

ÖZET

BİR BETA-2 AGONİSTİ İLE BİRLİKTE BİR KORTİKOSTEROİD İÇEREN FARMASÖTİK FORMÜLASYON

5 Mevcut buluş, solunum yolu rahatsızlıklarında kullanılmak üzere, vilanterol ve flutikazondan oluşan, kuru toz formundaki farmasötik formülasyonlara ilişkindir.

İSTEMLER

1. Vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyon olup özelliği;
- 5 - Vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 aralığında olması.
- İçerdiği yardımcı maddenin ortalama partikül boyutu 10 µm'den küçük olan ince taneli ve ortalama partikül boyutu 10 µm ile 90 µm arasında olan iri taneli yardımcı madde karışımından meydana gelmesi ve
- 10 - İnce taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:30 ile 1:2 aralığında olmasıdır.
2. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup özelliği vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.5 ile 1:35 aralığında olmasıdır.
3. İstem 1-2'ye göre farmasötik formülasyon olup özelliği ince taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:20 ile 1:5 aralığında olmasıdır.
- 15 4. İstem 1-3'e göre farmasötik formülasyon olup özelliği ince taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:15 ile 1:10 aralığında olmasıdır.
5. İstem 1-4'e göre farmasötik formülasyon olup özelliği ince taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutunun 0,1 ile 9,9 µm arasında olmasıdır.
- 20 6. İstem 1-5'e göre farmasötik formülasyon olup özelliği ince taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutunun 2 ile 8 µm µm arasında olmasıdır.
7. İstem 1-6'ya göre farmasötik formülasyon olup özelliği ince taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutunun 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,1, 1,3, 1,5, 1,7, 1,9, 2,3, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 4,5 ile 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 µm arasında olmasıdır.
- 25 8. İstem 1-7'ye göre farmasötik formülasyon olup özelliği kalın taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutunun 12 ile 85 µm arasında olmasıdır.
9. İstem 1-8'ye göre farmasötik formülasyon olup özelliği kalın taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutunun 15 ile 80 µm arasında olmasıdır.
10. İstem 1-9'a göre farmasötik formülasyon olup özelliği kalın taneli yardımcı maddenin 30 ortalama partikül boyutunun 20, 25, 30, 35, 40, 45 ile 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 µm arasında olmasıdır.
11. İstem 1-10'a göre farmasötik formülasyon olup vilanterol ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilen türevleri; vilanterolün serbest bazı, farmasötik olarak kabul edilebilir

solvatlar¹, hidratlar¹, enantiomerlerini veya diastereomerlerini, rasematlar¹, organik tuzlar¹, inorganik tuzlar¹, esterlerini, polimorflar¹, kristal formlar¹ ve amorf formlar¹ ve/veya bunlar¹ kombinasyonunu kapsar.

- 5 12. İstem 11'e göre farmasötik formülasyon olup vilanterol tercihen vilanterol trifenatat formunda kullanılır.
- 10 13. İstem 1-12'ye göre farmasötik formülasyon olup flutikazon ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilen türevleri; flutikazonun serbest baz¹, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlar¹, hidratlar¹, enantiomerlerini veya diastereomerlerini, rasematlar¹, organik tuzlar¹, inorganik tuzlar¹, esterlerini, polimorflar¹, kristal formlar¹ ve amorf formlar¹ ve/veya bunlar¹ kombinasyonunu kapsar.
- 15 14. İstem 13'e göre farmasötik formülasyon olup flutikazon tercihen flutikazon furuoat veya flutikazon propiyonat formunda kullanılır.
- 15 15. İstem 1-14'e göre farmasötik formülasyon olup ince taneli ve kalın taneli yardımcı maddeler monosakkaritler (glikoz), disakkaritler (laktoz, sakaroz, maltoz veya bunlar¹ farmasötik olarak kabul edilebilir hidratlar¹, solvatlar¹, anhidrus formlar¹ veya bunlar¹ karışımı), oligosakkaritler ve polisakkaritler (dekstran), polialkoller (sorbitol, mannitol, ksilitol), tuzlar (sodyum klorür, kalsiyum karbonat) ya da bunlar¹ karışımından seçilir.
- 20 16. İstem 1-15'e göre farmasötik formülasyon olup ince taneli ve kalın taneli yardımcı maddeler aynı veya farklı maddelerden seçilir.
- 20 17. İstem 1-16'ya göre farmasötik formülasyon olup ince taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde olarak laktoz veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir hidrat¹, anhidrat¹ veya bunlar¹ bir karışım kullanılır.
- 25 18. İstem 15-17'ye göre farmasötik formülasyon olup ince taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde olarak laktoz anhidrat kullanılır.
- 25 19. İstem 1-18'e göre farmasötik formülasyon olup farmasötik açıdan kabul edilebilir toplam yardımcı madde miktarı 1-50 mg aralığında.
20. İstem 19'a göre farmasötik formülasyon olup farmasötik açıdan kabul edilebilir toplam yardımcı madde miktarı 2-40 mg aralığında.
- 30 21. İstem 20'ye göre farmasötik formülasyon olup farmasötik açıdan kabul edilebilir toplam yardımcı madde miktarı 3-30 mg aralığında.
22. İstem 1-21'e göre farmasötik formülasyon olup söz konusu formülasyonun içerdiği etken maddelerin ortalama partikül boyutu 1 µm ile 10 µm aralığında.
23. İstem 22'ye göre farmasötik formülasyon olup söz konusu formülasyonun içerdiği etken maddelerin ortalama partikül boyutu 1,5 µm ile 7,5 µm aralığında.

24. İstem 23'e göre farmasötik formülasyon olup söz konusu formülasyonun içerdiği etken maddelerin ortalama partikül boyutu özellikle 1,5 µm ile 5 µm aralığında.
25. İstem 1-24'e göre farmasötik formülasyon olup ince taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde oranları yaklaşık 1:1 ile 1:25 aralığında.
- 5 26. İstem 25'e göre farmasötik formülasyon olup ince taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde oranları yaklaşık 1:1 ile 1:10 aralığında.
27. İstem 26'ya göre farmasötik formülasyon olup ince taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde oranları yaklaşık 1:1,5 ile 1:5 aralığında.
28. İstem 1-27'ye göre farmasötik formülasyonun hazırlanması için bir proses olup özelliği;
- 10 I. Vilanterol ve flutikazonun istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla birbirlerinden ayrı olarak mikronize edilmesi,
- II. Yardımcı maddelerin bir arada veya ayrı ayrı istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla mikronize edilmesi,
- 15 III. I. adımda mikronize edilmiş etken maddelerin ilk olarak ince taneli yardımcı madde ve daha sonra kalın taneli yardımcı madde ile karıştırıcıda karıştırılması veya ilk olarak kalın taneli yardımcı madde ve daha sonra ince taneli yardımcı madde ile karıştırıcıda karıştırılması ve
- IV. Son olarak kuru toz formunda elde edilen karışımın uygun kapsül, blister veya rezervuara aktarılması ve kullanımı için hazır hale getirilmesi
- 20 adımlardan oluşmaktadır.

TARİFNAME

BİR BETA-2 AGONİSTİ İLE BİRLİKTE BİR KORTİKOSTEROİD İÇEREN FARMASÖTİK FORMÜLASYON

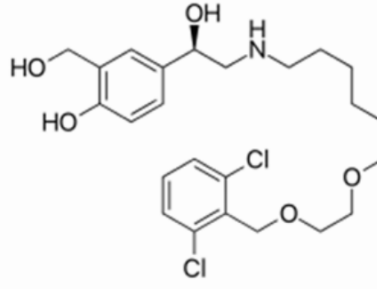
Mevcut buluş, astım ve KOAH başta olmak üzere solunum yolları hastalıkları semptomatik ve/veya profilaktik tedavisinde kullanılmak üzere, etken madde olarak vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren ve inhalasyon yolu ile kullanılan kuru toz formunda farmasötik formülasyonlara ilişkindir.

Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum hastalıkları durumlarında; alerjen, enfeksiyon, iyi ve kötü koku, sigara dumanı gibi uyarılar havayolları saran kasların kasılması yani bronkokonstriksiyona, salgı bezlerinin aşırı salgı yapmasına ve dolayısıyla havayollarının daralmasına neden olur. Bu durumda; hasta aldığı havayı geri veremez ve nefes alamaz.

Astım ve KOAH gibi solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılan β_2 -adrenerjik agonistler, β_2 -adrenerjik reseptörlerini aktive ederek, hava yolları etrafındaki kasları etkilerler; bronkospazmı azaltır veya ortadan kaldırır. Bronkodilatör olan β_2 -adrenerjik agonistler kendi içerisinde kısa etkili ve uzun etkili olarak iki gruba ayrılırlar. Kısa etkili β_2 agonistler etkilerinin çabuk olması sebebiyle, rahatlatıcı olarak verilir ancak, etkileri kısa sürdüğü için sürekli alınması gereklidir. Salbutamol, levosalbutamol, prosaterol, fenoterol, terbutalin, pirbuterol, metoproterenol ve bitolterol mesilat kısa etkili β_2 agonistler arasında sayılabilir. Uzun etkili β_2 agonistler, daha sıkı; geceleri astım belirtisi gösteren hastaların tedavisinde ve egzersizle uyandırılması astım tedavisinde kullanılabilmektedir. Mevcut buluş kapsamında olan ve uzun etkili β_2 -adrenerjik agonist grubuna dahil olan vilanterol, salmeterol, formoterol, bambuterol ve klenbuterol bunlara örnek verilebilir.

Vilanterol inhalasyon yoluyla uygulanan, uzun etkili, selektif bir beta-2 reseptör agonistidir.

Kimyasal adı “4-{{(1R)-2-[(6-{{2-[(2,6-diflorofenil)metoksi]etoksi}}hekzil)amino]-1-hidroksietil}}-2-(hidroksimetil)fenol” olup ilk defa WO03024439 numaralı başvuru ile açıklanmıştır. Söz konusu dokümanda vilanterolün solunum yolları hastalıkları, özellikle KOAH ve astım tedavisinde kullanımı etkili olduğu açıklanmıştır.

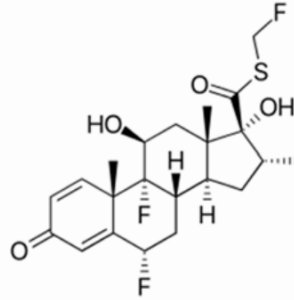


Şekil 1. Vilanterol

Vilanterol piyasada 25 mcg'lık inhalasyon tozu formlarında bulunmaktadır.

Astım ve KOAH tedavisinde kullanılan başka bir etken madde grubu olan kortikosteroidler; adrenal bezlerinin yaptığı doğal kortikosteroid hormonlara benzer sentetik ve kuvvetli anti-inflamatuar ilaçlardır. Astım tedavisinde oldukça etkili oldukları bilinmektedir. Mevcut buluş kapsamında olan ve kortikosteroid grubuna dahil olan flutikazon, beklometzon, budesonid ve flunisolid bu gruba ait moleküller arasındadır.

Flutikazon inhalasyon yoluyla uygulanan orta güçte bir kortikosteroiddir. Kimyasal adı "S-(Flurumetil) 6alfa,9-difloro-11beta,17-dihidroksi-16alfa-metil-3-oksoandrosta-1,4-dien-17beta-karbotiyoate" olup, ilk defa US4335121 numaralı patent ile açıklanmıştır. Söz konusu patent başvurusunda flutikazonun enflamasyonun tedavisinde etkili olduğu açıklanmıştır.



Şekil 2. Flutikazon

Flutikazon piyasada, furoat ve propiyonat tuzları çeşitli kombinasyonlar içerisinde 25-50-100-150-200-250-300-500 mcg'lık kuru toz ve aerosol formlarında bulunmaktadır.

Astım ve KOAH gibi solunum yolları hastalıklarının tedavisinde, kombinasyon ilaçları kullanılır, özellikle astım ataklarını azaltmak konusunda oldukça etkilidir. Kombinasyon halinde kullanılan etken maddelerin, tek başına kullanılmalarına nazaran, etkinlikleri daha düşük dozlarda

sağlanabileceğinden olasın yan etkilerin şiddeti ve/veya meydana gelme olasılığın da azalabilmektedir.

5 Etkin madde kombinasyonunu ihtiva eden kuru toz formülasyonunun iyi akış özelliklerine sahip olmasının söz konusu formülasyonun etkili bir şekilde inhale edilmesi ve dolayısıyla etkin bir tedavi sağlanabilmesi açısından önemli bir kriterdir. İyi akış özelliklerine sahip olmayan kuru toz formülasyonun elde edilmesi durumunda formülasyonun homojenliğinin düşük olduğu ve bunun sonucu olarak çok dozlu inhalatörlerin birden fazla doz içeren rezervuarlarına veya blister ambalajın her biri birer doz içeren blister kavitelerine veya tek doz içeren kapsüllere hazırlanan kuru toz formülasyonunun doldurulması esnasında dozlama doğruluğunun 10 sağlanamadığı görülmektedir.

Ayrıca, kuru toz formülasyonunun iyi akış özelliğine sahip olmaması, kapsül, blister ya da rezervuardan inhale edilmesi esnasında boşaltım kapasitesi ve boşaltım davranışında olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak yukarıda sayılan sebeplerden ötürü etkin maddeler akciğerlere yeterli miktarda ulaşamamaktadır.

15 Oldukça düşük dozlarda tedavi edici etki gösteren etkin maddelerin inhalasyon yolu ile iletiminin kolaylaştırılması için, etkin maddeler etkinliği olmayan çeşitli yardımcı maddeler ile seyreltilirler. Formülasyonlarda etkin madde miktarına kıyasla oldukça yüksek miktarlarda kullanılan bu yardımcı maddelerin ortalama partikül boyutu gibi fiziksel özellikleri de kuru toz formülasyonun iyi akışının sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Akış özelliği iyi olan 20 kuru toz formülasyonunda, kullanılan etkin maddeler yeterli ve kontrollü bir şekilde akciğerlere iletileceğinden istenilen tedavi edici etkinlik de elde edilmiş olmaktadır.

Buluş sahipleri yeterli miktarda etkin maddenin akciğerlere iletilebildiği, yüksek homojenliğe ve iyi akış özelliklerine sahip ve dolayısıyla doz tek düzelikliğin sağlanabildiği vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz 25 formülasyonlar geliştirmişlerdir.

Buluşun Açıklaması

Mevcut buluş, vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyonlara ilişkindir.

30 Şaşırtıcı bir şekilde, birbirlerine olan ağırlıkça oranları sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 tercihen 1:0.5 ile 1:35 aralığında olan vilanterol ve flutikazon ve bunların yanlarında ortalama partikül boyutlarının

birbirlerine oran 1:30 ile 1:2, tercihen 1:20 ile 1:5, özellikle tercihen 1:15 ile 1:10 aralığında olan ince taneli ve iri taneli farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içeren kuru toz formülasyonların şaşırtıcı bir şekilde düzgün akış özelliklerine ve yüksek homojen dağılıma sahip oldukları, buna bağlı olarak formülasyonlarda doz tek düzeliliğinin sağlanabildiğini ve

Metinde geçen ince taneli yardımcı madde ile ortalama partikül boyutu 10 µm'den küçük, tercihen 0,1 ile 9,9 µm, özellikle tercihen 2 ile 8 µm aralığında, örneğin; 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,1, 1,3, 1,5, 1,7, 1,9, 2,3, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 4,5 ile 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 µm arasında olan yardımcı madde ifade edilmekte; kalın taneli yardımcı madde ile ise ortalama partikül boyutu 10 ile 90 µm arasında, tercihen 12 ile 85 µm arasında, özellikle tercihen 15 ile 80 µm arasında, örneğin; 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ile 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 µm arasında olan yardımcı madde kastedilmektedir.

Buna göre mevcut buluş konusu vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyon olup özelliği;

- Vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 tercihen 1:0.5 ile 1:35 aralığında olması,
- İçerdiği yardımcı maddenin ince taneli ve iri taneli farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde karışımından meydana gelmesi ve
- İnce taneli yardımcı madde ile kalın taneli yardımcı maddenin ortalama partikül boyutu oranının 1:30 ile 1:2, tercihen 1:20 ile 1:5, özellikle tercihen 1:15 ile 1:10 aralığında olmasıdır.

Mevcut buluşa göre, etken madde kombinasyonunu içeren kuru toz ilaç formülasyonunun içerdiği etken maddelerden biri olan vilanterol ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilen türevleri; vilanterolün serbest bazı, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları, hidratları, enantiomerlerini veya diastereomerlerini, rasematları, organik tuzları, inorganik tuzları, esterlerini, polimorfları, kristal formları ve amorf formları ve/veya bunların kombinasyonunu kapsamakta olup, tercihen vilanterol trifenatat formunda kullanılır.

Mevcut buluşa göre, etken madde kombinasyonunu içeren ilaç formülasyonunun içerdiği etken maddelerden biri olan flutikazon ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilen türevleri; flutikazonun serbest bazı, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları, hidratları, enantiomerlerini veya diastereoisomerlerini, rasematları, organik tuzları, inorganik tuzları,

esterlerini, polimorfların, kristal formların ve amorf formların ve/veya bunların kombinasyonunu kapsamakta olup tercihen flutikazon furoat veya flutikazon propiyonat formunda kullanılır.

Mevcut buluşa göre, günlük kullanım periyodu kullanılan flutikazon türevine göre değişiklik gösterebilir.

Mevcut buluşa göre vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir türevlerini içeren inhalasyon formülasyonu kuru toz formda hastaya iletilmektedir. Bahsedilen kuru toz formülasyonların etkin maddenin yanında fizyolojik olarak kabul edilebilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde de içermektedir.

- 10 Bu yardımcı madde ince taneli yardımcı madde, kalın taneli yardımcı madde veya bunların kombinasyonundan, tercihen ince taneli ve kalın taneli yardımcı maddelerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu yardımcı madde; monosakkaritler (glukoz, vb), disakkaritler (laktöz, sakaroz, maltoz veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, anhidratları veya bunların karışımı vb), oligosakkaritler ve polisakkaritler (dekstran, vb),
15 polialkoller (sorbitol, mannitol, ksilitol, vb), tuzlar (sodyum klorür, kalsiyum karbonat, vb) ya da bunların karışımından seçilebilir. İnce taneli yardımcı madde ve kalın taneli yardımcı madde olarak aynı veya farklı maddeler kullanılmakla beraber tercihen aynı maddeler kullanılır. İnce taneli ve kalın taneli yardımcı maddeler tercihen laktöz, özellikle tercihen laktöz anhidratıdır. Buluşa göre, farmasötik açıdan kabul edilebilir yardımcı madde miktarı tercihen 1-50 mg,
20 tercihen 2- 40 mg, özellikle tercihen 3- 30 mg aralığında.

Diğer yandan, buluş konusu kuru toz formülasyonlarında yer alan yardımcı madde partikül boyutunun yanı sıra kullanılan etkin maddenin ortalama partikül boyutu da elde edilecek olan formülasyonun düzgün akış özelliklerine sahip olması ve dolayısıyla etkin bir inhalasyonun gerçekleştirilmesinde oldukça önemlidir.

- 25 Buluş sahipleri, 1 µm ile 10 µm, tercihen 1,5 µm ile 7,5 µm, özellikle tercihen 1,5 µm ile 5 µm aralığında ortalama partikül boyutuna sahip etkin maddeler kullanılarak elde edilen formülasyonun düzgün akış özelliğine ve doz tekdüzeliğine sahip olmasında ve ayrıca yeterli etkin maddenin akciğerlere iletiminin sağlanmasında önemli katkıları olduğunu görmüşlerdir.

- 30 Buna göre mevcut buluş konusu vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyonlar olup özelliği;

- Vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 tercihen 1:0.5 ile 1:35 aralığında olması,
- İnce taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:30 ile 1:2, tercihen 1:20 ile 1:5, özellikle tercihen 1:15 ile 1:10 aralığında olması ve
- Kullanılan etken maddelerin ortalama partikül boyutunun 1 µm ile 10 µm, tercihen 1,5 µm ile 7,5 µm, özellikle tercihen 1,5 µm ile 5 µm değer aralığında bulunmasıdır.

5 Mevcut buluşa göre olan kuru toz formülasyonunun içerdiği ince taneli ve kalın taneli olmak üzere iki farklı ortalama partikül boyutuna sahip yardımcı madde karışımını oluşturan söz konusu ince ve kalın taneli yardımcı maddelerin kullanıldıkları miktarlar da etkin tedaviyi sağlayabilecek özelliklerin elde edilmesinde önemli bir kriterdir. Buluş sahipleri, yardımcı madde karışımını oluşturan ince taneli yardımcı madde ile kalın taneli yardımcı maddenin birbirlerine olan ağırlıkça oranlarının 1:1 ile 1:25, tercihen 1:1 ile 1:10, özellikle tercihen 1:1,5 ile 1:5 aralığında olması durumunda formülasyonun düzgün akış, özellikle homojen partikül dağılımı ve doz tekdüzeliği gibi özelliklerinin sağlandığı ve böylece yeterli miktarda etken maddenin de akciğerlere ulaşmasını kolaylaştırdığını görmüşlerdir.

Diğer bir açıdan mevcut buluş konusu vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyonlar olup özelliği;

- 20 - Vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 tercihen 1:0.5 ile 1:35 aralığında olması,
- ince taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:30 ile 1:2, tercihen 1:20 ile 1:5, özellikle tercihen 1:15 ile 1:10 aralığında olması ve
- 25 - ince taneli ve kalın taneli yardımcı madde ağırlıkça oranlarının 1:1 ile 1:25, tercihen 1:1 ile 1:10, özellikle tercihen 1:1,5 ile 1:5 aralığında bulunmasıdır.

Mevcut buluş konusu vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyonların hazırlanmasına yönelik proses;

- 30 I. Vilanterol ve flutikazonun istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla mikronize edilmesi,

- II. Yardımcı maddenin istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla mikronize edilmesi,
- III. I. adımda mikronize edilmiş etken maddelerin ilk olarak ince taneli yardımcı madde ve daha sonra kalın taneli yardımcı madde ile karıştırılarda karıştırılması veya ilk olarak kalın taneli yardımcı madde ve daha sonra ince taneli yardımcı madde ile karıştırılarda karıştırılması ve
- IV. Son olarak kuru toz formunda elde edilen karışımın uygun kapsül, blister veya rezervuara aktarılması ve kullanımı için hazır hale getirilmesi

adımlardan oluşmaktadır.

- 10 Diğer bir açıdan mevcut buluş vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formülasyonların kapsül, blister veya rezervuar içeren inhalasyon cihazlarıyla inhale edilmesine ilişkindir.

- 15 Buluşa uygun kuru toz formülasyonun, inhalasyon yöntemlerinden biri olan kapsülden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri buluşa göre vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilaç içeren kapsül hacminin, 0.1 ile 0.5 ml, tercihen 0.15-0.45 ml, özellikle tercihen 0.2-0.4 ml arasında olması durumunda inhalasyonun en verimli şekilde gerçekleştiğini bulmuşlardır.

Buna göre mevcut buluş konusu vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik formülasyon olup özelliği;

- 20 - Vilanterol ve flutikazonun birbirlerine ağırlıkça oranlarının sırasıyla 1:0.3 ile 1:30 aralığında olması
- İçerdiği yardımcı maddenin ortalama partikül boyutu 10µm'den küçük olan ince taneli ve ortalama partikül boyutu 10 µm ile 90 µm arasında olan iri taneli yardımcı madde karışımından meydana gelmesi ve
- 25 - İnce taneli yardımcı madde: kalın taneli yardımcı madde ortalama partikül boyutu oranının 1:30 ile 1:2 aralığında olmasıdır.

Buna göre, buluşa uygun kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini

içeren kuru toz formundaki ilacın depolanması ve iletimi için kullanılan kapsül hacminin 0.1 ile 0.5 ml, tercihen 0.15-0.45 ml, özellikle tercihen 0.2-0.4 ml arasında olmasıyla karakterizedir.

Diğer bir açıdan, buluş sahipleri nem ve diğer olumsuz dış etkenlere karşı yüksek koruma özelliğine sahip kapsül formundaki ambalajın nem oranının %5-20, tercihen %7-15 aralığında olması durumunda kapsül içerisindeki aktif bileşimin hem dış etkenlerden korunduğunu hem de kapsülün kendi yapısından kaynaklanabilecek nemlenme ihtimalinin ortadan kalktığını görmüşlerdir. Böylelikle, buluş konusu kuru toz halindeki formülasyonun aglomerasyonu engellenerek hastanın akciğerlerine etkin bir şekilde iletilmesi sağlanmıştır.

Buna göre, buluşa uygun kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilacın depolanması ve iletimi için kullanılan kapsül formundaki ambalajın nem oranının %5-20, tercihen %7-15 aralığında olmasıyla karakterizedir.

Diğer bir açıdan, buluşa uygun kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş kapsamında kullanılacak tercih edilen kapsül; jelatin, çitosan, nişasta ve/veya nişasta türevleri, selüloz ve/veya selüloz türevleri veya sentetik polimerlerin oluşturduğu gruptan seçilen bir maddeden yapılabilmekle birlikte birbirine geçen alt ve üst bölümlerden oluşur.

Buna göre, mevcut buluş kapsamında kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda, kullanılacak kapsül selüloz ve türevlerinden ise kapsül materyali; hidroksipropil selüloz, hidroksiprorilmetil selüloz, metil selüloz, hidroksimetil selüloz, hidroksi etil selülozdan oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir Mevcut buluş kapsamında kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda kullanılacak kapsül sentetik polimer ise kapsül materyali; polietilen, poliester, polietilenterafitalat, polikarbonat veya polipropilenden oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Mevcut buluş kapsamında kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda kullanılacak kapsül materyali jelatin ise içerisine ek madde olarak çeşitli moleküler ağırlıktaki polietilen glikol, sorbitol, gliserol, propilen glikol, polietilen oksit - polipropilen oksit blok kopolimerleri ve/veya diğer polialkoller ve polieterler katılabilmektedir.

Diğer bir açıdan, söz konusu kuru toz formülasyonun kapsülden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri kullanılan kapsülün kavitesinin doluluk oranı %0.05 ile 25, tercihen %0.1 ile 20, özellikle tercihen %0.5- 15 arasıdır.

- 5 Buluşa uygun kuru toz formülasyonun, inhalasyon yöntemlerinden biri olan blisterden inhale edilmesi durumunda ise buluşa göre kuru toz formundaki ilacı içeren blister kavite hacmi, 18-30 mm³, tercihen 20-25 mm³, özellikle tercihen 21-24 mm³ arasıdır.

- 10 Mevcut buluş, söz konusu kuru toz formülasyonun blisterden inhale edilmesi durumunda vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilacın depolanması ve iletimi için kullanılan blisterin doluluk oranının %15-95, tercihen %20-85 ve özellikle tercihen %50-80 aralığında olmasıyla karakterize edilmektedir.

Buluşa uygun kuru toz formülasyonun blisterden inhale edilmesi durumunda, buluş konusu kuru toz formülasyonu ihtiva eden blisterlerin yan yana dizildiği şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajı oluşturan alt ve üst katman sağlamazlık sağlanmak amacıyla uygun herhangi bir yöntemle sıkıştırılır.

- 15 Mevcut buluş konusu kuru toz formülasyonu ihtiva eden şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajı oluşturan alt ve üst katmanlar birçok tabakadan oluşmaktadır. Polimerik tabakalar, alüminyum folyo ve tercihen Aclar® floropolimer film; alt ve üst katman oluşturan tabakalar arasıdır.

- 20 Buluş sahipleri, buluşa uygun formülasyonun blisterden inhale edilmesi durumunda blister ambalajı oluşturan alt ve üst tabakanın nem ve gaz geçirgenliğini düşürmek amacıyla polimerik tabakalara desikkant eklenmesinin söz konusu kuru toz formülasyonun stabilitesinin korunmasında etkili olduğunu görmüşlerdir. Buluş konusu kuru toz formülasyonu içeren şerit şeklindeki blister ambalajı oluşturan tabakalara eklenen desikkant ajanlar silika jel, zeolit, alumina, bauksite, anhidroz kalsiyum sülfat, aktive edilmiş karbon, su absorbe etme özelliğine sahip killer arasından seçilmektedir.

- 25 Buluşa uygun kuru toz formülasyonun blisterden inhale edilmesi durumunda, söz konusu kuru toz formülasyonu içeren şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajının alt ve üst katmanlarında bulunan polimerik tabakalar, aynı ya da farklı polimerlerden meydana gelmiş tabakalardır. Bu polimerik tabakaların kalınlığı kullanılan polimerik maddenin türüne ve sahip olduğu özelliklere göre

değişmektedir. Bu nedenle kullanılan polimerik madde türüne göre polimerik tabaka kalınlığı 5-55 µm, tercihen 20-30 µm arasında değişmektedir.

Blister kavitesindeki kuru toz formülasyonu ile temas halinde olan tabakanın alüminyum folyo olması, alüminyum folyonun gözenekli yapısı ve elektrostatik kuvvetlerden dolayı kuru toz formülasyonunun bir kısmının blister kavitesinin iç yüzeyinde yapışmasıyla kontrolsüz dozun inhalasyonuna neden olacağından kavitenin iç yüzeyini saran tabaka polimerik tabakadır. Polimerik tabakayı oluşturan polimerler; tercihen polietilen, polipropilen, polistiren, poliolefin, poliamid, polivinilklorür, poliüretan gibi termoplastik polimerler ya da sentetik polimerlerden seçilebilmektedir.

- 10 Buluşta bahsedilen vilanterol ve flutikazon ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilaç formülasyonu, başta astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve alerjik rinit olmak üzere birçok solunum yolu hastalığında kullanılabilir. Buna göre solunum yolları hastalıklarıyla birlikte; her aşamadaki alerjik olan ya da olmayan astım hastalığı, akut akciğer hasarı (ALI), akut solunum sıkırtı sendromu (ARDS),
- 15 havayolları hiperaktivitesinin şiddetlenmesi, bronşiektaz, amfizem ve kronik bronşiti içeren kronik obstrüktif akciğer, solunum yolu ya da akciğer hastalığı (COPD, COAD, ya da COLD), pnömokoniosiz, aluminosiz, antrakosiz, asbetosiz, kalikosiz, ptilosiz, siderosiz, silikosiz, tabakosiz ve bisnosizin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi profilaktik ya da semptomatik olabilir. Bununda birlikte buluş konusu formülasyon özellikle alerjik astım ve KOAH semptomatik
- 20 tedavisinde kullanılır.

Buluş konusu farmasötik formülasyonlar aşağıdaki örnek ile tanımlanmıştır. Bu örnek mevcut buluşun amacı sınırlanmasa da, yukarıda belirtilen ayrıntı açıklamaların ışığında değerlendirilmelidir.

ÖRNEK

Vilanterol ve flutikazon içeren bileşim, inhalasyona uygun partikül boyutuna getirilmesi için mikronize edilir. Tercihen 1-10 µm aralığında partikül boyutuna getirilen etken maddeler önce ince taneli taşıyıcı ile sonrasında kalın taneli taşıyıcı ile karıştırılarak kapsül, blister veya rezervuar içinde kullanımı için uygun formda ambalajlanır.

<i>İçerik</i>	<i>% Miktar (a/a)</i>
Vilanterol	0.001 - 5
Flutikazon	0.001 - 10
Taşıyıcı	20.5 - 99.999
Toplam	100