

**ÖZET****NEBULİZASYON YOLUYLA İNHALASYON İÇİN STERİLİZE EDİLMİŞ  
SÜSPANSİYONLARIN HAZIRLANMASI YÖNTEMİ**

5

Buluş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve diğer obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan, nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılmak üzere sterilize edilmiş süspansiyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem ile ilgilidir.

10

## İSTEMLER

1. Nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılmak üzere sterilize edilmiş bir süspansiyonun hazırlanmasına yönelik aşağıdaki adımları içeren bir yöntem olup:
  - a- Karışım 1'in elde edilmesi:
    - (i) enjeksiyon için suyun karıştırılması
    - (ii) sırasıyla birinci dağıtıcı veya süspense edici maddesinin, ikinci dağıtıcı veya süspense edici maddesinin eklenmesi ve karıştırılması
    - 10 (iii) elde edilen karışımın soğutulması
    - (iv) glikokortikosteroidin eklenmesi ve karıştırılması
    - (v) karışımın homojenizatörde homojenleştirilmesi
    - (vi) homojen süspansiyonun otoklavlama ile sterilize edilmesi
  - b- Karışım 2' nin elde edilmesi:
    - 15 (i) enjeksiyon için suyun karıştırılması
    - (ii) sırasıyla izotonik ajanın ve en az iki tamponlama maddesinin eklenmesi ve karıştırılması
    - (iii) filtreleme işleminin gerçekleştirilmesi
  - c- Karışım 1 ve Karışım 2'nin karıştırılması
- 20 özelliği, birinci dağıtıcı veya süspense edici maddesinin ikinci dağıtıcı veya süspense edici maddesine ağırlık oranı 20:1, tercihen 15:1, daha tercihen 10:1 olmasıdır.
2. İstem 1'e göre bir yöntem olup, özelliği; birinci dağıtıcı veya süspense edici maddesinin, polisorbata 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat), polisorbata 40 (polioksietilen (20) sorbitan monopalmitat), polisorbata 60 (polioksietilen (20) sorbitan monostearat), polisorbata 80 (polioksietilen (20) sorbitan monooleat), sorbitan monopalmitat , sorbitan monostearat, sorbitan tristearat, sorbitan monooleat, sorbitan trioleat (SpanR85), sorbitan mono-oleat, polioksietilen (20) sorbitan monooleat, doğal lesitin, oleil polioksietilen (2) eter, stearyl polioksietilen (2) eter, lauril polioksietilen (4) eter, oksietilen ve oksipropilen blok kopolimerleri, sentetik lesitin, dietilen glikol dioleat, tetrahidrofurfuril oleat, etil oleat, gliseril mono-oleat, polietilen glikol 400 ve gliseril monolaurat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
  - 25
  - 30
3. İstem 2'ye göre bir yöntem olup, özelliği; birinci dağıtıcı veya süspense edici maddesinin polisorbata 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat veya Twen 20) olmasıdır.
  - 35

4. İstem 1'e göre bir yöntem olup, özelliği; ikinci dağıtıcı veya süspansiyon edici maddesinin, sorbitan monolaurat (span20), polisorbata 40 (polioksietilen (20) sorbitan monopalmitat), polisorbata 60 ( polioksietilen (20) sorbitan monostearat), polisorbata 80 ( polioksietilen (20) sorbitan monooleat), sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan tristearat , sorbitan monooleat, sorbitan trioleat (SpanR85), sorbitan mono-oleat, polioksietilen (20) sorbitan monooleat, doğal lesitin, oleil polioksietilen (2) eter, stearyl polioksietilen (2) eter, lauril polioksietilen (4) eter, blok kopolimerleri oksietilen ve oksipropilen , sentetik lesitin, dietilen glikol dioleat, tetrahidrofurfuril oleat, etil oleat, gliseril mono-oleat, polietilen glikol 400 ve gliseril monolaurat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 5
- 10
5. İstem 1'e göre bir yöntem olup, özelliği; ikinci dağıtıcı veya süspansiyon edici maddesinin sorbitan monolaurattır (span20) olmasıdır.
6. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir işlem olup, birinci dönme hızı 200-2000 rpm, tercihen 300-1800 rpm, daha fazla tercihen 400-1500 rpm'dir.
- 15
7. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; glikokortikosteroidin siklesonid, budesonid, flutikazon, aldosteron, beklometazon, betametazon, kloprednol, kortizon, kortivasol, deoksikorton, desonid, desoksümetazon, deksametazon, diflorokortolon, fluklorolondan, flumetazon , flunisolid, flukinolon, flukinonid , flurokortizon, fluorokortolon, flurometolon, flurandrenolon, halsinonid, hidrokortizon, ikometazon, meprednizon, metilprednizolon, mometazon, parametazon, prednizolon, prednizon, tiksokortol , triamsinolodan veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 20
- 25
8. İstem 5'e göre bir yöntem olup, özelliği; glikokortikosteroidin flutikazon propiyonat olmasıdır.
9. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; ikinci dönme hızının 3000-15000 rpm, tercihen 3000-13000 rpm, daha tercihen 3000-10000 rpm olmasıdır.
- 30
10. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; izotonik maddenin mannitol, sodyum klorür, potasyum klorür ve sodyum bromür veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 35
11. İstem 8'e göre bir yöntem olup, özelliği; izotonik maddenin sodyum klorür olmasıdır.

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; tamponlama maddesinin sitrik asit, sodyum sitrat, fosforik asit, monosodyum fosfat, dibazik sodyum fosfat ve bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 5 13. İstem 10' a göre bir yöntem olup, özelliği; tamponlama maddelerinin monosodyum fosfat dihidrat ve susuz dibazik sodyum fosfat olmasıdır.
14. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; b) (iii) numaralı adımdaki filtrasyon işleminin 0,45 mikron + 0,2 mikron gözenek çaplı PES kapsül membran filtreden  
10 süzülerek gerçekleştirilmesidir.
15. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; a) (i), (ii) ve b) (i), (ii) numaralı adımdaki karışımın sıcaklığının 45°C-55°C olmasıdır.
- 15 16. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; a) (iii) numaralı adımdaki karışımın sıcaklığının 30°C-40°C olmasıdır.
- 20 17. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir yöntem olup, özelliği; a) (vi) numaralı adımdaki karışımın sıcaklığının 121°C'de gerçekleştirilmesidir.

25

30

35

## Tarifname

### NEBULİZASYON YOLUYLA İNHALASYON İÇİN STERİLİZE EDİLMİŞ SÜSPANSİYONLARIN HAZIRLANMASI YÖNTEMİ

5

#### Teknik Alan

Buluş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve diğer obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan, nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılmak üzere sterilize edilmiş süspansiyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem ile ilgilidir.

10

#### İlgili Başvurular

Bu başvuru, tamamı 29 Nisan 2021'de dosyalanan ve tüm içeriği bütünüyle buraya referans yoluyla dahil edilen PCT/TR2021/050408 ve PCT/TR2021/050409 numaralı PCT başvurularına atıf yapmaktayız.

15

#### Tekniğin Bilinen Durumu

Obstrüktif akciğer hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer obstrüktif hava yolu hastalıkları genel popülasyonda oldukça yaygın görülen kronik hastalıklardır. Bu obstrüktif hava yolu hastalıkları, tüm solunum yolunu etkileyen kronik inflamasyonla kendini gösterir. Astımda tıkanıklık genellikle aralıklı ve geri dönüşümlüdür ancak KOAH'ta ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür.

20

Bu solunum yolu hastalıklarından muzdarip kişiler, ölçülü doz inhalerleri veya kuru toz inhalerleri yoluyla uygulanan kortikosteroidler gibi ilaçlarla tedavi edilebilir. Bununla birlikte, nörolojik bozukluğu olan, yaşlı veya pediatrik astımlılar gibi belirli hasta popülasyonları, ölçülü doz inhalerleri için gereken nefes koordinasyonundan veya DPI'ları kullanmak için gereken akciğer kapasitesinden yoksun olabilir. Dolayısıyla, bu astım hastalarında tedavinin nebülizörler yoluyla uygulanması gerekir. MDI veya DPI'nin bir alternatifi, farmakolojik olarak aktif maddelerin sulu çözeltilerinin, solunabilir partiküllerden oluşan bir buğu oluşturacak şekilde yüksek basınç altında püskürtüldüğü nebülizatörlerin geliştirilmesidir.

25

30

İlaçlar farmakolojik aktiviteyi farmasötik özelliklerle birleştirir. Bu ilaçlardan beklenen arzu edilen performans özellikleri; fiziksel ve kimyasal stabilite, işlem kolaylığı, hedef organa doğru ve tekrarlanabilir dağıtım ve etki yerinde bulunabilirliktir.

- 5 Obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan inhalasyona yönelik farmasötik kompozisyonlar, uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA), uzun etkili beta agonistler (LABA), kısa etkili beta-2 agonistler (SABA) ve glukokortikosteroidler gibi çeşitli aktif ajanları içerebilir.
- 10 Glukokortikosteroidler vücuttaki iltihabı azaltan bir ilaç sınıfıdır. İn hale glukokortikosteroidler, akciğerlere hava taşıyan hava yollarındaki (bronş tüpleri) iltihabı azaltır ve bronş tüpleri tarafından üretilen mukusu azaltarak nefes almayı kolaylaştırır.

- Akciğer hastalıklarının tedavisi için inhalasyon yoluyla uygulanan çeşitli ilaç türleri arasında
- 15 siklesonid, budesonid, flutikazon, aldosteron, beklometazon, betametazon, klorednol, kortizon, kortivasol, deoksikorton, desonid, desoksimetazon, deksametazon, diflorokortolone, fluklorolon, flumetazon, flunisolid, flukinolon, fluquinonid, flurokortizon, florokortolon, flurometolon, flurandrenolon, halsinonid, hidrokortizon, ikometazon, meprednizon, metilprednizolon, mometazon, parametazon, prednizolon, prednizon, tiksokortol,
- 20 triamsinolondan veya bunların karışımları gibi glukokortikosteroidler yer alır. Bunlar genellikle süspansiyon halinde, dağıtıcı ve/veya süspansiyon maddeleri, izotonik ve/veya tamponlama maddeleri gibi genellikle bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren sulu bir fazda veya bir itici gaz içinde uygulanır.

- 25 Flutikazon, inhalasyon için en sık kullanılan glukokortikosteroiddir. Flutikazon Propiyonat, antialerjik, anti-enflamatuar ve antipruritik etkilere sahip sentetik bir triflorinli glukokortikoid reseptör agonisti olan flutikazonun propiyonat tuzu formudur. Flixotide markası altında satılan flutikazon propiyonat, steroid bir ilaçtır.

- 30 Hastanın bronşiyol ve alveollere etkili ve güvenli bir nüfuz etmesini sağlanması amacıyla, inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonların karşılaması gereken en önemli parametrelerden biri sterilitedir. Bu gereklilik, akciğerlerin insan vücudunun özellikle hassas bir organı olması ve inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçları kullanan birçok hastanın genel sağlık sorunları olması gibi bir dizi nedenden ötürü, 26 Mayıs 2000 tarihli Federal Kayıt'ta (65 FR
- 35 34082) yayınlanan farmasötik ürünlerin kalitesini ve güvenliğini düzenleyen FDA' nın nihai kuralı "Oral İnhalasyon için Sulu Bazlı İlaç Ürünleri için Sterilite Gerekliliği" ile teyit edildiği üzere giderek daha zorunlu hale gelmektedir.

Farmasötikleri veya diğer malzemeleri kirletebilecek ve dolayısıyla sağlık açısından tehlike oluşturabilecek tüm mikroorganizmaların tamamen yok edilmesi veya uzaklaştırılması için sterilizasyon gereklidir. Herhangi bir sterilizasyon yönteminin etkinliği, ürünün doğasına, herhangi bir kontaminasyonun kapsamına ve türüne ve nihai ürünün hazırlandığı koşullara bağlı olacaktır. İyi Üretim Uygulaması gereklilikleri, üretim ve sterilizasyonun tüm aşamalarında gözetilmelidir. (Uluslararası Farmakope - Dokuzuncu Baskı, 2019 5.8 Sterilizasyon Yöntemleri)

İnhalasyona yönelik steril farmasötik formülasyonlar üretmek için kullanılabilen iki tür sterilizasyon vardır: kimyasal ve fiziksel. Kimyasal sterilizasyon çoğunlukla formaldehit, etilen oksit gibi toksik bileşiklere maruz kalmaya dayanmaktadır. Bununla birlikte, glukokortikosteroidleri sterilize etmek için kullanıldığında, etilen oksidin ilaç preparasyonunda kalıntı miktarlarda etilen oksit bıraktığı bulunmuştur. Etilen oksit toksik bir kalıntı bırakır, yanıcı patlayıcıdır, kanserojendir ve kalıntı seviyelerinin genellikle çoğu düzenleyici kurum tarafından belirlenen farmasötik olarak kabul edilebilir sınırların üzerinde olduğu bulunmuştur.

Fiziksel yöntemler arasında güneş ışığı yöntemi, ısı yöntemleri (kırmızı ısıyı içeren kuru ısı, alevleme, yakma, sıcak hava fırını, 100°C'nin altında, 100°C'de, 100°C'nin üstünü içeren kızılötesi ve nemli ısı), titreşim yöntemleri, filtrasyon yöntemleri, radyasyon yöntemleri yer almaktadır.

Nemli ısı, dezenfekte etme, sterilize etme, sterilize etme ve pastörize etme amacıyla kullanılan en yaygın tekniktir. Nemli ısı, mikrobiyal kontrolde kuru ısıya göre daha etkilidir çünkü su, havadan daha iyi bir ısı iletkenidir. Nemli ısı, kaynatma, otoklavlama, pastörizasyon ve ultra yüksek sıcaklıkta sterilizasyonu içerir. En dirençli bakteriyel endosporlar nemli ısı sterilizasyonu yoluyla öldürülebilir. Nemli ısı daha az zaman alır ve daha iyi bir sterilizasyon sonucu sağlar.

US5993781A, flutikazon ester içeren farmasötik kompozisyonlardaki veya bunlarla ilgili gelişmelerle ilişkindir. Özellikle buluş, flutikazon propiyonatın inhalasyon yoluyla uygulanmasında kullanılan yeni formülasyonlarla ilgilidir, ancak, ilgili farmasötik formülasyonların süspansiyon formunda nasıl hazırlanacağına ilişkin herhangi bir öğreti içermemektedir.

WO 99/25359, kortikosteroidlerin bazı farmakopelerde bildirilenlerden daha düşük sıcaklıklarda (110-130°C'ye karşı 140-180°C) ısıtılarak sterilize edilmesine yönelik bir yöntem ile ilgilidir, ancak, ilgili süspansiyon formundaki farmasötik formülasyonların nasıl hazırlanacağına dair herhangi bir öğreti içermemektedir.

EP3299013A1, kararsız bir glukokortikosteroidin sterilizasyonu için bir yöntem sağlamaktadır; bu yöntem, kararsız glukokortikosteroidin, sterilize edici etkili bir süre boyunca bir süspansiyon formunda nemli ısı ile ısı işleme tabi tutulmasını içermektedir.

5 Yukarıda görüldüğü gibi inhalasyona yönelik steril farmasötik formülasyonların üretilmesine yönelik çeşitli yöntemler mevcuttur. Yöntem adımlarında belirli bir sırayla kullanılan dağıtıcı veya süspense edici maddeleri ve bunların ağırlık oranları, artan stabilite, arttırılmış ince partikül dozu, ince partikül fraksiyonu, iletim hızı ve toplam aktif madde değerleri açısından önemlidir.

10

Yöntemde kullanılan dağıtıcı veya süspense edici maddelerinin yönteme eklenme adımları ve uygulanan ağırlık oranları, homojenizasyonun sağlanması ve yöntemdeki kayıpların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

15

Tekniğin bilinen durumu dikkate alındığında, önceki tekniğin bu soruna yönelik alternatif çözümlere yeterince önem verilmediği görülmektedir. Bu nedenle, homojenizasyon problemini çözecek ve gelişmiş FPF, iletim hızı ve toplam aktif madde değerlerine sahip stabil homojen süspansiyon inhalasyon kompozisyonlarının hızlı, sağlam ve tekrarlanabilir üretimi için standartlaştırılmış bir yöntem sağlayacak yenilikçi yöntemlere hâlâ ihtiyaç vardır.

20

### **Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması**

25

Bu buluşun ana amacı, inhalasyon için sterilize edilmiş farmasötik glukokortikosteroid kompozisyonlarının hazırlanması için tüm sorunları ortadan kaldıran ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren bir üretim yöntemi sağlamaktır.

30

Mevcut buluşun bir başka amacı, özellikle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmak üzere solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde, tedavisinde veya semptomlarının hafifletilmesinde kullanılmak üzere, nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılacak, sterilize edilmiş süspansiyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem sağlamaktır.

35

Mevcut buluşun bir başka amacı, nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılmak üzere sterilize edilmiş süspansiyonların hazırlanmasına yönelik stabilitesi arttırılmış, ince partikül dozu (FPD), ince partikül fraksiyonu (FPF), iletim hızı ve toplam aktif madde değerleri geliştirilmiş bir yöntem sağlamaktır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, nebulizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılacak, geliştirilmiş tekdüzelik ve homojenliğe sahip, sterilize edilmiş süspansiyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem sağlamaktır.

- 5 Mevcut buluşun bir başka amacı, yukarıda bahsedilen yöntem ile glukokortikosteroidleri içeren, sterilize edilmiş süspansiyonların elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, bir glukokortikosteroid içeren sterilize edilmiş süspansiyonlar elde etmektir.

10

Mevcut buluşun bir başka amacı, flutikazon veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren inhalasyon kompozisyonları elde etmektir.

- 15 Mevcut buluşun bir başka amacı, glukokortikosteroidler, izotonik maddeler, tamponlama maddeleri, dağıtıcı veya süspanse edici maddeler içeren sterilize edilmiş süspansiyon kompozisyonları elde etmektir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, önceki teknikteki sterilizasyonlara göre çok daha düşük seviyede toplam safsızlık üretmektir.

20

Mevcut buluşun bir diğer amacı, hastaya nebulizasyon yoluyla verilecek süspansiyon ve çözelti tipi inhaler formülasyonlarının oluşturulmasına yönelik bir yöntemin açıklanmasıdır.

Buluşun bir diğer amacı ise, inhaler formülasyonların akciğerlere erişiminin sağlanmasıdır.

25

Buluşun bir diğer amacı, aktif maddenin etkili bir şekilde verilmesini sağlamak amacıyla ilaç formülasyonunun yöntem adımlarında yapılan değişikliklerin süreci nasıl iyileştirdiğini göstermektir.

### 30 **Buluşun Detaylı Açıklaması**

Yukarıda özetlenen amaçlara uygun olarak mevcut buluşun ayrıntılı özellikleri burada verilmektedir.

- 35 Buluşun uygulanabilmesi için öncelikle iki karışımın farklı karıştırma kaplarında hazırlanması gerekmektedir. Bahsedilen karışımlar Karışım 1 ve Karışım 2 olarak adlandırılmaktadır. Bu karışımların farklı yöntem adımları bulunmaktadır. Yöntem adımlarında kullanılan dağıtıcı veya

- süspanse edici maddeler ve bunların birbirlerine oranları, artan stabilite, artırılmış ince partikül dozu (FPD), ince partikül fraksiyonu (FPF), iletim hızı ve toplam aktif madde değerleri açısından önemlidir. İstenilen kalite profilinin elde edilmesi için, dağıtıcı veya süspanse edici maddelerinin ağırlık oranına ek olarak, dağıtıcı veya süspanse edici maddelerinin yöntemle
- 5 ilave edilme sıcaklığı da önemlidir. Bu iki karışım karıştırılarak nebül şişelerine doldurulur. Mevcut buluşta dolum için BFS (Şişir-doldur-mühürle) teknolojisi kullanılmaktadır. Bu teknolojiye LDPE peletleri makineye yerleştirilir, dolum makinesinde ısı ve hava ile ampuller oluşturulur. Ve ampuller dolum makinesinden çıkmadan ısı ve hava ile kapatılır.
- 10 Mevcut buluş, nebülizasyon yoluyla inhalasyona yönelik farmasötik formülasyonlarda kullanılmak üzere sterilize edilmiş bir süspansiyonun hazırlanmasına yönelik aşağıdaki adımları içeren bir yöntem olup:
- a- Karışım 1'in elde edilmesi:
- 15 (i) enjeksiyon için suyun karıştırılması  
(ii) sırasıyla birinci dağıtıcı veya süspanse edici maddesinin, ikinci dağıtıcı veya süspanse edici maddesinin eklenmesi ve karıştırılması  
(iii) elde edilen karışımın soğutulması  
(iv) glikokortikosteroidin eklenmesi ve karıştırılması
- 20 (v) karışımın homojenizatörde homojenleştirilmesi  
(vi) homojen süspansiyonun otoklavlama ile sterilize edilmesi
- b- Karışım 2' nin elde edilmesi:
- (i) enjeksiyon için suyun karıştırılması  
(ii) sırasıyla izotonik ajanın ve en az iki tamponlama maddesinin eklenmesi ve karıştırılması
- 25 (iii) filtreleme işleminin gerçekleştirilmesi
- c- Karışım 1 ve Karışım 2'nin karıştırılması
- özelliği, birinci dağıtıcı veya süspanse edici maddesinin ikinci dağıtıcı veya süspanse edici maddesine ağırlık oranı 20:1, tercihen 15:1, daha tercihen 10:1 olmasıdır.
- 30 Isıtma, a (i), (ii) ve b) (i), (ii) numaralı adımda gerçekleştirilir. Isıtmanın nedeni eklenecek yardımcı maddelerin çözünürlüğünü/dağılımını arttırmaktır. Bir uygulamaya göre, a) (i), (ii) ve b) (i), (ii) numaralı aşamadaki karışımın sıcaklığı 45°C-55°C'dir.
- 35 Bir uygulamaya göre, a) (i), (ii), (iii), (iv), b) (i), (ii) ve c numaralı adımdaki dönme hızı 200-2000 rpm, tercihen 300-1800 rpm, daha tercihen 400-1500 rpm' dir.

Bir diğ er önemli faktör ise suda çözünmeyen aktif maddelerin dispersiyonuna yardımcı olmak için aktif maddelerden önce dağı tıcı veya süspanse edici maddelerin yön teme dahil edilmesiyle uygun bir dispersiyon ortamının hazırlanmasıdır.

5 Bir tozun bir sıvı içinde dağı tılmasının temel amacı, birincil partikülleri agregatlardan ve aglomeralardan ayırmak ve daha sonra bunları sıvı ortamda stabilize etmektir. Bu, katı/sıvı arayüzünde çok hızlı bir şekilde adsorbe olan etkili bir dağı tıcı veya süspanse edici madde gerektirir. Etkili bir dağı tıcı veya süspanse edici madde için ana kriter, partikül yüzeyine güçlü adsorpsiyon veya tutunmadır. Bu, dağı tıcı veya süspanse edici maddenin aktif madde partikül yüzeyine birden fazla noktadan bağlanmasını gerektirir.

10 Ayrıca, süspansiyondaki dağı tıcı veya süspanse edici maddenin bir diğ er rolü de tozun yüzey enerjisini azaltmaktır. Bu, daha sonraki homojenleştirmede partikül topaklarının ayrışmasını ve homojen dağı lma aşamalarını kolaylaştırır.

Her ne kadar birinci dağı tıcı veya süspanse edici madde tek başına aktif maddeyi süspanse edecek ortamı sağlayamasa da, ikinci dağı tıcı veya süspanse edici madde eklendiğ inde istenen kalite profili elde edilmiştir. Benzer şekilde, ikinci dağı tıcı veya süspanse edici maddesi tek başına aktif maddeyi süspanse edecek ortamı sağlayamasa da, birinci dağı tıcı veya süspanse edici madde eklendiğ inde istenen kalite profili elde edilmiştir. Buluş sahipleri, 15 şaşırtıcı bir şekilde birinci dağı tıcı veya süspanse edici maddenin ve ikinci dağı tıcı veya süspanse edici madde karışımına birlikte eklendiğ inde; homojen bir nihai ürünün elde edilebileceğini bulmuşlardır. İstenilen kalite profiline yol açan en önemli faktörlerden biri, birinci 20 dağı tıcı veya süspanse edici maddenin ikinci dağı tıcı veya süspanse edici maddesine ağırlık oranıdır.

Tercih edilen uygulamaya göre, birinci dağı tıcı veya süspanse edici madde, polisorbata 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat), polisorbata 40 (polioksietilen (20) sorbitan 25 monopalmıtat), polisorbata 60 (polioksietilen (20) sorbitan monostearat), polisorbata 80 (polioksietilen (20) sorbitan monooleat), sorbitan monopalmıtat , sorbitan monostearat, sorbitan tristearat, sorbitan monooleat, sorbitan trioleat (SpanR85), sorbitan mono-oleat, polioksietilen (20) sorbitan monooleat, doğal lesitin, oleil polioksietilen (2) eter, stearyl polioksietilen (2) eter, lauril polioksietilen (4) eter, oksietilen ve oksipropilen blok kopolimerleri, 30 sentetik lesitin, dietilen glikol dioleat, tetrahidrofurfuril oleat, etil oleat, gliseril mono-oleat, polietilen glikol 400 ve gliseril monolaurat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, birinci dağıtıcı veya süspansiyon edici maddesinin polisorbata 20 (polioksietilen (20) sorbitan monolaurat veya Tween 20)'dir.

5 Tercih edilen uygulamaya göre, ikinci dağıtıcı veya süspansiyon edici madde, sorbitan monolaurat (span20), polisorbata 40 (polioksietilen (20) sorbitan monopalmitat), polisorbata 60 (polioksietilen (20) sorbitan monostearat), polisorbata 80 ( polioksietilen (20) sorbitan monooleat), sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan tristearat , sorbitan monooleat, sorbitan trioleat (SpanR85), sorbitan mono-oleat, polioksietilen (20) sorbitan monooleat, doğal lesitin, oleil polioksietilen (2) eter, stearyl polioksietilen (2) eter, lauril polioksietilen (4) eter, blok kopolimerleri oksietilen ve oksipropilen , sentetik lesitin, dietilen 10 glikol dioleat, tetrahidrofurfuril oleat, etil oleat, gliseril mono-oleat, polietilen glikol 400 ve gliseril monolaurat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, ikinci dağıtıcı veya süspansiyon edici madde sorbitan monolaurattır (span20).

15

Yöntemin a) (iii) numaralı adımında soğutma adımı gerçekleştirilmektedir. Tercih edilen uygulamaya göre, a) (iii) numaralı adımdaki karışımın sıcaklığı 30°C-40°C'dir.

20 Bir uygulamaya göre, aktif madde glikokortikosteroid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan seçilir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, bahsedilen glikokortikosteroid, siklesonid, budesonid, flutikazon, aldosteron, beklometazon, betametazon, kloprednol, kortizon, kortivasol, deoksikorton, desonid, desoksimetazon, deksametazon, diflorokortolon, 25 fluklorolondan, flumetazon , flunisolid, flukinolon, flukinonid , flurokortizon, fluorokortolon, flurometolon, flurandrenolon, halsinonid, hidrokortizon, ikometazon, meprednizon, metilprednizolon, mometazon, parametazon, prednizolon, prednizon, tiksokortol , triamsinolodan veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

30 Tercih edilen uygulamaya göre, glukokortikosteroidler flutikazondur. Tercih edilen bu uygulamaya göre flutikazon tuzu, flutikazon furoattır.

Tercih edilen uygulamaya göre, (v) numaralı adımdaki dönme hızı 3000-15000 rpm, tercihen 3000-13000 rpm, daha da tercihen 3000-10000 rpm'dir.

35

Sıvı farmasötik kompozisyonu tipik olarak izotonik maddeler içerir. İzotonik maddeler, farmasötik olarak kabul edilebilir herhangi bir izotonik madde olabilir. Süspansiyonların izotonik olması arzu edilir. Mevcut yöntemde kullanılan formülasyonlar, uygun izotonik maddelerin eklenmesiyle istenen izotonikliğe ayarlanabilir.

5

Tercih edilen bir uygulamaya göre, b) (ii) numaralı adımdaki izotonik madde; mannitol, sodyum klorür, potasyum klorür ve sodyum bromür veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir gruptan seçilmektedir.

10 Tercih edilen uygulamaya göre, b) (ii) numaralı aşamadaki izotonik madde sodyum klorürdür.

Tipik olarak sıvı farmasötik kompozisyon bir veya daha fazla tamponlama maddesi içerir. Tamponlama maddeleri farmasötik olarak kabul edilebilir tamponlama maddeleridir. Tamponlama maddeleri, inhalasyon için uygun bir sıvı farmasötik kompozisyonda kullanılmaya uygun herhangi bir tamponlama maddesi olabilir. Bir veya daha fazla tamponlama maddesi tipik olarak sitrat veya fosfat tamponlarından seçilir. Sitrat tamponları sitrik asit, sodyum sitrat ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir. Fosfat tamponları, fosforik asit, monosodyum fosfat, dibazik sodyum fosfat ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

15

20 Bir uygulamaya göre, mevcut buluştaki farmasötik kompozisyon en az iki tamponlama maddesi içerir.

Bir uygulamaya göre, tamponlama maddeleri, sitrik asit, sodyum sitrat, fosforik asit, monosodyum fosfat, dibazik sodyum fosfat ve bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

25

Tercih edilen uygulamaya göre, (ii) numaralı adımdaki tamponlama maddeleri monosodyum fosfat dihidrat ve susuz dibazik sodyum fosfattır.

30 Uygulanan yöntem adımları, ürünün kalite profilinin ilk kimyasal göstergelerinden biri olan karışım tekdüzeliği üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Yukarıdaki adımların takip edilmemesi ve mevcut yönteme yalnızca bir dağıtıcı veya süspansiyon edici maddenin eklenmesi durumunda karışım tekdüzeliğinin elde edilemeyeceği gözlemlenmiştir.

35 Homojenizasyonun sağlanması ve prosesteki kayıpların önlenmesi açısından dağıtıcı veya süspansiyon edici maddelerin ilave edilme adımları ve bunların ağırlık oranları büyük önem taşımaktadır.

Bir uygulamaya göre, b) (iii) numaralı adımdaki filtrasyon işleminin 0,45 mikron + 0,2 mikron gözenek çaplı PES kapsül membran filtreden süzülerek gerçekleştirilir.

Bir uygulamaya göre buluşa konu olan farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanır:

5

a- Karışım 1'in elde edilmesi:

(i) enjeksiyon için suyun karıştırılması

(ii) sırasıyla polisorbata 20 (tween 20) ve sorbitan monolauratın (span 20) eklenmesi ve karıştırılması

10 (iii) elde edilen karışımın soğutulması

(iv) flutikazon propiyonat eklenmesi ve karıştırılması

(v) karışımın homojenizatörde homojenleştirilmesi

(vi) homojen süspansiyonun otoklavlama ile sterilize edilmesi

b- Karışım 2'nin elde edilmesi:

15 (i) enjeksiyon için suyun karıştırılması

(ii) sırasıyla sodyum klorür, monosodyum fosfat dihidrat ve susuz dibazik sodyum fosfatın eklenmesi ve karıştırılması

(iii) filtreleme işleminin gerçekleştirilmesi

c- Karışım 1 ve Karışım 2'nin karıştırılması

20

özelliği, polisorbata 20'nin (tween 20) sorbitan monolaurata (span 20) ağırlık oranı 20:1, tercihen 15:1, daha tercihen 10:1 olmasıdır.

Buluş, aynı zamanda buluşa konu olan yöntemle elde edilen sterilize edilmiş süspansiyon kompozisyonlarını da tanımlamaktadır.

25

Tercih edilen uygulamaya göre, sterilize edilmiş bir süspansiyon kompozisyonu, bir glukokortikosteroid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

30 Tercih edilen düzenlemeye göre, sterilize edilmiş bir süspansiyon kompozisyonu flutikazon propiyonat içerir.

Tercih edilen uygulamaya göre, sterilize edilmiş bir süspansiyon kompozisyonu glukokortikosteroidler, izotonik maddeler, tamponlama maddeleri, dağıtıcı veya süspansiyon edici maddeler içermektedir.

35

Bir uygulamaya göre, polisorbitat 20'nin miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0-1.0 arasındadır.

5 Bir uygulamaya göre, sorbitan monolaurat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0-0.3 arasındadır.

Bir uygulamaya göre, monosodyum fosfat dihidratın miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0-2 arasındadır.

10 Bir uygulamaya göre, susuz dibazik sodyum fosfat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0-1 arasındadır.

Bir uygulamaya göre, sodyum klorürün miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0-0,9 arasındadır.

15

Bir uygulamaya göre, farmasötik kompozisyondaki aktif maddelerin konsantrasyonu, 1 mg/1 mL, 0,25 mg/1 mL, 2 mg/2 mL ve 0,5 mg/2 mL'dir.

20 Tercih edilen bir uygulamaya göre, buluşa konu olan nebülizasyona yönelik sterilize edilmiş süspansiyon kompozisyonuna yönelik yöntem şunları içerir;

- flutikazon propiyonat,

- polisorbitat 20,

- sorbitan monolaurat,

25 - monosodyum fosfat dihidrat,

- dibazik sodyum fosfat susuz,

- sodyum klorit,

- enjeksiyonluk su

30 Tüm bu uygulamalara göre, aşağıda verilen formülasyonlar, buluşa konu olan sterilize edilmiş bir süspansiyon kompozisyonunun hazırlanmasına yönelik yöntemde kullanılabilir. Bu örnekler mevcut buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte değildir ve yukarıdaki ayrıntılı açıklamanın ışığı altında değerlendirilmelidir.

35

**Örnek 1:**

<b>İçindekiler</b>	<b>Miktar (mg)</b>
Flutikazon propiyonat	1 mg
Polisorbat 20	0.08 mg
Sorbitan monolaurat	0.01 mg
Monosodyum fosfat dihidrat	9.4 mg
Dibazik sodyum fosfat susuz	1.75 mg
Sodyum klorit	4.8 mg
Enjeksiyonluk su	1.0 mL

5

**Örnek 2:**

<b>İçindekiler</b>	<b>Miktar (mg)</b>
Flutikazon propiyonat	0.25 mg
Polisorbat 20	0.08 mg
Sorbitan monolaurat	0.01 mg
Monosodyum fosfat dihidrat	9.4 mg
Dibazik sodyum fosfat susuz	1.75 mg
Sodyum klorit	4.8 mg
Enjeksiyonluk su	1.0 mL

10 Tercih edilen bir uygulamaya göre, buluşa konu olan sterilize edilmiş bir süspansiyon kompozisyonu, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer obstrüktif solunum yolu hastalıkları arasından seçilen solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılır.

15