

ÖZET**TİOTROPİYUM İÇEREN SOLUNABİLİR PARÇACIKLAR**

Bu buluş bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf bir formunu
5 içeren solunabilir parçacıklara ilişkindir. Buluş ayrıca, 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama
parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla ekspiyan ile karıştırılmış bir dengeleme
maddesi ile birlikte tiotropiyumun bir stabilize amorf formunu içeren solunabilir
parçacıklara ilişkindir. Buluş ayrıca bunları içeren bir farmasötik bileşime, bunların
hazırlanmasına yönelik bir işleme ve bunların astım veya okstrüktif akciğer hastalığının
10 (COPD) tedavisinde kullanılmasına ilişkindir.

15

20

ŞEKİL

İSTEMLER

1. Bir dengeleme maddesi, yani laktoz ile birlikte tiotropiyumun stabilize susuz amorf bir formunu içeren solunabilir parçacıklar olup, burada dengeleme maddesi ile birlikte
- 5 tiotropiyumun stabilize amorf formu tiotropiyumun moleküler durumda dağıldığı bir matris içerir veya burada dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formu dengeleme maddesinin yüzeyinde dağılmış amorf tiotropiyum içerir, ve burada parçacıklar 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyan ile karıştırılır.
- 10 2. İstem 1'e göre solunabilir parçacıklar olup, burada tiotropiyum, tiotropiyum bromürü kapsar.
3. İstem 1-2'nin herhangi birine göre solunabilir parçacıklar olup en fazla 10 μm 'lik bir ortalama aerodinamik parçacık boyutuna sahiptir.
4. İstem 1'e göre solunabilir parçacıklar olup, burada iri taneli eksipiyan laktozdur.
- 15 5. İstem 1 veya 4'ün herhangi birine göre solunabilir parçacıklar içeren bir farmasötik bileşim.
6. İstem 5'e göre farmasötik bileşim olup, burada tiotropiyum baz içeriği %0.02 ila %0.8dir.
7. İnhalasyon için bir kapsül formunda istem 5 -6'nın herhangi birine göre farmasötik
- 20 bileşim.
8. İstem 7'ye göre farmasötik bileşim olup, burada kapsül hidroksipropilmetilselüloz içerir.
9. İstem 1-4'ün herhangi birine göre solunabilir parçacıkların hazırlanmasına yönelik bir işlem olup, aşağıdaki aşamaları içerir:
 - a) bir çözelti veya süspansiyon oluşturulması için dengeleme maddesinin isteğe
 - 25 bağlı olarak su içeren bir uçucu, su ile karışabilen bir çözücü içinde çözünmesi veya dağıtılması;

b) bir tiotropiyum tuzu veya bunun bir solvatu veya bunun herhangi bir katı formunun isteğe bağlı olarak su içeren bir uçucu, su ile karışabilen bir çözücü içinde çözünmesi;

5 c) b) aşamasındaki çözeltinin a) aşamasındaki çözelti veya süspansiyonla karıştırılması;

d) arzu edilen parçacıkların elde edilmesi için c) aşamasındaki çözelti/süspansiyonun püskürtme tekniğiyle kurutulması; ve

e) d) aşamasındaki parçacıkların 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyon ile karıştırılması.

10 **10.** İstem 9'daki işlem olup, burada a) aşamasında bir süspansiyon oluştuğunda, kullanılan çözücü su içermez ve dengeleme maddesi 1 - 9 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip parçacıklar formundadır.

11. İstem 1-4'ün herhangi birinde tanımlandığı gibi solunabilir parçacıklar olup, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılmaya yöneliktir.

15

20

TARİFNAME

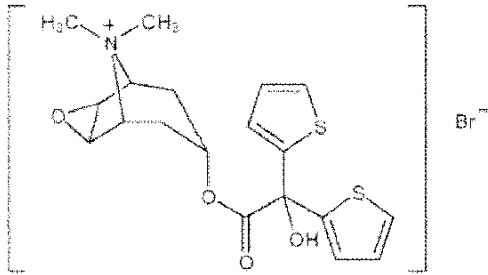
TİOTROPİYUM İÇEREN SOLUNABİLİR PARÇACIKLAR

- 5 Bu buluş bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf bir formunu içeren solunabilir parçacıklara (partikül) ilişkindir, burada bu parçacıklar bir veya daha fazla iri taneli ekspiyan ile karıştırılır. Buluş ayrıca bunları içeren bir farmasötik bileşime, bunların hazırlanmasına yönelik bir işleme ve bunların astım veya kronik okstrüktif akciğer hastalığının (COPD) tedavisinde kullanılmasına ilişkindir.

10 TEKNİKLE İLGİLİ BİLİNER HUSUSLAR

Tiotropiyum bromür uzun etkili bronkodilatör olarak kullanılan oldukça tesirli antikolinergik etkiye sahip bir muskarinik reseptör antagonistidir. Tiotropiyum bromür ilk olarak Avrupa Patent Müracaatı EP 418716'da açıklanmıştır ve aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir:

15



Tiotropiyum bromür solunum sistemi hastalıklarının, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) ve astımın tedavisinde kullanılır.

Bu ürünün farklı kristalin formları kadar farklı tuzları da (klorür, bromür, iyodür, vb)

20 bilinmektedir.

Astım veya COPD gibi solunum sistemi hastalıklarının tedavi edilmesi için, inhalasyon yoluyla aktif maddenin uygulanması yararlıdır. Diğer inhalasyon aletlerine (inhaler) kıyasla kuru toz inhalasyon aletleri (DPI) nominal doz aralığı, yani tek bir inhalasyonda

uygulanabilen aktif madde miktarı açısından esneklik sunar, bu da söz konusu inhalasyon aletlerini bir uygulama aracı olarak özellikle ilgi çekici kılar. Dolayısıyla, bir DPI ile uygulanacak aktif maddeler içeren solunabilir tozların kullanımı özel bir öneme sahiptir.

- 5 Aktif bileşiğin akciğerlere geçebilmesi için solunabilir olması gerekir, yani aktif bileşik yaklaşık 1 ila 10 µm'lik parçacık boyutunda mevcut olmalıdır. Bu boyutta mikro ince parçacıklar örneğin mikronize etme, uygun çözücülerden kontrollü çökeltme veya işlem koşulları uygun bir şekilde seçilerek, kontrol edilerek ve yürütülerek püskürtmeli kurutmayla elde edilebilir.

- 10 Geleneksel olarak kuru tozlar, iri taneli bir taşıyıcı parçacık, tipik olarak laktozla harmanlanmış mikronize ilaç olarak formüle edilmiştir. İri taneli bir taşıyıcı parçacıkla harmanlanmış mikronize tiotropiyumun kuru toz formülasyonları da ayrıca tekniğin bilinen durumunda açıklanmıştır. Örneğin EP 1292281'de ekspiyanların birkaç karıştırma aşamasından oluşan mikronize etme işlemini içeren bir hazırlama işlemi açıklanmıştır. Ancak mikronize etme yetersiz bir yeniden üretme usulüdür ve başlangıç malzemesindeki
- 15 küçük değişkenliklerden oldukça etkilenir. Buna ek olarak, Boehringer Ingelheim tarafından pazarlanan ilaç Spiriva® dahil bu tür bileşimlerin dağılılabilirlik ve ince parçacık fraksiyonu açısından zayıf bir performans sergilediği kanıtlanmıştır. Bundan başka, söz konusu bileşimin hazırlanmasına yönelik işlem, uzun ve birden fazla harmanlama aşaması gerektirdiğinden, bu işlemle tiotropiyum, ince ve iri taneli taşıyıcıların homojen
- 20 karışımlarının elde edilmesi zordur. Diğer bir örnek EP1508330'da kabul edilebilir bir ekspiyan ile karıştırılmış tiotropiyum içeren, tercihen kristalin tiotropiyum bromür monohidrat içeren bir kapsül açıklanmıştır. Bununla birlikte dengeleme maddesi amorf tiotropiyum parçacıklarıyla mekanik olarak karıştırılır, bu da dengeleme maddesi ile amorf tiotropiyum arasında doğrudan doğruya bir temas olmadığını belirtir.

- 25 Dolayısıyla, önceki tekniğin formülasyonlarının dezavantajlarını ortadan kaldıran ve toz karışımların homojenliği, toz akışkanlığı ve/veya toz dağılımı ve aerodinamik özellikler bakımından gelişmeler sergileyen, tiotropiyumun solunabilir kuru toz bileşimlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

BULUŞUN ÖZETİ

Buluş sahipleri tarafından, yüksek derecede homojenlik ve dağılma özellikleri açısından küçük dalgalanmalar sergileyen solunabilir toz bileşimlerini meydana getiren bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize susuz amorf bir formu bulunmuştur.

- 5 Bu faktörler aktif maddenin solunabilir kısmının sabit miktarlarda ve mümkün olan en düşük değişkenlikle yeniden elde edilebilir şekilde salınmasının sağlanmasında önemlidir.

Buluşun bileşimleri ayrıca, örneklerde gösterileceği gibi uygun bir kuru toz inhalasyon aleti kullanıldığında geliştirilmiş akış özelliklerine, yüksek derecede dağılabilirliğe ve arttırılmış İnce Parçacık Fraksiyonuna (FPF) sahiptir.

- 10 Buna ilaveten, arzu edilen formun elde edilmesi için yanlışsız ve zahmetli işlem koşullarını gerektiren, bir kristalin formunda olan solunabilir parçacıkların hazırlanması durumunun aksine buluşun solunabilir parçacıkları bir amorf formda olduklarından basit ve hızlı bir işlemle elde edilebilir.

- Dolayısıyla, bu buluş bir ilk yönden bir dengeleme maddesi, yani laktoz ile birlikte stabilize susuz amorf formda tiotropiyum içeren solunabilir parçacıklara atıfta bulunur, burada dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formu tiotropiyumun bir moleküler durumda dağıldığı bir matris içerir veya burada dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formu dengeleme maddesinin yüzeyinde dağılan amorf tiotropiyum içerir, ve burada parçacıklar 15 ila 250 µm'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyon ile karıştırılır. Solunabilir parçacıklar tiotropiyumun bir moleküler durumda derinlemesine dağıldığı veya amorf tiotropiyumun dengeleme maddesinin yüzeyinde dağıldığı, yani dengeleme maddesinin parçacıklarının amorf tiotropiyumun ince bir tabakası ile kaplandığı bir matris içerebilir.

- Yüksek etki gösteren tiotropiyum gibi ilaçlarda arzu edilen terapötik etkinin elde edilmesi için her bir tekli dozda aktif maddenin yalnızca çok az bir miktarı gereklidir. Bunun sonucu olarak, akışkan tozların elde edilmesi için aktif maddenin bir veya daha fazla farmakolojik olarak etkisiz madde (uygun eksipiyonlar) ile seyreltilmesi gerekir. Seyreltme, toz inhalasyon aletiyle uygulanan miktar tamtamına arzu edilen dozu içerecek şekilde olmalıdır. Bu farmakolojik olarak etkisiz eksipiyonlar yalnızca seyreltici olarak

kullanılmaz, ancak aynı zamanda toz bileşime iyi akışkanlık özelliği kazandırabilmesi, böylece karıştırma işlemini kolaylaştırabilmesi nedeniyle de kullanılır.

Toz akışkanlığının artırılmasında kullanılan bir yaklaşım bir veya daha fazla iri taneli eksipiyanın kullanılmasıyla ilgilidir. Taşıyıcı olarak kullanılan bu tür iri taneli eksipiyanlar kendilerini solunamaz hale getiren bir parçacık boyutuna sahip olmalıdır, zira mikro ince parçacıklar güçlü bir yapışma ve tutunma göstermeye eğilimlidir, bu da zayıf akış özelliklerine ve toz kümelenmesine yol açar. Dolayısıyla bu buluşa göre buluşun solunabilir parçacıkları 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama boyuta sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyan ile karıştırılır.

10 Bu nedenle buluşa göre bir dengeleme maddesi, yani laktoz ile birlikte tiotropiyumun bir stabilize amorf formunu içeren solunabilir parçacıklar 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama boyuta sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyan ile karıştırılır. Söz konusu parçacıklar burada ayrıca bir veya daha fazla iri taneli eksipiyan ile karıştırılan parçacıklar olarak belirtilecektir.

15 Ayrıca, bu buluşun bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formunun yalnızca ince taneli bileşenlerin kullanılmasıyla kabul edilebilir akışkanlığa sahip kuru toz formülasyonların elde edilmesine olanak sağladığı bulunmuştur. Aşağıda daha detaylı açıklanacağı üzere bu duruma, solunabilir parçacıkların, doğru bir seyreltmeyle tiotropiyum ve bir dengeleme maddesinin çözeltilerinden başlanarak uygun
20 bir kurutma usulüyle hazırlanmasıyla erişilir.

Yukarıda tanımlandığı gibi bu buluşun solunabilir parçacıkları uygun bir farmasötik bileşim formunda solunum sistemi hastalığından mustarip bir hastaya uygulanabilir. Dolayısıyla bu buluşun bir başka yönü, yukarıda tanımlandığı gibi bu buluşun solunabilir parçacıklarını içeren farmasötik bileşimlerle ilgilidir. Bu bileşimler aşağıda daha detaylı
25 olarak açıklanacaktır.

Buluşun solunabilir parçacıkları uygun olarak bir tiotropiyum-dengeleme maddesi çözeltilisinden veya süspansiyonundan uygun bir kurutma usulüyle hazırlanabilir. Dolayısıyla buluşun bir diğer yönü aşağıdaki aşamaları içeren, solunabilir parçacıkların hazırlanmasına yönelik bir işleme atıfta bulunur:

- a) bir çözelti veya süspansiyon oluşturulması için dengeleme maddesinin isteğe bağlı olarak su içeren bir uçucu, su ile karışabilen bir çözücü içinde çözünmesi veya dağıtılması;
- 5 b) bir tiotropiyum tuzu veya bunun bir solvatu veya bunun herhangi bir katı formunun isteğe bağlı olarak su içeren bir uçucu, su ile karışabilen bir çözücü içinde çözünmesi;
- c) b) aşamasındaki çözeltinin a) aşamasındaki çözelti veya süspansiyonla karıştırılması;
- 10 d) arzu edilen parçacıkların elde edilmesi için c) aşamasındaki çözelti/süspansiyonun püskürtme tekniğiyle kurutulması; ve
- e) d) aşamasındaki parçacıkların 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli ekspiyan ile karıştırılması.

Daha önce açıklandığı gibi buluşun bileşimleri belirli solunum hastalıklarının tedavisinde yararlıdır. Bu nedenle bu buluşun bir başka yönü daha önce tanımlandığı gibi solunabilir parçacıkların astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının (COPD) tedavisinde kullanılmasıyla ilgilidir. Dolayısıyla buluşun bu yönü daha önce tanımlandığı gibi solunabilir parçacıkların astım veya COPD'nin tedavisine yönelik bir ilacın imalatında kullanılmasıyla ilgilidir ve ayrıca buluşun daha önce tanımlandığı gibi, iri taneli ekspiyan olmadan solunabilir parçacıklar ve bir veya daha fazla iri taneli ekspiyan içeren solunabilir parçacıklar dahil olmak üzere solunabilir parçacıklarının etkili bir miktarının tedaviye ihtiyaç duyan bir kişiye uygulanmasını içeren, astım veya COPD'nin tedavisine yönelik bir usul olarak formüle edilebilir.

Buluşun bu yönleri tarifnamenin aşağıdaki bölümünde daha ayrıntılı olarak açıklanacaktır. Aksi belirtilmedikçe burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler bu buluşun ait olduğu sahada uzman bir kişi tarafından genel olarak anlaşıldığı aynı anlama sahiptir. Tarifname ve istemler boyunca "içerir" kelimesi ve bunun varyasyonlarının diğer teknik özellikleri, katkı maddeleri, bileşenleri veya aşamaları hariç bırakması amaçlanmamıştır.

ŞEKİLLERE YÖNELİK ÖZET AÇIKLAMALAR

ŞEK. 1’de işlemiden geçmemiş tiotropiyum bromür (A) ve 25°C’da 6 ay saklandıktan sonra püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tiotropiyum bromürün (B) PXRD desenleri gösterilmiştir.

5 ŞEK. 2’de püskürtmeli kurutmadan hemen sonra (A) ve 25°C’da 6 ay saklandıktan sonra (B) etanol-su çözeltilerinden elde edilen, püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tiotropiyum bromür-laktoz tozunun PXRD desenleri gösterilmiştir.

ŞEK. 3’de farklı büyütme oranlarında çözelti içinde tiotropiyum-laktozdan elde edilen, püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozların SEM görüntüleri yer alır.

10 ŞEK. 4’de farklı büyütme oranlarında süspansiyon içinde tiotropiyum-laktozdan elde edilen, püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozların SEM görüntüleri yer alır.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Buluşa göre buluşun bir ilk yönü, yukarıda tanımlandığı gibi bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize susuz amorf bir formunu içeren solunabilir parçacıklarla
15 ilgilidir.

Tiotropiyum terimi, serbest amonyum katyonu olarak tiotropiyum ve karşı iyon olarak bir anyon içeren herhangi bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu belirtir. Bu buluşun kapsamı dahilinde kullanılabilen sınırlayıcı olmayan tiotropiyum tuzları örneğin klorür, bromür, iyodür, metansülfonat, para-toluensülfonat, benzensülfonat veya metil sülfat
20 içeren bileşiklerdir. Buluşa göre stabilize amorf formda mevcut tiotropiyum susuzdur. Tercih edilen bir düzenlemede buluşun solunabilir parçacıkları, bir dengeleme maddesi ile birlikte bir tiotropiyum tuzunun stabilize amorf bir formunu içerir. Daha fazla tercih edilen bir düzenlemede tiotropiyum tuzu tiotropiyum bromürdür. Tiotropiyum bazı terimi serbest amonyum katyonu olarak tiotropiyumu belirtir.

25 Burada açıklandığı gibi dengeleme maddesi, yani laktoz aktif maddeyi stabilize edebilmelidir. Buluşa göre bileşimlerde laktoz, tiotropiyumun fiziksel dönüşümünün (yani bir amorf formdan bir kristalin formuna) ve/veya kimyasal bozunmasının (ör. hidroliz, oksitlenme veya diğer bozunma mekanizmaları yoluyla) önlenmesi veya yavaşlatılması

için kullanılır. Bu da, solunabilir parçacıklar, yalnızca amorf tiotropiyum içeren solunabilir parçacıklara kıyasla bileşimlerinde hem bir dengeleme maddesi, yani laktoz hem de amorf tiotropiyum içerdiğinde, saklama sırasında (ör. 25°C/%60 bağıl nemde, 30°C/%65 bağıl nemde veya 40°C/%75% bağıl nemde) amorf tiotropiyumun fiziksel dönüşümünün veya kimyasal bozunmasının daha yavaş olması demektir.

Bu buluşa göre dengeleme maddesi laktozdur (susuz veya monohidrat).

Buluşun kapsamı dahilinde "amorf" terimi toz hale getirilmiş formülasyonun %10'dan az kristalin kısım içerdiğini belirtir.

"Solunabilir" terimi parçacıkların akciğere uygulanmasına uygun olduğunu belirtir.

10 Solunabilir parçacıklar bir inhalasyon aleti vasıtasıyla dağıtılabilir ve solunabilir, böylece parçacıklar akciğere girer ve isteğe bağlı olarak alveoller boyunca bir sistemik aktive geliştirebilirler. Buluşun bir düzenlemesinde tiotropiyum ve dengeleme maddesinin amorf matrisini içeren solunabilir parçacıklar en fazla 10 µm'lik bir ortalama aerodinamik parçacık boyutuna sahiptir. Tercih edilen bir düzenlemede ortalama aerodinamik parçacık boyutu 0.5-6 µm aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede tiotropiyum bromürün ağırlıkça yüzdesi, tiotropiyum bromür ve dengeleme maddesinin ağırlığının %0.1-%10 arasında, tercihen %4-%8 arasında olduğunu belirtir.

20 Bu buluşta solunabilir parçacıklar bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf bir formunu içerir. Buluşta açıklandığı şekilde "tiotropiyumun stabilize amorf formu" terimi, bir dengeleme maddesi ve amorf tiotropiyum içeren solunabilir parçacıkların elde edilmesi için bu buluşun kapsamında kullanılan üretim işlemleriyle elde edilen bileşimleri belirtir.

25 "Stabilize amorf form" terimi dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formunun aşağıdakileri içerdiği her iki parçacığı da kapsar:

a) tiotropiyumun bir moleküler durumda içten dağıldığı bir matris, yani hem dengeleme maddesi hem tiotropiyum içeren bir çözeltinin kurutulmasıyla elde edilen solunabilir parçacıklar; ve

b) dengeleme maddesinin yüzeyinde dağılan amorf tiotropiyum, yani dengeleme maddesi amorf tiotropiyumun ince bir tabakasıyla kaplanır, bu durumda solunabilir parçacıklar çözelti içinde tiotropiyum içeren bir dengeleme maddesinin süspansiyonun kurutulmasıyla elde edilir.

- 5 Her iki durumda da tiotropiyumun stabilize amorf bir formunun elde edilmesi için dengeleme maddesi ile amorf tiotropiyum arasında düz temas (yani dengeleme maddesi ile tiotropiyumun molekülleri arasında çok yakın bir temas veya dengeleme maddesi ile amorf tiotropiyum kaplama katmanı arasında çok yakın bir temas) gereklidir. Bu da, dengeleme maddesinin mekanik olarak amorf tiotropiyum parçacıklarıyla karıştırıldığı (yani
- 10 farmasötik tozların harmanlanması için uygun bir mikserin kullanıldığı) yalnızca bir harmanlama aşamasının kullanımına dayanan üretici işlemlere kıyasla, solunabilir parçacıkların bu buluşta açıklandığı şekilde üretici işlemlerle üretilmesi durumunda daha stabil bir amorf tiotropiyum elde edilmesi anlamına gelir.

- İyi akış özelliklerine sahip inhalasyon bileşimlerinin elde edilmesi için tiotropiyumun
- 15 stabilize amorf bir formunu ve bir dengeleme maddesi içeren solunabilir parçacıkların bir veya daha fazla iri taneli eksipiyan ile karıştırılması gerekir.

- Böylece, tiotropiyum-dengeleme maddesi oranına bağlı olarak, dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formu, tiotropiyumun bir moleküler durumda derinlemesine dağıldığı bir matris içerdiğinde buluşun farmasötik bileşimleri, uygun bir
- 20 kurutma usulü uygulandıktan sonra elde edilen, 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyanla uygun bir şekilde karıştırılmış parçacıklardan hazırlanır.

- Bir dengeleme maddesi ile birlikte tiotropiyumun stabilize amorf formu dengeleme maddesinin yüzeyinde dağılmış amorf tiotropiyum içerdiğinde; buluşun farmasötik
- 25 bileşimleri uygun kurutma usulü uygulandıktan sonra elde edilen parçacıklardan hazırlanmalıdır, burada parçacıklar 15 ila 250 μm 'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip bir veya daha fazla iri taneli eksipiyanla karıştırılır.

Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde yalnızca bir, iri taneli eksipiyan kullanılır ve eksipiyan tercihen 50-150 μm aralığında bir ortalama parçacık boyutuna sahiptir.

Dengeleme maddesi, yani laktoz ve iri taneli eksipiyonlar kimyasal olarak özdeş veya farklı maddelerden kaynaklanabilir. Özel bir düzenlemede dengeleme maddesi ve iri taneli eksipiyon aynı kimyasal bileşiği içerir. Tercih edilen bir düzenlemede iri taneli eksipiyon kadar dengeleme maddesi de isteğe bağlı olarak monohidrat formunda laktoz içerir.

- 5 Buluşun farmasötik bileşimleri tercihen %0.02 ila %0.8 tiotropiyum baz içerir.

Aksi belirtilmedikçe bu buluş kapsamında belirtilen yüzdeler her zaman ağırlık itibarıyla yüzdelerdir.

- Tercihen buluşun bileşimleri inhalasyona yönelik bir kapsül formundadır. Kapsül jelatin, selüloz türevleri, nişasta, nişasta türevleri, kitosan ve sentetik plastikler gibi çeşitli malzemelerden meydana gelebilir. Tercih edilen bir düzenlemede kapsül selüloz türevlerinden meydana gelmiştir. Bu tür türevlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri hidroksipropilmetilselüloz (HPMC), hidroksipropilselüloz (HPC), metilselüloz, hidroksimetilselüloz veya hidroksietilselülozdur. Buluşun daha fazla tercih edilen bir düzenlemesinde inhalasyon kapsülü HPMC içerir. En çok tercih edilen düzenlemede HPMC kapsülleri düşük rezidüel nem (su içeriği %4'ün altındadır) sergiler.

- Buluşun solunabilir parçacıkları uygun bir çözücü içinde dengeleme maddesinin ya bir çözeltisinden ya da bir süspansiyonundan başlanarak hazırlanabilir. Bu usulün bir avantajı, buluşun farmasötik bileşimlerinin suda çözündükten sonra nötr pH değerleri vermesidir. Bu akciğer toleransı açısından çok ilginçtir, zira akciğerlerin nötr pH değerleri inhalasyondan sonra modifiye edilmemelidir. Dengeleme maddesinin bir çözeltisinden başlanması durumunda dengeleme maddesi su içeren bir suyla karışabilen çözücü içinde çözünür (a aşamasındaki çözelti) ve bu çözelti aynı çözücü içinde tiotropiyumdan elde edilen çözelti ile karıştırılır (b aşamasındaki çözelti). Bu durumda, tiotropiyum ve dengeleme maddesi içeren bir çözeltinin elde edilmesi için bu aşamaların herhangi bir sırada uygulanabildiği teknikte uzman kişiler için aşikar olacaktır.

Bir amorf formda aktif madde üzerinde etkin bir dengeleme etkisinin elde edilmesi için, uygun kurutma usulünün uygulanmasından sonra, sonuçta elde edilen parçacıklar tiotropiyumun dengeleme maddesi içinde bir moleküler durumda derinden dağıldığı bir matris içerir (yani tiotropiyum ihtiva eden bir laktoz matrisi oluşur).

Buluşun solunabilir parçacıkları dengeleme maddesinin bir süspansiyonundan hazırlandığında a) ve b) aşaması tercihen ayrı ayrı yürütülür ve daha tercihen dengeleme maddesinin homojen bir süspansiyonun elde edilmesi için aktif bileşen çözeltisinin (b aşamasındaki çözelti) ilave edilmesinden önce dengeleme maddesi ilk önce dağıtılır ve

5 homojenleştirilir (örneğin yüksek hızlı veya yüksek basınçlı homojenleştirme kullanılarak). Bu durumda uygun kurutma usulü uygulandıktan sonra oluşan parçacıklar dengeleme maddesinin parçacıklarının yüzeyinde dağılmış amorf tiotropiyum içerir. Bu durumda dengeleme maddesi tercihen 1-9 μm 'lik ortalama boyuta sahip parçacıklar formundadır.

Yukarıda açıklanan solunabilir parçacıkların hazırlanmasında kullanılan çözücü sistemi

10 isteğe bağlı olarak uçucu, su ihtiva eden su ile karıştırılabilir bir çözücü içerir. Yukarıda açıklandığı gibi suyun mevcudiyeti dengeleme maddesinin çözeltilerini meydana getirir, buna karşın suyun yokluğunda söz konusu maddenin süspansiyonlarını meydana getirir. Dengeleme maddesinin bir çözeltisinin kullanılması dururunda, dengeleme maddesinin tamamen çözünmesi için, kullanılan dengeleme maddesinin miktarına bağlı olarak uygun

15 bir su ile karışabilir çözücü eklenmelidir. Diğer yandan aktif bileşen her zaman çözünür. Tercihen, uçucu, su ile karışabilir çözücü bir (C₁-C₄)-alkoldür. (C₁-C₄)-alkol terimi 1 ila 4 karbon atomu ve bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren bir lineer veya dallanmış alkil zincirini belirtir. Bu terim, sınırlama olmadan metanol, etanol, propanol, izopropanol ve bütanolü kapsar. Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde kullanılan çözücü alkol etanol

20 veya izopropanoldür.

Kullanılan kurutma usulü püskürtme tekniğiyle kurutmadır. Bu usul, ortalama parçacık boyutu ve parçacık boyutu dağılımının hassas bir şekilde kontrol edilmesine ve ayrıca akışkanlık ve dağılılabirlik gibi makroskopik toz özelliklerinin geliştirilmesine katkıda bulunur. Tipik bir Püskürtmeli Kurutucu 0.5'den 30 μm 'ye bir aralıkta parçacık boyutu

25 elde edilmesine olanak sağlar. Düşük sınırlama, kullanılan siklonun ayrılmasıyla sağlanır: küçük parçacıklar daha fazla ayrılamaz ve süzgeçe düşer.

Mikronize etme zayıf bir yeniden üretme usulü olduğundan ve başlangıç malzemesinin fiziksel özelliklerine fazlasıyla bağımlı olduğundan, solunabilir parçacıkların hazırlanmasına yönelik açıklanan işlemler daha fazla, yeniden üretebilir bir işlemin

30 kullanılmasıyla mikronize etmeyi ortadan kaldırma avantajına sahiptir. Bu buluş durumunda başlangıç malzemesi (tiotropiyum bileşiği) ilk önce çözündüğünden herhangi

bir fiziksel formda olabilir. Böylece başlangıç tiotropiyum bileşiği, bunun rasematı veya herhangi bir enantiyomeri veya bunların karışımları dahil olmak üzere, herhangi bir tiotropiyum tuzu veya bunun bir solvatu veya bunun herhangi bir katı formu olabilir.

- Yukarıda belirtildiği gibi buluşun solunabilir parçacıkları arttırılmış bir ince parçacık fraksiyonu sergiler. "İnce parçacık fraksiyonu" (FPF) terimi bir tozun solunabilir kısmını belirtir. FPF, nominal doza göre 5 µm altında bir aerodinamik çapa sahip parçacıkların dozudur (ağırlıkça % olarak ifade edilir) (İnce parçacık dozu/yüklenen doz x 100). İnce Parçacık Dozu (FPD), ince parçacıkların aerodinamik değerlendirmesine yönelik Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesinde açıklanan usullerle belirlenebilir. İyi dağılılabılır olan toz içinde FPF %20'den, tercihen %30'dan fazladır. Aynı zamanda kütle ortalama aerodinamik çap olarak da bilinen "ortalama aerodinamik parçacık çapı" terimi toz parçacıklarının %50'sinin daha küçük bir aerodinamik çapa sahip olduğu aerodinamik parçacık boyutunu belirtir.

ÖRNEKLER

- Aşağıdaki örnekler açıklama amacıyla verilmiştir ve bu buluşu sınırlaması amaçlanmamıştır.

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Püskürtme tekniğiyle kurutulmuş formülasyonlarda ve nihai tiotropiyum-laktoz karışımlarında tiotropiyum içeriğinin belirlenmesi HPLC yoluyla gerçekleştirilmiştir.

- HPLC sistemi, dört kısımlı bir pompa, bir otomatik numune alma cihazı ve 238 nm'ye ayarlanmış diyot grubu ile donatılmış bir Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi sisteminden (HP 1200 serisi, Agilent technologies, Belçika) meydana gelmiştir. Ayırma sistemi bir 125 mm x 4 mm paslanmaz çelik (5 µm parçacık boyutu) ters fazlı C18 kolonudur (Alltima, Alltech, Belçika). 100 µl hacimde numuneler enjekte edilmiştir. Sıcaklık 35°C'a ayarlanmıştır ve akış oranı 0.8 ml/dakikadır. Toplam uygulama süresi 10 dakikadır.

- *Tampon:* o-fosforik asitle 4 pH'a ayarlanmış KH₂PO₄ 100 mM
- *Hareketli faz:* 80 hacim. Fosfat tamponu: 20 hacim asetonitril.

- *Seyreltme fazı:* 75 hacim su: 25 hacim metanol.

Tablo 1’de tiotropiyum içeren standart çözeltiler gösterilmiştir.

Standart Çözeltiler

S1: 10 ml metanol içinde 2.5 mg Tiotropiyum Br monohidrat (= 200 µg/ml Tiotropiyum baz)

S2: 25 ml seyreltik fazda 1.0 ml S1 çözeltisi (= 8 µg/ml)

Tablo 1

Standartlar	Hacim S2 (ml)/ Toplam hacim (ml)	Tiotropiyum baz sonucu (µg/ml)
1	0.250/100	0.02
2	0.250/50	0.04
3	0.200/20	0.08
4	0.400/20	0.16
5	1.0/20	0.40
6	2.0/20	0.80
7	4.0/20	1.60
8	5.0/20	2.00

Püskürtmeli kurutmayla stabil tiotropiyum formülasyonlarının hazırlanması

a) Tiotropiyum ve mikro ince laktoz içeren solunabilir parçacıkların hazırlanması

(Lactochem, Borculo; ortalama parçacık boyutu yaklaşık 8 µm)

Formülasyonlar laboratuvar ölçeğinde, bir Büchi Mini Püskürtmeli Kurutucu B-191a (Büchi laboratory-Techniques, İsviçre) kullanılarak püskürtmeli kurutmayla hazırlanmıştır. Farklı miktarlarda su içeren veya içermeyen etanol veya izopropanol içinde farklı çözelti ve süspansiyonlar hazırlanmıştır.

Çözeltilerin (yeterli miktarda su mevcudiyetinde) veya süspansiyonların (suyun yokluğunda) elde edilmesi için ilk olarak laktoz çözücü ortam içinde çözünmüş veya dağıtılmıştır. Daha sonra tiotropiyum bromür çözücü ortam içinde çözünmüş ve elde edilen çözeltiler veya süspansiyon ve çözelti karıştırılmıştır. Homojen bir süspansiyon elde edilmesi için tiotropiyum çözeltisi ilave edilmeden önce, suyun yokluğunda laktoz ilk olarak dağıtılmış ve homojenleştirilmiştir (örneğin yüksek hızlı veya yüksek basınçlı homojenleştirme kullanılarak).

Daha sonra terkipler sabit bir şekilde karıştırılarak püskürtme tekniğiyle kurutulmuştur. Püskürtmeli kurutma sırasında izleyen koşullar kullanılmıştır: püskürtme hava akışı, 800 l/s; kurutma hava akışı, 35 m³/s; süspansiyon besleme oranı, 3.5-4.0 g/dak; meme ağzı boyutu, 0.5 mm. Giriş sıcaklığı 70°C ve 120°C'da (su mevcudiyetinde) yerleşiktir ve bu koşullarda çıkış sıcaklığı 44°C ile 46°C veya 65°C ile 68°C arasında farklılık göstermiştir. Sonuçta oluşan toz, siklon ayırıcı yoluyla üflenmiş ve bir kap içinde toplanmıştır. Tozlar farklı sıcaklık koşullarında (25°C, 40°C ve 60°C) kurutma cihazları içinde saklanmıştır.

Bu işlemi takiben aşağıdaki örnekler elde edilmiştir:

Örnek 1: Etanol-su içinde tiotropiyum – laktoz çözeltisi

Etanol	100 g
Su	100 g
Mikro ince laktoz	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 2: İzopropanol -su içinde tiotropiyum – laktoz çözeltisi

İzopropanol	100g
Su	100g
Mikro ince Laktoz	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 3: Etanol içinde tiotropiyum - laktoz süspansiyonları

Etanol	200g
Mikro ince Laktoz	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 4: İzopropanol içinde tiotropiyum – laktoz çözeltisi

İzopropanol	200g
Mikro ince Laktoz	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 5: Etanol – su içinde tiotropiyum – laktoz çözeltisi

Etanol	100 g
Su	100 g
Laktoz monohidrat 200 ağ gözü (yaklaşık 74 µm ortalama parçacık boyutu)	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 6: İzopropanol – su içinde tiotropiyum - laktoz çözeltisi

İzopropanol	100g
Su	100g
Laktoz monohidrat 200 ağ gözü (yaklaşık 74 µm ortalama parçacık boyutu)	4.480g
Tiotropiyum bromür monohidrat	0.360g

Örnek 7: Etanol – su içinde tiotropiyum - laktoz çözeltisi

Etanol	500 g
Su	500 g
Mikro ince Laktoz	88.02g

Tiotropiyum bromür monohidrat

0.360g

b) iri taneli bir eksipiyon:laktoz monohidrat 200 ağ gözü (yaklaşık 74 um ortalama parçacık boyutu) veya merdane ile kurutulmuş susuz laktoz (yaklaşık 120 um ortalama parçacık boyutu) ile karıştırılmış a) aşamasında elde edilen solunabilir parçacıklarının hazırlanması

- 5 Bu amaçla laboratuvar ölçeğinde iyi bilinen üç boyutlu hareket eden mikser: Turbula 2C (Bachofen AG, İsviçre) kullanılmıştır. 50 mL'lik çapraz bağlı olmayan bir polietilen plastik kap %50 iç hacmine kadar doldurulmuş ve harmanlama (yaklaşık 20 g) 46.2 devir/dakikalık karıştırma hızında gerçekleştirilmiştir.

- 10 Laktozun yaklaşık %25'i ilk önce daha ileri ilaç adezyonun azaltılması için mikser kabının çeperlerini astarlamak üzere eklenmiştir. Daha sonra a) aşamasında elde edilen püskürtmeli kurutmaya tabi tutulmuş toz eklenmiş ve elle laktozla karıştırılmıştır. Daha sonra laktozun geriye kalan miktarı eklenmiş ve karıştırma yaklaşık 30 dakika sürdürülmüştür.

Örnek 1 iri taneli eksipiyon (monohidrat laktoz ve susuz laktoz) ile harmanlanmış, sırasıyla ortaya grup 1A (Örnek 8) ve 1B (Örnek 9) çıkmıştır.

- 15 Örnek 3 iri taneli eksipiyon (monohidrat laktoz ve susuz laktoz) ile harmanlanmış, sırasıyla ortaya grup 3A (Örnek 10) ve 3B (Örnek 11) çıkmıştır.

Örnek 8: Harmanlama işlemi (Turbula) - monohidrat laktoz

Örnek 1'den, a) aşamasındaki gibi elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş toz	1.200 g
Laktoz monohidrat (74 µm, DMV)	20.810 g
Toplam ağırlık	22.010 g

Örnek 9: Harmanlama işlemi (Turbula) - susuz laktoz

Örnek 1'den, a) aşamasındaki gibi elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş toz	1.200 g
Laktoz susuz (120 µm, DMV)	20.810 g
Toplam ağırlık	22.010 g

Örnek 10: Harmanlama işlemi (Turbula) - monohidrat laktoz

Örnek 3'den, a) aşamasındaki gibi elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş toz	1.200 g
Laktoz monohidrat (74 µm, DMV)	20.810 g
Toplam ağırlık	22.010 g

5 Örnek 11: Harmanlama işlemi (Turbula) - susuz laktoz

Örnek 3'den, a) aşamasındaki gibi elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş toz	1.200 g
Laktoz susuz (120 µm, DMV)	20.810 g
Toplam ağırlık	22.010 g

Önceki örneklerin nihai bileşim birimi

Tiotropiyum (baz)	18 µg
Laktoz monohidrat (dengeleme maddesi)	0.2775 mg
Laktoz monohidrat veya susuz laktoz (iri taneli eksipiyon)	5.2025 mg

Bu örneklerde tiotropiyum bromürün nihai içeriği toplam bileşime göre ağırlık itibarıyla yaklaşık %0.39 (tiotropiyum baz için yaklaşık %0.33) idi.

X-Işını Toz Kırınımı (XRPD)

X-Işını Toz Kırınımı (XRPD) desenleri, radyasyon kaynağı olarak bir Cu çizgisi (WL1 = 1.5406 Å, WL2 = 1.54439 Å) ve 40 kV voltaj, 40 mA akım ve 2° ila 70°'lık bir 2θ aralığında 0.02°/dakikalık bir tarama oranı kullanılarak standart işletimle bir Siemens Kırınımölçer D5000 (Siemens, Almanya) kullanılarak elde edilmiştir.

ŞEK.1A ve 2A'da PXRD analizi Örnek 1'de açıklanan bileşime göre püskürtmeli kurutma işleminin hem tek başına bir tiotropiyum bromür çözeltisinin hem de bir tiotropiyum bromür-laktoz çözeltisinin bir amorf forma dönüşmesine olanak sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte ŞEK. 1B'de gösterildiği gibi amorf, püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tiotropiyum bromür, amorf form saklama sırasında kristaline dönüştüğü için stabil değildir. Bunun aksine ŞEK.2B'de gösterildiği gibi püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozlarda laktozun mevcudiyeti saklamadan sonra dahi bir tiotropiyum-laktoz amorf formunun tiotropiyum olarak stabilize edilmesine olanak sağlamıştır.

Parçacık boyutu analizi

Parçacık boyutu, lazer ışık saçılmasına dayanan bir teknikle ölçülmüştür. Parçacık boyutu dağılımı hacmi uygun bir SOP (Standart İşletim Prosedürü) ile bir kuru numulendirme sistemi (Scirocco 2000, Malvern, Birleşik Krallık) kullanılarak bir Malvern Mastersizer 2000 ® lazer kırınımölçerle ölçülmüştür.

Parçacık boyut dağılımı, kütle-hacim medyan çapı (d(0,5)), yani numunenin %50'sinin daha küçük ve %50'sinin daha büyük olduğu mikron olarak boyut ve kütle-hacim ortalama çapıyla (D[4,3]) karakterize edilmiştir. Sunulan değerler en az 3 saptamanın ortalamasıdır.

Parçacık boyut analizi, hem çözeltide (Örnek 1) hem de süspansiyonda (Örnek 3) laktozdan elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş formülasyonların akciğere derin uygulama için uygun parçacık boyutu özellikleri sunduğunu göstermiştir.

- 5 Hatta, çözelti ve süspansiyon tipi formülasyonlar için hacim medyan çapları $d(0,5)$ sırasıyla 2.9 μm ve 3.0 μm ve hacim ortalama çapı $D[4,3]$ aynı formülasyonlar için sırasıyla 10.3 μm ve 10.5 μm idi. Bundan başka parçacıkların %70'den fazlası 5.0 μm 'nin altında parçacık boyutu sergilemiştir, bu da genel olarak iyi akciğer penetrasyonu için boyut sınırı olarak kabul edilir.

Taramalı elektron mikroskopisi (SEM)

- 10 Parçacık boyutu ve morfolojisinin değerlendirilmesi bir JSM-610 mikroskop (Jeol, Japonya) kullanılarak Taramalı Elektron Mikroskopisiyle gerçekleştirilmiştir. Numuneler iki bileşenli bir epoksi reçineden oluşan ince bir film üzerine saçılmış ve daha sonra bir platin tabakayla kaplanmıştır. Gözlem sırasında ivme 25 kV'dir.

- 15 ŞEK.3'de Örnek 1'de açıklanan bileşime göre farklı büyütme oranlarında çözelti içinde tiotropiyum laktozdan elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozların SEM görüntüleri gösterilmiştir.

ŞEK.4'de Örnek 3'de açıklanan bileşime göre farklı büyütme oranlarında süspansiyon içinde tiotropiyum laktozdan elde edilen püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozların SEM görüntüleri gösterilmiştir.

- 20 SEM ile analiz edilen formülasyonların morfolojisi ve yüzey yapısı püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozların gevşek topaklardan oluştuğunu göstermiştir. Topakların boyutu en fazla yaklaşık 100-500 μm aralığındadır. Daha büyük büyütme oranlarında bu topakların yaklaşık mikrometre aralığında küçük parçacıklardan oluştuğunu gözlemleyebiliriz, bunlar süspansiyonlardan elde edilenlerden ziyade çözeltilerden elde edilen toz durumunda daha
25 homojen küre benzeri bir şekle sahiptir.

Püskürtme tekniğiyle kurutulmuş tozlarda ve nihai tiotropiyum-laktoz karışımlarında ilaç dağılımının homojenliğinin değerlendirmesi

İlaç dağılımının homojenliği yukarıda açıklanan usul kullanılarak HPLC ile değerlendirilmiştir.

Tablo 2’deki sonuçlar tartılan numune (kapsüldeki birim doz), HPLC analiziyle elde edilen enjekte edilmiş çözeltideki tiotropiyum konsantrasyonu, püskürtme tekniğiyle kurutulmuş formülasyonlarda mg/g ve yüzde olarak ifade edilen tiotropiyum miktarlarını belirten verileri gösterir. Bu veriler püskürtme tekniğiyle kurutulmuş iki grup için görece homojen bir ilaç dağılımını gösterir, etanol-su ve izopropanol-su içeren püskürtme tekniğiyle kurutulmuş çözeltiler için doğru ilaç içeriği yaklaşık %7 ve %6.7 olarak gösterilmiştir.

Tablo 2

	9	mg/l	mg/g	%
	0.00506	3.6076	71.2957	7.1
Örnek 1	0.00500	3.5169	70.3380	7.0
	0.00500	3.2894	65.7886	6.6
	0.00506	3.1509	62.2708	6.2
Örnek 2	0.00504	3.4112	67.6827	6.8
	0.00510	3.4286	67.2278	6.7

10 **İn vitro aerodinamik değerlendirme**

Yeni tiotropiyum formülasyonları için aerodinamik parçacık boyutu dağılımı bir Multi-Stage Liquid Impinger (MsLI) (Çok Aşamalı Sıvı İmpinger) kullanılarak belirlenmiştir. Bir kuru toz inhalasyon aleti (Fantasmino®) No.3 HPMC kapsülü (Capsugel, Fransa) ile donatılmıştır. Akış oranı, bir hasta tarafından solunma için tipik olan 4 kPa’lık bir basınç düşüşüne ayarlanmıştır, bu da 2.4 saniyede 100 l/dakikalık bir akış oranı sonucunu vermiştir. Her bir test için 5.5 mg toz (18 µg tiotropiyum) doldurulmuş beş kapsül hazırlanmıştır. Alette, boğazda, dört aşamada ve filtrede (aşama 5) ilaç birikimi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) analiziyle belirlenmiştir. Kesin doğruluk için her bir test üç kez tekrarlanmıştır.

Referans ürün Spiriva® için aerodinamik parçacık boyutu dağılımı, jelatin kapsüller içeren Handihaler® aleti ile MsLI kullanılarak belirlenmiştir. Akış oranı 4 saniyede 60 l/dakika olmuştur.

5 Sonuçlar kabaca aşama 3, 4'de ve filtrede biriken ilaca karşılık gelen FPD'nin (sırasıyla 5.27µm, 2.40µm ve 1.32µm kesim çapı) geliştirilmiş formülasyonlar için 4.9 µg (%27 FPF) ve 6.4 µg (%35 FPF) aralığında farklılık gösterdiğini belirtir. Bu sonuçlar referans ürüne kıyasla önemli derecede daha yüksek FPD değerleri sergilemiştir. Hatta, Spiriva® için elde edilen FPD değeri 1.6 µg'dir, bu da %8.9 FPF'ye karşılık gelir.

Tablo 3

	Örnek 8		Örnek 9		Örnek 10		Spiriva	
	Ortalama	Standart	Ortalama	S.D.	Ortalama	S.D.	Ortalama	S.D.
	Sapma (S.D)							
Alet	1.34	0.1	2.48	1.7	1.56	0.8	6.20	0.8
Boğaz	0.77	0.2	0.48	0.2	0.37	0.4	0.07	0.1
1	0.57	0.5	0.38	0.4	0.24	0.2	0.00	0.0
2	1.26	0.2	0.97	0.1	1.29	0.2	0.09	0.2
3	3.21	0.7	3.22	0.3	3.89	1.1	1.48	0.6
4	2.28	0.2	1.68	0.3	2.15	1.9	0.15	0.1
Filtre	0.46	0.1	0.21	0.0	0.60	0.1	0.00	0.0
FPD	5.76	0.5	4.93	0.5	6.39	1.0	1.59	0.6
Geri kazanım	9.9	3.0	9.4	3.0	10.1	5.3	8.0	3.4
FPF	32.0	0.6	27.4	1.3	35.5	1.0	8.9	1.1

10 Yeni formülasyonların stabilitesinin ön değerlendirmesi

Homojenlik sergileyen üç, karıştırılmış iri taneli monohidrat laktoz-tiotropiyum formülasyonu, yani Örnek 8, 9 ve 10 ağızları iyi kapatılmış kaplara konmuş ve 25°C (oda sıcaklığı), 40°C ve 60°C’da 15 gün boyunca saklanmıştır. Farklı numunelerin tiotropiyum içeriği, farklı saklama süreleri için aşağıda açıklandığı gibi HPLC analiziyle

5 değerlendirilmiş ve referans ürün Spiriva®nın içeriğiyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar 3 grubun 30 güne kadar 3 saklama sıcaklığında kabul edilebilir stabilite sergilediğini göstermiştir. Yeni formülasyonların tiotropiyum içeriği referans ürünün içeriğiyle karşılaştırılabilir.

Tablo 4’de farklı formülasyonların 30 gün, 25°C, 40°C ve 60°C’da farklı

10 formülasyonlarının stabilite değerleri gösterilmiştir. Özellikle, HPLC analiziyle belirlenen tiotropiyum içeriğinin yüzdesi, bunun yanı sıra standart sapma (S.D) değerleri belirtilmiştir.

Tablo 4

25°C’da stabilite testi

Süre (gün)	Referans ürün	S.D.	Örnek 8	S.D.	Örnek 9	S.D.	Örnek 10	S.D.
0	98.2	10.2	102.8	24.9	102.2	16.1	103.8	16.1
15	96.5	4.6	96.1	5.5	101.3	9.2	100.7	7.8
30	111.1	4.1	104.2	9.0	95.0	6.0	-	-

40°C’da stabilite testi

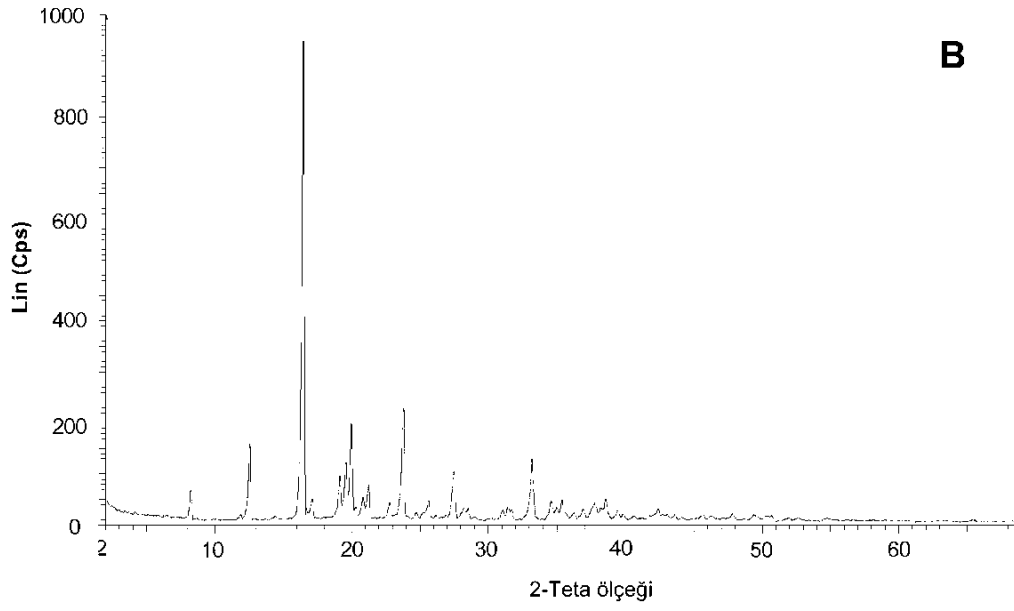
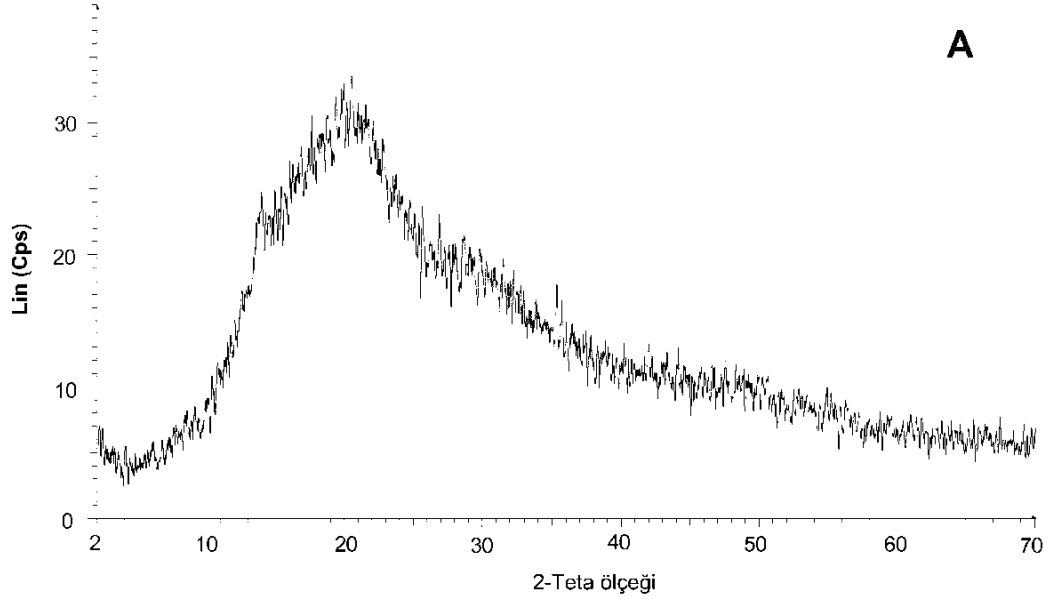
Süre (gün)	Referans ürün	S.D.	Örnek 8	S.D.	Örnek 9	S.D.	Örnek 10	S.D.
0	98.2	10.2	102.8	24.9	102.2	16.1	103.8	16.1
15	95.1	0.2	97.9	9.8	103.2	3.9	108.4	35.1
30	96.9	14.4	106.2	2.9	102.8	3.4	-	-

60°C’da stabilite testi

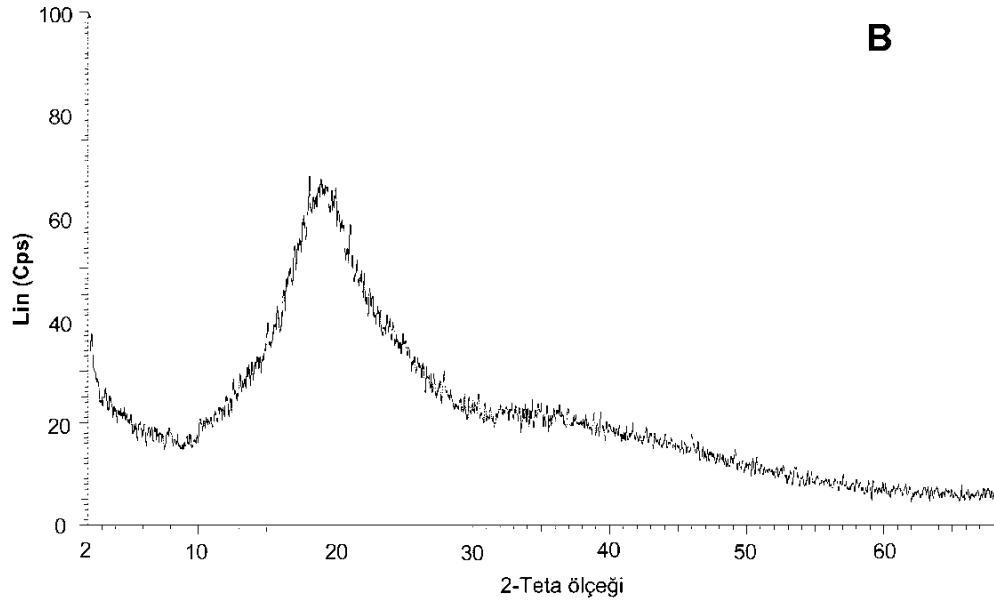
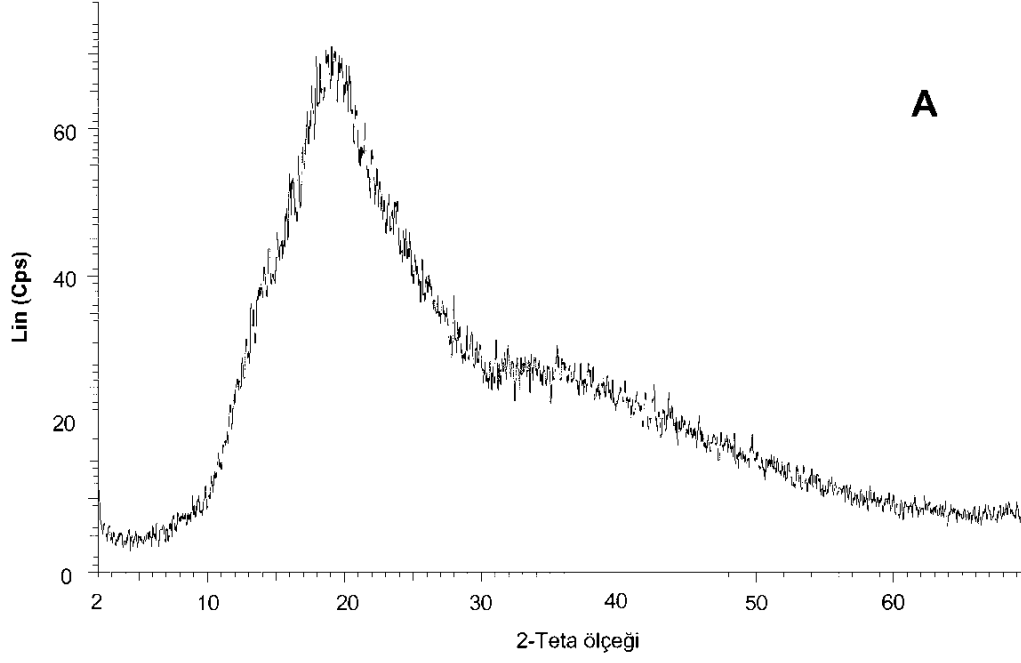
Süre (gün)	Referans ürün	S.D.	Örnek 8	S.D.	Örnek 9	S.D.	Örnek 10	S.D.
0	98.2	10.2	102.8	24.9	102.2	16.1	103.8	16.1

60°C'da stabilite testi

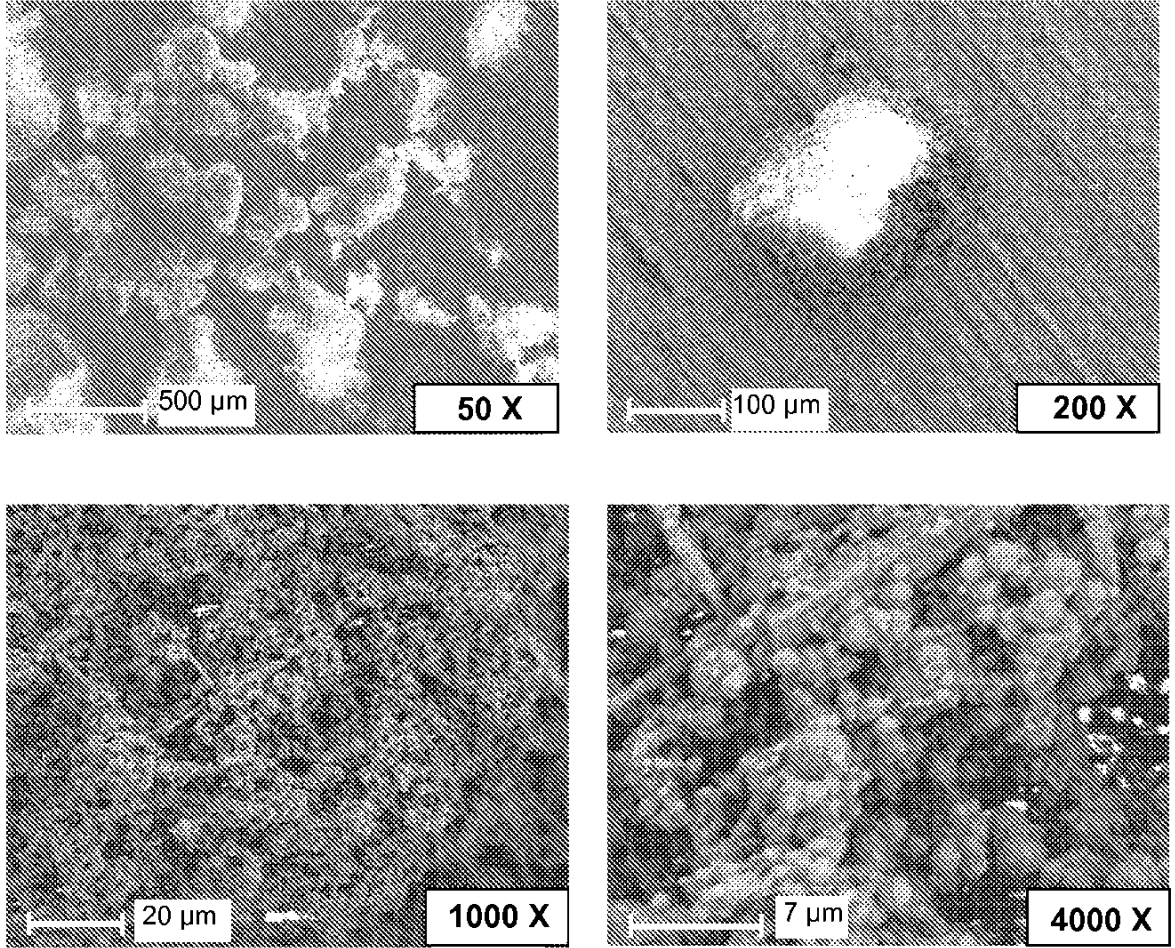
Süre (gün)	Referans ürün	S.D.	Örnek 8	S.D.	Örnek 9	S.D.	Örnek 10	S.D.
15	91.3	2.1	102.3	14.1	96.9	7.5	117.6	19.3
30	93.7	3.1	102.5	8.0	115.5	6.3	-	-



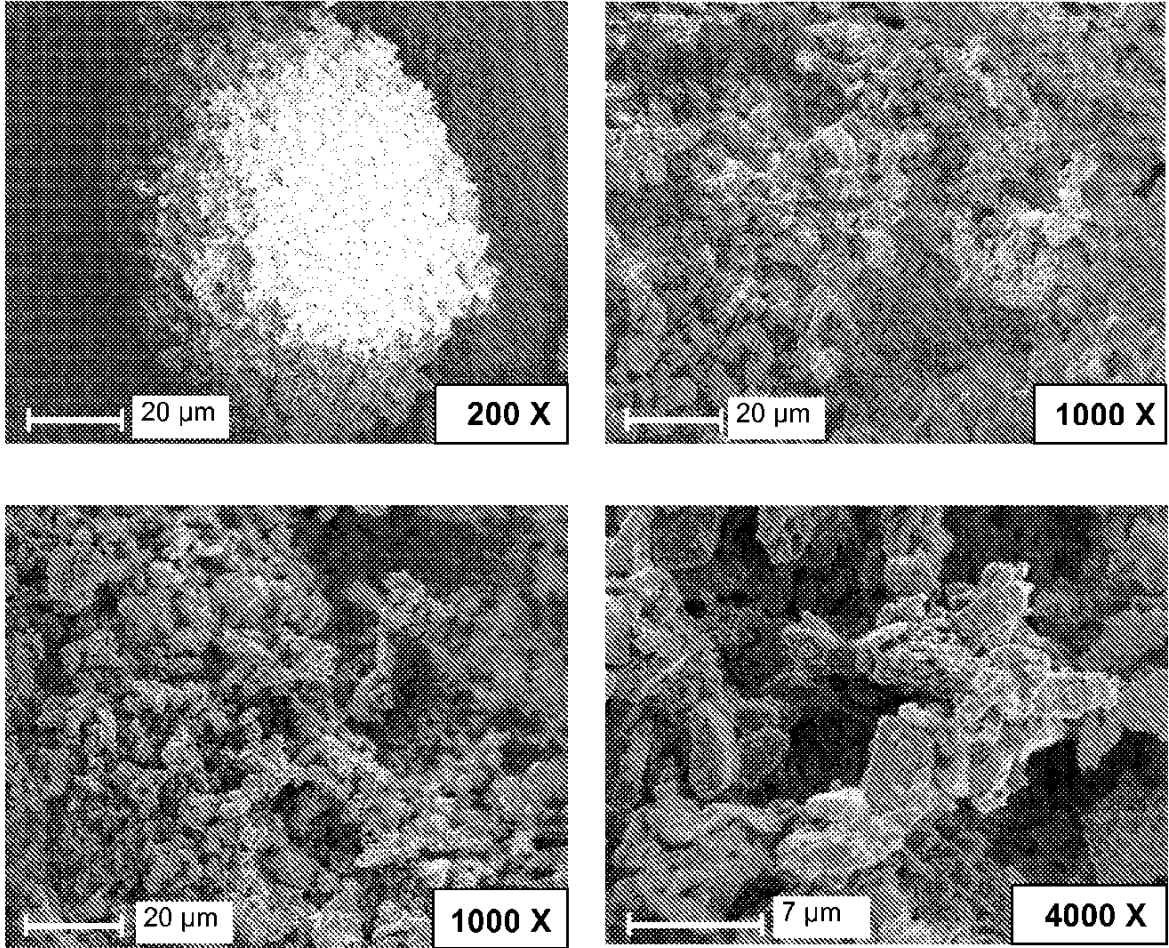
ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3



ŞEKİL 4