

## **ÖZET**

### **SOLUNUM YOLLARI HASTALIKLARININ TEDAVİSİ İÇİN BİRDEN FAZLA ETKEN MADDE İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİM**

5 Mevcut buluş solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılacak formoterol ve beklometazon ile antikolinerjikler grubundan seçilen uygun bir etken maddeyi içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

## İSTEMLER

1. Formoterol veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve beklometazon veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ile birlikte antikolinergiklerden seçilen en az bir etken madde veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevini içeren farmasötik bir bileşimdir.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği antikolinergiklerden seçilen etken maddenin, tiotropium veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi veya umeklidinyum veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi olmasıdır.
3. İstem 1 ve 2'ye göre farmasötik bileşim olup özelliği, formoterol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi ve beklometazon veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi ile  
10 kombinasyon halinde tiotropium veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevini içermesidir.
4. İstem 3'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği formoterol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 3 ile 50 mcg arasında ve beklometazon veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 10 ile 500 mcg arasında ve tiotropium veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 1 ile 40 mcg arasında olmasıdır.  
15
5. İstem 1 ve 2'ye göre farmasötik bileşim olup, formoterol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi ve beklometazon veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi ile kombinasyon halinde umeklidinyum veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevini içerir.
- 20 6. İstem 5'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği formoterol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 3 ile 50 mcg arasında ve beklometazon veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 10 ile 500 mcg arasında ve umeklidinyum veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir türevi miktarının 10 ile 150 mcg arasında olmasıdır.
7. İstem 1-6'ya göre farmasötik bir bileşim olup özelliği, formoterolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.  
25
8. İstem 7'ye göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği formoterolün formoterol fumarat dihidrat formunda olmasıdır.
9. İstem 1-8'e göre farmasötik bir bileşim olup özelliği, beklometazonun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.  
30
10. İstem 9'a göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği, beklometazonun, beklometazon dipropiyonat formunda olmasıdır.
- 35 11. İstem 2'ye göre farmasötik bir bileşim olup özelliği, tiotropiumun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri formunda

ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.

12. İstem 11'e göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği tiotropiumun tiotropium brömür formunda olmasıdır.
- 5 13. İstem 2'ye göre farmasötik bir bileşim olup özelliği, umeklidinyumun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.
- 10 14. İstem 13'e göre farmasötik bir bileşim olup özelliği, umeklidinyumun, umeklidinyum bromür formunda olmasıdır.
- 15 15. İstem 2'ye göre farmasötik bir bileşim olup özelliği kapsül, blister ya da rezervuar içinde kullanılmak için kuru toz formunda bulunmasıdır.
16. İstem 2'ye göre buluş konusuna uygun farmasötik bir bileşim olup özelliği farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içermesidir.
- 15 17. Etken madde olarak 3 mcg ile 50 mcg arasında formoterol ve 10 mcg ile 500 mcg arasında beklometazon ve 1 mcg ile 40 mcg arasında tiotropium kombinasyonunu içeren farmasötik bileşimdir.
- 20 18. Etken madde olarak 3 mcg ile 50 mcg arasında formoterol ve 10 mcg ile 500 mcg arasında beklometazon ve 1 mcg ile 40 mcg arasında umeklidinyum kombinasyonunu içeren farmasötik bileşimdir.

## TARİFNAME

### SOLUNUM YOLLARI HASTALIKLARININ TEDAVİSİ İÇİN BİR DEN FAZLA ETKEN MADDE İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİM

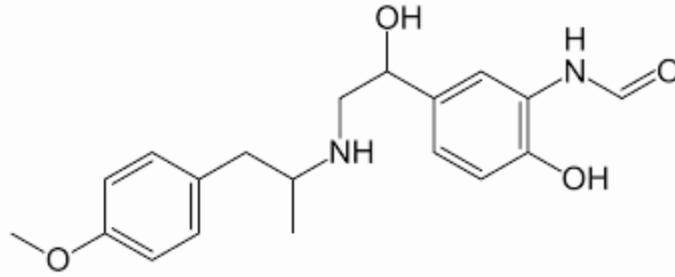
5 Mevcut buluş, formoterol ve beklometazon ile birlikte antikolinerjikler grubundan seçilen bir etken maddenin kombinasyonuna, bu kombinasyonun solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına ve bunları içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Daha özel olarak buluş,

- a) Formoterol veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- b) Beklometazon veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- 10 c) Tiotropium veya umeklidinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden seçilen bir antikolinerjik içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

Buluşa göre olan bileşimler, inhale edilebilir formlarda ( örneğin blister, kapsül, rezervuar şeklinde) hastaya verilir ve solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılır.

15 Formoterol inhalasyonda kullanılan güçlü ve selektif bir  $\beta$ -2 adrejenik reseptör simültanıdır. Etkisi çabuk başlar ve uzun süre devam eder. Formoterolün kimyasal adı “1-2’-Hidroksi-5’-[1-hidroksi-2-[1-(4-metoksifenil)propan-2-ilamino]etil}formanilid” olup ilk defa DE2305092 numaralı başvuru ile açıklanmıştır. Formoterolün amfizem, astım, egzersize bağlı bronkospazm profilaksisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tedavisinde kullanımında etkili olduğu önceki çalışmalardan bilinmektedir.

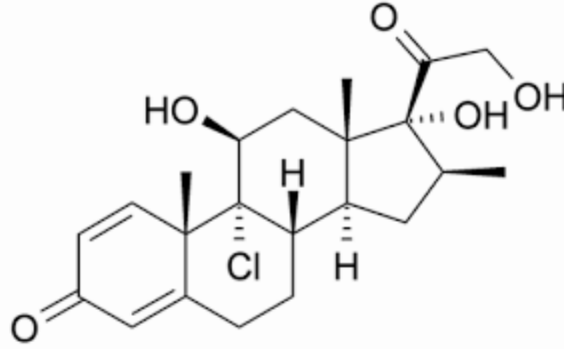


20 **Şekil 1.** Formoterol

Formoterol piyasada 4.5 6, 9 ve 12 mcg’lık inhalasyon için aerosol, kapsül ve blister formlarında çeşitli kombinasyonlar halinde bulunmaktadır.

25 Beklometazon sentetik yapılu bir glukokortikoiddir. İnhalasyon yoluyla, steroide bağlı astım ve rinit gibi solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Bekolometazonun kimyasal adı “9alfa-kloro-11beta,17alfa,21-trihidroksi-16beta-metilpergna-1,4-dien-3,20-dion” olup ilk defa GB912378 numaralı

başvuru ile açıklanmıştır. Beklometazonun alerjik rinit, astım, nazal polip, vazomotor rinit tedavisinde kullanımının etkili olduğu önceki çalışmalardan bilinmektedir.

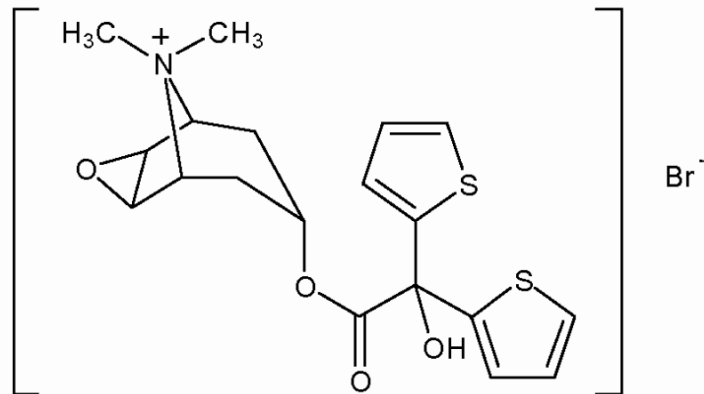


Şekil 2. Beklometazon

5 Beklometazon piyasada 50, 100, 200, 250 mcg'lık aerosol formlarında bulunmaktadır.

Antikolinergik etki gösteren etken maddeler, etki bölgesindeki sinir uçlarının iletimlerinin kesilmesinde görev alırlar. Buluş kapsamında kullanılan antikolinergik etken maddeler tiotropium veya umekledinyumdan birisi olarak seçilir.

10 Tiotropium bu antikolinergiklerden birisidir. Kimyasal adı “(2R,4S)-7-(2-Hidroksi-2,2-dityofen-2-ilasetoksi)-9,9-dimetil-3-oksa-9-azoniatrisiklo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonanbromür” olup ilk defa EP418716 numaralı başvuru ile açıklanmıştır. Söz konusu dokümanda Tiotropiumun solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanımında etkili olduğu açıklanmıştır.

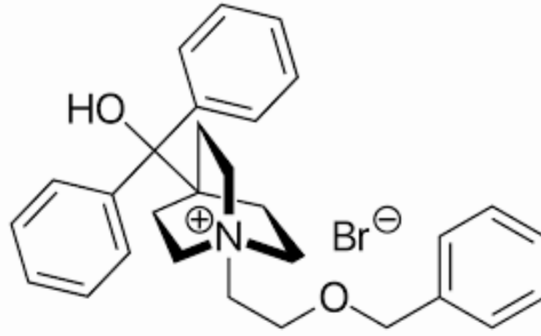


Şekil 3. Tiotropium Bromür

15 Tiotropium piyasada tiotropium bromür ve tiotropium bromür monohidrat olarak 18mcg'lık kuru toz ve aerosol formlarında bulunmaktadır.

Umeklidinyum, antikolinergik etken maddelerden bir başkasıdır. Kimyasal adı; “1-[2-(Benziloksi)etil]-4-(hidroksifenilmetil)-1-azoniabisiklo[2.2.2]oktan” olup ilk defa WO2005104745 numaralı başvuru ile açıklanmıştır. Söz konusu dokümanda umeklidinyumun KOAH, astım, muskarinik asetilkolin reseptör

sebepli hastalık, akciğer fibrozu, alerjik rinit hastalıklarının tedavisinde kullanımında etkili olduğu açıklanmıştır.



**Umeklidinyum Bromür**

5 Umeklidinyum piyasada umeklidinyum bromür olarak 62.5mcg'lık kuru toz blister formunda bulunmaktadır.

Şaşırtıcı bir şekilde tespit edilmiştir ki, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), rinit, anfiyem gibi solunum yolları hastalıklarının tedavisinde beklenmedik bir terapötik fayda, özellikle sinerjistik terapötik bir fayda formoterol ve beklometazon ile antikolinerjikler grubundan seçilen bir etken maddenin birlikte kullanıldığı kombinasyon terapisi ile elde edilebilir. Söz konusu terapötik faydanın;

10

- Yalnızca formoterol ya da beklometazon ya da antikolinerjiklerin tedavide kullanıldığında gerek duyulanlara kıyasla bu kombinasyonun kullanılması durumunda; gerekli olan terapötik etkinin elde edilmesi için gereken dozajları azaltılması şeklinde, ve/veya
- İstenmeyen yan etkilerin azaltılması şeklinde ve/veya
- Terapötik etkinin daha kısa sürede gözlenmesi şeklinde ve/veya
- Terapötik etkinin daha uzun süre boyunca gözlenmesi şeklinde ve/veya
- Daha etkin bir tedavinin sağlanması şeklinde ve/veya
- Etkinin uzun süreli olması sayesinde günlük kullanım sıklığının azaltılması bu sayede hasta uyuncunda iyileştirme sağlanması şeklinde

15

20

olması mümkündür.

Buna göre mevcut buluş, formoterol veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve beklometazon veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ile birlikte antikolinerjiklerden seçilen en az bir etken madde veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevini içeren farmasötik bir bileşimdir.

25

Bir başka açıdan formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyumun birlikte veya simultane olarak kullanıldığı farmasötik bileşim bu üç ajanın ayrı ayrı kullanıldığı bileşimlere kıyasla daha yüksek terapötik fayda göstermektedir.

Diğer bir deyişle buluş etken madde olarak aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir;

- a) Formoterol veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- b) Beklometazon veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- c) Tiotropium veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi.

Diğer bir deyişle buluş etken madde olarak aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir;

- a) Formoterol veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- b) Beklometazon veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi ve
- c) Umeklidinyum veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi.

Bir başka açıdan formoterol, beklometazon ve antikolinergiklerden seçilen bir etken maddenin kombine kullanımı terapötik etkinin kısa sürede görülmesini ve etkinin bu üç etken maddenin tek başına kullanılmasına kıyasla daha güçlü olmasını sağlar. Bu şekilde hastalara daha etkin bir tedavinin sağlanması mümkün olur. Şaşırtıcı bir şekilde tüm bu olumlu etkiler her üç etken maddenin dizinsel olarak verildiği kombinasyonlarda görüldüğü gibi, her üç etken maddenin bir dozaj formu içerisinde aynı anda veya birbirinden bağımsız dozaj formları içerisinde simultane olarak verildiğinde de sergilenir. Yüksek terapötik fayda daha uzun etki şeklinde de gözlemlenebilir.

Buna göre mevcut buluş ayrı dozaj formları içerisinde dizinsel kullanım için, ayrı dozaj formları içerisinde simultane olarak veya aynı dozaj formunda aynı anda verilmek üzere formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyumu birlikte ihtiva eden farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Bir başka açıdan mevcut buluş formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyumun etkili miktarlarının verilmesi ile astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), rinit, anfizem gibi solunum yolları hastalıklarını tedavi eden bir metot sağlar.

Bir açıdan mevcut buluş formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyumun farmasötik olarak etkin miktarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir maddeyi içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Söz konusu farmasötik bileşimler içerisindeki etken maddeler en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ile birlikte tek bir bileşimde bir arada olabileceği gibi, formoterol, beklometazon ve antikolinergiklerden seçilen bir etken madde birbirinden ayrı olarak en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ile birlikte de formüle edilebilir.

Elde edilen farklı bileşimler tek bir dozaj formu içerisinde birleştirilebilir veya ayrı ayrı dozaj formlarında olacak şekilde hazırlanabilir. Bileşimlerin ayrı dozaj formlarında bulunması durumunda söz konusu dozaj formları birbiri ile aynı veya birbirinden farklı olabilir.

Mevcut buluša uygun farmasötik bileşimlerde yer alan formoterol farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olabilir. formoterol tercihen formoterol fumarat dihidrat formundadır.

- 5 Mevcut buluša uygun farmasötik bileşimlerde yer alan beklometazon farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri, rasematları formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olabilir. Beklometazon tercihen beklometazon dipropiyonat formundadır.

- 10 Mevcut buluša uygun farmasötik bileşimlerde yer alan tiotropium farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri, rasematları formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olabilir. Tiotropium tercihen tiotropium bromür formundadır. Buluș konusu bileşimlerde yer alan tiotropium bromür tuzu isteğe bağlı olarak herhangi bir hidratı ya da anhidratı formunda olabilir.

- 15 Mevcut buluša uygun farmasötik bileşimlerde yer alabilecek antikolinergiklerden bir diğeri olan umeklidinyum farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, enantiomerleri, diastereomerleri, rasematları formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olabilir. umeklidinyum tercihen umeklidinyum bromür formundadır.

- 20 Buluša uygun formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler inhale edilebilir kuru toz olarak; kapsül, blister, rezervuar gibi dozaj formlarından herhangi biri formunda hazırlanabilir.

Buluša uygun inhale edilebilir farmasötik bileşimlerde etken maddeler örneđin tek bir kapsül, blister ya da kompartmanda olabilecekleri gibi, aynı inhaler cihazı içinde farklı bölümlerde de bulunabilirler.

- 25 Buluša uygun formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler etken maddeler olan arformoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyuma ek olarak çeşitli yardımcı maddeler içerebilir.

- 30 Mevcut buluša göre formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir türevlerini içeren inhalasyon bileşimi kuru toz formunda hastaya iletilebilmektedir. Bahsedilen kuru toz bileşimleri, etken maddenin yanında farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde de içermektedir. 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 (laktoz, sakaroz, maltoz veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, anhidratları veya bunların karışımı vb), oligosakkaritler ve polisakkaritler (dekstran, vb),  
5 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 laktoz, özellikle tercihen laktoz anhidratıdır. Buluşa göre, farmasötik açıdan kabul edilebilir yardımcı madde miktarı tercihen 1-50 mg,  
10 tercihen 2- 40 mg, özellikle tercihen 3- 30 mg aralığındadır.

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

15 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 etken maddeler kullanılmasının elde edilen bileşimin düzgün akış özelliğine ve doz tekdüzeliğine sahip olmasında ve ayrıca yeterli etken maddenin akciğerlere iletiminin sağlanmasında önemli katkısının olduğunu görmüşlerdir.

Mevcut buluş konusu formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına yönelik proses;

- I. Formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyumun istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla mikronize edilmesi,
- II. Yardımcı maddenin istenilen partikül boyutuna getirilmesi amacıyla mikronize edilmesi,
- 25 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 kullanım için hazır hale getirilmesi

30 adımlarından oluşmaktadır.

Diğer bir açıdan mevcut buluş formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz bileşimlerin kapsül, blister veya rezervuar içeren inhalasyon cihazlarıyla inhale edilmesine ilişkindir.

Buluşa uygun kuru toz bileşiminin, inhalasyon yöntemlerinden biri olan kapsülden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri buluşa göre formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilacı 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.

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 bileşimin aglomerasyonu engellenerek hastanın akciğerlerine etkin bir şekilde iletilmesi sağlanmış olmaktadır.

Buna göre, buluşa uygun kuru toz bileşiminin kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş formoterol, beklometazon ve tiotropium veya umeklidinyum 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 bileşiminin kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş kapsamında kullanılması 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 bileşiminin 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 bileşiminin 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 bileşiminin 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 bileşiminin kapsülden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri kullanılan kapsülün kavitesinin doluluk oranının %0.05 ile 25, tercihen %0.1 ile 20, özellikle tercihen %0.5- 15 olması durumunda ilacın etkin inhalasyonunun sağlandığını bulmuşlardır.

5 Buluşa uygun kuru toz bileşiminin, inhalasyon yöntemlerinden biri olan blisterden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri buluşa göre formoterol, beklometazon tiotropium veya umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilacı içeren blister kavite hacminin, 18-30 mm<sup>3</sup>, tercihen 20 - 25 mm<sup>3</sup>, özellikle tercihen 21-24 mm<sup>3</sup> arasında olması durumunda etkin bir inhalasyonun gerçekleştiğini bulmuşlardır.

Buluş sahipleri, buluşa uygun bileşiminin blisterden sorunsuz bir şekilde inhale edilmesi ve etkin bir inhalasyonun gerçekleştirilmesi için kullanılan blisterin kavitesinin doluluk oranının %15-95, tercihen %20-85 ve özellikle tercihen %50-80 aralığında olması gerektiğini bulmuşlardır.

10 Buluşa uygun kuru toz bileşiminin blisterden inhale edilmesi durumunda, buluş konusu kuru toz bileşimini ihtiva eden blisterlerin yan yana dizildiği şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajı oluşturan alt ve üst katman sızdırmazlık sağlamak amacıyla uygun herhangi bir yöntemle sımsıkı kapatılmıştır.

Mevcut buluş konusu kuru toz bileşimini 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 katmanı oluşturan tabakalar arasındadır.

15 Buluş sahipleri, buluşa uygun bileşimin 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 bileşiminin stabilitesinin korunmasında etkili olduğunu görmüşlerdir. Buluş konusu kuru toz bileşimi 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 bileşiminin blisterden inhale edilmesi durumunda, söz konusu kuru toz bileşimini içeren şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajın 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 15-55 µm, tercihen 20-30 µm arasında değişmektedir.

30 Blister kavitesindeki kuru toz bileşimi ile temas halinde olan tabakanın alüminyum folyo olması, alüminyum folyonun gözenekli yapısı ve elektrostatik kuvvetlerden dolayı kuru toz bileşiminin 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.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında, tercihen %1 ile 98 oranında, özellikle tercihen % 5 ile 95 oranında formoterol bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında, tercihen %1 ile 98 oranında, özellikle tercihen % 5 ile 95 oranında beklometazon bulunabilir.

- 5 Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında, tercihen %1 ile 98 oranında, özellikle tercihen % 5 ile 95 oranında tiotropium bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında, tercihen %1 ile 98 oranında, özellikle tercihen % 5 ile 95 oranında umeklidinyum bulunabilir.

- 10 Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde formoterol 3 mcg ile 50 mcg aralığında, tercihen 3 mcg ile 40 mcg aralığında, özellikle tercihen 3 mcg ile 30 mcg aralığında bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde beklometazon 10 mcg ile 500 mcg aralığında, tercihen 10 mcg ile 400 mcg aralığında, özellikle tercihen 10 mcg ile 350 mcg aralığında bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde tiotropium 1 mcg ile 40 mcg aralığında, tercihen 1 mcg ile 35 mcg aralığında, özellikle tercihen 1 mcg ile 30 mcg aralığında bulunabilir.

- 15 Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde umeklidinyum 10 mcg ile 150 mcg aralığında, tercihen 20 mcg ile 100 mcg aralığında, özellikle tercihen 30 mcg ile 90 mcg aralığında bulunabilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), rinit, anfizem gibi solunum yolları hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilir.

- 20 Aşağıdaki örnekler buluş konusu kombinasyonların açıklanması için verilmiş olup buluş konusu bu örneklerle sınırlanmaz.

#### ÖRNEK 1:

Formoterol fumarat dihidrat, beklometazon dipropiyonat ve tiotropium bromür içeren farmasötik bileşim hazırlanırken etken maddeler uygun şekilde mikronize edilirler ve karıştırılırlar. Mikronize edilen etken maddeler uygun bir taşıyıcı ile karıştırıldıktan sonra kapsül içerisine doldurulur.

İçerik	Miktar % a/a
Formoterol fumarat dihidrat	0.001
Beklometazon dipropiyonat	0.01
Tiotropium bromür	0.002
Taşıyıcı	99.987
Toplam	100