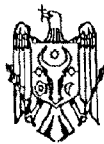




REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3500241 (13) T2

(51) Int. Cl:A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 47/02 (2006.01.01)
A61K 47/10 (2017.01.01)
A61K 31/40 (2006.01.01)
A61K 31/573 (2006.01.01)
A61P 11/00 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)
A61K 31/167 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0710 (22) Data de depozit: 2017.08.17 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17758473.7, 2017.08.17 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3500241, 2019.06.26 (31) Numărul cererii prioritare: 16184608 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.17 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2024, 2024.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2023, 2023.10.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31
(71) Solicitant: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT (72) Inventatori: SCURI Mario, IT; COLI Pierfrancesco, IT; DELMONTE Giuseppe, IT (73) Titular: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT (74) Mandatar autorizat: SKIDAN Natalia	

(54) Terapie combinată pentru BPOC

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice de aerosoli pentru utilizare în tratarea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate/severe.

2
Revendicări: 9
Figuri: 4

MD/EP 3500241 T2 2024.03.31

(54) Combination therapy for COPD**(57) Abstract:**

1
Aerosol formulations comprising
glycopyrronium bromide, formoterol or a salt
thereof, and beclometasone dipropionate are
useful for the prevention or treatment of

2
moderate/severe chronic obstructive
pulmonary disease.
Claims: 9
Fig.: 4

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

CONTEXTUL INVENȚIEI

5 DOMENIUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice de aerosoli pentru utilizare în tratarea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate/severe.

DISCUȚIE PRIVIND CONTEXTUL

10 Bromura de glicopiriniu (cunoscută și sub numele de glicopirolat) este un agent anti-muscarinic cu acțiune lungă (LAMA), activ în special ca antagonist asupra receptorilor colinergici de subtip M3, utilizat pentru a reduce salivazia asociată cu administrarea anumitor anestezie și ca terapie adjuvantă pentru ulcere peptice. De asemenea, s-a raportat că este eficient în tratamentul simptomelor astmatice (Hansel și colab., Chest, 2005; 128: 1974-1979).

15 WO 2005/107873 dezvăluie utilizarea glicopirolatului pentru tratamentul astmului copilăriei.

WO 01/76575, dezvăluie o formulare cu eliberare controlată pentru livrarea pulmonară a glicopirolatului. Formularea este destinată utilizării în tratamentul bolilor respiratorii, în particular al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Cererea se concentrează pe formulări de pulbere uscată potrivite pentru livrare prin intermediul unui inhalator de pulbere uscată (DPI).

20 WO 2005/074918 dezvăluie combinații de glicopirolat cu medicamente glucocorticoide și utilizarea lor pentru tratarea bolilor tractului respirator.

WO 2005/110402 dezvăluie combinații de glicopirolat și un beta-2 agonist cu acțiune lungă (LABA) din clasa indanului sau a derivaților de benzotiazol-2-onă pentru tratamentul bolilor inflamatorii sau obstructive ale căilor respiratorii.

25 WO 2006/105401 dezvăluie combinații dintre un LAMA, un corticosteroid inhalator (ICS) și un LABA pentru prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii, inflamatorii sau obstructive ale căilor respiratorii. Anticolinergicul este în mod opțional glicopirolatul.

Conform WO 2007/057223 și WO 2007/057222, combinațiile de bromură de glicopiriniu, respectiv cu un ICS antiinflamator și, în particular, cu furoat de mometazonă oferă un beneficiu terapeutic în tratamentul bolilor inflamatorii și obstructive ale căilor respiratorii.

30 WO 2007/057221 și WO 2007/057219 dezvăluie combinații ale unei săruri de glicopiriniu cu un derivat de indanil LABA (sau analog) și respectiv cu un steroid antiinflamator și, în particular, cu furoat de mometazonă.

Singh și colab. (2016. Respiratory Medicine, 114: 84-90. DOI: 10.1016/ J.RMED.2016.03.018) dezvăluie efectele bronhodilatatoare ale glicopiriniului extrafin

35 adăugat la tratamentul combinat cu dipropionat de beclometazonă plus formoterol în BPOC.

Formoterolul este un LABA care prezintă un debut rapid de acțiune și este capabil să relaxeze mușchiul neted din bronhii și să deschidă căile respiratorii pentru a reduce condițiile de wheezing (respirație șuierătoare). El este utilizat în mod obișnuit în gestionarea astmului și a altor afecțiuni respiratorii.

40 O terapie combinată eficientă care cuprinde fumarat de formoterol și ICS-ul dipropionat de beclometazonă (BDP) a devenit disponibilă sub denumirea comercială Foster●. Foster● este concepută pentru livrarea prin aerosoli la plămâni folosind un inhalator cu doză măsurată presurizat (pMDI). Se știe de mult timp că soluțiile de aerosoli de fumarat de formoterol sunt relativ instabile și au o perioadă de valabilitate scurtă atunci când sunt depozitate în condiții suboptimale. Formularea Foster● încorporează o

45 cantitate adecvată de acid anorganic pentru a stabiliza componenta formoterol (așa cum este descris în EP 1 157 689).

Formulările de inhalare de pulbere uscată (DPI) de bromură de glicopiriniu în monoterapie sau în combinație cu LABA-ul maleat de indacaterol au fost aprobate și pe piață de câțiva ani în tratamentul de întreținere, pe termen lung, al obstrucției fluxului de aer la pacienți cu BPOC. Mai recent, de asemenea, o formulare de cosuspensie de pMDI de particule solide de bromură de glicopiriniu (10,4 μg per acțiune) și particule solide de fumarat de formoterol (4,8 μg per acțiune) cu particule poroase de 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină (DSPC) și clorură de calciu a fost aprobată pentru aceeași indicație.

50 US 2011/0150782 dezvăluie o formulare stabilă de soluție de pMDI a unei combinații de bromură de glicopiriniu, formoterol sau o sare a acestuia și dipropionat de beclometazonă (BDP).

55 US 2015/0182450 și US 2015/0182459 dezvăluie o formulare de soluție de pMDI dintr-o combinație de bromură de glicopiriniu, formoterol sau o sare a acestuia și BDP, în care nivelul unui

produs de degradare specific, din interacțiunea dintre formoterol și bromura de glicopiriniu, este minimizat după depozitare în sisteme speciale de închidere a recipientului.

Cu toate acestea, ar fi de dorit să se asigure un produs aerosol util din punct de vedere clinic, care, combinând într-un singur inhalator beneficiile terapeutice ale bronhodilatatorilor formoterol și bromură de glicopiriniu cu efectul antiinflamator al dipropionatului de beclometazonă, să fie deosebit de eficient pentru tratamentul BPOC moderată/severă, în special pentru reducerea nivelului exacerbărilor la pacienții care au fost în terapie cu o terapie prin inhalare dublă cuprinzând ICS+LABA, ICS+LAMA și LABA+LAMA sau cu un singur LAMA prin inhalare, care au resimțit mai mult de o exacerbare în ultimul an.

O exacerbare a BPOC, așa cum este definită în Ghidul de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2015) este un eveniment acut caracterizat printr-o înrăutățire a simptomelor respiratorii ale pacientului care depășește variațiile normale de zi cu zi și duce la modificarea medicației.

REZUMATUL INVENȚIEI

Aspecte și variante de realizare a prezentei invenții sunt prezentate în revendicări. Referirile la metode de tratament din această dezvăluire trebuie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele conform prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratament al corpului uman sau animal prin terapie, sau pentru utilizare în diagnostic.

Un obiect al prezentei invenții este acela de a prevedea metode noi pentru prevenirea și terapia tulburărilor respiratorii, incluzând BPOC moderată/severă, la pacienții care au suferit mai mult de o exacerbare în ultimul an.

Un alt obiect al prezentei invenții este acela de a prevedea formulări farmaceutice de aerosoli pentru utilizare în prevenirea și tratamentul BPOC moderată/severă la pacienți care au suferit mai mult de o exacerbare în anul precedent de terapie.

Acestea și alte obiective, care vor deveni evidente în timpul descrierii detaliate care urmează, au fost atinse prin descoperirea inventatorilor că o formulare farmaceutică de aerosoli care cuprinde o combinație fixă de:

(a) bromură de glicopiriniu;

(b) formoterol sau o sare sau un solvat al acestuia; și

(c) dipropionat de beclometazonă,

dizolvată în propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare, sunt utile pentru prevenirea și terapia tulburărilor respiratorii, incluzând BPOC moderată/severă la pacienți care au suferit mai mult de o exacerbare în ultimul an.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 arată reducerea ratei de exacerbare moderată până la severă a BPOC în subgrupul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie după 52 de săptămâni de tratament cu Terapie cu Produs 1 pMDI conform invenției față de Terapie Comparativă 3 (BDP+FF pMDI Plus tiotropiu DPI) (ITT = Analiză de Intenție de Tratare)

Figura 2 prezintă reducerea ratei de exacerbare moderată până la severă a BPOC la pacienții în ansamblu după 52 de săptămâni de tratament cu Terapie cu Produs 1 pMDI conform invenției față de Terapie Comparativă 2-bromură de tiotropiu DPI (ITT = Analiza de Intenție de Tratare; PP = Analiza Per-Protocol).

Figura 3 prezintă reducerea ratei de exacerbare moderată până la severă a BPOC în subgrupurile de pacienți cu una sau mai multe exacerbări în anul anterior de terapie după 52 de săptămâni de tratament cu Terapie cu Produs 1 pMDI conform invenției față de Terapie Comparativă 2-bromură de tiotropiu DPI (ITT = Analiza de Intenție de Tratare).

Figura 4 arată reducerea ratei de exacerbare moderată până la severă a BPOC în subgrupul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie 52 de săptămâni de tratament cu Terapie cu Produs 1, Terapie Comparativă (2) (stânga) și Terapie Comparativă (3) (dreapta).

DESCRIEREA DETALIATĂ A VARIANTELOR DE REALIZARE PREFERATE

Bromura de glicopiriniu, definită chimic ca bromură de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirolidiniu, are doi centri chirali corespunzători la patru stereoizomeri potențiali diferiți cu configurații (3R,2'R), (3S,2'R), (3R,2'S) și (3S,2'S).

Bromura de glicopiriniu sub forma oricăruia dintre acești enantiomeri sau diastereomeri puri sau a oricărei combinații a acestora poate fi utilizată în punerea în practică a prezentei invenții. Într-o variantă de realizare a prezentei invenții, este preferat amestecul racemic de bromură de (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirolidiniu, cunoscută și ca glicopirolat.

Bromura de glicopiriniu este prezentă în formulare într-o cantitate cuprinsă în intervalul de la 0,005 până la 0,14% (g/g), de preferință de la 0,010 până la 0,13% (g/g), mai preferat de la 0,015 până la 0,04% (g/g), în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate a componentei, exprimată ca procent în raport cu greutatea totală a compoziției.

5 Glicopirolatul este disponibil comercial și poate fi sintetizat, de exemplu, conform procedurii descris în brevetul US Nr. 2,956,062 sau în Franko BV și Lunsford CD, J. Med. Pharm. Chem., 2(5), 523-540, 1960.

Formoterolul este un LABA care este preparat conform unor diferite metode bine cunoscute în domeniu. Molecula sa are doi centri chirali și poate fi sintetizată ca patru stereoizomeri independenți. În mod obișnuit, în produsele comercializate se utilizează enantiomerul (R,R)-formoterol sau, mai frecvent, amestecul racemic de (R,R)- și (S,S)-formoterol. În prezenta invenție se pot include fiecare dintre formele enantiomerice individuale, precum și amestecurile racemice ale acestora.

Componenta de formoterol preferată a formulării conform invenției este amestecul racemic (R,R)- și (S,S) al bazei libere, sau o sare a acesteia, incluzând pe cele cunoscute în domeniu, sau un solvat al acesteia. De preferință, sarea de formoterol este prevăzută sub formă de fumarat de formoterol și, mai preferat, ca solvat în apă al acesteia, cunoscut ca fumarat de formoterol dihidrat. Fumaratul de formoterol dihidrat poate fi folosit, de exemplu, în formulare într-o cantitate de la 0,005 până la

15 0,07% g/g, de preferință 0,01 până la 0,02% g/g, în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate a componentei, exprimată ca procent în raport cu greutatea totală a compoziției.

20 Compoziția conform prezentei invenții cuprinde, de asemenea, ICS-ul beclometazonă dipropionat (BDP) ca agent activ în plus față de componentele fumarate de formoterol și bromură de glicopiriniu. BDP, care poate fi preparat conform metodelor bine cunoscute în domeniu, este prezent de preferință în formulare într-o cantitate de la 0,07 până la 0,41% g/g, de preferință de la 0,1 până la 0,3% g/g, în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate a componentei, exprimată ca procent în raport cu greutatea totală a compoziției.

25 Componenta de propulsor a compoziției poate fi orice propulsor lichefiat sub presiune și este de preferință un hidrofluoroalcan (HFA) sau un amestec de diferiți HFA, mai preferat selectat din grupul alcătuit din HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoretan), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3- eptafluorpropan) și amestecuri ale acestora. HFA preferat este HFA 134a. HFA-urile pot fi prezente în formulare într-o cantitate cuprinsă în intervalul de la 75 până la 95% (g/g), de preferință de la 85 până la 90% (g/g), în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate de componentă, exprimată ca procent în raport cu greutatea totală a compoziției.

30 Co-solventul încorporat în formulările conform invenției are o polaritate mai mare decât cea a propulsorului și poate include una sau mai multe substanțe cum ar fi un alcool acceptabil farmaceutic, în particular etanol, sau un poliol cum ar fi propilen glicol, polietilen glicol sau glicerol.

În mod avantajos, co-solventul este selectat din grupul de alchil (C1-C4) alcooli inferiori liniari sau ramificați precum etanolul și alcoolul izopropilic. De preferință, cosolventul este etanol anhidru.

35 Concentrația de co-solvent va varia în funcție de concentrația finală a ingredientului activ din formulare și de tipul de propulsor. De exemplu, etanolul poate fi utilizat într-o concentrație adecvată pentru a dizolva complet ingredientele active în propulsor și care este cuprinsă în intervalul de la 5 până la 25% (g/g), de preferință de la 8 până la 20% (g/g), mai preferat de la 10 până la 15% (g/g), în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate a componentei, exprimată ca procent în raport cu greutatea totală a compoziției. Într-una dintre variantele de realizare preferate, concentrația de etanol este de 12% (g/g).

40 Raportul dintre propulsor și co-solvent în formulare este în intervalul de la 75:25 până la 95:5 (g/g).

În plus, se are în vedere că acidul anorganic adăugat la formulare ca agent de stabilizare este o cantitate de acid echivalentă cu de la 0,1 până la 0,6 μg/μl de formulare, de preferință de la 0,15 până la 0,54 μg/μl de formulare, mai preferat de la 0,18 până la 0,43 μg/μl de formulare, chiar mai preferat 0,213 până la 0,427 μg/μl de formulare, de acid clorhidric (HCl) 1M. Cel mai preferat, cantitatea de HCl 1M este selectată dintre 0,213 μg/μl, 0,269 μg/μl, 0,427 μg/μl și 0,538 μg/μl de formulare.

50 HCl cu o molaritate diferită sau acizi anorganici alternativi (acizi minerali) ar putea înlocui HCl 1 M în formulările conform invenției. Acizii alternativi pot cuprinde, eventual, acid monoprotic sau poliprotic acceptabil farmaceutic, cum ar fi (dar fără a se limita la acestea): halogenuri de hidrogen (acid bromhidric, acid iodhidric etc.) acid fosforic, acid azotic, acid sulfuric și oxoacizi cu halogen.

55 Componentele active din punct de vedere farmaceutic ale compoziției sunt dizolvate în mod substanțial complet și omogen în amestecul de propulsor și cosolvent, adică, compoziția poate fi astfel denumită o formulare de soluție.

Opțional, compozițiile de formulare de soluție pot cuprinde alți excipienți sau aditivi farmaceutici cunoscuți în domeniu. În particular, compozițiile conform prezentei invenții pot cuprinde una sau mai multe componente cu volatilitate scăzută.

Componentele cu volatilitate scăzută sunt utile pentru a crește diametrul aerodinamic median de masă (MMAD) al particulelor de aerosoli după acționarea inhalatorului și/sau pentru a îmbunătăți solubilitatea ingredientului activ în amestecul de propulsor/co-solvent.

Componenta cu volatilitate scăzută, atunci când este prezentă, are o presiune de vapori la 25°C mai mică de 0,1 kPa, de preferință mai mică de 0,05 kPa. Exemple de componente cu volatilitate scăzută sunt esterii cum ar fi miristat de izopropil, miristat de ascorbil, esterii de tocoferol; glicoli cum ar fi propilen glicol, polietilen glicol, glicerol; și agenți activi de suprafață cum ar fi acizi carboxilici organici saturați (de exemplu, acid lauric, miristic, stearic) sau acizi carboxilici nesaturați (de exemplu, acid oleic sau ascorbic).

Cantitatea de componentă cu volatilitate scăzută, atunci când este prezentă, poate varia de la 0,1 până la 10% g/g, de preferință de la 0,5 până la 5% (g/g), mai preferat între 1 și 2% (g/g), în care % (g/g) înseamnă cantitatea în greutate a componentei, exprimată în procent raportat la greutatea totală a compoziției.

Într-o variantă de realizare, formulării îi lipsește o componentă cu volatilitate scăzută (de exemplu, miristat de izopropil) pentru a nu crește MMAD-ul particulelor de aerosoli după acționarea inhalatorului și/sau pentru a nu îmbunătăți solubilitatea ingredientului activ în amestecul propulsor/co-solvent (de exemplu, în cazul în care MMAD-ul particulelor de aerosoli și solubilitatea ingredientului activ sunt adecvate în absența componentei cu volatilitate scăzută, cum ar fi miristat de izopropil, în mod tipic atunci când unde este de dorit să se obțină un MMAD relativ scăzut al particulelor de aerosoli).

În mod avantajos, formulările din prezenta invenție sunt lipsite de excipienți (cum ar fi surfactanți (agenți activi de suprafață) sau componente cu volatilitate scăzută) diferiți de co-solvent, propulsor și o cantitate stabilizatoare a unui acid.

Compozițiile conform prezentei invenții pot fi inhalate din orice dispozitiv MDI presurizat adecvat, cunoscut de specialiști. Dozele dorite ale componentelor active farmaceutice individuale ale formulării depind de identitatea componentei și de tipul și severitatea stării de boală, dar sunt de preferință astfel încât o cantitate terapeutică din ingredientul activ să fie livrată în una sau două acționări. În general, dozele de ingredient activ sunt în intervalul de la aproximativ 55 până la 500 μg per acționare, de exemplu, de la aproximativ 58 până la 450 μg per acționare, și în variante de realizare specifice sunt selectate dintre 59,25, 118,5, 218,5, 237 și 437 μg per acționare. Persoana de specialitate în domeniu este familiarizată cu modul de determinare a dozei adecvate pentru fiecare ingredient activ farmaceutic individual.

Cu referire la fumaratul de formoterol dihidrat, doza preferată este de la aproximativ 0,5 până la 50 μg per acționare, de preferință de la aproximativ 1 până la 25 μg per acționare și mai preferat de la aproximativ 3 până la 15 μg per acționare. În variante de realizare specifice, doza de fumarat de formoterol este de 3, 6 sau 12 μg per acționare.

Cu referire la bromura de glicopiriniu, doza preferată este de la aproximativ 0,5 până la 100 μg per acționare, de preferință de la aproximativ 1 până la 40 μg per acționare și mai preferat de la aproximativ 5 până la 26 μg per acționare. În variante de realizare specifice, doza de bromură de glicopiriniu este de aproximativ 6,25, 12,5 sau 25 μg per acționare.

Cu referire la dipropionatul de beclometazonă, doza preferată este de la aproximativ 10 până la 2000 μg per acționare, de preferință de la aproximativ 20 până la 1000 μg per acționare și mai preferat de la aproximativ 50 până la 250 μg per acționare. În variante de realizare specifice, doza de dipropionat de beclometazonă este de aproximativ 50, 100, 200 sau 400 μg per acționare.

Prin urmare, într-o combinație triplă exemplificatoare conform invenției, doza preferată în μg/acționare a trei ingrediente active fumarat de formoterol dihidrat/bromură de glicopiriniu/BDP este selectată, respectiv, din grupul de 3/6,25/50, 6/12,5/100, 6/12,5/200, 12/25/200 și 12/25/400.

Formularea farmaceutică conform prezentei invenții este introdusă în dispozitive pMDI cunoscute în domeniu. Dispozitivele menționate cuprind un recipient prevăzut cu o supapă de dozare. Acționarea supapei de dozare permite eliberarea unei părți mici și precise din produsul de pulverizare.

O parte, sau tot, din recipient poate fi realizat dintr-un metal, de exemplu, aluminiu, aliaj de aluminiu, oțel inoxidabil sau aluminiu anodizat. Alternativ, recipientul poate fi o cutie de plastic sau un recipient din sticlă acoperită cu plastic.

Recipientele din metal pot avea o parte din, sau toate, suprafețele lor interioare căptușite cu o acoperire organică inertă. Exemple de acoperiri preferate sunt rășini epoxi-fenolice, polimeri perfluorurați, cum ar fi perfluorocoxialcan, perfluorocoxialchilenă, perfluoroalchilenă, cum ar fi poli-

tetrafluoretilena (Teflon), etilenă-propilenă-fluorurată (FEP), polieter sulfonă (PES) sau amestecuri de etilenăpropilenă- fluorurată polieter sulfonă (FEP-PES) sau combinații ale acestora. Alte acoperiri adecvate pot fi poliamidă, poliimidă, poliamidăimidă, sulfură de polifenilenă sau combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare pot fi utilizate recipiente având suprafața lor internă căptușită cu FEP, FEP-PES sau Teflon.

Într-o variantă de realizare preferată, compoziția este depozitată într-o cutie de aluminiu care este acoperită intern cu o rășină care cuprinde o rășină care conține o rășină propilenă-etilenă-fluorurată (FEP) sau o rășină propilenă-etilenă-fluorurată polieter sulfonă (FEP-PES) sau un amestec sau o combinație a acestora.

Cutii adecvate sunt disponibile de la producători precum, de exemplu, 3M, Presspart și Pressteck.

În alte variante de realizare particulare pot fi utilizate recipiente din oțel inoxidabil.

Recipientul este închis cu o supapă de dozare pentru livrarea unei doze zilnice eficiente terapeutic de ingredient activ. În general, ansamblul de supapă de dozare cuprinde un manșon având o deschidere formată în acesta, o turnare de corp atașată la manșon care găzduiește camera de dozare o tijă alcătuită dintr-un miez și o extensie a miezului, o etanșare interioară și una exterioară în jurul camerei de dozare, un arc în jurul miezului și o garnitură pentru a preveni scurgerea gazului propulsor prin supapă.

Garnitura de etanșare și etanșările din jurul supapei de dozare pot cuprinde material elastomeric cum ar fi EPDM, cauciuc clorobutlic, cauciuc bromobutlic, cauciuc butilic sau neopren. Cauciucurile EPDM sunt deosebit de preferate. Camera de dozare, miezul și extensia miezului sunt fabricate folosind materiale adecvate, cum ar fi oțel inoxidabil, poliesteri (de exemplu, polibutilentereftalat (PBT)) sau acetali. Arcul este fabricat din oțel inoxidabil incluzând posibil titan. Manșonul poate fi realizat dintrun metal, de exemplu, aluminiu, aliaj de aluminiu, oțel inoxidabil sau aluminiu anodizat.

Supape adecvate sunt disponibile de la producători precum Valois, Bepak plc și 3MNeotechnic Ltd.

Într-o altă variantă de realizare preferată, supapa de dozare cuprinde cel puțin o garnitură de cauciuc butilic. Dintre cauciucurile butilice, sunt preferate cauciucul clorobutlic și cauciucul bromobutlic, iar cauciucul clorobutlic este preferat în mod special. Supapa de dozare cea mai preferată are toate etanșările realizate din același material elastomeric care este selectat dintre un elastomer EPDM sau un cauciuc butilic și în particular cauciucul butilic este selectat dintre un cauciuc clorobutlic sau bromobutlic. Exemple specifice de astfel de supape includ supape de cauciuc butilic de la VARI, Rexam și Coster, și supapa bromo-butilică Bepak (BK357).

pMDI este acționat de o supapă de dozare capabilă să livreze un volum de formulare de la 25 până la 100 μ l. În variante de realizare specifice preferate, supapa de dozare prevede un volum de aproximativ 25, 50, 63 sau 100 μ l per acționare. În Tabelul 1 este raportată cantitatea specifică de HCl 1 M necesară pentru stabilizarea unei formulări de soluție de pMDI a combinației fixe conform invenției, în funcție de cantitățile dorite din fiecare ingredient activ și de volumul supapei de dozare utilizat.

Tabelul 1. Cantitatea specifică de HCl 1M pentru a stabili o formulare de soluție de pMDI a combinației fixe, în funcție de cantitățile dorite din fiecare ingredient activ și de volumul supapei de dozare utilizat.

Fumarat de formoterol dihidrat (μ g/act)	Bromură de glicopironiu (μ g/act)	BDP (μ g/act)	Volumul supapei de dozare (μ l)	HCl 1 M	
				(μ g/ μ l)	(μ g/act)
3	6,25	50	25	0,269	6,72
Fumarat de formoterol dihidrat (μ g/act)	Bromură de glicopironiu (μ g/act)	BDP (μ g/act)	Volumul supapei de dozare (μ l)	HCl 1 M	
				(μ g/ μ l)	(μ g/act)
6	12,5	100	25	0,538	13,44
6	12,5	100	50	0,269	13,44
6	12,5	100	63	0,213	13,44
6	12,5	200	63	0,213	13,44
12	25	200	63	0,427	26,88
12	25	400	100	0,269	26,88

În particular, pentru o combinație triplă fixă conform invenției, care cuprinde fumarat de formoterol dihidrat în intervalul de la 3 până la 12 μg per acționare, este necesară o cantitate de acid clorhidric 1M cuprinsă în intervalul de la 6,72 până la 26,9 μg per acționare și de preferință, pentru o combinație triplă fixă care cuprinde 6 μg per acționare de fumarat de formoterol dihidrat, 12,5 μg per acționare de bromură de glicopiriniu și 100 μg per acționare de dipropionat de beclometazonă, cantitatea de acid clorhidric 1 M necesară este de 13,449 μg per acționare.

Fiecare recipient umplut este fixat în mod convenabil într-un dispozitiv de canalizare adecvat înainte de utilizare pentru a forma un inhalator cu doză măsurată pentru administrarea medicamentului în plămâni unui pacient. Dispozitive de canalizare adecvate cuprind, de exemplu, un dispozitiv de acționare a supapei și un pasaj cilindric sau asemenea unui con prin care medicamentul poate fi livrat din recipientul umplut prin supapa de dozare către gura unui pacient, de exemplu, un dispozitiv de acționare cu muștiuc. Într-un aranjament tipic, tija supapei este așezată

într-un bloc de duză care are un orificiu care duce la o cameră de expansiune. Camera de expansiune are un orificiu de ieșire care se extinde în muștiuc. Sunt în general adecvate orificii (ieșiri) ale dispozitivului de acționare având un diametru cuprins în intervalul de la 0,15 până la 0,45 mm și o lungime de la 0,30 până la 1,7 mm. De preferință, se utilizează un orificiu având un diametru de la 0,2 până la 0,44 mm, de exemplu, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33, sau 0,42 mm.

În anumite variante de realizare a prezentei invenții, poate fi util să se utilizeze orificii ale dispozitivului de acționare având un diametru cuprins între 0,10 și 0,22 mm, în particular de la 0,12 până la 0,18 mm, cum ar fi cele descrise în WO 03/053501. De asemenea, utilizarea orificiilor fine menționate poate crește durata generării norului și, prin urmare, poate facilita coordonarea generării norului cu inspirația lentă a pacientului.

Pentru a evita pătrunderea apei în interiorul formulării, produsul de MDI poate fi supraînvelit cu un ambalaj flexibil capabil să reziste la pătrunderea apei. De asemenea, poate fi de dorit să se încorporeze un material în ambalaj (de exemplu, o sită moleculară) care să poată adsorbi orice umiditate care intră în recipient sau orice propulsor și co-solvent care se poate scurge din recipient.

Opțional, dispozitivul MDI umplut cu formularea conform prezentei invenții poate fi utilizat împreună cu dispozitive auxiliare adecvate care favorizează utilizarea corectă a inhalatorului. Dispozitivele auxiliare menționate sunt disponibile comercial și, în funcție de forma și mărimea lor, sunt cunoscute sub denumirea de „distanțiere”, „rezervoare” sau „camere de expansiune”. Volumatic™ este, de exemplu, unul dintre cele mai larg cunoscute și utilizate rezervoare, în timp ce Aerochamber™ este unul dintre cele mai larg utilizate și cunoscute distanțiere. O cameră de expansiune adecvată este raportată, de exemplu, în WO 01/49350.

Formularea conform prezentei invenții poate fi utilizată și cu inhalatoare obișnuite, sub presiune, activate de respirație, cum ar fi cele cunoscute cu denumirea înregistrată de Easi-Breathe™ și Autohaler™.

În plus, compoziția conform invenției poate fi administrată printr-un dispozitiv de acționare prevăzut cu un contor de doze mecanic sau electronic sau un indicator de doze cunoscut în domeniu, care poate fi montat în partea superioară în exterior la dispozitivul de acționare sau integrat în interior la dispozitivul de acționare. Un astfel de contor de doze sau indicator de doze poate arăta, respectiv, numărul sau intervalul de doze administrate și/sau numărul sau intervalul de doze rămase în cutie.

Eficacitatea unui dispozitiv MDI este dependentă de doza depusă la locația potrivită din plămâni. Depunerea este afectată de distribuția aerodinamică a mărimii particulelor a formulării care poate fi caracterizată in vitro prin mai mulți parametri.

Distribuția aerodinamică a mărimii particulelor a formulării conform prezentei invenții poate fi caracterizată folosind un impactor în cascadă (Cascade Impactor) conform procedurii descrise în Farmacopeea Europeană ediția a 6-a, 2009 (6.5), partea 2.09.18. Un aparat E, care funcționează la un interval de debit de la 30 l/minut până la 100 l/minut sau un aparat D -Andersen Cascade Impactor (ACI)-, care funcționează la un debit de 28,3 l/minut. Depunerea medicamentului pe fiecare placă ACT este determinată prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC).

Pot fi determinați următorii parametri ai particulelor emise de un MDI sub presiune:

i) diametrul aerodinamic median de masă (MMAD) este diametrul în jurul căruia sunt distribuite în mod egal diametrele aerodinamice de masă ale particulelor emise;

ii) doza livrată este calculată din depunerea cumulativă în ACI, împărțită la numărul de acționări per experiment;

iii) doza respirabilă (doza de particule fine = FPD) se obține din depunerea din Etapele 3 (S3) pe filtrul (AF) de la ACI, corespunzătoare particulelor cu diametrul $\leq 4,7$ microni, împărțită la numărul de acționări per experiment;

iv) fracția respirabilă (fracția de particule fine = FPF) care este raportul procentual dintre doza respirabilă și doza livrată; și

v) doza „superfină” se obține din depunerea din Etapele 6 (S6) pe filtru, corespunzătoare particulelor cu diametrul $\leq 1,1$ microni, împărțită la numărul de acționări per experiment.

5 Soluțiile conform prezentei invenții sunt capabile să asigure, după acționarea dispozitivului pMDI în care sunt conținute, o FPF totală mai mare de 40%, de preferință mai mare de 50%, mai preferat mai mare de 60%.

10 Mai mult, formulările conform prezentei invenții sunt capabile să asigure, la acționare, o fracție mai mare sau egală cu 30% de particulele emise cu diametrul egal sau mai mic de 1,1 microni, așa cum este definit de stadiile de conținut S6-AF ale unui impactor în cascadă Andersen, raportată la doza totală de particule fine colectată în stadiile S3-AF ale impactorului. De preferință, fracția de particule emise cu diametrul egal sau mai mic de 1,1 microni este mai mare sau egală cu 40%, mai preferat mai mare de 50%, chiar mai preferat mai mare de 60%, cel mai preferat mai mare de 70%. În unele dintre aceste variante de realizare, din formulare lipsește o componentă cu

15 volatilitate scăzută (de exemplu, miristat de izopropil).
De asemenea, este descrisă o metodă de umplere a unui inhalator de aerosoli cu o compoziție conform prezentei invenții. Metode și mașini convenționale de fabricare în vrac bine cunoscute specialiștilor în domeniul fabricării de aerosoli farmaceutici pot fi folosite pentru prepararea de loturi la scară mare pentru producția comercială de recipiente umplute.

20 O primă metodă cuprinde:

a) prepararea unei soluții de bromură de glicopiriniu, fumarat de formoterol și dipropionat de beclometazonă într-un co-solvent opțional (de exemplu, etanol), acid mineral, propulsor cuprinzând un HFA și opțional o componentă cu volatilitate scăzută la o temperatură de la -50 până la -60°C la care formularea nu se evaporă;

25 b) umplerea la rece a inhalatorului cu soluția preparată; și

c) așezarea supapei pe recipientul gol și sertizarea.

O metodă alternativă cuprinde:

30 a) prepararea unei soluții de bromură de glicopiriniu, fumarat de formoterol și dipropionat de beclometazonă într-un co-solvent (de exemplu, etanol), acid mineral și, opțional, o componentă cu volatilitate scăzută;

b) umplerea recipientului deschis cu soluția vrac;

c) așezarea supapei pe cutie și sertizarea; și

d) umplerea sub presiune a recipientului cu propulsorul HFA prin supapă.

O altă metodă alternativă cuprinde:

35 a) prepararea unei soluții de bromură de glicopiriniu, fumarat de formoterol și dipropionat de beclometazonă și acid mineral în co-solvent opțional (de exemplu, etanol), componentă cu volatilitate scăzută opțională și propulsor HFA utilizând un vas sub presiune;

b) așezarea supapei pe cutia goală și sertizarea; și

c) umplerea sub presiune a recipientului cu formularea de soluție finală prin supapă.

40 Într-o variantă de realizare, oxigenul este îndepărtat în mod substanțial din spațiul superior al recipientului de aerosoli folosind tehnici convenționale pentru a stabili în plus componenta de formoterol, în special la concentrații mai mari de acid.

45 Acest lucru poate fi realizat în diferite moduri, în funcție de metoda de umplere a recipientului. Purjarea poate fi realizată prin sertizare sub vid sau prin utilizarea propulsorului, de exemplu. Într-o variantă de realizare preferată, a doua metodă de umplere descrisă mai sus este modificată pentru a încorpora o purjare cu oxigen în etapa (c) prin sertizare sub vid.

50 Formulările ambalate conform prezentei invenții sunt stabile pentru perioade lungi de timp atunci când sunt depozitate în condiții normale de temperatură și umiditate. Într-o variantă de realizare preferată, formulările ambalate sunt stabile timp de cel puțin 6 luni la 25°C și 60% RH, mai preferat timp de cel puțin 1 an, cel mai preferat timp de cel puțin 2 ani. Stabilitatea este evaluată prin măsurarea conținutului de ingredient activ rezidual. O formulare „stabilă”, așa cum este definită în lucrarea de față, înseamnă una care păstrează cel puțin aproximativ 85%, de preferință cel puțin aproximativ 90% și cel mai preferat cel puțin aproximativ 95% de conținut rezidual din fiecare ingredient activ la un moment dat, măsurat prin HPLC-UV VIS.

55 Formulările stabile optimizate îndeplinesc specificațiile cerute de Ghidul ICH Q1B sau CPMP/QWP/122/02 Rev.1 relevante pentru testarea stabilității produselor medicamentoase în scopul înregistrării medicamentelor.

Compozițiile de produse combinate pot fi utilizate în scopuri profilactice sau terapeutice sau pentru ameliorarea simptomatică a BPOC moderată/severă și, prin urmare, într-un aspect, invenția se

referă la utilizarea oricăreia dintre aceste compoziții farmaceutice ca medicament util în prevenirea sau tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderată/severă.

Prezenta formulare în combinație fixă este deosebit de eficientă pentru reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC (de exemplu, cu aproximativ 30%) la pacienții care urmau terapie prin inhalare cu o combinație dublă fixă sau liberă (deschisă) de medicamente aparținând claselor de ICS+LABA, ICS+LAMA, LABA+LAMA sau cu un singur medicament LAMA cu până la cel puțin două luni înainte de screening și care au suferit mai mult de o exacerbare în anul precedent.

Astfel, prezenta invenție prevede o metodă pentru reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, prin administrare la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică inhalată care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20% și în particular cu aproximativ 29%, în raport cu terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații în doză fixă a unui LABA+ICS.

Într-o variantă de realizare preferată, invenția prevede o metodă pentru reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, prin administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică inhalată care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20% și în particular cu aproximativ 29%, în raport cu terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS, în care acel singur LAMA este bromură de tiotropiu.

Într-o variantă de realizare mai preferată, invenția prevede o metodă pentru reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic la un subiect care are nevoie de aceasta, dintr-o compoziție farmaceutică inhalată care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20% și în particular cu aproximativ 29%, în raport cu terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS, în care LABA este fumarat de formoterol și ICS este dipropionat de beclometazonă.

Într-o variantă de realizare chiar și mai preferată, invenția prevede o metodă pentru reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, prin administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică inhalată care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) fumarat de formoterol dihidrat; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate în propulsor HFA 134a și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, HCl 1 M ca agent de stabilizare, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20% și în particular cu aproximativ 29%, raportat la inhalarea unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS în care acel LAMA singur este pulbere uscată de bromură de tiotropiu pentru inhalare (Spiriva Handihaler DPI) și LABA+ICS este un formoterol fumarat + dipropionat de beclometazonă dizolvat într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare (Foster pMDI).

Astfel, într-un alt aspect, invenția se referă la o formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare, care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un cosolvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare; pentru utilizare în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu BPOC cu mai mult de o exacerbare în anul precedent de terapie, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20%, de preferință cu aproximativ 29%, față de terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații în doză fixă a unui LABA+ICS.

Într-un alt aspect preferat, invenția se referă la o formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare, care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un cosolvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare; pentru utilizare în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu BPOC cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20%, de preferință cu aproximativ 29%, față de terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS, în care acel LAMA singur este bromură de tiotropiu.

Într-un alt aspect mai preferat, invenția se referă la o formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare, care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un cosolvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare;

pentru utilizare în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu BPOC cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20%, de preferință cu aproximativ 29%, față de terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS, în care LABA este fumarat de formoterol și ICS este dipropionat de beclometazonă.

Într-un alt aspect chiar și mai preferat, invenția se referă la o formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare, care cuprinde o combinație fixă de:

- (a) bromură de glicopiriniu;
- (b) fumarat de formoterol dihidrat; și
- (c) dipropionat de beclometazonă,

toate complet dizolvate în propulsor HFA 134a și un co-solvent, în care formularea cuprinde de asemenea HCl 1M ca agent de stabilizare; pentru utilizare în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu BPOC cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, de preferință în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC este redusă cu mai mult de 20%, de preferință cu aproximativ 29%, față de terapia prin inhalare a unei combinații triple deschise extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de LABA+ICS, în care (i) acel singur LAMA este pulbere uscată de bromură de tiotropiu pentru inhalare (de preferință Spiriva Handihaler DPI) și (ii) LABA+ICS este fumarat de formoterol + dipropionat de beclometazonă dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent și cuprinzând în plus un acid anorganic ca agent de stabilizare (de preferință Foster pMDI).

Inițiativa Globală pentru Boala Pulmonară Obstructivă Cronică – „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” („GOLD 2015”) definește:

BPOC ușoară (GOLD 1) ca fiind caracterizată prin $FEV_1 \geq 80\%$ din valoarea prognozată;

BPOC moderată (GOLD 2) ca fiind caracterizată prin $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ din valoarea prognozată;

BPOC severă (GOLD 3) ca fiind caracterizată prin $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ din valoarea prognozată; și

BPOC foarte severă (GOLD 4) ca fiind caracterizată prin $FEV_1 < 30\%$ din valoarea prognozată. FEV_1 este volumul expirator forțat într-o secundă.

GOLD definește o exacerbare a BPOC ca un eveniment acut caracterizat printr-o agravare a simptomelor respiratorii ale pacientului care depășește variațiile normale de zi cu zi și duce la o schimbare a medicației.

După cum se demonstrează în exemplele de mai jos, combinația fixă de bromură de glicopiriniu, formoterol și dipropionat de beclometazonă a redus frecvența exacerbărilor la un subgrup de pacienți cu BPOC severă până la foarte severă, comparativ cu o combinație triplă deschisă a unui singur LAMA și o combinație fixă a unui LABA + ICS. Studiul descris mai jos a fost realizat pe o perioadă de 1 an, care este un interval de timp recunoscut de agențiile de reglementare și de comunitatea clinică ca fiind cel mai potrivit pentru a evalua efectul diferitelor terapii asupra

exacerbărilor și a fost suficient de puternic pentru a observa diferențele dintre tratamente.

Exacerbările BPOC sunt asociate cu morbiditate și mortalitate semnificative.

Prin urmare, frecvența exacerbărilor este o componentă cheie a evaluării riscului viitor pentru pacienți individuali, iar prevenirea exacerbărilor este un obiectiv principal al tratamentului. Combinația fixă conform invenției a fost eficientă în reducerea exacerbărilor moderate și severe în comparație cu tiotropiul în monoterapie. Interesant este că mărirea efectului a fost mai mare la pacienții care au avut antecedente de ≥ 2 exacerbări, comparativ cu o exacerbare în anul precedent. Comparativ cu tratamentul cu agent unic tiotropiu plus o combinație fixă de formoterol și dipropionat de beclometazonă, combinația fixă a invenției a produs o scădere semnificativă a exacerbărilor în mod specific la subiecții cu două sau mai multe exacerbări în anul precedent.

Designul studiului descris mai jos a asigurat că niciun pacient nu a fost retras de la terapia triplă anterioară. Toți pacienții au prezentat ≥ 1 exacerbare în anul precedent în timp ce erau tratați cu LAMA, LAMA/LABA, ICS/LABA sau ICS și LABA.

Prin urmare, studiul a înrolat un subgrup specific de pacienți care au BPOC severă, adică un nivel ridicat de simptome și risc de exacerbări. Grupul de pacienți cu BPOC cu 2 sau mai multe exacerbări în anul precedent este așadar un subgrup bine definit, reprezentând aproximativ 20% din toți pacienții cu BPOC, așa cum este descris în, de exemplu, Haughney și colab., Eur. Resp. J. 2014, 43: 993-1002.

Studiul descris mai jos oferă dovezi de susținere pentru beneficiul terapiei triple cu un singur inhalator care a condus la o reducere a exacerbărilor moderate/severe în comparație cu terapiile existente. Deși nu a existat o diferență globală în rata exacerbărilor pentru combinația fixă conform invenției în comparație cu tiotropiu ca agent unic plus o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă plus formoterol, a existat un efect mai mare pentru primul tratament la pacienții cu antecedente de ≥ 2 exacerbări în anul precedent. Această diferență favorabilă este foarte neașteptată.

Întrucât este puțin probabil ca complianța să fie o problemă majoră într-un studiu clinic în care nivelurile de aderență sunt de obicei ridicate, terapia îmbunătățită cu combinația fixă conform invenției este o caracteristică a combinației în sine și nu se datorează unei diferențe de complianță în comparație cu combinația deschisă. Cu toate acestea, utilizarea unei terapii triple cu un singur inhalator are un avantaj potențial suplimentar în mediile clinice din viața reală (adică, în afara studiilor), unde complianța este posibil să fie mai mare în comparație cu utilizarea de inhalatoare separate.

Alte caracteristici ale invenției vor deveni evidente în decursul descrierilor care urmează ale unor variante de realizare care sunt date pentru ilustrarea invenției și nu sunt destinate să fie limitative pentru aceasta.

EXEMPLE

Exemplul 1. Prepararea formulării de soluție de aerosoli cu combinație triplă fixă.

O compoziție de fumarat de formoterol dihidrat (FF), dipropionat de beclometazonă (BDP) și bromură de glicopiriniu (GB) a fost preparată așa cum se arată în Tabelul 2 și ambalată în cutii de aluminiu acoperite cu FEP prevăzute cu supape EPDM cu o cameră de dozare de 63 μ l.

Tabel 2. Compunerea compoziției de soluție de aerosoli a combinației triple fixe de fumarat de formoterol (FF) dihidrat, bromură de glicopiriniu (GB) și dipropionat de beclometazonă (BDP). Conținutul % g/g înseamnă conținutul procentual în greutate al fiecărei componente în raport cu greutatea totală a compoziției

Componentă	Masa în μ g per acționare (63 μ l)	Masa în μ g/ μ l	Conținut % (g/g)
BDP	100	1,59	0,135
FF dihidrat	6	0,095	0,0081
GB	12,5	0,20	0,0169
Etanol	8856	140,57	12,000

(anhidru)			
HCI 1 M	13,44	0,213	0,0182
HFA 134a	64812	1028,76	87,82

Exemplul 2. Compararea administrării Produsului (1) conform invenției față de Terapia Comparativă (2) și Terapia Comparativă (3).

Terapia cu Produs (1): aceasta este formularea de soluție de pMDI cu doză fixă din Exemplul 1, alcătuită dintr-o combinație triplă de dipropionat de beclometazonă (BDP) 100 µg per acționare, fumarat de formoterol (FF) dihidrat 6 µg per acționare și bromură de glicopiriniu (GB) 12,5 µg per acționare administrată în două acționări de două ori pe zi (b.i.d. – „bis in die” în limba engleză).

Terapia Comparativă (2): aceasta este o Formulare de DPI de bromură de tiotropiu (Tio) 18 µg per acționare (Spiriva Handihaler) administrată într-o singură acționare o dată pe zi.

Terapia Comparativă (3): aceasta este o combinație triplă extemporanee a formulării de soluție de pMDI cu doză fixă a combinației duble de BDP 100 µg per acționare și FF 6 µg per acționare în două acționări de două ori pe zi (b.i.d.) plus o Formulare de DPI de tiotropiu bromură 18 µg per acționare administrată într-o singură acționare o dată pe zi.

Eficacitatea Terapiei cu Produs (1) a fost comparată cu cea a Terapiei Comparative (2) și cu cea a Terapiei Comparative (3).

Pacienții au fost clasificați conform schemei de clasificare a Inițiativei Globale pentru Boala Pulmonară Obstructivă Cronică - „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD, 2014) în pacienți simptomatici (scor CAT ≥ 10) cu risc ridicat de limitare a fluxului de aer, limitare funcțională severă/foarte severă și cu risc crescut de a dezvolta o exacerbare (în mod global Clasele C și D din clasificarea GOLD) care sunt ci cu ≥ 2 exacerbări pe an sau cu ≥ 1 exacerbare care duce la spitalizare.

Caracteristicile de bază principale ale subiecților:

1. FEV1 post salbutamol $< 50\%$ din valoarea normală prognozată și VEMS1/FVC $< 0,7$;
2. antecedente de cel puțin o exacerbare în cele 12 luni precedente; și
3. pacienți simptomatici având scor CAT ≥ 10 (conform testului de evaluare a BPOC CAT (<http://www.catestonline.org/>) și scor focal BDI ≤ 10 (indice de dispnee bazal conform Mahler DA și colab. Chest 85, 751-758, 1984) au fost identificați ca fiind pacienți cu BPOC severă/foarte severă.

A fost efectuat un studiu dublu-orb, dublu-placebo, randomizat, multinațional, multicentric, cu trei brațe, pe grupe paralele, controlat activ. Studiul a inclus o perioadă de pre-screening de o săptămână, o perioadă de introducere de două săptămâni și o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. În timpul perioadei de introducere, subiecții au primit 18 µg de Tio DPI (Spiriva Handihaler) o dată pe zi, în timp ce în timpul perioadei de tratament, un grup (Grupul 1) a primit două inhalări de Terapie cu Produs (1) pentru o doză zilnică totală de 400 µg de BDP, 24 µg de FF și 50 µg de GB, un alt grup (Grupul 2) a primit Terapie Comparativă (2) pentru o doză zilnică totală de 18 µg, iar celălalt grup (Grupul 3) a primit Terapie Comparativă (3) pentru o doză zilnică totală de 400 µg de BDP, 24 µg de FF și 18 µg de Tio.

Screeningul inițial a implicat 3433 de subiecți, dintre care 2691 de subiecți au fost epartizați randomizat în trei grupuri, Grupul 1 cu 1078 de subiecți, Grupul 2 cu 1075 de subiecți și Grupul 3 cu 538 de subiecți. În Grupul 1, 986 (91,5%) subiecți au finalizat studiul, în Grupul 2, 914 (85,0%) au finalizat studiul, în timp ce în Grupul 3, 496 (92,2%) subiecți au finalizat studiul.

Toți pacienții, cu până la două luni înainte de screening, au primit o terapie prin inhalare dublă cu ICS + LABA sau ICS + LAMA sau LABA + LAMA sau cu o singură terapie prin inhalare cu un LAMA.

Terapiile prin inhalare efectuate de pacienți cu până la două luni înainte de screening au fost toate produsele aflate în mod normal pe piață și alcătuite din combinații duble sau din produse de LAMA unic, incluzând ingredientele active detaliate în Tabelul 3.

Tabel 3. Terapii prin inhalare urmate de pacienți cu până la două luni înainte de screening.

Clasă	Medicamente
ICS+LABA	Combinații fixe; BDP+FORMOTEROL; BUDEZONIDĂ+FORMOTEROL sau FLUTICAZONĂ+SALMETEROL
	Combinații libere (deschise):

	BDP, BUDEZONIDĂ, CICLEZONIDĂ sau FLUTICAZONĂ + FORMOTEROL, INDACATEROL sau SALMETEROL
ICS+LAMA	BDP, BUDEZONIDĂ, CICLEZONIDĂ sau FLUTICAZONĂ + BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU
LABA+LAMA	FORMOTEROL, INDACATEROL sau SALMETEROL + BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU
LAMA	BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU

În Grupul 1 de pacienți tratați cu Terapia cu Produs (1) conform invenției, a existat o reducere semnificativă statistic a ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC cu aproximativ 20% în comparație cu Grupul 2 (tratat cu Terapia Comparativă 2), atât la pacienți în mod global, cât și în subgrupul de pacienți care au prezentat o exacerbare în anul anterior terapiei (*a se vedea* Figurile 2 și 3). La Grupul 1 de pacienți a existat, de asemenea, o reducere semnificativă statistic a ratei de exacerbare a BPOC moderată/severă cu aproximativ 28% comparativ cu Grupul 2 (tratați cu Terapia Comparativă 2) la pacienți care au prezentat mai mult de 1 exacerbare în anul anterior terapiei (*a se vedea* Fig. 2).

În Grupul 1 de pacienți tratați cu Terapia cu Produs (1) conform invenției a existat, de asemenea, o superioritate semnificativă statistic și relevantă clinic în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la aproximativ 30% comparativ cu Grupul 3 (tratat cu Terapia Comparativă (3) în subgrupul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior terapiei (*a se vedea* Figura 1).

Populația cu mai mult de o exacerbare în anul precedent de terapie prin inhalare este raportată în Tabelul 4, în care pentru fiecare grup de tratament (1, 2 sau 3) sunt raportate numărul de pacienți și tipul terapiei anterioare primite cu până la două luni înainte de screening.

Tabel 4. Numărul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie, aparținând grupelor de tratament 1, 2 și 3, și tipul terapiei anterioare primite cu până la două luni înainte de screening.

	Grupul 1 Terapie Prod.1 n. (%)	Grupul 2 Terapie Comp. 2 n. (%)	Grupul 3 Terapie Comp. 3 n. (%)	Total
ICS/LABA	161 (75,59)	183 (79,57)	78 (75,73)	422
ICS/LAMA	7 (3,29)	5 (2,17)	5 (4,85)	17
LABA/LAMA	19 (8,92)	22 (9,57)	12 (11,65)	53
LAMA	26 (12,21)	20 (8,70)	8 (7,77)	54
Total	213	230	103	546

Combinția de pMDI triplă cu doză fixă de BDP+FF+GB b.i.d (Grupul 1, tratat cu Terapia cu Produs 1) a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de monoterapia cu LAMA (Tio) DPI, o dată pe zi (Grupul 2, tratat cu Terapia Comparativă 2), dar, foarte surprinzător, Grupul 1 a fost, de asemenea, semnificativ statistic superior chiar și unei combinații triple extemporanee a combinației duble de BDP+FF pMDI b.i.d plus Tio DPI o dată pe zi (Grupul 3, tratat cu Terapia Comparativă 3).

După cum se arată în Figura 4, în subgrupurile de pacienți cu mai mult de 1 exacerbare în anul precedent, reducerea ratei exacerbărilor moderate până la severe în Grupul 1 tratat cu Terapia cu Produs

(1) a fost mai mare în comparație cu Grupul 2 care a primit Terapie Comparativă (2) (*a se vedea* Figura 4, partea stângă) și Grupul 3 care a primit Terapie Comparativă (3) (*a se vedea* Figura 4, partea dreaptă). Demn de menționat, formularea de soluție de pMDI a unei combinații fixe BDP/FF/GB, având în vedere performanța sa în distribuția mărimii particulelor, a redus semnificativ exacerbările cu 29% în comparație cu Grupul 3 care a primit Terapie Comparativă (3) în subgrupul de pacienți cu ≥ 2 exacerbări în anul precedent.

Acolo unde este menționată în lucrarea de față o limită numerică sau un interval, punctele finale sunt incluse. De asemenea, toate valorile și sub-intervalele dintr-o limită numerică sau un interval sunt incluse în mod specific, ca și cum acest lucru ar fi scris în mod explicit.

În mod evident, numeroase modificări și variații ale prezentei invenții sunt posibile luând în considerare precizările de mai sus. Prin urmare, trebuie să se înțeleagă faptul că, în cadrul domeniului de aplicare al revendicărilor anexate, invenția poate fi pusă în practică altfel decât așa cum este descris în mod specific în lucrarea de față.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- SINGH DAVE ET AL: "The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study)", RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 114, 26 March 2016 (2016-03-26), pages 84-90, XP029518719, ISSN: 0954-6111, DOI: 10.1016/J.RMED.2016.03.018
- WO-A1-2014/033057
- US-A1- 2015 150 787
- Singh D: "Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation", European respiratory journal, 18 May 2019 (2019-05-18), XP055800541, Retrieved from the Internet: URL: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/53/5/1900235.full.pdf> [retrieved on 2021-04-30]
- US-A1- 2015 182 459

(57) Revendicări:

1. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare, care cuprinde o combinație fixă de:
 - (a) bromură de glicopiriniu;
 - (b) formoterol sau o sare de solvat a acestuia; și
 - (c) dipropionat de beclometazonă,
 toate complet dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un cosolvent, în care formularea cuprinde, de asemenea, un acid anorganic ca agent de stabilizare;

pentru utilizare în reducerea ratei de exacerbare moderată/severă a BPOC la un subgrup de pacienți cu BPOC cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie;

în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC la pacienți este redusă cu mai mult de 20% în comparație cu o terapie prin inhalare comparativă care cuprinde o combinație triplă deschisă extemporanee a unui singur LAMA și a unei combinații cu doză fixă de un LABA+ICS.
2. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform revendicării 1, în care în terapia prin inhalare comparativă, acel singur LAMA este bromură de tiotropiu.
3. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care în terapia prin inhalare comparativă acel LABA este fumarat de formoterol și acel ICS este dipropionat de beclometazonă.
4. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform revendicării 2 sau 3, în care în terapia prin inhalare comparativă (i) acel singur LAMA este pulbere uscată de bromură de tiotropiu pentru inhalare (Spiriva Handihaler DPI) și (ii) LABA+ICS este fumarat de formoterol + dipropionat de beclometazonă dizolvate într-un propulsor hidrofluoroalcan (HFA) și un co-solvent, cuprinzând în plus un acid anorganic ca agent de stabilizare (Foster pMDI).
5. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform revendicării 4, în care compoziția farmaceutică inhalată este alcătuită dintr-o combinație fixă de dipropionat de

beclometazonă (BDP) 100 µg per acționare, fumarat de formoterol (FF) dihidrat 6 µg per acționare și bromură de glicopiriniu (GB) 12,5 µg per acționare complet dizolvată în HFA 134a 87,82% g/g, etanol

anhidru 12% g/g și 1M HCl 13,44 µg per acționare, administrată în două acționări de două ori pe zi (b.i.d.), și în care terapia prin inhalare comparativă este alcătuită dintr-o combinație triplă deschisă extemporanee de pulbere uscată de bromură de tiotropiu pentru inhalare 18 µg per acționare o dată pe zi (Spiriva Handihaler DPI) și o combinație cu doză fixă de FF dihidrat 6 µg per acționare + BDP dizolvat în

HFA 134a, etanol anhidru și cantitate stabilizatoare de 1M HCl (Foster 100/6 pMDI) administrat în două acționări de două ori pe zi.

6. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 5, în care subgrupul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie au primit până la două luni înainte de screening, o terapie prin inhalare dublă cu ICS + LABA sau ICS + LABA sau LABA + LABA sau o singură terapie prin inhalare cu un LABA.

7. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 6, în care subgrupul de pacienți cu mai mult de o exacerbare în anul anterior de terapie au primit până la două luni înainte de screening, o terapie prin inhalare dublă cuprinzând:

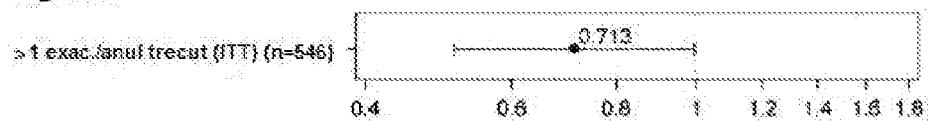
- o combinație fixă de BDP+FORMOTEROL; BUDEZONIDĂ+FORMOTEROL sau FLUTICAZONĂ+SALMETEROL sau - o combinație liberă (deschisă) de BDP, BUDEZONIDĂ, CICLEZONIDĂ sau FLUTICAZONĂ plus FORMOTEROL, INDACATEROL sau SALMETEROL

- sau de BDP, BUDEZONIDĂ, CICLEZONIDĂ sau FLUTICAZONĂ plus BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU sau de FORMOTEROL, INDACATEROL sau SALMETEROL plus BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU sau - un singur LABA selectat dintre BROMURĂ DE GLICOPIRONIU sau TIOTROPIU.

8. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 7, în care rata de exacerbare moderată/severă a BPOC la pacienți este redusă cu aproximativ 29%.

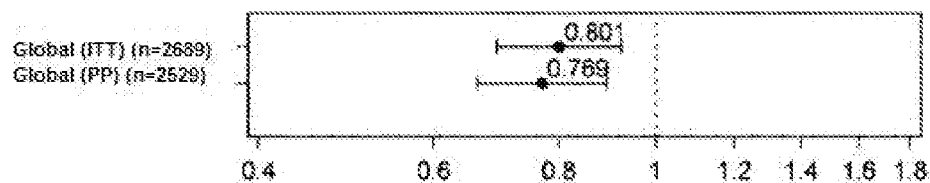
9. Formulare farmaceutică de aerosoli pentru inhalare pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care formularea este capabilă să asigure, după acționare, o fracție mai mare sau egală cu 30% de particule emise cu diametrul egal sau mai mic de 1,1 microni, așa cum este definit de către stadiile de conținut S6-AF ale unui impactor în cascadă Andersen, raportat la doza totală de particule fine colectată în stadiile S3-AF ale impactorului.

Figura 1



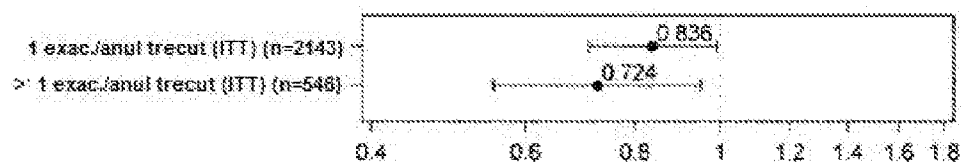
Raport de rată ajustat Terapie cu produs 1 pMD1 față de Terapie Comparativă 3

Figura 2



Raport de rată ajustat Terapie cu produs 1 pMD1 față de Tio DFI

Figura 3



Raport de rată ajustat Terapie cu produs 1 pMD1 față de Tio DFI

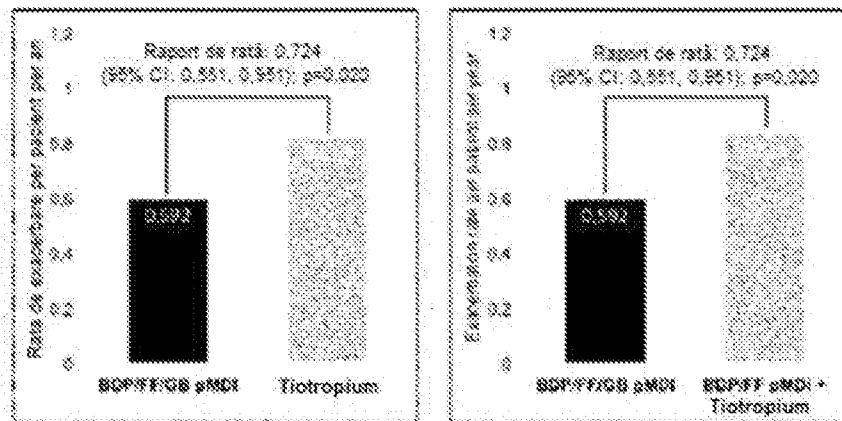


Figura 4