%, iar procentul din totalul substanțelor înrudite (%RS) (adică impurități și produși de degradare) a fost mai mic de 0,29%.

Exemplul 2

Stabilitatea chimică a pulberilor uscate prin pulverizare

25 Cantități cuprinse între 105 și 115 mg de pulberi uscate prin pulverizare din Exemplul 1 de mai sus au fost distribuite în flacoane de sticlă de 1,5 ml închise cu capace cu filet. Pentru fiecare pulbere, două flacoane au fost plasate într-un dulap climatic la 40°C și 75% umiditate relativă (40/75). Un flacon a fost plasat în dulap așa cum era și un flacon a fost în continuare ambalat într-un plic de aluminiu sigilat termic.

30 Stabilitatea chimică a substanței medicamentoase după 6 luni cu cantitățile totale de impurități și produse de degradare exprimate ca %RS, este rezumată pentru diferitele compoziții și ambalaje în Tabelul 2 de mai jos.

35 Tabelul 2

Formulare	Numai flacon (%RS)			
	Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
Exemplul 1	0,29	2,27	8,22	25,27
Formulare	Plic de aluminiu (%RS)			
	Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
Exemplul 1	0,29	1,55	4,23	12,49

Modificările observate în %RS pentru acest ingredient activ sensibil arată că stabilitatea chimică a substanței medicamentoase este surprinzător de bună atunci când este formulată în compozițiile invenției.

Exemplul 3

Studiu farmacocinetic la câini după administrarea nazală și intramusculară de adrenalină

40 Scopul studiului a fost obținerea și evaluarea profilurilor farmacocinetice de bază după administrarea nazală a compoziției din Exemplul 1 și după administrarea intramusculară de adrenalină într-o soluție apoasă.

Studiul a fost realizat pe șase câini Beagle, trei masculi și trei femele, cu vârsta de aproximativ 15-18 luni. Câinii au fost dozați într-un regim de dozare încrucișată pentru a compensa efectele potențiale ale secvenței. Dozarea a fost întotdeauna efectuată dimineața și câinii au fost ținuți peste noapte (minim 8 ore). A fost furnizată apă *la discreție*, iar hrana le-a fost oferită la 4 ore după administrare.

Fiecărui câine i s-a administrat compoziția din Exemplul 1 pe cale nazală la o doză de 4 mg/animal (IN 4 mg) și adrenalină într-o soluție apoasă (1 mg/mL) la o doză de 0,3 mg/animal (IM 0,3 mg). Compoziția din Exemplul 1 a fost administrată intranasal prin dispozitivul intranasal specific de la Aptar Pharma, Franța (UDS Monopowder).

Soluția apoasă de adrenalină a fost administrată intramuscular în musculatura piciorului stâng din spate (*muschiul cvadriceps femural*). Perioada de eliminare dintre fiecare administrare a fost de 48 de ore.

Partea *in vivo* a investigației a fost realizată în conformitate cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în scopuri experimentale și în alte scopuri științifice (ETS nr. 123).

Au fost recoltate probe de sânge în condiții aseptice convenționale prin puncție venoasă din *v. cefalică antebrachică* sau *v. safenă* de la toți câinii la anumite momente de timp. Un volum de 1 ml a fost colectat în tuburi Vacuette® de plastic care conțin K₃EDTA. Probele de sânge au fost păstrate pe gheață înainte de centrifugare la 3500 rpm timp de 10 minute la +4°C.

Plasma a fost extrasă și transferată în crioflacoane pre-etichetate care conțin metasulfid de Na ca antioxidant și depozitată la -80°C înainte de transportare pentru bioanaliză. Punctele de timp programate pentru eșantionare au fost: -5 (pre-doză), 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 și 90 de minute după administrare.

Probele de plasmă congelată au fost transportate la Recipharm OT, Uppsala, Suedia, pentru bioanaliză. Concentrațiile plasmatice de adrenalină au fost determinate utilizând analiza HPLC-MS-MS capabilă să măsoare concentrațiile de adrenalină în plasma de câine în intervalul de la 0,05 la 100 ng/mL utilizând adrenalina-D6 ca standard intern deuterat. Analizii au fost extrași din eșantionul de plasmă folosind precipitarea proteinelor cu TCA. După centrifugare, supernatantul a fost utilizat pentru analiză.

Toate probele au fost analizate prin prima separare a analiților folosind coloana Acquity HSS T3 (2,1 mm*100mm, 1,7 μm) și ulterior detectându-le utilizând ionizare de electropulverizare pozitivă și monitorizare a reacțiilor multiple (MRM). Cuantificarea a fost efectuată în intervalul 0,05 până la 100 ng/mL.

Parametrii farmacocinetici au fost calculați prin analiză necompartimentală utilizând Phoenix WinNonlin (v8.0) și sunt prezentați în Tabelul 3 de mai jos și Figura 8, în care AUC_{ultima} este aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, până la ultimul punct de prelevare; C_{max} este cea mai mare concentrație măsurabilă după administrare și t_{max} este timpul până la cea mai mare concentrație măsurabilă. Toate valorile prezentate în Tabelul 3 sunt valori medii de N=6.

Tabelul 3

	AUC _{ultima} (min* μg/L)	C _{max} (μg/L)	t _{max} (min)
Exemplul 1 Administrare nazală de 4 mg	143,28	10,76	10,83
Sol apoasă Administrare i.m. de 0,3 mg	72,15	1,83	34,58

Exemplul 4

Diferite formulări de epinefrină (adrenalină) produse prin uscare prin pulverizare în aer

Opt soluții apoase (fiecare 50 g; Exemplele D la L, respectiv) cuprinzând compoziții de substanță uscată fiecare cu 0,364 g de bitartrat de adrenalină și cu cantitățile corespunzătoare de excipienți lactoză monohidrat, maltodextrină (Glucidex IT 12 DE), HPMC (Methocel K3), zaharoză monolaurat (D-1216), metabisulfid de sodiu, (Merck Chemical & Lifescience AB, Suedia) și/sau EDTA disodic (Titriplex® III; Merck Chemical & Lifescience AB, Suedia), așa cum se arată în grame în Tabelul 4 de mai jos, au fost uscate prin pulverizare prin procedura generală descrisă în Exemplul 1 de mai sus, pentru a produce pulberi fine, uscate și cu curgere liberă, cu o doză nominală de 1,0 mg bază fără adrenalină în 25 mg pulbere.

Tabelul 4

Exemplu	Lactoză	Maltodextrină	HPMC	Monolaurat de zaharoză	Na Metabisulfit	EDTA
D	1,000	3,486	0	0,150	0	0
E	1,000	2,615	0,872	0,150	0	0
F	1,000	3,446	0	0,150	0,040	0
G	2,000	2,486	0	0,150	0	0
H	2,000	1,865	0,622	0,150	0	0
I	1,000	3,137	0,349	0,150	0	0
J	1,000	3,101	0,345	0,150	0,040	0
K	2,000	2,237	0,249	0,150	0	0
L	1,000	3,466	0	0,150	0	0,020

PSD-ul pulberilor rezultate a fost determinat așa cum este descris în Exemplul 1 și este prezentat în Tabelul 5 de mai jos și, din nou, a fost bine situat într-o distribuție adecvată pentru administrare nazală (NA înseamnă „neanalizat”).

5

Tabelul 5

Exemplu	Dv(10) (μm)	Dv(50) (μm)	Dv(90) (μm)
D	16,8	35,8	66,8
E	23,7	43,0	73,7
F	16,1	36,6	69,0
G	16,6	33,2	61,4
H	NA		
I	20,5	42,2	73,9
J	18,9	38,2	68,9
K	NA		
L	15,9	34,6	65,4

Testul inițial și puritatea (exprimată ca %RS), determinate prin analiza HPLC/UV, sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6

Exemplu	Test (%)	%RS
D	105,1	0,25
E	105,9	0,16
F	101,7	0,05
G	104,5	0,25
H	100,6	0,09
I	101,1	0,11
J	101,6	0,10
K	101,9	0,08
L	101,5	0,06

Un experiment de stabilitate chimică a fost efectuat în esență așa cum este descris în Exemplul 2 de mai sus, prin ambalarea flacoanelor care conțin diferite formulări de adrenalină în plicuri de aluminiu sigilate la căldură împreună cu un desiccant și depozitându-le în dulapuri climatice la 40/75.

5 Stabilitatea chimică după 1 lună, cu cantitățile totale de impurități și produși de degradare exprimate ca %RS, este rezumată pentru diferitele compoziții în Tabelul 7 de mai jos.

Tabelul 7

Formulare	Plic de aluminiu (%RS)	
	Inițial	1 lună
D	0,25	0,06
E	0,16	0,08
G	0,25	0,09
I	0,11	0,06
L	0,06	0,05

10 Modificările observate în %RS pentru adrenalina ușor degradată arată că stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase este surprinzător de bună atunci când este formulată în compozițiile invenției.

Exemplul 5**Diferite formulări de epinefrină (adrenalină) produse prin uscare prin pulverizare sub azot**

15 Cinci soluții apoase (fiecare 50 g; Exemplele M la Q, respectiv) cuprinzând compoziții de substanță uscată fiecare cu 0,218 g de bitartrat de adrenalină și cu cantitățile corespunzătoare de excipienți lactoză monohidrat, maltodextrină (Glucidex IT 12 DE), HPMC (Methocel K3), monolaurat de zaharoză (D-1216) și/sau metabisulfid de sodiu, așa cum se arată în grame în Tabelul 8 de mai jos, au fost uscate prin pulverizare prin procedura generală descrisă în Exemplul 1 de mai sus, cu excepția faptului că azotul a fost folosit ca gaz de uscare în loc de aer, pentru a produce pulberi fine, uscate și care curg liber, cu o doză nominală de 1,0 mg bază fără adrenalină în 25 mg pulbere.

20 Tabelul 8

Exemplu	Lactoză	Maltodextrină	HPMC	Monolaurat de zaharoză	Na metabisulfid
M	0,600	2,092	0	0,090	0
N	0,600	1,569	0,523	0,090	0
O	0,600	2,068	0	0,090	0,024
P	1,200	1,492	0	0,090	0
Q	1,200	1,119	0,373	0,090	0

Testul inițial și puritatea (exprimată ca %RS), determinate prin analiza HPLC/UV, sunt prezentate în Tabelul 9 de mai jos.

Tabelul 9

Exemplu	Test (%)	%RS
M	103,1	0,05
N	102,8	0,06
O	103,6	0,14
P	101,0	0,09
Q	101,2	0,10

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ANN NEWMAN ET AL: "Assessing the performance of amorphous solid dispersions", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 101, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 1355-1377, XP002681687, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.23031 [retrieved on 2011-12-27]
- EP-A1- 1 093 818
- WO-A1-2017/144636
- WO-A2-2010/135495
- US-A1- 2015 005 356
- US-B1- 10 653 690

(57) Revendicări:

1. O compoziție acceptabilă farmaceutic adecvată pentru administrare intranasală, compoziție care este sub formă de pulbere amorfă cuprinzând:

(a) o cantitate de doză eficientă din punct de vedere farmacologic de epinefrină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia;

(b) un material purtător acceptabil farmaceutic, material purtător care cuprinde o combinație de dizaharidă și un material polimeric cuprinzând o dextrină și/sau hidroxipropilmetil celuloză; și

(c) un ester de zaharoză,

în care particulele de pulbere cuprind un compozit amorf de epinefrină sau sare a acesteia și materialul purtător.

2. Compoziție conform revendicării 1, în care dizaharida este selectată din grupul constând din maltitol, trehaloză, sucraloză, zaharoză, izomalț, maltoză și lactoză.

3. Compoziție conform revendicării 2, în care dizaharida cuprinde lactoză și/sau trehaloză.

4. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 3, în care dextrina cuprinde o ciclodextrină sau o maltodextrină.

5. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care raportul dizaharidă:polimer în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției, este în intervalul de la aproximativ 10:1 până la aproximativ 1:20.

6. Compoziție conform revendicării 5, în care raportul dizaharidă:polimer în greutate, raportat la greutatea totală a compoziției, este în intervalul de la aproximativ 1:1 până la aproximativ 1:8.

7. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care temperatura cea mai scăzută măsurabilă de tranziție sticloasă a compoziției este de cel puțin aproximativ 40°C atunci când este măsurată la o umiditate relativă de până la aproximativ 35%.

8. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care esterul de zaharoză cuprinde monolaurat de zaharoză.

9. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care cantitatea de doză eficientă farmacologic de epinefrină este între aproximativ 0,1 mg și aproximativ 5 mg (calculată ca un compus de bază liberă).

10. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care distribuția mărimii particulelor pulberii include:

(a) un D10 care este peste aproximativ 3 μm; și/sau

(b) un diametru mediu bazat pe volum în intervalul de aproximativ 10 μm și aproximativ 100

μm.

11. Dispozitiv aplicator nazal adecvat și/sau adaptat pentru livrarea în nas a unei compoziții așa cum este definită în oricare dintre revendicările precedente, care cuprinde, sau este un accesoriu și/sau atașat la un rezervor, în interiorul căruia este conținută respectiva compoziție.

12. Procedeu pentru fabricarea unui dispozitiv aplicator conform revendicării 11, care cuprinde fabricarea unei compoziții așa cum este definită în oricare dintre revendicările de la 1 la 10 prin:

(i) amestecarea epinefrinei sau a sării acesteia și a materialelor purtătoare acceptabile farmaceutic, într-un solvent volatil adecvat, și

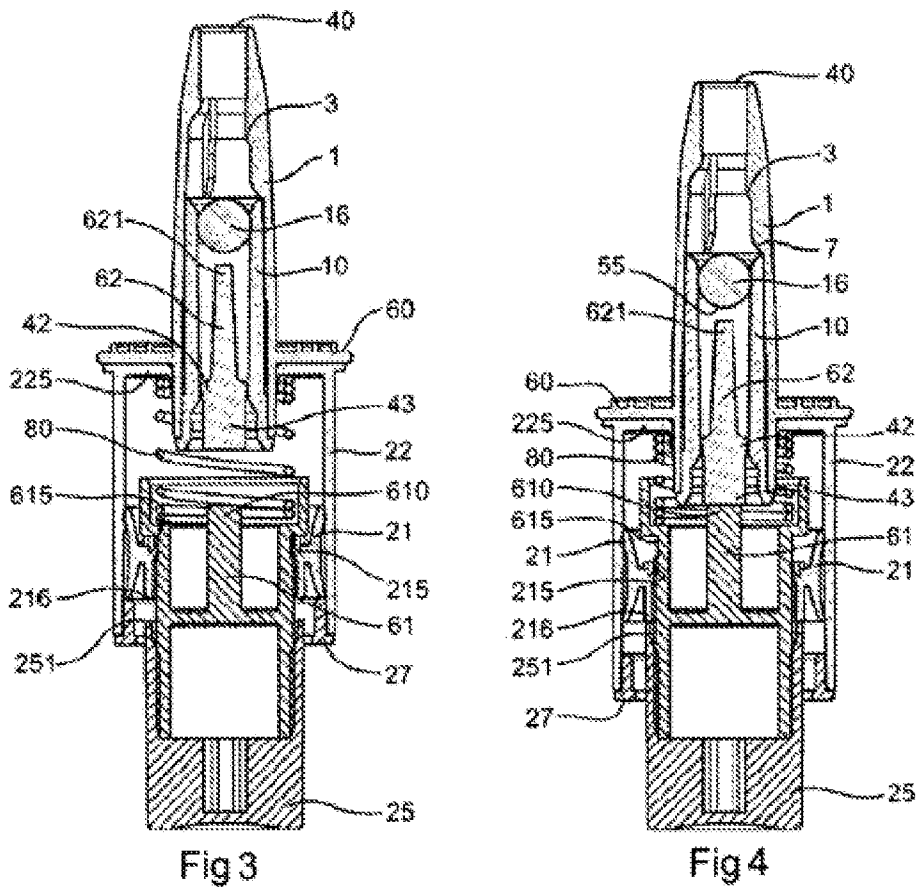
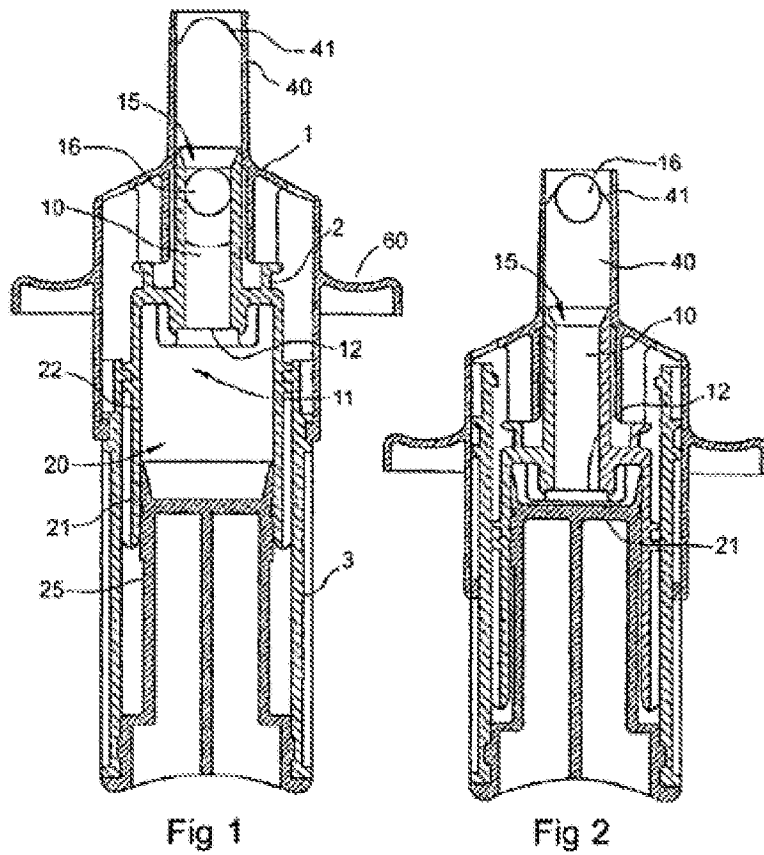
(ii) uscarea prin pulverizare a amestecului din etapa i),

urmată de încărcarea compoziției astfel formate într-un rezervor în interiorul, sau ca accesoriu sau atașat la dispozitivul aplicator menționat.

13. Compoziție așa cum este definită în oricare dintre revendicările 1 până la 10, sau un aplicator conform revendicării 11, pentru utilizare în tratamentul unei reacții alergice.

14. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 13, în care reacția alergică este o reacție alergică extremă sau cuprinde șoc anafilactic.

15. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 13 sau revendicării 14, în care reacția este la o înțepătură de insectă, o mușcătură de insectă, un produs alimentar, un medicament sau o altă substanță.



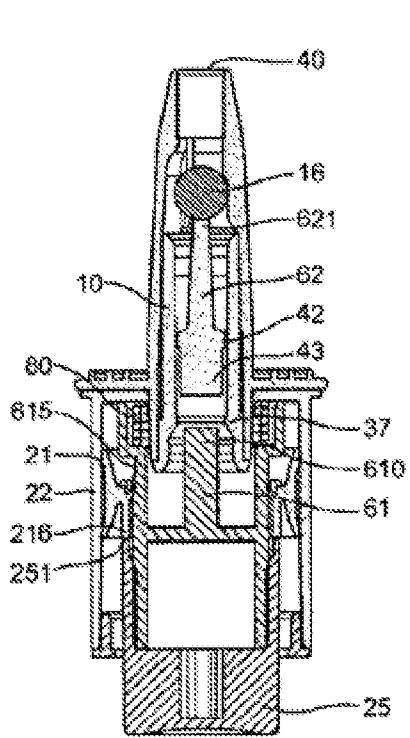


Fig 5

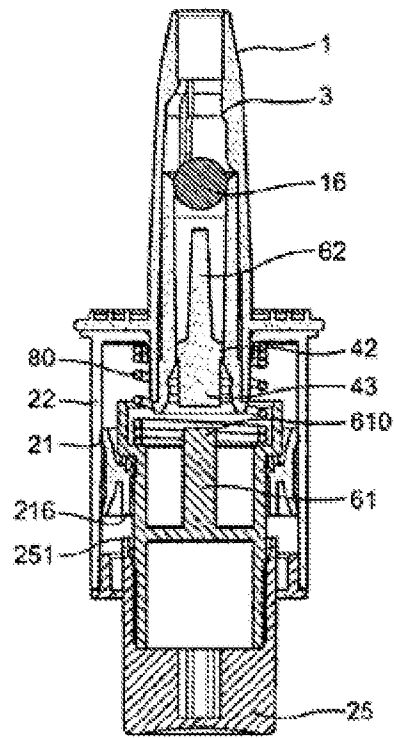


Fig 6

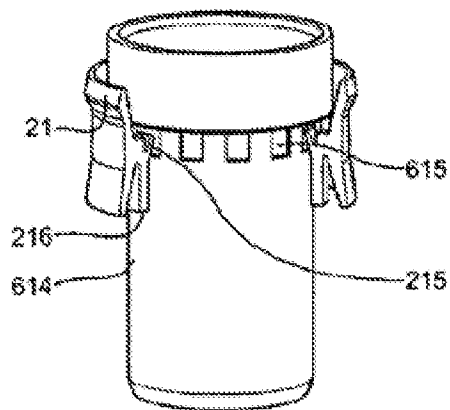


Fig 7

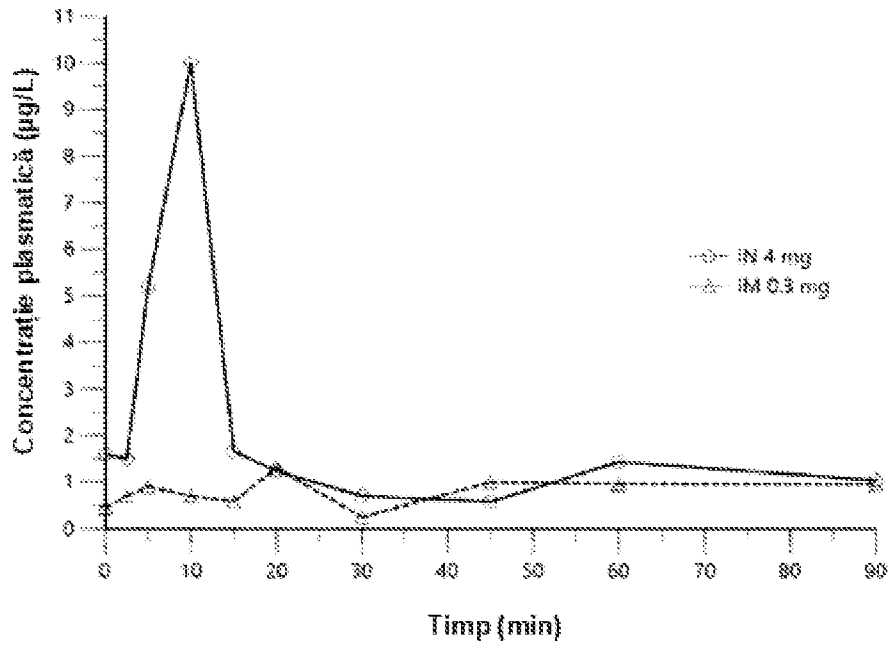


Fig 8