

## ÖZET

### DOKSİLAMİN VE PİRİDOKSİN İÇEREN ENTERİK TABLETLER

- 5 Mevcut buluş, hamilelerde bulantı ve kusmanın tedavisi için doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür içeren enterik kaplı tabletler ile ilgilidir.

## İSTEMLER

1. Hamilelerde bulantı ve kusmanın tedavisi için birim dozaj formunda tedavi edici miktarda Doksilamin Süksinat ve Piridoksin Hidroklorür içeren enterik kaplı tablet olup, özelliği dağılma süresinin 1 dakikadan az olmasını sağlamak için çekirdek tabletin yaş granülasyon ile üretilmesi ve ağırlıkça %70-90 mikrokristal selüloz içermesidir.
2. İstem 1'e göre enterik tablet olup, özelliği çekirdek tabletin ağırlıkça %80-90 mikrokristal selüloz içermesidir.
3. İstem 1 veya 2'ye göre enterik tablet olup, özelliği çekirdek tabletin ağırlıkça yaklaşık %85 mikrokristal selüloz içermesidir.
4. İstem 1-3'ün herhangi birine göre enterik tablet olup, özelliği çekirdek tabletin iç fazında bulunan mikrokristal selülozun dış fazda bulunan mikrokristal selüloza oranı 8:1 ila 2:1, tercihen 5:1 ila 3:1, en tercih edildiği durumda yaklaşık 4:1'dir.
5. İstem 4'e göre enterik tablet olup, özelliği çekirdek tabletin iç fazında bulunan mikrokristal selülozun dış fazda bulunan mikrokristal selüloza oranı yaklaşık 4:1'dir.
6. İstem 1'e göre enterik tablet olup, yaş granülasyon sulu polivinilpirolidon (PVP K-30) çözeltisi ile yapılır.
7. İstem 1 ila 8'in herhangi birine göre enterik tablet olup, enterik kaplama ajanı metakrilik asit kopolimeridir.
8. İstem 9'a göre enterik tablet olup, enterik kaplama ajanı metakrilik asit – etil akrilat kopolimeridir.
9. İstem 1'e göre enterik tablet olup, 10mg Doksilamin Süksinat ve 10mg Piridoksin Hidroklorür içerir.
10. İstem 9'a göre enterik tablet olup, 0.1 N hidroklorik asit ortamında 2 saat içinde Doksilamin Süksinat ve Piridoksin Hidroklorür %2'den fazla çözünmez.
11. İstem 10'a göre enterik tablet olup, 2 saat 0.1 N hidroklorik asit ortamından sonra pH 6.8 fosfat tamponunda Doksilamin Süksinat ve Piridoksin Hidroklorür 10 dakikada minimum %80, 15 dakikada minimum %90, 20 dakikada minimum %95 oranında çözünür.

12. Önceki istemlerin herhangi birine göre aşağıdaki enterik tablet formölasyonu:

<b>Bileşenler</b>	<b>Miktar (mg/tablet)</b>
<b>İç Faz</b>	
Doksilamin süksinat	10,000
Piridoksin HCl	10.000
Avicel PH 102	135.000
PVP K30	5.000
Aerosil 200	2.000
Saf Su*	k.m.
<b>Dış Faz</b>	
Avicel PH 102	36.000
Magnezyum Stearat	2.000
<b>Çekirdek Tablet Ağırlığı</b>	<b>200.000</b>
<b>Alt Kaplama</b>	
Opadry Clear 03K29121	4.000
<b>Enterik Kaplama</b>	
Acryl-Eze White 93O18509	16.000
<b>Kaplı Tablet Ağırlığı</b>	<b>220.000</b>

## TARİFNAME

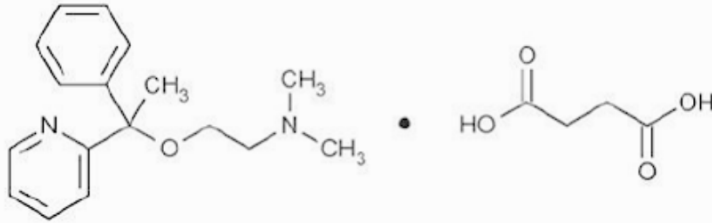
### DOKSİLAMİN VE PİRİDOKSİN İÇEREN ENTERİK TABLETLER

#### 5 Teknik Alan

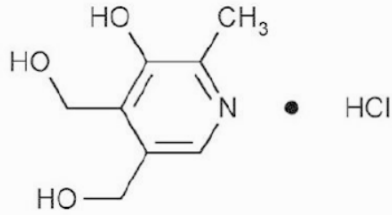
Mevcut buluş, doksilamin ve piridoksin kombinasyonu içeren farmasötik bileşimle ilgilidir.

#### Önceki Teknik

Doksilamin süksinat antihistaminik bir bileşiktir. Kimyasal ismi ethanamine, N,N -dimethyl-2-[1phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]-, butanedioate (1:1) olarak ifade edilir..



Piridoksin hidroklorür vitamin B6 olarak bilinir. Kimyasal ismi 3,4-pyridinedimethanol, 5-hydroxy-6methyl-, hydrochloride olarak ifade edilir.



15

10mg Doksilamin süksinat ve 10mg piridoksin hidroklorür içeren kombine tablet Diclegis ismiyle gecikmeli salım (delayed-release) tablet formunda konservatif tedaviye yanıt vermeyen hamilelerde bulantı ve kusmanın tedavisi için kullanılır. 20mg Doksilamin süksinat ve 20mg piridoksin hidroklorür içeren kombine tablet ise BONJESTA ismiyle uzatılmış salım tablet formundadır (extended-release). Bonjesta ile ilgili US 9,089,489 (Duchesnay) ve 9,375,404 (Duchesnay) patentlerine göre dual salımlı oral dozaj formunun Diclectin formülasyonuna göre iyileştirilmiş farmakokinetik profil gösterdiği belirtilmektedir.

Hamilelerde bulantı ve kusmanın tedavisi için Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonunun kullanımı bilinmektedir. Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür içeren Diclectin isimli şeker kaplı formülasyon lactose, microcrystalline cellulose, magnesium trisilicate, silicon dioxide and magnesium stearate içerir. Şeker kaplı formülasyonda istenen tıbbi etki oldukça gecikmiş olarak görülmektedir.

US6340695 (Duchesnay) patenti doksilamin süksinat ile enterik kaplı piridoksin hidroklorür içeren tabletler ile ilgilidir. Özelliği, başlangıçta doksilamin ve piridoksinin hızlı salınmasıdır. Formülasyon 1000 ml fosfat tamponunda pH 6.8'de ve 37 °C'de tip 2 dissolüsyon cihazında 100 rpm'de aşağıda belirtilen dissolüsyon profilini sağlayacak dağıtıcı içerir.

- (a) 30 dakikada en az %40 piridoksin hidroklorür ve doksilamin süksinat
- (b) 60 dakikada en az %70 piridoksin hidroklorür ve doksilamin süksinat
- (c) 90 dakikada en az %80 piridoksin hidroklorür ve doksilamin süksinat;
- (d) 120 dakikada en az %90 piridoksin hidroklorür ve doksilamin süksinat.

US6340695 patentine göre 10mg doxylamine succinate ve 10 mg pyridoxine hydrochloride ile magnesium trisilicate, microcrystalline cellulose 102, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate içeren çekirdek tablet sırasıyla HPMC ile alt kaplama, metakrilic acid copolimer, PEG, polysorbate 80, simethicone, talc içeren enterik kaplama ve dış kaplama ile kaplanır.

US2005208131 (Duchesnay) patenti doksilamin süksinat ile enterik kaplı piridoksin hidroklorür içeren farmasötik formülasyonların hazırlanması için kuru granülasyon yöntemini açıklar. Yönteme göre etkin maddeler en az bir yardımcı madde ile karıştırılır, toz karışım bir silindir kompaktör ile sıkıştırılır, elenerek uygun boyutta granüle elde edilir ve birim dozaj formları haline getirilir.

WO2013/123595 (DUCHESNAY) başvurusunda çabuk salımlı ve geciktirilmiş salımlı olmak üzere çift salımlı oral dozaj sistemi açıklanır. Çabuk salımlı ve geciktirilmiş salımlı kısımlar doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür içerir ve çabuk salımlı kısımda etkin maddeler midede, geciktirilmiş salım kısımda ise incebarsaklarda açığa çıkar.

WO 2013/082706 (David) direk basımla hazırlanmış doksisiklin süksinat ve piridoksin içeren gecikmeli salım sağlayan tablet ile ilgilidir. Enterik kaplanmış çekirdek tablet formülasyonunun özelliği dağıtıcı içermemesidir. USP Tip II aparatında 100 rpm'de 900 ml pH 6.5 fosfat tamponu içeren dissolüsyon ortamında 20 dakikada doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün en az %95'inin çözündüğü belirtilmektedir.

## Buluşun açıklaması

Buluşun amacı hamilelerde bulantı ve kusmanın tedavisinde etkili bir formülasyon temin edilmesidir. Bu amaçla yeterli stabiliteye sahip kombine bir formülasyon geliştirilmiştir.

5 Formülasyon tedavi edici miktarda doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür içeren bir enterik tablet formülasyonudur. Enterik tablet formülasyonunda doksilamin süksinat 5-20mg ve piridoksin hidroklorür 5-20mg arasında olabilir.

Bir düzenlemede çekirdek tablet formülasyonu 10mg doksilamin süksinat ve 10mg piridoksin hidroklorür içerir.

10 Bir diğer düzenlemede çekirdek tablet formülasyonu 20mg doksilamin süksinat ve 20mg piridoksin hidroklorür içerir.

Bu buluşta farmasötik bileşim, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanlar; dolgu maddeleri, yağlayıcılar, kaydırıcılar, surfaktanlar, tatlandırıcılar, aromatik ajanlar, koruyucular, renklendiriciler ve onların kombinasyonlarını içerebilir ve bunlarla sınırlı değildir.

15 Dolgu maddeleri suda çözünür veya çözünmez olabilir. Dolgu maddesi olarak sprey-kurutulmuş veya susuz laktöz, sükroz, dekstroz, nişasta, prejelatinize nişasta, mannitol, maltitol, sorbitol, ksilitol, dekstrin, selüloz türevleri, toz selüloz, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, kaolin, çöktürülmüş kalsiyum karbonat, maltodekstrin ve teknikte uzman kişilerce bilinen diğer maddeler seçilebilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Dolgu maddesi olarak ağırlıkça %30-90, tercihen %50-90, daha tercihen %80-90 oranında en az bir 20 yardımcı madde kullanılabilir. Dolgu maddesi olarak mikrokristal selüloz tercih edilmiştir (Avicel PH102). Çekirdek tablet formülasyonunda mikrokristal selüloz ağırlıkça %70-90, tercihen %80-90, daha tercihen yaklaşık %85 oranında kullanılmıştır.

25 Bağlayıcı olarak metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, kalsiyum karboksimetilselüloz, etil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, silisli mikrokristalin selüloz (SMCC), polivinil pirrolidon (povidon), jelatin, polivinil alkol, akasya, tragakant, guar, pektin, nişasta pasta, prejelatinize nişasta, aljinik asit, basılabilir şeker, sıvı glukoz, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, maltodekstrin, guar gum, magnezyum alüminyum silikat, polimetakrilatlar, sorbitol ve teknikte uzman kişilerce bilinen diğer maddeler seçilebilir ancak bunlarla sınırlı 30 değildir. Bağlayıcı karışımı da kullanılabilir. Bağlayıcı madde tercihen ağırlıkça %1-15 oranında kullanılır. Tercih edilen bağlayıcı polivinilpirolidon'dur (PVP K30). Çekirdek tablet formülasyonunda PVP K30 %1-5, tercihen yaklaşık %2.5 oranında kullanılmıştır.

Kaydırıcı olarak hidrojene bitkisel yağ veya hidrojene hint yağı gibi bitkisel yağlar; polietilen glikoller; magnezyum stearat, sodyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, gliseril

monostearat, gliseril palmitostearat ve sodyum stearyl fumarat gibi stearik asit veya stearik asit türevleri; mineral tuzları, talk gibi anorganik tuzları; sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür ve sodyum oleat gibi organik tuzlar; polivinil alkoller, mikrokristalin selüloz, sodyum lauril sülfat, silika, koloidal silika, mısır nişastası, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, silisyum hidrojel ve teknikte uzman kişilerce bilinen diğer maddeler seçilebilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Tercih edilen kaydırıcı magnezyum stearat'dır. Tercihen ağırlıkça %1-5 oranında kullanılır.

Glidan olarak koloidal silika (Aerosil), mısır nişastası, talk, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum trisilikat, amorf silika, silisyum hidrojel, toz selüloz, kalsiyum fosfat ve teknikte uzman kişilerce bilinen diğer maddeler seçilebilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Tercih edilen glidan koloidal silikadır (Aerosil 200). Tercihen ağırlıkça %1-5 oranında kullanılır.

Alt kaplama olarak suda çözünen hidroksipropilmetilselüloz esaslı kaplama kullanılabilir. Opsiyonel olarak enterik kaplama üzerine hidroksipropilmetilselüloz esaslı dış kaplama yapılabilir.

Enterik kaplama olarak metil metakrilat polimerleri (Eudragit), selüloz asetat ftalat, polivinilasetat ftalat, hidroksipropilmetilftalat, hidroksipropilmetilselülozftalat gibi uygun polimerler kullanılabilir. Enterik kaplama olarak metakrilik asit kopolimer Tip C (Eudragit L100-55 = Poly(methacrylic acid-co-ethyl acrylate 1:1) içeren kaplama seçilmiştir. Acryl-Eze (Colorcon) ticari adı ile bilinen kaplama formülasyonu polimer olarak metakrilik asit ve etil akrilat kopolimeri içerir. Formülasyon ayrıca talk, trietilsitrat, koloidal silika, sodyum bikarbonat, sodyum lauril sülfat içerir.

Farmasötik bileşim, teknikte uzman kişilerce bilinen direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, akışkan yatak granülasyon gibi çeşitli formülasyon teknikleri ile hazırlanabilir. Buluş konusu bileşimde yaş granülasyon yöntemi tercih edilmiştir. Yönteme göre karıştırılmış tozlar uygun bir çözelti ile karıştırılır, kurutulur ve elenerek uygun partikül büyüklüğüne getirilir.

Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür içeren enterik kaplı tabletlerin üretiminde uygulanan yaş granülasyon yöntemine göre Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür seyreltisinin (Avicel PH102) bir kısmı ve glidan (Aerosil) ile karıştırıldıktan sonra povidonun (PVP K-30) sulu çözeltisi ile granüle haline getirilir. Elde edilen iç faz seyreltisinin (Avicel PH102) kalan kısmı ve kaydırıcı (magnezyum stearat) ile karıştırıldıktan sonra çekirdek tabletler basılır. İç fazda seyreltisinin dış fazda bulunan seyrelticiye oranı 8:1 ila 2:1, tercihen 5:1 ila 3:1, en tercih edildiği durumda yaklaşık 4:1'dir. Çekirdek tabletlerin sertliği maksimum 130 N, tercihen maksimum 100N, daha tercihen maksimum 80N olarak ayarlanır. Ayrıca çekirdek tabletlerin kurutma kaybı minimum %8, tercihen minimum %6'dır. Çekirdek tabletler önce alt kaplama, daha sonra enterik kaplama ile kaplanır.

10mg Doksilamin süksinat ve 10mg Piridoksin hidroklorür içeren enterik kaplı tabletler için ambalaj olarak opak PVC/PE/PVdC – Alüminyum folyo blister kullanılabilir. Piyasaya sunulacak ürün kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

Çekirdek tabletin dağılma süresi pH 6.8'deki dissolüsyon profilini direkt etkilemektedir.

- 5 Geliştirilen formülasyon çekirdek tabletin dağılması 1 dakikanın altında olacak şekilde tasarlanmıştır.

### Örnek 1. Çekirdek tablet ön formülasyon çalışmaları

- 10 Direk basım ve yaş granülasyon yöntemleri ile teorik 200mg ağırlığında çekirdek tabletler hazırlanmıştır. Daha sonra çekirdek tabletler önce alt kaplama, daha sonra enterik kaplama ile kaplanmıştır. Kaplama formülasyonu Tablo 1'de verilmiştir. Kaplanmış tabletlerin teorik ağırlığı 220 mg'dır.

Tablo 1. Kaplama formülasyonu

<b>Alt Kaplama</b>	
Opadry Clear 03K29121	4,00
Saf Su	k.m.
<b>Enterik Kaplama</b>	
Acryl-Eze White	16,00
Saf Su	k.m.
<b>Kaplı Tablet Ağırlığı, mg</b>	<b>220,00</b>

- 15 Çekirdek tabletin 001 ve 002 kodlu direk basım formülasyonlarında kapak atma görüldüğünden bu formülasyonlardan vazgeçilmiştir. 003 ve 004 kodlu direk basım formülasyonlarında kapak atma görülmemiştir.

Tablo 2. Direk basımla hazırlanan çekirdek tablet formülasyonları

	<b>ASS-HO-001</b>	<b>ASS-HO-002</b>	<b>ASS-HO-003</b>	<b>ASS-HO-004</b>
Doksilamin süksinat	10,0000	10,0000	10,00	10,00
Piridoksin HCl	10,0000	10,0000	10,00	10,00
Dibazik Kalsiyum Fosfat Dihidrat	32,0000	32,0000		
Mannitol	141,5000	141,5000		
Methocel E-15	4,0000	4,0000		
Laktoz Fast Flo			135,50	85,50
Avicel PH 102			35,50	85,50
PVP K30			5,00	5,00
Aerosil 200			2,00	2,00
Magnezyum Stearat	2,5	2,5	2,00	2,00
<b>Çekirdek Tablet Ağırlığı</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>

Ayrıca 005, 006 ve 007 kodlu yaş granülasyon formülasyonları hazırlanmıştır (Tablo 3):

Tablo 3. Yaş granülasyonla hazırlanan çekirdek tablet formülasyonları

	<b>ASS-HO-005</b>	<b>ASS-HO-006</b>	<b>ASS-HO-007</b>
Doksilamin süksinat	10,00	10,00	10,00
Piridoksin HCl	10,00	10,00	10,00
Laktoz Monohidrat	135,50	85,50	
Avicel PH 102	35,50	85,50	171,00
PVP K30	5,00	5,00	5,00
Aerosil 200	2,00	2,00	2,00
Magnezyum Stearat	2,00	2,00	2,00
<b>Çekirdek Tablet Ağırlığı</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>

#### 5 Örnek 2. Çekirdek tabletlerin dağılma ve dissolüsyon sonuçları

007 Kodlu çekirdek tablet formülasyonunun dağılma süresi 1 dakikanın altında bulunmuştur. Sonuçlara göre direk basımla hazırlanmış tabletlere (003, 004) ve yaş granülasyon ile hazırlanmış çekirdek tabletlerin dağılma süresi 1 dakikadan fazla olan tabletlere (005, 006) göre dağılma süresi 1 dakikadan az olan tabletlerin dissolüsyonu önemli ölçüde büyüktür.

10 Çekirdek tabletin dağılma süresi pH 6.8'deki dissolüsyon profilini direkt etkilemektedir.

Tablo 4. Çekirdek Tabletlerin Dağılma ve Dissolüsyon Testi sonuçları

Numune		Direk basım		Yaş granülasyon		
		003	004	005	006	007 (Final)
Tablet Basımı		İyi	İyi	İyi	İyi	İyi
Dağılma, Dakika		15-16	6-7	2 - 7	6 - 7	1
Sertlik		80N	60N - 65N	60N - 80N	60N - 70N	80N
Dissolution (pH=6.8 phosphate tampon; 15 min)	Min.	45%	63%	55%	62%	98%
	Max.	65%	82%	91%	88%	100%

### Ornek 3. Geliştirilen formülasyonun dissolüsyon profili çalışmaları

10mg Doksilamin süksinat ile 10mg Piridoksin hidroklorür içeren ve çekirdek tabletin dağılma süresi 1 dakikanın altında olan beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks enterik kaplı 007 Kodlu 5 tabletler aşağıdaki formülasyonla hazırlanmıştır:

Tablo 5. Tablet formülasyonu

Bileşenler	Miktar (mg/tablet)	Fonksiyon
<b>İç Faz</b>		
Doksilamin süksinat	10,000	Etkin madde
Piridoksin HCl	10.000	Etkin madde
Avicel PH 102	135.000	Dolgu maddesi
PVP K30	5.000	Bağlayıcı
Aerosil 200	2.000	Glidan
Saf Su*	k.m.	Çözücü
<b>Dış Faz</b>		
Avicel PH 102	36.000	Dolgu maddesi
Magnezyum Stearat	2.000	Kaydırıcı
<b>Çekirdek Tablet Ağırlığı</b>	<b>200.000</b>	
<b>Alt Kaplama</b>		
Opadry Clear 03K29121	4.000	Alt kaplama
Saf su (Proses sırasında uçar)	30.000	Çözücü
<b>Enterik Kaplama</b>		
Acryl-Eze White 93O18509	16.000	Enterik kaplama
Saf Su (Proses sırasında uçar)	58.000	Çözücü
<b>Kaplı Tablet Ağırlığı</b>	<b>220.000</b>	

Tabletler üzerinde yapılan dissolüsyon testi koşulları aşağıda verilmiştir:

Ortam: Asit aşaması: 0.1 N HCl Tampon aşaması: 0.2 M Sodyum fosfat tamponu pH 6.8

10 Aparat: II (Paddle)

Karıştırma Hızı: 100 rpm

Dissolüsyon ortam hacmi: Asit aşaması:1000 Tampon aşaması: 1000 ml

Dissolüsyon ortam sıcaklığı: 37°C ± 0.5

Tablo 6. Doksilamin süksinat Dissolüsyon Profili (2 saat asit + 30 dak pH 6,8 tampon)

Numune	0.1 N HCl	pH 6,8 tampon, dakika				
	2.saat	5	10	15	20	30
1	0,30	69,0	83,3	88,8	95,70	98,30
2	0,50	65,3	79,3	85,5	94,19	97,19
3	0,70	56,6	82,8	92,8	100,63	99,63
4	0,40	66,7	87,4	95,3	100,55	101,65
5	0,20	69,9	92,3	99,9	101,23	103,63
6	0,10	67,7	92,6	101,6	102,80	104,20
<b>Ortalama</b>	0,37	65,9	86,3	94,0	99,2	100,8
<b>Std.Dev.</b>	0,22	4,8	5,4	6,2	3,4	2,9
<b>% RSD</b>	58,92	7,3	6,3	6,6	3,4	2,8
<b>MIN</b>	0,10	56,6	79,3	85,5	94,2	97,2
<b>MAX</b>	0,70	69,9	92,6	101,6	102,8	104,2

Tablo 7. Piridoksin HCl Dissolüsyon Profili (2 saat asit + 30 dak pH 6,8 tampon)

Numune	0.1 N HCl	pH 6,8 tampon, dakika				
	2.saat	5	10	15	20	30
1	0,30	67,2	80,1	85,5	92,1	94,3
2	0,40	64,1	77,3	83,0	91,3	93,3
3	0,10	54,9	79,4	89,0	95,9	97,9
4	0,60	64,0	83,6	91,4	96,2	98,8
5	0,30	67,4	89,2	96,4	99,8	100,5
6	0,20	68,4	92,9	102,0	102,0	104,1
<b>Ortalama</b>	0,32	64,3	83,7	91,2	96,2	98,1
<b>Std.Dev.</b>	0,17	5,0	6,1	7,0	4,2	4,0
<b>% RSD</b>	54,39	7,7	7,3	7,7	4,4	4,1
<b>MIN</b>	0,10	54,9	77,3	83,0	91,3	93,3
<b>MAX</b>	0,60	68,4	92,9	102,0	102,0	104,1

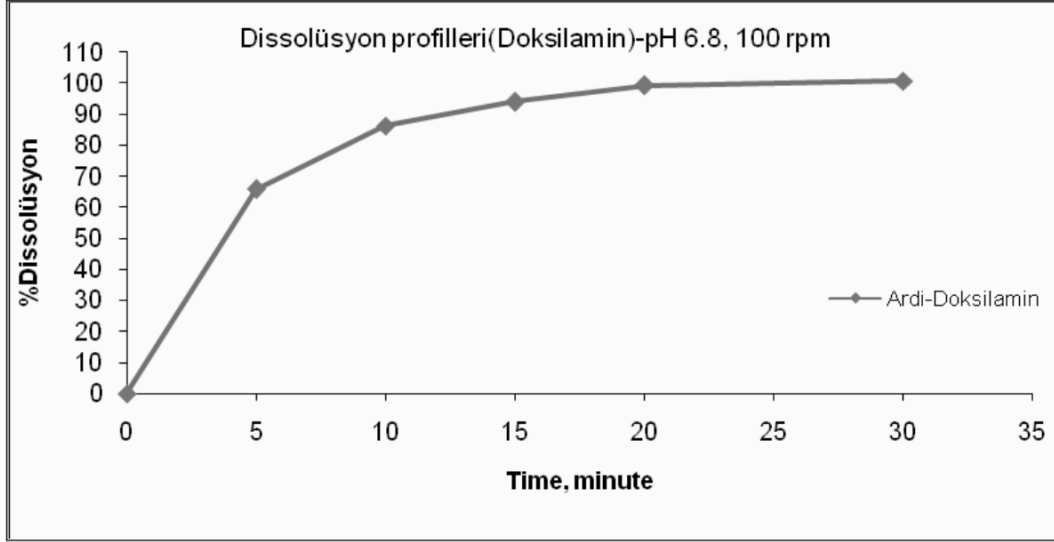
5 **Şekillerin açıklaması:**

**Şekil 1.** Doksilamin süksinat Dissolüsyon Profili (2 saat asit + 30 dak pH 6,8 tampon)

**Şekil 2.** Piridoksin HCl Dissolüsyon Profili (2 saat asit + 30 dak pH 6,8 tampon)

Not: Metinde verilen sayısal değerlerde yaklaşık ifadesi geçtiğinde, 10'dan küçük değerlerin %95-105'i, 10'dan büyük değerlerin %98-102'si anlaşılır.

Şekil 1



Şekil 2

