

ÖZET

ARFORMOTEROL VE UMEKLİDİNYUM İÇEREN YENİ FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

Mevcut buluş astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde kullanılacak arformoterol ve umeklidinyum içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

İSTEMLER

1. Etken madde olarak arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan uygun türevlerini içeren bir farmasötik bileşimdir.
- 5 2. İstem 1'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 1 mcg ile 50 mcg arasında arformoterol içermesidir.
3. İstem 1-2'ye göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 1 mcg ile 40 mcg arasında arformoterol içermesidir.
4. İstem 1-3'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 1 mcg ile 30 mcg arasında arformoterol içermesidir.
- 10 5. İstem 1-4'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 10 mcg ile 150 mcg arasında umeklidinyum içermesidir.
6. İstem 1-5'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 15 mcg ile 140 mcg arasında içermesidir.
7. İstem 1-6'ya göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 15 20 mcg ile 135 mcg arasında umeklidinyum içermesidir.
8. İstem 1-7'ye göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterolün farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri; hidratları, solvatları, esterleri, organik tuzları, inorganik tuzları formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.
- 20 9. İstem 1-8'e göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği arformoterolün tercihen fumarat veya tartarat tuzu formunda olmasıdır.
10. İstem 1-9'a göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği umeklidinyumun farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri; hidratları, solvatları, esterleri, organik tuzları, inorganik tuzları, enantiomerleri, diastereomerleri, rasematları formunda ve/veya amorf, kristal gibi polimorfik formların herhangi birinde veya bunların kombinasyonları formunda olmasıdır.
- 25 11. İstem 1-10'a göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği umeklidinyumun tercihen umeklidinyum bromür formunda olmasıdır.
12. İstem 1-11'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği 30 arformoterol ve umeklidinyumun aynı farmasötik bileşim içerisinde bulunmasıdır.
13. İstem 1-12'ye göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterol ve umeklidinyumun farklı farmasötik bileşimler içerisinde bulunmasıdır.
14. İstem 1-11, 13'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterol ve umeklidinyumu içeren farklı bileşimlerin aynı dozaj formu içerisinde 35 birleştirilmesidir.

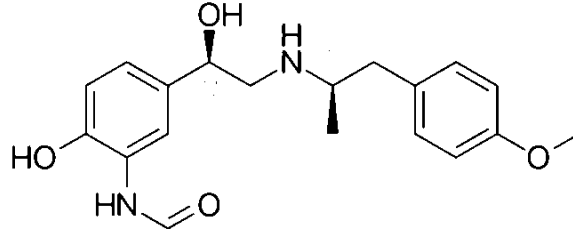
15. İstem 1-11, 14'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterol ve umeklidinyumu içeren farklı bileşimlerin farklı dozaj formlarında bulunmasıdır.
- 5 16. İstem 1-15'e göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği inhalasyona uygun aerosol veya kuru toz formunda bulunmasıdır.
17. Önceki istemlerin herhangi birine göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterol ve umeklidinyumun yanı sıra farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içermesidir.
- 10 18. İstem 17'ye göre arformoterol ve umeklidinyum içeren itici gaz içeren veya içermeyen aerosol formunda bir farmasötik bileşim olup özelliği etken maddelerin yanı sıra; kosolventler, stabilizerler, sürfaktanlar, antioksidanlar, lubrikantlar ve pH ayarlayıcılar içeren gruptan seçilen en az bir yardımcı madde içermesidir.
- 15 19. İstem 17'ye göre arformoterol ve umeklidinyum içeren kuru toz formunda bir farmasötik bileşim olup özelliği etken maddelerin yanı sıra taşıyıcı olarak laktoz içermesidir.
- 20 20. Önceki istemlerin herhangi birine göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında arformoterol bulunur.
- 25 21. Önceki istemlerin herhangi birine göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği içerisinde ağırlıkça % 0,1 ile 99 oranında umeklidinyum bulunur.
- 30 22. Önceki istemlerin herhangi birine göre arformoterol ve umeklidinyum içeren bir farmasötik bileşim olup özelliği arformoterol ve umeklidinyuma ek olarak antiasit, antikolinerjik, antispazmodik, antiemetik, antibiyotik, antipropulsif, antialerjik, antidiarreal, antiobezite, antitrombotik, antifibrinolitik, antianemik, antihipertansif, antifungal, antipruritik, antipsoriatik, antibiyotik, antiseptik, antiakneantibakteriyel, antimikotik, antiviral, antineoplastik, antiaritmik, antiadrenerjik, antiepileptik, anti-parkinson, antiprotozoal, anthelmintik, antienflamatuar, diüretik, laksatif, sulfonamid, imidazol, kortikosteroid, tiozolidindion, biguanid, immunostimulant, immunosupresant, kas gevşetici, analjezik, psikoleptik, psikoanaleptik periferik vazodilatör, beta bloker, kalsiyum kanal bloker ve lipid modifiye edici ajanlar; alfa-glukosidaz inhibitörleri, aldoz redüktaz inhibitörleri, ACE inhibitörleri; multivitamin ve mineraller, A vitamini, D vitamini ve analogları, B₁ vitamini, C vitamini, E vitamini, B₆ vitamini, B₂ vitamini, K vitamini, kalsiyum, potasyum, sodyum, çinko, magnezyum, florür, selenyum içerisinden seçilen en az bir üçüncü etken madde bulunmasıdır.
23. İstem 1'e göre bir farmasötik bileşim olup özelliği kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve amfizem tedavisinde kullanılmasıdır.

TARİFNAME

ARFORMOTEROL VE UMEKLİDİNYUM İÇEREN YENİ FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

Mevcut buluş, arformoterol ve umeklidinyum kombinasyonlarına, bu kombinasyonların astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) başta olmak üzere, solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına ve bunları içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

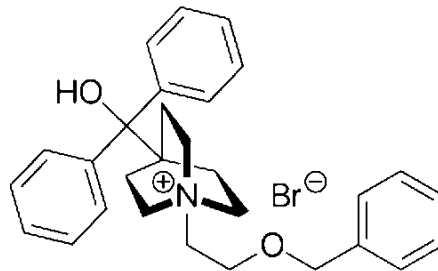
Arformoterol inhalasyonda kullanılan güçlü ve selektif bir β -2 adrejenik reseptör simültanıdır. Etkisi çabuk başlar ve uzun süre devam eder. Arformoterolün kimyasal adı “1-2’-Hidroksi-5’-{1-hidroksi-2-[1-(4-metoksifenil)propan-2-ilamino]etil}formanilid” olup ilk defa DE2305092 numaralı başvuru ile açıklanmıştır.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



Şekil 1. (R, R) - (-) - formoterol

Buluşa göre olan bileşimlerde, R-formoterol, arformoterol veya (R,R)-(-)-formoterol ifadelerinden aynı etken madde anlaşılacaktır.

Umeklidinyum antikolinergik etki gösteren bir etken maddedir. Antikolinergikler etki bölgesindeki sinir uçlarının iletimlerinin kesilmesinde görev alırlar. Umeklidinyumun kimyasal “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.



Şekil 2. Umeklidinyum Bromür

Şaşırtıcı bir şekilde tespit edilmiştir ki, astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde beklenmedik bir terapötik fayda, özellikle sinerjistik terapötik bir fayda arformoterol ve umeklidinyumun kullanıldığı kombinasyon terapisi ile elde edilebilir. Söz konusu terapötik faydanın;

- 5 • Yalnızca arformoterol ve umeklidinyum ile 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
 - 10 • Terapötik etkinin daha uzun süre boyunca gözlenmesi şeklinde ve/veya
 - Daha etkin bir tedavinin sağlanması şeklinde
- olması mümkündür.

Bir başka açıdan arformoterol ve umeklidinyumun birlikte veya simultane olarak kullanıldığı 15 farmasötik bileşim bu iki etken maddenin ayrı ayrı kullanıldığı bileşimlere kıyasla daha yüksek terapötik fayda göstermektedir.

Buna göre mevcut buluş, etken madde olarak arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan uygun türevlerini içeren bir farmasötik bileşimdir

Bir başka açıdan arformoterol ve umeklidinyumun kombine kullanımı terapötik etkinin kısa sürede 20 görülmesini ve etkinin bu iki 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 iki etken maddenin dizinsel olarak verildiği kombinasyonlarda görüldüğü gibi, her iki 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 25 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 arformoterol ve umeklidinyumu birlikte ihtiva eden farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Bir başka açıdan mevcut buluş arformoterol ve umeklidinyumun etkili miktarlarının verilmesi ile 30 astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) hastalıklarını tedavi eden bir metot sağlar.

Bir açıdan mevcut buluş arformoterol ve umeklidinyumun farmasötik olarak etkin miktarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeyi içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir. Söz konusu farmasötik bileşimler içerisinde arformoterol ve umeklidinyum en az bir farmasötik olarak

kabul edilebilir yardımcı madde ile birlikte tek bir bileşimde bir arada olabileceği gibi, arformoterol ve umeklidinyum 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 buluş aynı zamanda astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde simültane dizinsel ya da ayrı ayrı verilme yolu ile kombinasyon terapisinde kullanılacak bir ilacın hazırlanması için buluşa uygun arformoterol ve umeklidinyum kullanılmasına ilişkindir.

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

Mevcut buluşa uygun farmasötik bileşimlerde yer alan 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.

Buluşa uygun arformoterol ve umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler, inhalasyona uygun kuru toz özellikle de blister, kapsül, rezervuar veya aerosol özellikle de itici gaz içeren ölçülü doz inhaler, itici gaz içermeyen ölçülü doz inhaler, ve nebul dozaj formlarından herhangi biri formunda hazırlanabilir.

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

Buluşa uygun arformoterol ve umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler tercihen inhalasyona uygun kuru toz veya aerosol formundadır.

Buluşa uygun farmasötik bileşimlerde aerosol dozaj formu ile kastedilen, solüsyon veya süspansiyon formunda olan, bunların itici gaz içeren veya içermeyen tüm formlarını kapsamaktadır. Buluş kapsamında bu dozaj formları bundan sonra aerosoller olarak ifade edilecektir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimlerde kuru toz dozaj formu ile kastedilen, kapsül, blister veya rezervuar içerisinden inhalasyona uygun şekilde hazırlanmış tüm formlarını kapsamaktadır. Buluş kapsamında bu dozaj formları bundan sonra kuru toz olarak ifade edilecektir.

Mevcut buluşa göre arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir türevlerini içeren inhalasyon bileşimleri aerosol formunda hastaya iletilebilmektedir. Buluşa uygun arformoterol ve umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler etken madde olan arformoterol ve

umeklidinyuma ek olarak çeşitli yardımcı maddeler içerebilir. Buluşa göre olan bu aerosol bileşimleri etken madde ve yardımcı maddelere ilaveten, isteğe bağlı olarak itici gaz da içerebilirler.

Aerosollerde yer alan itici gazlar, çok küçük miktarlarda kullanılan etken madde/maddelerin hastanın akciğerine iletilmesini kolaylaştırır.

- 5 Bu itici gazlar, tekniğin bilinen durumunda da yer aldığı üzere, tercihen hidrokarbonlar ve halo-hidrokarbonlardır. Bu hidrokarbonlardan sadece biri ya da bunların bir karışımı kullanılabilir. Özellikle kullanılan itici gazlar HFA134a, HFA227 ya da bunların bir karışımı, TG134a, TG227 ya da bunların karışımlarından seçilen halojenlendirilmiş alkan türevleridir.

- 10 Mevcut buluşa göre, itici gaz içeren veya içermeyen aerosoller; kosolventler, stabilizerler, sürfaktanlar, antioksidanlar, lubrikantlar ve pH ayarlayıcılar gibi diğer yardımcı maddeleri de içerebilmektedir.

- 15 Tercih edilen kosolventler, hidroksil grupları, alkoller, özellikle izopropil alkol ve glikoller içeren diğer polar gruplardır. Bahsedilen diğer yardımcı maddeler de etken madde özelliği olmayan örneğin tokoferoller, vitaminler, provitaminler sürfaktanlar gibi maddelerdir. Patojenlerin neden olduğu kirlenmeleri önlemek amacıyla kullanılan koruyucular da tekniğin bilinen durumunda da yer alan setil pridinyumklorür, benzalkonyum klorür, benzoik asit ya da benzoatlardır.

Mevcut buluşa göre olan farmasötik bileşimlerde sürfaktan madde; bitkisel yağlar ve organik asitler grubundan; özellikle stearik asit, sorbik asit, oleik asit, sakkarin, askorbik asit, siklamik asit, aspartam arasından seçilebilir.

- 20 Mevcut buluşa göre olan aerosollerde kullanılan toplam etken madde miktarı, birim dozaj formu başına ağırlıkça % 0,001- 8; tercihen %0,001 ila %5 arasındadır.

- 25 Mevcut buluşa göre olan aerosollerde çözücü olarak su ya da su-alkol karışımı kullanılabilir. Su-alkol karışımlarının kullanıldığı durumlarda karışımdaki hacimce etanol oranı en fazla %80 tercihen %60'dır. Mevcut buluşa göre olan, farmasötik aerosol bileşimlerinin pH değeri 2 ila 7, tercihen 2 ila 5 arasında olmaktadır.

Mevcut buluşa göre olan, farmasötik aerosol bileşimlerinde pH değerlerinin bu aralıklarda olmasını sağlamak amacıyla organik ya da inorganik asitler tercihen hidroklorik asit, sitrik asit, nitrik asit, fosforik asit, askorbik asit formik asit, fumarik asit, malik asit, tartarik asit malik asit, sülfirik asit ya da bunlardan bir ya da birkaçının karışımı pH ayarlayıcı olarak kullanılabilir.

- 30 Bununla birlikte, mevcut buluşa uygun farmasötik aerosol bileşimleri bahsedilen maddelere ek olarak edetik asit (EDTA) ya da tuzları, yardımcı maddeler, sodyum edetat, stabilizer ya da kompleks yapıcı ajanlar içerebilmektedirler. Bahsedilen aerosol bileşimlerinin içerdiği sodyum edetat 0 mg/100 ml ila

120 mg/100 ml arasında, tercihen 0 mg/100 ml ila 50 mg/100 ml özellikle tercihen 0 mg/100 ml ila 10 mg/100 ml arasındadır.

Mevcut buluşa göre arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir türevlerini içeren inhalasyon bileşimi kuru toz formda hastaya iletilebilmektedir. Bahsedilen kuru toz bileşimleri, etken maddenin yanında fizyolojik olarak kabul edilebilen 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 (glikoz, vb), disakkaritler (laktoz, sakaroz, maltoz veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, anhidratları veya bunların karışımı vb), oligosakkaritler ve polisakkaritler (dekstran, vb), 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, 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 bileşiminin düzgün akış özelliklerine sahip olması ve dolayısı ile etkin bir inhalasyonun gerçekleştirilmesinde oldukça önemlidir.

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 arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formunda farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına yönelik proses;

- I. Arformoterol ve umeklidinyumun 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 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

adımlarından oluşmaktadır.

Diğer bir açıdan mevcut buluş arformoterol ve 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 arformoterol ve 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.

Buna göre, buluşa uygun kuru toz bileşiminin kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş arformoterol ve umeklidinyum 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 bileşimin aglomerasyonu engellenerek hastanın akciğerlerine etkin bir şekilde iletilmesi sağlanmış olmaktadır.

Buna göre, buluşa uygun kuru toz bileşiminin kapsülden inhale edilmesi durumunda mevcut buluş arformoterol ve 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.

Buluşa uygun kuru toz bileşiminin, inhalasyon yöntemlerinden biri olan blisterden inhale edilmesi durumunda, buluş sahipleri buluşa göre arformoterol ve umeklidinyum ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilen türevlerini içeren kuru toz formundaki ilacı içeren blister kavite hacminin, 18-30 mm³, tercihen 20 - 25 mm³, özellikle tercihen 21-24 mm³ 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.

Buluşa uygun kuru toz bileşiminin blisterden inhale edilmesi durumunda, buluş konusu kuru toz bileşimi ihtiva eden blisterlerin yan yana dizildiği şerit şeklindeki ayrılabilir blister ambalajı oluşturan alt ve üst katman sızdırmazlık sağlanmak 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.

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.

5 Buluşa uygun kuru toz bileşiminin blisterden inhale edilmesi durumunda, söz konusu kuru toz bileşimi 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.

10 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.

15 Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde kullanılabilecek olan pH düzenleyici ajan; sitrat, fosfat, karbonat, tartarat, fumarat, asetat ve amino asit tuzlarının içerisinde seçilebilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde kullanılabilecek olan sürfaktan; sodyum lauril sülfat, polisorbitat, polioksietilen, polioksipropilen glikol ve benzeri ajanların içerisinde seçilebilir.

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

Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde arformoterol 1 mcg ile 50 mcg aralığında, tercihen 1 mcg ile 40 mcg aralığında, özellikle tercihen 1 mcg ile 30 mcg aralığında bulunabilir.

25 Buluşa uygun farmasötik bileşimler içerisinde umeklidinyum 10 mcg ile 150 mcg aralığında, tercihen 15 mcg ile 140 mcg aralığında, özellikle tercihen 20 mcg ile 135 mcg aralığında bulunabilir.

30 Buluşa uygun arformoterol ve umeklidinyum içeren farmasötik bileşimler içerisinde isteğe bağlı olarak arformoterol ve umeklidinyuma ek olarak üçüncü bir etken madde bulunabilir. Üçüncü etken madde antiasit, antikolinerjik, antispazmodik, antiemetik, antibiyotik, antipropulsif, antialerjik, antidiarreal, antiobezite, antitrombotik, antifibrinolitik, antianemik, antihipertansif, antifungal, antipruritik, antipsoriatik, antibiyotik, antiseptik, antiakneantibakteriyel, antimikotik, antiviral,

antineoplastik, antiaritmik, antiadrenerjik, antiepileptik, anti-parkinson, antiprotozoal, anthelmintik, antienflamatuar, diüretik, laksatif, sulfonamid, imidazol, kortikosteroid, tiozolidindion, biguanid, immunostimulant, immunosupresant, kas gevşetici, analjezik, psikoleptik, psikoanaleptik periferik vazodilatör, beta bloker, kalsiyum kanal bloker ve lipid modifiye edici ajanlar; alfa-glukosidaz inhibitörleri, aldoz redüktaz inhibitörleri, ACE inhibitörleri; multivitamin ve mineraller, A vitamini, D vitamini ve analogları, B₁ vitamini, C vitamini, E vitamini, B₆ vitamini, B₂ vitamini, K vitamini, kalsiyum, potasyum, sodyum, çinko, magnezyum, florür, selenyum içerisinde seçilebilir.

Buluşa uygun farmasötik bileşim astım ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilir.