EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 806 855 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(12) EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE

(10) Registreeringu number: **E016008**

(11) Patendikirjelduse tõlke number: **EE-EP 2 806 855 B1**

(30) Prioriteediandmed: **25.01.2012**
EP 12152392

(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: **23.01.2013**

(96) Euroopa patenditaotluse number: **13704372.5**

(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: **11.07.2018**

(97) Euroopa patendi number: **EP 2 806 855**

Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: **02.10.2018**

Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: **15.11.2018**

(73) Patendiomanik:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A,
43100 Parma, IT

(72) Leiutise autorid:

MONARI, Elisa
Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
Via Palermo 26/A,
43100 Parma, IT

CANTARELLI, Anna Maria
Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
Via Palermo 26/A,
43100 Parma, IT

COCCONI, Daniela
Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
Via Palermo 26/A,
43100 Parma, IT

PASQUALI, Irene
Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
Via Palermo 26/A,
43100 Parma, IT

(74) Patendivolinik:

Enn Urgas
Patendibüroo Turvaja OÜ
Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE

(54) **Kortikosteroidi ja beeta-adrenergilist ravimit sisaldav kuivpulberpreparaat inhalatsiooni teel manustamiseks**

KORTIKOSTEROIDI JA BEETA-ADRENERGILIST RAVIMIT SISALDAV KUIVPULBERPREPARAAT INHALATSIOONI TEEL MANUSTAMISEKS

Tehnikavaldkond

Käesolev leiutis käsitleb preparaate, mida manustatakse inhalatsiooni teel kuivpulber-inhalaatorite abil.

Täpsemalt käsitleb leiutis kortikosteroidi ja beeta$_2$-adrenergilist ravimit sisaldavat kuivpulberpreparaati, meetodit selle valmistamiseks ja selle raviotstarbelist kasutamist.

Leiutise taust

Inhalatsiooni teel tavaliselt manustatavate toimeainete hulka kuuluvad bronholõõgastid nagu beeta-2 adrenoretseptori agonistid ja antikoliinergilised ained, kortikosteroidid, allergiavastased ained ja muud toimeained, mida saab tõhusalt manustada inhaleerimisega, tõstes seeläbi terapeutilist indeksit ja vähendades toimeaine kõrvalmõjusid.

Üldtuntud beeta-2 andrenergilise retseptori agonist on formoterool ehk 2'-hüdroksü-5'-[(RS)-1-hüdroksü-2{[(RS)-p-metoksü-α-metüülfenetüül]amino}etüül]formaniliid, täpsemalt selle fumaraatsool (siin edaspidi lühendatult FF), praegu kasutatakse seda kliiniliselt bronhiaalastma, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ja sarnaste häirete ravis.

Beklometasoondipropionaat (BDP), milleks on (8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*S*,17*R*)-9-kloro-11-hüdroksü-10,13,16-trimetüül-3-okso-17-[2-(propionüüloksü)atsetüül]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahüdro-3*H*-tsüklopenta[*a*]fenantreen-17-üül-propionaat, on tugevatoimeline põletikuvastane steroid, mida kasutatakse põletikuliste hingamisteede haiguste profülaktikaks ja/või raviks ning müüakse paljude kaubamärkide all.

Praegu turul pakutav preparaat survestatud mõõdetud annusega inhalaatorite (*pressurized metered dose inhalers* - pMDI) jaoks sisaldab kahe toimeaine kombinatsiooni, mõlemad on lahustatud HFA 134a propellaandi ja kaaslahustina etanooli segus. Kirjanduses on seda nimetatud FF/BDP kõrgekvaliteetseks preparaadiks.

Mainitud preparaadil on kõrge sadestumisemäär kopsudes ja ühtlane jaotus kogu bronhiaalpuu ulatuses ning ta erineb selle poolest, et suudab tagada suure osakeste fraktsiooni läbimõõduga 1,1 mikroni (μm) või alla selle. Täpsemalt annab inhalaatori käivitamine ehk aktiveerimine ligikaudu 40% sissehingatava fraktsiooni, kusjuures mõlema toimeaine osakesed, mille diameeter on vähemalt 1,1 μm, moodustavad umbes 12%.

Selle preparaadi peamine eelis on seotud paranenud hingamispuu bronhiool-alveolaarse distaalse osaga, kuna põletikul on teadaolevalt oluline roll astma sümptomite spontaansel ägenemisel ning on teada, et beeta-2 adrenergiliste retseptorite tihedus on seal eriti kõrge.

Kuid vaatamata selle populaarsusele võib pMDI ravimvorm olla ebasoodne eelkõige eakate ja laste korral, peamiselt seetõttu, et neil on keeruline sünkroniseerida seadme aktiveerimist sissehingamisega.

Kuivpulberinhalaatorid (*dry powder inhalers* - DPI) kujutavad endast sobivat alternatiivi MDI seadmetele ravimite manustamisel hingamisteedesse.

Teisest küljest tuleks inhaleeritavate ravimitena kasutada kuivpulbreid, mis on mikroniseeritud osakeste kujul. Nende mahuline jaotus võib olla takistuseks preparaadi saamisel, mis oleks terapeutiliselt ekvivalentne ravimeid vedelate tilkade vormis manustatava preparaadiga.

Patendidokumendid WO 2011/131663 ja WO 01/78693 käsitlevad kuivpulberpreparaati, mille koostises on aktiivse ingrediendina formoterooli ja BDP kombinatsioon, kandjaks on jämedate osakeste fraktsioon ja abiaine peentest osakestest ja magneesiumstearaadist saadud fraktsioon.

Dokumendis WO 01/78693 kirjeldatu järgi annab inhalaatori aktiveerimine preparaadi BDP sissehingatava fraktsiooni umbes 40%, samas kui formoterooli osa on umbes 47%.

Hiljem esitasid Mariotti jt (European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam, September 24-28, 2011) andmed selle kohta, et FF/BDP kuivpulberpreparaat annab mõlema toimeaine sissehingatava fraktsiooni umbes 70%.

Eelnevalt mainitud probleemide ületamiseks pakub seega leiutis DPI-de jaoks välja formoteroolfumaraati ja BDP kombinatsiooni sisaldava pulberpreparaadi, täpsemalt on leiutise objektiks pulberpreparaat, mille terapeutilised omadused on samad nagu lahusel põhineval pMDI preparaadil.

Probleem lahendatakse käesoleva leiutise preparaadi abil.

Leiutise kokkuvõte

Leiutise objektiks on kuivpulberinhalaatoris (DPI) kasutamiseks sobiv kuivpulberpreparaat, mis sisaldab:

a) peenosakeste fraktsiooni, mis hõlmab segu, kus on 90 kuni 99,5 massi% α-laktoosmonohüdraadi osakesi ja 0,5 kuni 10 massi% magneesiumstearaati, kusjuures segu massikeskmine läbimõõt on väiksem kui 20 μm;

b) jämedate osakeste fraktsiooni, mis koosneb α-laktoosmonohüdraadist, millel on massikeskmine läbimõõt 175 μm või üle selle, kusjuures suhe peenosakeste ja jämedate osakeste vahel on 2:98 kuni 20:80 massi%; ning

c1) formoteroolfumaraatdihüdraati, mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

c2) beklometasoondipropionaati (BDP), mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

seejuures i) mitte rohkem kui 10% mainitud BDP osakestest (d (v, 0,1)) on mahtläbimõõduga alla 0,6 μm; ii) mitte rohkem kui 50% mainitud osakestest (d (v, 0,5)) on mahtläbimõõduga vahemikus 1,5 μm kuni 2,0 μm; ja iii) vähemalt 90% mainitud osakestest (d (v, 0,9)) on mahtläbimõõduga alla 4,7 μm, ning neid BDP osakesi iseloomustab lisaks see, et valemi [d (v, 0,9) - d (v, 0,1)]/d (v, 0,5) järgi arvutatud osakeste suuruse *span* väärtus on vahemikus 1,2 kuni 2,2 ning nende eripind on vahemikus 5,5 kuni 7,0 m^2/g.

Meetod leiutisele vastava kuivpulberpreparaadi valmistamiseks hõlmab etappi, mille käigus segatakse kandja osakesed toimeainetega.

Leiutise täiendav aspekt käsitleb kuivpulberinhalaatorit, mis on täidetud ülalmainitud kuivpulberpreparaadiga.

Leiutise veel üks aspekt hõlmab siin käsitletud preparaati kasutamiseks põletikuliste või obstruktiivsete hingamisteede haiguste nagu astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (COPD) ärahoidmiseks ja/või raviks.

Määratlused

Väljendi "füsioloogiliselt vastuvõetav" all on mõeldud ohutut farmakoloogiliselt inertset ainet.

"Terapeutiliselt tõhus päevadoos" tähendab toimeaine kogust, mida manustatakse sissehingamisega pärast inhalaatori aktiveerimist.

Sellist päevadoosi võib saada inhalaatori ühe või mitme aktiveerimisega (mehaanilise vajutamise või hingetõmbega).

Termini "peenosakesed" all on mõeldud osakesi, mille suurus on kuni paar kümnendikku mikronit (μm).

Termini "mikroniseeritud" all mõeldakse mõne mikromeetri suurusi aineosakesi.

Termini "jäme" all mõeldakse osakesi, mille suurus on vahemikus üks kuni mitu sada mikronit.

Üldiselt määratakse osakeste suurus laserdifraktsioonmeetodiga, mille abil mõõdetakse kuju poolest ekvivalentse kera läbimõõdu, mida tuntakse mahudiameetrina.

Osakeste suurust saab samuti kvantifitseerida massiläbimõõdu määramisega tuntud sobiva seadme abil, näiteks sõelanalüsaatoriga.

Mahtläbimõõt (VD) on seotud massiläbimõõduga (MD) osakeste tiheduse kaudu (eeldusel, et osakeste tihedus on suurusest sõltumatu).

Käesolevas taotluses on toimeainete osakeste suurus väljendatud mahtläbimõõdu kaudu, abiaine korral kasutatakse aga massiläbimõõtu.

Osakestel on normaalne (Gaussi) suurusjaotus, mis on defineeritud mõistetega keskmine maht- või massiläbimõõt (VMD või MMD), mis vastab 50 massi% osakeste maht- või massiläbimõõdule, ja valikuliselt vastavalt 10% ja 90% osakeste maht- või massiläbimõõdu mõistetega.

Teine levinud viis osakeste suurusjaotuse määramiseks hõlmab kolme väärtust: i) keskmine mahtläbimõõt d (v, 0,5) on mahtläbimõõdu väärtus, millest 50% jaotusest on üleval- ja 50% allpool; ii) d (v, 0,9), millest 90% jaotusest on sellest väärtusest allpool; iii) d (0,1), milles 10% jaotusest on sellest väärtusest allpool. *Span* on 10%, 50% ja 90% kvantiilidel põhinev jaotuse laius, mis arvutatakse valemist:

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

Pärast aerosooli moodustumist väljendatakse osakese suurus aerodünaamilise massiläbimõõduna (*mass aerodynamic diameter* - MAD), osakeste suurusjaotus väljendatakse aga mõistetega massikeskmine aerodünaamiline läbimõõt (*mass median aerodynamic diameter* - MMAD). MAD näitab osakeste võimet õhuvoolus suspendeerituna edasi kanduda. MMAD vastab 50 massi% osakeste aerodünaamilisele massiläbimõõdule.

Mõiste "kõvad pelletid" osutab sfäärilistele või poolsfäärilistele osakestele, mille südamik on valmistatud jämedatest abiaine osakestest.

Mõiste "sferoniseerimine" tähistab osakeste ümardamist, mis leiab aset töötlemise käigus.

Mõiste "hea voolavus" viitab preparaadile, mida saab tootmisprotsessi käigus hõlpsasti käsitseda ja mis tagab terapeutiliselt efektiivse annuse täpse ja reprodutseeritava manustamise.

Voolavusomadusi saab hinnata mitmesuguste testide abil, näiteks pulbrikuhila kaldenurga, Carri indeksi, Hausneri suhte või avaust läbiva voolu kiiruse mõõtmise kaudu.

Selle taotluse raames testiti voolavusomadusi avaust läbiva voolu kiiruse mõõtmisega vastavalt meetodile, mida on kirjeldatud Euroopa Farmakopöas (European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7. trükk).

Väljend "hea homogeensus" viitab preparaadile, milles komponendi segamisel saavutatud jaotumise ühtlus, väljendatuna variatsioonikordaja kujul (*coefficient of variation* - CV), mis on tuntud ka suhtelise standardhälbena (*relative standard deviation* - RSD), on väiksem kui 2,5%, eelistatult 1,5% või alla selle.

Väljend "sissehingatav fraktsioon" näitab aktiivsete osakeste protsentuaalset osa, mis jõuaks sügavale patsiendi kopsudesse.

Sissehingatava fraktsiooni, mida nimetatakse ka peenosakeste fraktsiooniks (*fine particle fraction* - FPF), määramiseks kasutatakse sobivat *in vitro* analüüsiseadet, näiteks Anderseni astmelist põrkeseparaatorit (*Andersen cascade impactor* - ACI), mitme-astmelist vedelfaasi põrkeseparaatorit (*multi stage liquid impinger* - MLSI) või järgmise põlvkonna põrkeseparaatorit (*next generation impactor* - NGI), mille vastavad kasutusjuhised on toodud tavalistes farmakopöades, eeskätt Euroopa farmakopöas (European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7. trükk).

See arvutatakse peenosakeste massi (varem peenosakeste annuse) ja kohaletoimetatud annuse suhtena protsentides.

Kohaletoimetatud annus arvutatakse seadmesse kogunenud kumulatiivsest ladestusest, samas kui peenosakeste mass arvutatakse läbimõõduga < 5,0 µm osakeste ladestusest.

Termin "ärahoidmine" tähendab haiguse tekkeriski vähendamisele suunatud tegevust.

Termin "ravimine" tähendab tegevust, mis annab kasulikud või soovitavad tulemused, kaasa arvatud kliinilised tulemused. Kasulike või soovitavate kliiniliste tulemuste hulka kuuluvad (kuid miite ainult) ühe või mitme sümptomi või haigusseisundi leevendamine või parendamine, haiguse tõsiduse vähendamine, haiguse seisundi stabiliseerimine (s.o mitte halvenemine), haiguse leviku takistamine, haiguse pidurdamine või arengu aeglustamine, haigusseisundi kergendamine või palliatiivne ravi ja remissioon (osaline või täielik), kas tuvastatav või tuvastamatu. Termin võib tähendada ka elulemuse pikendamist võrreldes eeldatava elulemusega ravi puudumisel.

Termin "katmine" tähendab abiaine osakeste pinna katmist, misläbi moodustatakse tahkete osakeste ümber magneesiumstearaadi õhukese kihi.

Leiutise üksikasjalik kirjeldus

Leiutis käsitleb nõudluspunktis 1 määratletud kuivpulberpreparaati kasutamiseks kuivpulberinhalaatoris (DPI), preparaat sisaldab peenosakeste fraktsiooni a), jämedate osakeste fraktsiooni b) ja formoteroolfumaraatdihüdraati (FF) kombinatsioonis beklometasoondipropionaadi (BDP) toimeainega ning sellel on siin avaldatud omadused.

Fraktsioonid a) ja b) koosnevad "kandja" osakestest.

Nüüd üllataval kombel leiti, et FF/BDP kuivpulberpreparaadi saamiseks, mis oleks terapeutiliselt samaväärne praegu müügiloleva vastava pMDI preparaadiga, on vaja tekitada mõlema toimeaine suurem sissehingatav fraktsioon (FPF) ja suurem osakeste fraktsioon, mille läbimõõt on 1,1 µm või alla selle.

Samuti tehti kindlaks, et eesmärki võib saavutada mikroniseeritud BDP osakeste suuruse ja eelistatavalt nende eripinna range reguleerimisega.

Tegelikult on ootamatult leitud, et BDP osakeste suurusjaotuse reguleerimine selles dokumendis esitatud väärtusteni suurendab mitte ainult selle sissehingatavat fraktsiooni, vaid ka formoteroolfumaraadi osa (rohkem kui 60% *vs* ligikaudu 47%).

Pealegi võimaldab mikroniseeritud BDP kasutamine, mida iseloomustab valitud, kitsas ja täpselt määratletud osakeste suurusjaotus, selle peenosakeste fraktsiooni (FPF) paremat reprodutseeritavust korduva manustamise korral.

Leiutisekohasel preparaadil on samuti toimeainete hea homogeensus, hea voolavus ja piisav füüsikaline ja keemiline stabiilsus, mis jääb püsima inhalaatoris enne kasutamist farmatseutilistel eesmärkidel.

Abiaine peened ja jämedad osakesed on saadud α-laktoosmonohüdraadist.

Peenosakeste fraktsioonil a) võib olla massikeskmine läbimõõt (MMD) alla 20 μm, eelistatavalt 15 μm või alla selle, eelistatult 10 μm või alla selle, parimal juhul 6 μm või alla selle.

Eelistatavalt on 90% peenosakestest a) massiläbimõõduga 35 μm või alla selle, enam eelistatavalt alla 25 μm, eelistatult alla 15 μm, parimal juhul alla 10 μm.

Suhe α-laktoosmonohüdraadi osakeste ja magneesiumstearaadi vahel fraktsioonis a) võib varieeruda toimeainete annustest sõltuvalt.

Selles fraktsioonis on 90 kuni 99,5 massi% α-laktoosmonohüdraati ja 0,5 kuni 10 massi% magneesiumstearaati, eelistatult 95 kuni 99% α-laktoosmonohüdraati ja 1 kuni 5% magneesiumstearaati. Eelistatud suhe on 98% α-laktoosmonohüdraati ja 2% magneesium-stearaati.

Eelistatavalt on vähemalt 90 massi% magneesiumstearaadi osakestest esialgse massiläbimõõduga alla 35 μm ja MMD ei ületa 15 μm, eelistatult ei ületa see 10 μm.

Otstarbekohaselt võib abiaine osakesi katta magneesiumstearaadiga nii, et kaetud pind moodustab vähemalt 5%, eelistatult üle 10%, enam eelistatult üle 15%, parimal juhul 35% või üle selle.

Pinna katmisulatus näitab, kui suur osa (protsentides) abiaine osakeste kogu pinnast on kaetud magneesiumstearaadiga, ning selle määramiseks võib mõõta veetilga kontaktnurk ja saadud väärtust kasutada kirjandusest tuntud ja Cassie ja Baxteri poolt (vt Colombo I *et al*, lk 338, publikatsioonis II Farmaco 1984, 39(10), 328-341) avaldatud valemis:

$$\cos\vartheta_{segu} = f_{MgSt}\cos\vartheta_{MgSt} + f_{laktoos}\cos\vartheta_{laktoos},$$

milles

f_{MgSt} ja $f_{laktoos}$ on murdosad magneesiumstearaadi ja laktoosi pindalast;

ϑ_{MgSt} on veetilga kontaktnurk magneesiumstearaadi pinnal;

$\vartheta_{laktoos}$ on veetilga kontaktnurk laktoosi pinnal;

ϑ_{segu} on katseliselt määratud kontaktnurkade väärtused.

Leiutise otstarbeks võib kontaktnurga määrata meetoditel, mis põhinevad sisuliselt goniomeetrilisel mõõtmisel. Need tähendavad testimisel oleva tahke substraadi ja vedelikutilga piirpinnale moodustuva nurga otsevaatlust. Viimast on päris lihtne läbi viia ja selle ainsaks puuduseks on operaatorite isikupärastest erinevustest tulenevad võimalikud kõrvalekalded. Tuleb siiski rõhutada, et seda puudust on võimalik ületada täisautomaatse protseduuri, näiteks arvutipõhise pildianalüüsi kasutuselevõtuga. Eriti kasulik meetod on kinnistuva või staatilise tilga meetod, mille puhul lastakse vedelikutilk kettaks pressitud (pressitud pulbriketta meetod) pulbri pinnale.

Ulatust, milleni magneesiumstearaat katab α-laktoosmonohüdraadi osakeste pinda, võib määrata ka skaneeriva elektronmikroskoopia (SEM) abil, mis on üldtuntud mitmekülgne analüüsitehnika.

Selleks võib mikroskoop olla varustatud EDX analüsaatoriga (*Energy dispersive X-ray analyzer* - energiadispersiivne röntgenanalüsaator), mis suudab tekitada pildi, mis on selektiivne teatud tüüpi aatomite, nt magneesiumiaatomite suhtes. Sel viisil on võimalik saada selge andmekogum magneesiumstearaadi jaotuse kohta α-laktoosmonohüdraadi osakeste pinnal.

Alternatiivselt võib SEM olla ühendatud IR või Ramani spektromeetritega pinna katmise ulatuse määramiseks vastavalt tuntud protseduuridele.

Teine analüüsimeetod, mida saab edukalt kasutada, on röntgenfotoelektronspektroskoopia (*X-ray photoelectron spectroscopy* - XPS), selle abil on võimalik arvutada nii katmise ulatust kui ka magneesiumstearaadi kihi paksust α-laktoosmonohüdraadi osakeste ümber. Peenosakeste fraktsiooni a) valmistamiseks võib kasutada mõnda dokumendis WO 01/78693 kirjeldatud meetodit. Eelistatult saadakse need koosmikroniseerimisega, parimal juhul kuulveskit kasutades. Mõnedel juhtudel võib osutuda kasulikuks ka koosjahvatamine vähemalt kahe tunni jooksul, kuigi on arusaadav, et töötlemisaeg sõltub üldjuhul α-laktoosmonohüdraadi lähteosakeste mõõtmetest ja sellest, mis suuruseni soovitakse neid vähendada.

Leiutise eelistatud teostusvariant näeb ette osakeste koosmikroniseerimist jugaveskis, eelistatult inertses keskkonnas, näiteks lämmastiku all, lähteaineteks on alfa-laktoosmonohüdraadi osakesed massiläbimõõduga alla 250 μm ja magneesiumstearaadi osakesed massiläbimõõduga alla 35 μm.

Lähteabiainena võib kasutada näiteks müügilolevat alfa-laktoosmonohüdraati nagu Meggle D 30 või Spherolac 100 (Meggle, Wasserburg, Saksamaa).

Valikuliselt võivad fraktsiooni a) peenosakesed läbida konditsioneerimisetappi, mis viiakse läbi vastavalt menetluses olevas taotluses WO 2011/131663 avaldatule.

Faktsiooni b) jämedate abiaine osakeste MMD peab olema 175 μm või üle selle.

Eelistatavalt on kõigi jämedate osakeste massiläbimõõt vahemikus 50-1000 μm, eelistatult vahemikus 60 kuni 500 μm.

Leiutise mõnedes teostusvariantides võib mainitud jämedate osakeste massiläbimõõt olla vahemikus 80 kuni 200 μm, eelistatult 90 kuni 150 μm, samas kui teistes teostustes võib massiläbimõõt ola vahemikus 200 kuni 400 μm, eelistatult 210 kuni 355 μm.

Leiutise eelistatud teostusvariandis on jämedate osakeste massiläbimõõt vahemikus 210 kuni 355 μm.

Üldiselt saab eriala asjatundja valida jämedate abiaine osakeste kõige otstarbekama suuruse sõelumisega korralikku klassifikaatorit kasutades.

Kui jämedate osakeste massiläbimõõt on vahemikus 200 kuni 400 μm, on jämedatel abiaine osakestel suhteliselt tugevasti mõranenud pind, s.o pinnal on pragusid ja mõhnu ning muid süvenditega alasid, mida siin ühiselt mõradeks nimetatakse. "Suhteliselt tugevasti mõranenud" jämedaid osakesi saab määratleda mõranemise indeksi või karedusteguri mõistetega, mida on kirjeldatud dokumentides WO 01/78695 ja WO 01/78693, ning iseloomustada vastavalt seal esitatud kirjeldusele. Jämedate osakeste iseloomustamiseks võib kasutada ka selliseid näitajaid nagu rappetihedus või sisseimbumise kogumaht, mis mõõdetakse dokumendis WO 01/78695 kirjeldatu järgi.

Jämedate osakeste rappetihedus on eelistatavalt alla 0,8 g/cm^3, eelistatult vahemikus 0,8 kuni 0,5 g/cm^3. Sisseimbumise kogumaht on vähemalt 0,8 cm^3, eelistatult vähemalt 0,9 cm^3.

Suhe fraktsiooni a) peenosakeste ja fraktsiooni b) jämedate osakeste vahel on 2:98 kuni 20:80 massi%. Eelistatud teostusvariandis on suhe vahemikus 10:90 kuni 15:85 massi%, veelgi eelistatum massisuhe on 10:90 massi%.

Jämedate α-laktoosmonohüdraadi osakeste b) ja α-laktoosmonohüdraadi peenosakeste a) segamine viiakse tavaliselt läbi sobivas segistis, näiteks trummelsegistis nagu Turbula™, rotaatorsegistis või kiirsegistis nagu Diosna™, see etapp kestab vähemalt 5 minutit,

eelistatult vähemalt 30 minutit, enam eelistatult vähemalt kaks tundi. Üldiselt kohandab vastava ala spetsialist segamisaega ja segisti pöörlemiskiirust nii, et saada homogeense segu.

Kui abiaine jämedad sferoniseeritud osakesed on ette nähtud ülalmääratletud kõvade pelletite saamiseks, kestab segamisetapp tavaliselt vähemalt neli tundi.

Kõiki beklometasoondipropionaadi (BDP) mikroniseeritud osakesi iseloomustab valitud, kitsas ja kindlaks määratletud osakeste suurusjaotus, selle kohaselt: i) mitte rohkem kui 10% neist osakestestd (d (v, 0,1)) on mahtläbimõõduga alla 0,6 µm, eelistatult 0,7 µm või alla selle; ii) mitte rohkem kui 50% neist osakestest (d (v, 0,5)) on mahtläbimõõduga vahemikus 1,5 µm kuni 2,0 µm, eelistatult 1,6 kuni 1,9 µm; ja iii) vähemalt 90% neist osakestest (d (v, 0,9)) on mahtläbimõõduga alla 4,7 µm, eelistatult 4,0 µm või alla selle, enam eelistatult 3,8 µm või alla selle.

BDP osakeste suurusjaotus on järgmine: d (v, 0,1) on vahemikus 0,8 kuni 1,0 µm, eelistatult 0,85 kuni 0,95 µm; d (v, 0,5) on vahemikus 1,6 kuni 1,9 µm; ja d (v, 0,9) on vahemikus 3,0 kuni 4,0 µm.

Kuid vastavalt Chew jt artiklile (J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168) varieerub nende BDP osakeste suurusjaotus *span* väärtuse järgi väljendatuna vahemikus 1,2 kuni 2,2, eelistatult 1,3 kuni 2,1, enam eelistatult 1,6 kuni 2,0, seejuures *span* vastab valemile [d (v, 0,9) - d (v, 0,1)]/d (v, 0,5).

Eelistatavalt vähemalt 99% neist osakestest [d (v, 0,99)] on mahtläbimõõduga 6,0 µm või alla selle ja praktiliselt kõik osakesed on mahtläbimõõduga vahemikus 6,0 kuni 0,4 µm, eelistatult 5,5 kuni 0,45 µm.

Toimeainete osakeste suurus tehakse kindlaks iseloomuliku ekvivalentkera läbimõõdu kaudu, tuntud kui mahtläbimõõt, mis määratakse laserdiffraktsiooni abil. Siin kirjeldatud näidetes on mahtläbimõõt määratud Malverni seadme abil, kuid vastava ala asjatundja võib kasutada ka teisi samaväärseid seadmeid.

BDP mikroniseeritud osakeste eripind on vahemikus 5,5 kuni 7,0 m^2/g, eelistatult 5,9 kuni 6,8 m^2/g. Eripinna määramiseks kasutatakse Brunauer-Emmett-Telleri (BET) lämmastiku adsorptsiooni meetodit, mis on erialaselt tuntud menetlus.

Kõigi formoteroolfumaraatdihüdraadi mikroniseeritud osakeste läbimõõt võib olla alla 10 µm, eelistatult alla 6 µm. Eelistatavalt on vähemalt 90% osakestest mahtläbimõõduga alla 5,0 µm. Ühes konkreetses teostusvariandis on osakeste suurusjaotus järgmine: i) mitte rohkem kui 10% osakestest on mahtläbimõõduga alla 0,8 µm; ii) mitte rohkem kui 50% osakestest on mahtläbimõõduga alla 1,7 µm; ja iii) vähemalt 90% osakestest on mahtläbimõõduga alla 5,0 µm. Lisaks iseloomustab leiutisekohases preparaadis kasutatava mikroniseeritud formoteroolfumaraatdihüdraadi see, et eripind on eelistatavalt vahemikus 5 kuni 7,5 m^2/g, eelistatult 5,2 kuni 6,5 m^2/g, enam eelistatult 5,5 kuni 5,8 m^2/g.

Mõlema leiutisekohases preparaadis kasutatava mikroniseeritud toimeaine saamiseks võib kasutada jahvatamist sobivas veskis. Eelistatult hõlmab nende valmistamine jahvatimist tavapärases keevkihtveskis, näiteks turul pakutavas jugaveski mikronisaatoris, millel on erineva läbimõõduga jahvatuskambrid. Sõltuvalt seadme tüübist ja partii suurusest kohandab vastava ala asjatundja soovitud osakeste suuruse saavutamiseks sobivalt jahvatusparameetreid nagu töörõhk, etteandmise kiirus ja muud töötingimused.

Täpsemalt on siin pakutud BDP osakeste suurusjaotuse saavutamiseks väga kasulik rakendada jugaveski mikronisaatorit, millel on 300 mm diameetriga jahvatuskamber.

Eelistatud teostusvariandis käsitleb leiutis kuivpulberinhalaatoris (DPI) kasutamiseks ette nähtud kuivpulberpreparaati, mis sisaldab:

a) peenosakeste fraktsiooni, milleks on 98 massi% alfa-laktoosmonohüdraadi ja 2 massi% magneesiumstearaadi osakestest koosnev segu, selle segu massikeskmine läbimõõt on 6 µm või alla selle;

b) jämedate osakeste fraktsiooni, mis koosneb alfa-laktoosmonohüdraadist massi-läbimõõduga vahemikus 212 kuni 355 µm, kusjuures suhe peenosakeste ja jämedate osakeste vahel on 10:90 massi%; ning

c) toimeainetena formoteroolfumaraatdihüdraati kombinatsioonis beklometasoon-dipropionaadiga (BDP), mõlemad mikroniseeritud osakeste kujul; seejuures i) mitte rohkem kui 10% neist BDP osakestest on mahtläbimõõduga [d (v, 0,1)] alla 0,7 µm; ii) mitte rohkem kui 50% neist osakestest on mahtläbimõõduga [d (v, 0,5)] vahemikus 1,6 µm kuni 1,9 µm; ja iii) vähemalt 90% neist osakestest on mahtläbimõõduga (d (v, 0,9)) alla 4,0 µm.

Meetod leiutisekohase kuivpulberpreparaadi valmistamiseks hõlmab etappi, kus toimub peenosakeste fraktsiooni a) ja jämedate osakeste fraktsiooni b) segamine mõlema mikroniseeritud toimeainega.

Peenosakeste fraktsioonist ja jämedate osakeste fraktsioonist koosneva alfa-laktoos-monohüdraadi saamiseks võib kasutada segamist sobivas erialaselt tuntud seadmes, näiteks Turbula™ segistis. Eelistatult segatakse mõlemad fraktsioonid 30 kuni 300 minuti jooksul, eelistatult 150 kuni 240 minutit Turbula™ segistis, mis töötab kiirusel 16 pööret minutis (r.p.m).

Alfa-laktoosmonohüdraadi osakesi ja toimeaine osakesi hõlmava segu saamiseks võib neid komponente segada sobivas erialaselt tuntud segistis, näiteks Turbula™ segistis piisava aja jooksul toimeaine homogeensuse saavutamiseks valmissegus, eelistatult vahemikus 30 kuni 120 minutit, enam eelistatult 45 kuni 100 minutit.

Valikuliselt segatakse ühes alternatiivses teostusvariandis toimeaine kokku kõigepealt ühe osaga alfa-laktoosmonohüdraadi osakestest ja saadud segu pressitakse läbi sõela, siis segatakse sõelutud segu järgmise toimeaine ja alfa-laktoosmonohüdraadi osakeste ülejäänud osaga; lõpuks lastakse saadud segu läbi sõela ja segatakse uuesti.

Asjatundja valib välja sõela avasuuruse sõltuvalt jämedate osakeste suurusest.

Vahekord alfa-laktoosmonohüdraadi osakeste ja toimeainete vahel sõltub inhalaator-seadme tüübist ja vajalikust annusest.

Eelistatavalt sobib leiutisekohane preparaat mõlema toimeaine terapeutilise koguse manustamiseks inhalaatori ühe või mitme aktiveerimisega (mehaanilise vajutamise või hingetõmbega).

Näiteks võib ühe aktiveerimise kohta toimetada preparaadiga kohale 6-12 µg formoterooli (fumaraatdihüdraadina), eeskätt 6 µg või 12 µg ühe aktiveerimise kohta, ja 50-200 µg beklometasoondipropionaati ühe aktiveerimise kohta, eeskätt 50, 100 või 200 µg ühe aktiveerimise kohta.

Terapeutiliselt tõhus päevadoos võib varieeruda vahemikus 6 µg kuni 24 µg formoterooli ja 50 µg kuni 800 µg BDP ainet.

Leiutisekohast kuivpulberpreparaati võib kasutada ükskõik millises kuivpulber-inhalaatoris.

Kuivpulberinhalaatorid (DPI-d) võivad olla kahte peamist tüüpi:

i) ühekordse annuse inhalaatorid toimeaine üksikute väiksemateks osadeks jagatud annuste manustamiseks; iga üksikannus on tavaliselt kapslis;
ii) mitmeannuselised inhalaatorid, mis on eeltäidetud toimeaine kogustega, millest piisab pikemateks ravitsükliteks.

Leiutise kuivpulberpreparaadid sobivad eriti hästi mitmeannuseliste DPI jaoks, mis hõlmavad varuanumat, kust saab üksikuid raviannuseid eraldada vastavalt vajadusele seadme aktiveerimisega, neid on kirjeldatud näiteks dokumendis WO 2004/012801. Muud mitmeannuselised seadmed, mida võib kasutada, on näiteks DISKUS™ firmalt GlaxoSmithKline, TURBOHALER™ firmalt AstraZeneca, TWISTHALER™ firmalt Schering ja CLICKHALER™ firmalt Innovata. Müügilolevad ühekordse annuse inhalaatorid on näiteks ROTOHALER™ firmalt GlaxoSmithKline ja HANDIHALER™ firmalt Boehringer Ingelheim.

Leiutise eelistatud teostusvariandis on kuivpulberpreparaat paigutatud dokumendis WO 2004/012801 kirjeldatud DPI seadmesse.

DPI preparaadi kaitsmiseks niiskuse eest võib olla otstarbekas panna seade elastsesse pakendisse, mis suudab niiskuse sissepääsu takistada, näiteks sellisesse, mis on avalikustatud patendis EP 1760008.

Leiutisekohase preparaadi manustamine on näidustatud väga paljude haigusseisundite ärahoidmiseks ja/või raviks, kaasa arvatud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (COPD) ning igat tüüpi ja raskusastmega astma.

Sellist tüüpi preparaat võib olla kasulik ka teiste hingamisteede haigusseisundite puhul, mida iseloomustab põletiku tagajärjena perifeersete hingamisteede ummistus ja limaeritus, nagu nt krooniline obstruktiivne bronhioliit ja krooniline bronhiit.

Leiutist illustreeritakse üksikasjalikult järgmiste näidetega.

NÄITED

Näide 1. Beklometasoondipropionaadi mikroniseeritud osakeste eri partiide valmistamine

Beklometasoondipropionaadi erinevad partiid jahvatati jugaveski mikronisaatoris MC JETMILL® 300 (Jet-pharma Sa, Šveits), millel oli läbimõõduga 300 mm jahvatus-kamber.

Mikroniseeritud partiide iseloomulikud näitajad olid osakeste suurusjaotus ja eripind (*Specific Surface Area* – SSA).

Osakeste suurus määrati laserdiffraktsiooni meetodiga Malverni seadet kasutades. Arvesse võetav parameeter oli 10%, 50% ja 90% osakeste VD (µm), mis väljendati vastavalt kui d (v, 0,1), d (v, 0,5) ja d (v, 0,9), see vastab massiläbimõõdule eeldusel, et osakeste tihedus on suurusest sõltumatu. Lisaks arvutati ka valemiga [d (v, 0,9) - d (v, 0,1)] / d (v, 0,5) *span* väärtust. Eripind (SSA) määrati BET lämmastiku adsorptsiooni meetodiga Coulter SA3100 seadet kasutades ning tulemust näidatakse kolme mõõtmise keskmisena.

Saadud andmed on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Mikroniseeritud beklometasoondipropionaadi eri partiide osakeste suurusjaotus ja eripind (SSA)

Osakeste suurus (µm)	Partii 1	Partii 2	Partii 3	Partii 4
d (v, 0,1)	0,86	0,96	0,95	0,91
d (v, 0,5)	1,63	1,81	1,71	1,84
d (v, 0,9)	3,15	3,33	2,97	3,76
Span	1,41	1,31	1,19	1,54
SSA (m^2/g)	6,61	5,90	6,12	6,28

Näide 2. Peenosakeste fraktsiooni a) valmistamine

Valmistati umbes 40 kg koosmikroniseeritud osakesi.

Peenosakeste fraktsiooni a) saamiseks mikroniseeriti vahekorras 98:2 massi% võetud alla 250 µm suuruseid α-laktoosmonohüdraadi osakesi (Meggle D 30, Meggle) ja alla 35 µm suuruseid magneesiumstearaadi osakesi, jahvatades neid koos lämmastiku all töötavas jugaveskis.

Töötlemise lõpus oli mainitud koosmikroniseeritud osakeste massikeskmine läbimõõt (MMD) umbes 6 µm.

Näide 3. "Kandja" [fraktsioon a) + fraktsioon b)] valmistamine

Näites 1 saadud peenosakeste proovi segati vahekorras 90:10 massi% α-laktoos-monohüdraadi mõranenud jämedate osakestega, mille massiläbimõõt oli vahemikus 212 - 355 µm, ja sõeluti.

Segamine viidi läbi pöörlemiskiirusel 16 r.p.m. töötavas Turbula segistis ja see kestis 240 minutit.

Saadud osakeste segu nimetatakse siin edaspidi "kandjaks".

Näide 4. Kuivpulberpreparaadi valmistamine

Osa näites 3 saadud "kandjast" segati mikroniseeritud formoteroolfumaraatdihüdraadiga (FF) 30 minutit Turbula segistis kiirusel 32 r.p.m. ja moodustunud segu lasti läbi sõela võrgusilma suurusega 0,3 mm (300 μm).

Näites saadud 1 mikroniseeritud beklometasoondipropionaadi (BDP) partiid 1 või 4 ning "kandja" ülejäänud osa segati sõelutud seguga kokku Turbula segistis 60 minutit kiirusel 16 r.p.m. valmispreparaadi saamiseks.

Toimeainete kogus 10 mg "kandja" kohta on 6 mikrogrammi FF dihüdraati (teoreetiline manustatud annus 4,5 μg) ja 100 mikrogrammi BDP.

Pulberpreparaatide iseloomulik näitaja on jõudlus moodustada aerosooli pärast väljastamist dokumendis WO 2004/012801 kirjeldatud mitmeannulisest kuivpulberinhalaatorist.

Aerosoolistumise jõudlust hinnati Anderseni astmelise põrkeseparaatori (ACI) abil Euroopa farmakopöas (6. trükk, 2008, lõik 2.9.18, lk 293-295) kirjeldatud tingimustes.

Pärast 3 annuse aerosoolistumist võeti ACI seade lahti, lahustiseguga pestes eemaldati seadme plaatidele sadestunud ravim ja selle kogus määrati kõrgsurvevedelikkromatograafia (HPLC) abil. Arvutatud näitajad olid järgmised: i) väljastatud annus, mis on põrke-separaatorist saadud ravimi kogus; ii) peenosakseste mass (FPM), mis on väljastatud annuse kogus osakeste suurusega 5,0 μm või alla selle; iii) peenosakseste fraktsioon (FPF), mis on peenosakeste annuse osa protsentides; iv) MMAD.

Tulemused (keskmine väärtus ± S.D) on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Aerosoolistumise jõudlus

Proov	Partii 1	Partii 4
	FF	
Manustatud annus [µg]	5,5 (± 0,2)	5,1 (± 0,3)
Suurusega < 5 µm peenosakeste mass [µg]	3,4 (± 0,3)	3,2 (± 0,2)
Suurusega < 5 µm peenosakeste fraktsioon [%]	62,8 (± 2,4)	63,0 (± 2,2)
Suurusega < 1 µm peenosakeste mass [µg]	0,9 (±0,1)	0,8 (±0,1)
Suurusega < 1 µm peenosakeste fraktsioon [%]	16,9 (±1,0)	15,6 (± 0,4)
MMAD [µm]	1,69 (± 0,0)	1,75 (± 0,0)
	BDP	
Manustatud annus [µg]	89,8 (± 3,7)	88,2 (±3,5)
Peenosakeste mass [µg]	54,0 (± 4,0)	52,4 (± 2,9)
Peenosakeste fraktsioon [%]	60,1 (± 2,3)	59,4 (± 1,8)
Suurusega < 1 µm peenosakeste mass [µg]	24,2 (± 2,5)	23,1 (± 1,7)
Suurusega < 1 µm peenosakeste fraktsioon [%]	26,9 (± 1,9)	26,2 (± 1,2)
MMAD [µm]	1,23 (± 0,1)[a]	1,25 (± 0,1)[a]
[a)] GSD, mis on geomeetriline standardhälve		

Tabelis 2 toodud andmetest selgub, et näites 1 valmistatud mikroniseeritud BDP partiidest lähtudes saadakse preparaadid, millel on mõlema toimeaine sissehingatav fraktsioon (FPF) suurem (veidi rohkem kui 60%) kui müügiloleval pMDI preparaadil (umbes 40%).

Samuti saadakse nende osakeste suurem fraktsioon, mille läbimõõt on vähemalt 1,1 µm (mõlema toimeaine puhul rohkem kui 25%).

Näide 5. Leiutisekohase FF/BDP kuivpulberpreparaadi terapeutiline ekvivalentsus vastava müügiloleva pMDI preparaadiga võrreldes

Selle uuringu eesmärgiks oli näidata, et dokumendis WO 2004/012801 kirjeldatud DPI inhalaatorist manustatud FF/BDP kuivpulberpreparaat on terapeutiliselt ekvivalentne vastava turul oleva pMDI preparaadiga.

Uringu ülesehitus

Kliiniline uuring oli 5-suunaline, ristuv, topeltpime, topeltkatsetega.

Juhuslikkuse alusel valiti 69 astmaatilist patsienti, kellel oli FEV_1 näitaja 60% kuni 90%. Katsetati 5 üksikut doosi: DPI või pMDI kaudu manustatud 24/400 µg FF/BDP, DPI või pMDI kaudu manustatud 6/100 µg FF/BDP ja platseebo.

Primaarsed objektid

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ on ajavahemikus 0 kuni 12 tundi forseeritud väljahingamismaht vastavalt kõveralusele pinnale.

FEV_1 on maksimaalne õhuhulk, mida saab ühe sekundi jooksul välja hingata.

Tulemused

Leiti, et väikese annuse ja suure annuse puhul ei muutunud preparaatide FEV_1 $AUC0_{\text{-}12h}$ näitajad halvemaks.

Mõlemad annused olid märksa parema toimega kui platseebo. Mõlema preparaadiga saadi suurte annuste ja madalate annuste korral paremad FEV_1 $AUC0_{\text{-}12h}$ väärtused, DPI jaoks oli saavutatud statistiline olulisus. Ohutus ja taluvus olid head ja võrreldavad.

Näide 6. Täiendavad tõendid leiutisekohase FF/BDP kuivpulberpreparaadi terapeutilise ekvivalentsuse kohta vastava praegu turul oleva pMDI preparaadiga võrreldes

Uuringu eesmärgiks oli testida dokumendis WO 2004/012801 kirjeldatud DPI kaudu manustatud FF/BDP 6/100 µg kuivpulberpreparaadi ravimi efektiivsust (edaspidi FF/BDP DPI) võrreldes sama annuse pMDI kaudu manustatud müügiloleva preparaadiga (siin edaspidi FF/BDP pMDI) ja 100 µg BDP DPI turul pakutava preparaadiga (Clenil Pulvinal®, edaspidi BDP DPI).

Uringu ülesehitus

Täiskasvanud astmaatilised patsiendid osalesid kliinilises uuringus, milleks oli III faasi, 8-nädalane, rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, kolme kordusega, aktiivselt kontrollitud, 3 paralleelrühmaga uuring.

Kuu aega kestva ravi jooksul manustati iga preparaadi kaks korda päevas inhaleerimise teel.

Peamine eesmärk

Eesmärgiks oli näidata, et võrreldes FF/BDP pMDI preparaadiga ei muutu FF/BDP DPI korral kogu raviperioodi jooksul keskmine doosieelne hommikune väljahingatava õhuvoolu tippkiirus (*peak expiratory flow* - PEF) väiksemaks algtaseme suhtes.

PEF on inimese väljahingatava õhuvoolu maksimaalne kiirus, mis mõõdetakse PEF-meetriga, see on väike, lihtsalt kasutatav seade, mille abil saab jälgida, kui kiiresti suudab inimene õhku välja hingata. Aparaat mõõdab õhuvoolu läbi bronhide ja seega ka hingamisteede obstruktsiooni taset.

Teised eesmärgid

Näidata, et FF/BDP DPI kasutamisel muutub keskmise doosieelse hommikuse PEF näitaja kogu raviperioodi jooksul paremaks algtaseme suhtes kui BDP DPI korral.

Hinnata FF/BDP DPI mõju teiste kopsuparameetrite ja kliiniliste näitajate mõõtmisele, samuti selle ohutust ja taluvust.

Tulemused

On näidatud, et esmase efektiivsuse muutuja osas ei olnud FF/BDP DPI preparaat halvem kui FF/BDP pMDI.

Doosieelse õhtuse PEF puhul saadi samad tulemused nagu doosieelse hommikuse PEF korral.

Pole täheldatud olulisi erinevusi raviprotseduuride vahel PEF-i igapäevase varieeruvuse osas.

Samuti näidati, et FF/BDP DPI ja FF/BDP pMDI preparaadid on paremad kui BDP DPI.

Ohutuse ja taluvuse poolest oli FF/BDP DPI preparaat võrreldav FF/BDP pMDI preparaadiga.

PATENDINÕUDLUS

1. Kuivpulberpreparaat, mis sobib kasutamiseks kuivpulberinhalaatoris (DPI) ning sisaldab:

a) peenosakeste fraktsiooni, milleks on 90 kuni 99,5 massi% alfa-laktoosmonohüdraadi osakeste ja 0,5 kuni 10 massi% magneesiumstearaadi segu, selle segu massikeskmine läbimõõt on alla 20 µm;

b) jämedate osakeste fraktsiooni, mis koosneb alfa-laktoosmonohüdraadi osakestest massikeskmise läbimõõduga 175 µm või üle selle, kusjuures suhe peenosakeste ja jämedate osakeste vahel on 2:98 kuni 20:80 massi%; ning

c1) formoteroolfumaraatdihüdraati, mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

c2) beklometasoondipropionaati (BDP), mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

seejuures i) mitte rohkem kui 10% BDP osakestest (d (v, 0,1)) on mahtläbimõõduga alla 0,6 µm; ii) mitte rohkem kui 50% nendest osakestest (d (v, 0,5)) on mahtläbimõõduga vahemikus 1,5 µm kuni 2,0 µm; ja iii) vähemalt 90% neist osakestest (d (v, 0,9)) on mahtläbimõõduga alla 4,7 µm, ning mainitud BDP osakesed on lisaks **iseloomustatud sellega, et** valemi [d (v, 0,9) - d (v, 0,1)]/d (v, 0,5) järgi määratletud osakeste *span* väärtus on vahemikus 1,2 kuni 2,2 ja eripind on vahemikus 5,5 kuni 7,0 m^2/g.

2. Nõudluspunktile 1 vastav preparaat, kusjuures i) d (v, 0,1) on vahemikus 0,8 kuni 1,0 µm; ii) d (v, 0,5) on vahemikus 1,6 kuni 1,9 µm; iii) d (v, 0,9) on vahemikus 3,0 kuni 4,0 µm, ja osakeste suuruse *span* väärtus on vahemikus 1,3 kuni 2,1.

3. Nõudluspunktile 1 või 2 vastav preparaat, mille eripind on vahemikus 5,9 kuni 6,8 m^2/g.

4. Ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 3 vastav preparaat, kusjuures mitte rohkem kui 10% formoteroolfumaraatdihüdraadi mikroniseeritud osakestest on mahtläbimõõduga alla 0,8 µm; ii) mitte rohkem kui 50% mainitud osakestest on mahtläbimõõduga alla 1,7 µm; ja iii) vähemalt 90% mainitud osakestest on mahtläbimõõduga alla 5,0 µm.

5. Ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 4 vastav preparaat, kusjuures suhe fraktsiooni a) peenosakeste ja fraktsiooni b) jämedate osakeste vahel on 10:90 massi%.

6. Ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest vastav preparaat, kusjuures fraktsiooni a) peenosakeste massikeskmine läbimõõt on 10 μm või alla selle.

7. Ükskõik millisele eelnevatest nõudluspunktidest vastav preparaat, kusjuures fraktsiooni b) jämedate osakeste massiläbimõõt on vahemikus 212 kuni 355 μm.

8. Nõudluspunktile 1 vastav preparaat, mis sisaldab:

a) peenosakeste fraktsiooni, milleks on 98 massi% alfa-laktoosmonohüdraadi ja 2 massi% magneesiumstearaadi osakeste segu, selle segu massikeskmine läbimõõt on 6 μm või alla selle;

b) jämedate osakeste fraktsiooni, mis koosneb alfa-laktoosmonohüdraadi osakestest massiläbimõõduga vahemikus 212 kuni 355 μm, kusjuures suhe peenosakeste ja jämedate osakeste vahel on 10:90 massi%;

c1) formoteroolfumaraatdihüdraati, mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

c2) beklometasoondipropionaati (BDP), mis on mikroniseeritud osakeste kujul;

seejuures i) mitte rohkem kui 10% mainitud BDP osakestest (d (v, 0,1)) on mahtläbimõõduga alla 0,7 μm; ii) mitte rohkem kui 50% mainitud osakestest (d (v, 0,5)) on mahtläbimõõduga vahemikus 1,6 μm kuni 1,9 μm; ja iii) vähemalt 90% neist osakestest (d (v, 0,9)) on mahtläbimõõduga alla 4,0 μm.

9. Nõudluspunktile 8 vastav preparaat, kusjuures BDP mikroniseeritud osakeste eripind on vahemikus 5,9 kuni 6,8 m^2/g.

10. Kuivpulberinhalaator, mis on täidetud ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 9 vastava kuivpulberpreparaadiga.

11. Ükskõik millisele nõudluspunktidest 1 kuni 9 vastav 1 pulberpreparaat kasutamiseks põletikuliste või obstruktiivsete hingamisteede haiguste ärahoidmiseks ja/või ravimiseks.

12. Pulberpreparaat kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 11, kusjuures haiguseks on astma või krooniline obstruktivne kopsuhaigus.