

**ETKEN MADDELER İLE FARMASÖTİK-TEKNOLOJİK YARDIMCI MADDELER
ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİ ENGELLEMEK AMACIYLA KULLANILAN
FARMASÖTİK PREPARATLAR İÇİN AYIRICI KATMANLAR**

10

Buluş, duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de duloksetin hidroklorür içeren bir etken maddeye sahip bir çekirdeği; çekirdek üzerinde isteğe bağlı olarak bir birinci ayırıcı katmanı; birinci ayırıcı katman üzerinde birinci ayırıcı katmandan farklı ve yine isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selülozdan oluşan ve bir ya da
15 birden fazla organik asit içeren bir estere sahip ikinci bir ayırıcı katmanı; birinci ve ikinci ayırıcı katmandan farklı, mide öz suyuna dirençli, (met)akrilik asit içeren bir polimeri kapsayan ve bileşimin dış katmanının oluşturan bir katmanı içeren granüler yapıdaki bir farmasötik preparat ile ilişkilidir. Buluş, duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de duloksetin hidroklorür içeren bir etken maddeye sahip bir
20 çekirdeği; çekirdek üzerinde seçenek olarak bir birinci ayırıcı katmanı; birinci ayırıcı katman üzerinde birinci ayırıcı katmandan farklı ve yine isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selülozdan oluşan ve bir ya da birden fazla organik asit içeren bir estere sahip ikinci bir ayırıcı katmanı; birinci ve ikinci ayırıcı katmandan farklı, mide öz suyuna dirençli, (met)akrilik asit içeren bir polimeri kapsayan ve bileşimin dış katmanının oluşturan bir katmanı içeren
25 granüler yapıdaki bir farmasötik preparat ile ilişkilidir.

İstemler

1. Pellet formundaki farmasötik preparat,
 - (i) duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de
5 duloksetin hidroklorür içeren bir etken maddeye sahip bir çekirdeği,
 - (ii) isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selülozdan oluşan ve bir ya da birden fazla organik asit içeren bir estere sahip bir ayırıcı katmanı,
 - (iii) (met)akrilik asit içeren bir polimeri kapsayan mide öz suyuna dirençli ayırıcı bir
10 katmanı içermektedir; bu bağlamda ayırıcı katman (ii) çekirdek (i) ile mide öz suyuna dirençli katman (iii) arasında bulunmaktadır,
ve yine
 - (iv) ayırıcı katmandan (i) farklı, çekirdek ile ayırıcı katman (ii) arasında bulunan ve bir şekeri kapsayan çekirdek üzerinde bir koruyucu iç katmana (iv) sahiptir.
2. İstem 1'e göre farmasötik preparat olup, burada, ayırıcı katmandaki ester, isteğe bağlı
15 olarak sübstitüye edilmiş selüloz asetat, isteğe bağlı olarak bir selüloz süksinat veya yine bir isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selüloz asetat süksinat, özellikle de hidroksi propil metil selüloz asetat süksinattır.
3. İstem 1 veya 2'ye göre farmasötik preparat olup, burada (met)akrilik asit içeren polimer, mide öz suyuna dirençli katmanda bir metakrilik asit-alkil akrilat, özellikle de metakrilik
20 asit-etil akrilattır.
4. İstem 1 ile 3 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, koruyucu iç katman, şeker kamışı şekerine ve yine isteğe bağlı olarak hidroksi propil metil selüloz gibi suda çözülen bir polimere sahiptir.
5. İstem 1 ile 4 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada mide
25 öz suyuna dirençli katman, hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat içermez.
6. İstem 1 ile 5 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada mide öz suyuna dirençli katman, ağırlık bakımından $\leq \%20$, tercihen ağırlık bakımından $\leq \%16$, daha ziyade tercihen ağırlık bakımından $\leq \%13$ ve özellikle de ağırlık bakımından $\leq \%10$ miktarında bir orana sahiptir.
7. İstem 1 ile 6 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada mide
30 öz suyuna dirençli katman, bu türden preparata ait altı adet numunenin iki saat boyunca

750 ml 0,1 N HCl içinde $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle $\leq\%10$ oranında bir duloksetin hidroklorür dışarı salınımına sahip olacakları biçimde tasarlanmıştır.

5 8. İstem 1 ila 7 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada ayırıcı katman, mide öz suyuna dirençli katmanın olmadığı durumda bu türden preparata ait altı adet numunenin iki saat boyunca 750 ml 0,1 N HCl içinde $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle $> \%10$ oranında bir duloksetin hidroklorür dışarı salınımına sahip olacakları biçimde tasarlanmıştır.

10 9. İstem 1 ila 8 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada bir numune, 5,5 pH-değerine sahip 1000 ml asetat tampon çözelti içinde, $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle ≤ 7 saatlik bir süreden sonra, tercihen ≤ 5 saatlik bir süreden sonra, daha ziyade tercihen ≤ 4 saatlik bir süreden sonra, özellikle de ≤ 3 saatlik bir süreden sonra etken maddenin $\geq\%90$ 'ı oranında bir dışarıya salınımına sahiptir.

15 10. İstem 1 ila 9 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada etken madde içeren çekirdek, etken maddeye sahip olmayan, atıl bir iç çekirdekten ve yine iç çekirdek üzerindeki bir etken madde katmanından oluşmaktadır; bu bağlamda etken madde katmanı duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de duloksetin hidroklorür içermektedir.

20 11. İstem 1 ila 9 arasındaki istemlerden birine uygun farmasötik preparat olup, burada etken madde içeren çekirdek, içine duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, özellikle de duloksetin hidroklorürün yerleştirildiği bir matris malzemeden oluşmaktadır.

25 12. Pellet formunda, mide öz suyuna dirençli duloksetin hidroklorür formülasyonu olup, aşağıda açıklanan pellet yapısına sahiptir:

- (i) bir atıl çekirdek,
 - (ii) çekirdek üzerinde yer alan ve bu bağlamda duloksetin hidroklorür, hidroksi propil metil selüloz ve talk içeren bir etken madde katmanı,
 - (iii) etken madde katmanının üzerinde yer alan, hidroksi propil metil selüloz, şeker kamışı şekeri ve talk içeren koruyucu bir iç katman,
 - (iv) iç katmandan farklı ve iç koruyucu katman üzerinde yer alan ve yine hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat, talk ve trietil sitrat içeren bir ayırıcı katman,
- 30

- (v) koruyucu iç katmandan ve ayırıcı katmandan farklı, mide öz suyuna dirençli ve yine metakrilik asit etil akrilat kopolimer, trietil sitrat, talk ve sodyum hidroksit içeren bir katman.

5 **13.** Pellet formunda, mide öz suyuna dirençli duloksetin hidroklorür formülasyonu olup, aşağıda açıklanan pellet yapısına sahiptir:

- (i) mikrokristalin selüloz kristali, çapraz bağla ağ oluşturan polivinilpirrolidon ve mannitolden oluşan bir matris içindeki duloksetin hidroklorürden oluşan bir çekirdek,

- 10 (ii) etken madde katmanının üzerinde yer alan, hidroksi propil metil selüloz, şeker kamışı şekeri ve talk içeren koruyucu bir iç katman,

- (iii) iç katmandan farklı ve iç koruyucu katman üzerinde yer alan ve yine hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat, talk ve trietil sitrat içeren bir ayırıcı katman,

- 15 (v) koruyucu iç katmandan ve ayırıcı katmandan farklı, mide öz suyuna dirençli ve yine metakrilik asit etil akrilat kopolimer, trietil sitrat, talk ve sodyum hidroksit içeren bir katman.

14. İstem 1 ila 11 arasındaki istemlerden birine uygun granül farmasötik bir preparatı veya İstem 12 ya da 13'e uygun ve mide öz suyuna dirençli bir duloksetin hidroklorür formülasyonunu içeren bir ticari sunum biçiminde, ticari sunum biçimi bir tablet veya bir kapsül, tercihen bir kapsül, daha ziyade tercihen bir sert kapsüldür.

TARİFNAME

ETKEN MADDELER İLE FARMASÖTİK-TEKNOLOJİK YARDIMCI MADDELER ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİ ENGELLEMELERİ AMACIYLA 5 KULLANILAN FARMASÖTİK PREPARATLAR İÇİN AYIRICI KATMANLAR

Etken maddeler, bedenin fonksiyonlarına etkide bulunmak, hastalık tablosunu zayıflatmak, hastalıklara karşı önlem almak ve hastalıkları iyileştirmek için kullanılan farmasötik ticari sunum biçimlerine entegre edilmiş biyoaktif maddelerdir. Bir etken maddenin biyolojik açıdan nasıl aktif olduğu, özellikle ilacın yapısal özelliklerine, elektronik özelliklerine ve etken madde molekülünün hidrofilisitesine ve lipofilisitesine bağlıdır. Yapısal özellikler ifadesinden bu bağlamda yalnızca bir moleküle ait münferit atomların karşılıklı bağı değil, aynı zamanda hangi stereo-kimyasal yapıların da molekül yapısı için temel oluşturduğu, başka bir deyişle bu yapının konstitüsyonu, konfigürasyonu ve konformasyonu ve yine bunların biyolojik sisteme ait ilişkili reseptörlerle nasıl etkileşime girebildikleri de anlaşılmaktadır [1].

Bir ilacın elektronik özellikleri bakımından birçok farmasötik ürün zayıf asitleri veya zayıf bazları temsil eder. Asitlerin kullanıldığı durumda prensip olarak karbonik asitler, fenoller veya NH-asidik bileşimleri söz konusudur. Bazların kullanıldığı durumda çoğunlukla azot bazları öne çıkmaktadır. Bir ilaç formunun uygulanmasına göre bu türden etken maddeler etken madde ortamına bağlı olarak protonize edilmiş veya protonize edilmemiş biçimde ya da etken madde molekülünün iyonize edilmiş ve iyonize edilmemiş biçimi olarak ortaya çıkar. İyonize ve iyonize edilmemiş biçim arasındaki oran, sabiti ile (K) veya maddenin pKa-değeri ile açıklanır. İyonize ve iyonize edilmemiş biçim ve ortamın pH-değeri arasındaki niceliksel bağlantıyı Henderson-Hasselbach-denklemini verir. Bir ilacın iyonize edilmiş veya iyonize edilmemiş biçimi prensip olarak zıt yönlü bir çözünürlük ve resorpsiyon davranışını gösterir.

İyonize edilmemiş biçimde bir etken madde prensip olarak lipofilik özellikler, öte yandan da iyonize, anyonik veya katyonik biçimler ise sıklıkla yüksek bir suda çözünürlük davranışı gösterir. Çözülüm derecesi ilacın resorpsiyon- ve dağılım davranışını ve böylece de biyolojik sistemlerdeki olası reseptörlerle etkileşimi dikte eder. Bunun sonucunda ortamın pH-değeri ve maddenin pKa-değeri için büyük bir önem taşır.

Örneğin insanda olduğu gibi biyolojik sistemlerde oral olarak uygulanan farmasötik

ürünler söz konusu olduğunda tüm sindirim sistemindeki, başka bir deyişle ağız boşluğundan rektuma kadar ortamdaki pH-oranları ve yine uygulanacak etken maddelerin pKa-değeri ilacın biyolojik etkisini belirler. Bir etken maddenin çözülümünün yanı sıra etken madde molekülünün lipofilitesi ya da hidrofilitesi de, biyolojik sisteme ait reseptörlerle etkileşime girmek bakımından önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda lipid-su-dağılımı katsayısı (P), etken madde moleküllerinin lipofilitesi için bir ölçü olarak kendisini kabul ettirmiştir. In-vitro simülasyon için oktanol/su veya oktanol/tampon çözeltilerden yola çıkılmaktadır.

Lipofilik maddeler yüksek bir dağılım katsayısına sahiptir. Tıpkı pKa-değerleri gibi P-değerleri ya da bunların ondalıklı logaritması, yani log-P-değerleri, tüm molekülün özelliklerini ifade eder. pKa- ve log-P-değerleri böylece ortamdaki sistemle girilen etkileşim parametrelerini temsil eder [2].

Lipofilik membranlar sayesinde farmasötik ürünlerin difüzyon hızı ne kadar büyükse, ilacın dağılım katsayısı da o denli yüksek olur.

Bu bakış açıları, etken maddelerin sindirim sistemi içinden geçerken ortamlar girilen çeşitli etkileşimlere maruz kaldıklarını; bu etkileşimlerin ise ilacın resorpsiyonu ve buna bağlı olarak da ilacın etkisi üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hedef, etken maddenin ilaç formundan tamamen dışarıya salınmasını sağlamak için ilacı optimal biçimde kullanıma hazır duruma getirmektir.

Etken maddeler prensip olarak başkaca yardımcı maddelerle kombine olarak ilaç halinde işlendikleri için, yukarıda açıklanan bakış açısının yanı sıra, aynı zamanda geliştirilecek bir ilaç şekli için formülasyona özel bakış açılarının da dikkate alınması gerekir.

Tüm sindirim sistemi içinde fizyolojik bileşenlerle girilen ve bu yazıda açıklanan potansiyel etkileşimlerin yanı sıra, ilacın formülasyonu için kullanılan farmasötik-teknolojik yardımcı maddeler de sindirim sisteminin bileşenleriyle reaksiyonlara ve etkileşimlere girebilir, fakat aynı zamanda da bizzat etken maddeler birbirlerini etkileyen bir ilişkiye geçebilirler.

Bir etken madde molekülünün sindirim sisteminden geçerken maruz kaldığı ve yukarıda açıklanmış değişiklikler bakımından bir farmasötik yardımcı madde de değişkenlik gösterebilir. Böylelikle bir dizi farmasötik yardımcı madde sıvı hale geçişte kabarmaya veya çözülmeye başlar. Bu kabarma ve çözülme işlemleri bilindiği tabletlerde parçalanmaya veya sert kapsüller söz konusu olduğunda kapsülün çözülmesine yol açar.

Sıvılar, sıvı hacimleri ve sindirim sistemindeki öz suların pH-değeri çok farklı birleşimlerden oluşur ve bir çok etkileyici faktöre maruz kalmaktadır ve bunun sonucunda bir ilacın formülasyonunda dikkate alınmalıdır. Sıvı ve/veya katı besin alımı da ilave olarak profili değiştirir.

- 5 Sindirim sistemine ait sıvılarla girilen etkileşimleri engellemek için, etken maddeler, etken madde içeren granüller veya pelletler ya da tabletler veya kapsüller gibi tüm ilaç sunum biçimleri kaplamalarla donatılırlar. Bu kaplamalar koruyucu bir fonksiyona sahiptir ve çok karmaşık bir birleşime sahip olabilirler. Prensip olarak bu kaplama malzemeleri için anorganik veya organik maddeler veya madde karışımları söz konusudur [4]. Öte yandan
- 10 kaplama malzemelerinin yanı sıra, yumuşatıcılar, anti yapışkanlar, gözenek oluşturucular, renklendiriciler, tatlandırıcılar vs. gibi yardımcı maddeler de ilave edilir [5].

Ayrıca makro moleküler karbonik asitlerle kaplanmış etken maddeler, ara ürünler veya ticari sunum biçimleri, etken maddenin bağırsağın derin kısımlarına taşınmasını sağlayabilir; burada etken madde dışarıya salınmakta, muhtemelen resorbe edilmektedir

15 veya lokal olarak uygulanabilir. Öte yandan makro moleküler karbonik asitler özellikle çözülme hızının pH-değerine bağlı olarak azaltılmasını sağlayabilir.

Organik kaplama malzemelerinde prensip olarak polimer film tabakası oluşturucular kullanılır. Etken maddelerde olduğu gibi polimer film tabakası oluşturucularda da, eğer niteliği sindirim sisteminden geçerken değişen polimerler söz konusu ise, aynı şekilde

20 karşılıklı etkileşimleri dikkate almak gerekmektedir. Böylelikle karbonik asitler ince bağırsağa erişilmesi durumunda mide ile kıyaslandığında bağırsağın değişen pH-ortamı sayesinde depolanabilmekte ve daha sonra anyonik makro molekül olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda bu maddeler, prensip olarak yüksek viskoziteli yapışkan bir durumu temsil eden bir çözülme fazında aşamalı olarak tamamen çözülme işlemine

25 girmektedir. Bu bağlamda çeşitli viskozite evreleri geçirilir. Bu türden filmlerin çözünürlük sınır değeri alanı içinde çok yüksek viskoziteye sahip, yapışkan kitleler oluşmaktadır. Örneğin etken madde katyonları gibi anti iyonların ortaya çıkması durumunda koşullara bağlı olarak çözülebilir, yüksek yapışkanlığa sahip, polimer, tuz benzeri bileşimleri içerebilen kitleler ortaya çıkabilir.

- 30 Fakat bu polimer karbonik asitlerin solüsyon haline gelmesi ve dissolüsyonu çok fazla faktöre bağlıdır. Temel alınan makro molekülün çözünürlüğünün ve asit fonksiyonlarının disosiyasyon sabitlerinin yanı sıra özellikle polimer molekülün mevcut asit grubunun sayısı potansiyel kritik olarak sınıflandırılmalıdır. Polikarbonik asidin polimer molekülü içindeki

fonksiyonel grupların yüksek sayısı, prensip olarak interaksiyon olasılıklarında bir artış anlamına gelir. Ayrıca iyon konsantrasyonu önemli bir rol oynamaktadır; bu konsantrasyona, ticari sunum biçimiyle temasa geçen çözücü medyum sayesinde solüsyon haline gelme ve yine dissolüsyonu durumunda ulaşılmaktadır. Medyumun yüksek bir iyon konsantrasyonu prensip olarak gecikmiş bir dissolüsyon davranışı anlamına gelir. Polimer film tabakasının yaşlanma fenomenleri prensip olarak negatif olabilir; başka bir deyişle bu durumda film özellikleri üzerinde dışarıya salınımı geciktirici olarak etkide bulunabilir.

Örneğin yumuşatıcılar, anti yapışkanlar, gözenek oluşturucular ve renklendiriciler vs. gibi bir polimer filmin diğer formülasyon bileşenlerinin etkisi de önemlidir. Bunlar prensip olarak filmin dissolüsyon davranışı üzerinde de bir etkiye sahiptir. Ayrıca polimer karbonik asit film katmanına ait bitişik katmanların pH-ortamı sayesinde de solüsyon haline gelme ve yine dissolüsyonu durumu üzerinde etki yaratılmaktadır. Bazı bileşenler polimer karbonik asitler söz konusu olduğunda yüksek çözülüm hızlarına ve asidik bileşimler dissolüsyonda gecikmeye katkıda bulunmaktadır.

Kaplanması gereken bir pellet özünün bileşenleri ile polimer karbonik asitler arasındaki etkileşimlerin esasen fiziksel ya da fiziksel-kimyasal nedenleri vardır ve bunlar özellikle oksidasyon, redüksiyon, iyonik etkileşimler, asit-baz-reaksiyonları, hidrojen köprülerinin oluşturulması, hidratizasyon, fakat aynı zamanda da hidrolitik işlemler ve bunların kombinasyonları sonucu meydana gelir. Bu potansiyel etkileşimler aynı zamanda sıklıkla hedefe uygun bir biçimde, bir ticari sunum biçiminin çözülüm hızı, çözünürlük, biyoyararlanım, stabilite ve yan etkilerin minimize edilmesi bakımından optimal olarak formülasyonunu gerçekleştirmek için kullanılır. Makro moleküler karbonik asidin asidik grupları ile bir etken madde molekülünün bazı fonksiyonları arasında bir tuz oluşumu bir çok kez bir etkileşimin nedeni olarak tartışılır. Bu bağlamda dışarıya salınım özellikleri de değişebilir.

Sindirim sistemi içinde bir farmasötik ticari sunum biçiminin hidratize edilmesiyle etken maddeler aynı zamanda polimer karbonik asidin filmi içine taşınır; bu durum dışarıya salınım özelliklerinin değişmesine yol açabilir. İçeri nüfuz eden nem, prensip olarak polimerlerin camlaşma sıcaklığını düşürür. Benzeri etkilere ilacın migrasyonu yol açabilir. Camlaşma sıcaklığının düşmesi prensip olarak polimer yapıların daha iyi hareketliliğini ve böylelikle de yüksek bir çözülüm hızını meydana getirir. Öte yandan taşınan etken madde ağ oluşumu sayesinde filmin daha yüksek dayanımına sahip olmasına katkıda bulunabilir; bu durum da geciktirilmiş bir dissolüsyon anlamına gelebilir. Özellikle bir polimerin solüsyon

haline gelme ve yine dissolüsyon fazında asidik polimer filmin içine taşınan etken maddeler, dışarıya salınım özellikleri üzerinde hem pozitif hem de negatif etkide bulunabilir. Bu bağlamda negatif etki, dışarıya salınımın geciktirilmesi anlamına gelir. Bizzat polimerin kendisinde ya da etken madde ya da farmasötik yardımcı maddelerdeki hidrolitik olaylar (=süreçler) aynı biçimde bir polimer filmin fiziksel-kimyasal etkilerini modifiye edebilir. Selüloz bazlı polimer karbonik asitler bu durumla ilişkili olarak, akrilik asidin polimer formlarından daha kritik bir biçimde sınıflandırılmalıdır.

Bunun tersine olarak örneğin midede protonize edilen ve daha sonra katyonik biçimde çözülen polimer bazik bileşimler vardır. Yukarıda belirtilmiş olduğu gibi makromoleküler bileşimler de prensip olarak iyonize edilmiş biçimde giderek daha iyi çözülür özelliktedir.

Makro moleküler karbonik asitler, koruyucu fonksiyonlara sahip olabildikleri için, sıklıkla kaplama malzemesi olarak kullanılır. Bir makromoleküler karbonik asit kaplama malzemesi olarak, bir asidik-kararsız etken maddeyi midenin asidik ortamında parçalanmaya karşı ve/veya mide mukozasına ilacın vereceği potansiyel bir zarara karşı koruyabilir. Bu bağlamda mide öz suyuna dirençli film oluşturucularından söz edilmektedir [4,5].

Mide öz suyuna karşı dirençli film oluşturucuların tipik temsilcileri özellikle aşağıda belirtilmektedir: Selülozasetatftalat, CAP, FMC'nin ürünü Aquateric®; Selülozasetattrimellitat, CAT; Hidroksipropilmetilselülozftalat, HPMCP, ShinEtsu'nun ürünü HP-55, HP-55S ve HP-50 olarak; Metakrilikasit-Etakrilat 1:1 kopolimer, Evonik'in ürünü MA-EA, Eudragit® L 30 D-55 ve Eudragit® L 100-55; Metakrilikasit-Metilmetakrilat- 1:1 ve 1:2 kopolimer, MA-MMA, Eudragit® L 12.5 ve Eudragit® S 12.5, Eudragit® L 100 ve Eudragit® S 100; Şellak, Mantrose-Haeuser'in ürünü CertiSeal FC 300 ve FC 300A; Karboksimetiletilselüloz, Freund Industrial Corporation'nın ürünü CMEC®; Polivinilasetatftalat, PVAP, Colorcon'un ürünü Phthalavin®; Hidroksipropilmetilselülozasetatsüksinat, HPMCAS, ShinEtsu'nun ürünü Aqoat® AS-LF, Aqoat® AS-MF, Aqoat® AS-HF, Aqoat® ASLG, Aqoat® AS-MG, Aqoat® AS-HG.

Tüm adı verilen film oluşturucular pH-değerinden bağımsız bir çözünürlüğe sahiptir [4]. Makro moleküllerdeki serbest karboksil grupları, deprotonizasyon altında bir tuz oluşumunu mümkün kılan yüksek pH-değerlerinde kaplamanın çözülmesini sağlamaktadır. Filmlerin çözelti halinde veya salınım halindeki pH-değeri malzemeden malzemeye değişir. Film oluşturucular tipik olarak organik ve/veya sulu preparatlar veya sulu lateks dispersiyonları formunda işlenir. Bileşimler ve proses parametreleri konuyla ilişkili ders

kitaplarında yeterince açıklanmıştır [4, 5].

Wurster-tesislerinde (Glatt GmbH Limitet Şirketi) gerçekleştirildiği gibi, akışkan yatakta uygulanan, özellikle de kılavuz silindirlerle donatılmış akışkan yatakta uygulanan kaplama yöntemlerinde polimer karbonik asitlerle gerçekleşen kaplama yöntemleri buluşa uygun olarak özellikle avantaj sağlayan yöntemlerdir.

Etken maddeler ve yardımcı maddeler gibi esas bileşenlerin etkileşimden kaçınmak için mide öz suyuna dirençli film kaplama malzemeleriyle ara katmanlar uygulanmaktadır. Wirth ve Bucher çift kaplamalı granülleri açıklamaktadır; bu bağlamda pellet çekirdeği olarak formüle edilmiş yoğun olarak bazik etken madde, bir hidrofik, elastik iç kaplama ve bunun ardından mide öz suyuna dirençli ve bağırsak öz suyu içinde çözünür bir dış kaplamayla donatılmıştır. Bu durumda çekilen ayırıcı katman, doğrudan temas esnasında solüsyon haline gelebilen veya çözülebilen koruyucu kaplamayla donatılmış koruyucu kaplamayla, yoğun olarak bazik ilacın doğrudan temasını engellemektedir.

Etken maddelerin mide öz suyuna karşı dirençli film oluşturucularla girdikleri etkileşimler hakkında ve yine bu etkileşimlerin azaltılması veya engellenmesine dair önlemlere genel bir bakış, Leipzig Üniversitesi, A. Riedel'in 2004 yılında Leipzig'de yayınlanmış doktora tezinde yer almaktadır [12]. Buna göre potansiyel etkileşimlerin nedeni olarak çok sayıda fenomen gösterilebilir.

Mide öz suyuna dirençli preparatlar Avrupa İlaçlar Kodeksi (=Avrupa Farmakopesi) içinde [7] örneğin mide öz suyuna dirençli kapsüller ve yine mide öz suyuna dirençli tabletler olarak açıklanmaktadır. USP ayrıca mide öz suyuna dirençli formüle sahip özel maddeler hakkında monografiler kaleme almaktadır [8]. Ayrıca ilişkili monografilere ait in vitro testler, özellikle de etken maddenin dışarıya salınımının belirlenmesi hakkındaki testler açıklanmaktadır [7]. Bu bağlamda Bölüm 2.9.3'te olası tertibatlar, uygulamalar ve açıkça anlaşılır değerlendirme kriterleri açıklanmaktadır. Örneğin Avrupa İlaçlar Kodeksi (=Avrupa Farmakopesi) 6. Baskı, Temel Eser 2008 [7] gereği, mideden geçişi simüle edilmesi hedeflenen asidik test sıvısıyla Test Aşaması A1'de 6 adet test numunesinde, ilacın etiketinde bildirilen miktarın yüzde 10'undan daha fazla hiç bir değer ortaya çıkamaz. Daha sonra -bağırsaktan geçişe uygun - tampon test sıvısıyla, tipik olarak 6.8 pH-değerine sahip fosfat tamponuyla bir test aşaması gerçekleştirilir; bu bağlamda dışarıya salınım, sindirim sistemi içinde etken madde yararlanımını tam olarak sağlamak için mümkün olduğunca eksiksiz gerçekleştirilmelidir.

Etken maddenin dışarıya salınımının maksimum % 10 ile sınırlama, farmasötik bir

preparatın mide öz suyuna karşı direncinin yeterli kanıtı ve belgesi olarak geçerlidir. Ancak % 10'dan daha az bir kümülatif dışarıya salınım değeri varsa, o zaman mide öz suyuna dirençli preparatlardan söz edilebilir. Buna göre bu preparatlarda prensip olarak bu kriter karşılanacak biçimde bir kaplama yapılmalıdır. Mide öz suyuna dirençli bir film

5 kaplamanın aynı niteliksel ve niceliksel bileşiminde bu durum artan miktardaki lak uygulamasıyla, başka bir deyişle artan katman kalınlığıyla gerçekleştirilebilir.

Öte yandan mide öz suyuna dirençli formülasyonlarda, mide öz suyuna direnç bakımından yukarıda açıklanan testlerin ve bir fosfat tampon medyumunda içinde takip eden testin yanı sıra, farmakopede açıklanan tertibatlarla ve koşullarla her bir polimerin

10 dissolüsyon-pH-değerine özellikle yakın bir medyum içinde dışarıya salınım testleri de yapılmaktadır. Burada da dayanıklı formülasyonlarla mümkün olduğunca tam bir dışarıya salınımın gerçekleştirilebilmesi hedeflenmektedir. Etken maddenin bizzat sınır-pH-değerinde tam bir dissolüsyonuna ulaşmak için, polimerin yapışkanlığına bağlı olarak ve özellikle de etken madde dahil formülasyona ait bileşenlerle ve çözölen polimerle

15 oluşan olası mevcut etkileşimler söz konusu olduğunda bu testlerin gerektirdiği şeyler özellikle fazladır. Mevcut buluş bu işi olağanüstü iyi bir biçimde halledildiğini göstermektedir.

Besin girişi sayesinde midenin pH-değeri, polimerin solüsyon haline geleceği ya da nemin filmin içine nüfuz edebileceği ve böylelikle de etken madde ile film arasındaki bir

20 etkileşime katkıda bulunacağı biçimde ertelenebilmektedir.

Etken maddelerin ve polimerlerin özellikle de mide öz suyuna dirençli polimerlerin etkileşimleri bilinmektedir. Bu durum, katyonik etken maddeler ve anyonik polimerler arasındaki etkileşime bağlı olarak ya da aynı zamanda anyonik etken maddelerle katyonik polimerler arasındaki etkileşime bağlı olarak, mide öz suyuna dirençli formülasyonlarda

25 kendisini gösteren etkileşimlere yol açabilir; bu bağlamda iyonik etkileşimler sayesinde özellikle tam çözünürlüğe geçiş değeri aralıklarında son derece yapışkan kitleler meydana gelir; bu kitleler etken maddenin in vitro olarak ve muhtemelen de in vivo olarak tamamen çözölmesini engellemekte veya olanaksız hale getirmektedir. Prensip olarak bu fenomen, etken madde salınımı üzerinde bir tesiri olmayan ve böylece de etken maddeyi mide öz

30 suyuna dirençli polimerden ayıran nötr film oluşturunucular bazında bir ara katmanın çekilmesiyle engellenebilir. Öte yandan bu çeşitli katmanlara, anti yapışkan maddeler olarak yapışmayı engelleyen ve böylece de daha iyi bir dissolüsyonu mümkün kılan yardımcı maddeler ilave edilebilir. Prensip olarak bu önlemlerle, mide öz suyuna dirençli

formülasyona sahip etken maddenin dışarıya tamamen salınımı gerçekleştirilebilir. Fakat çekilen ayırıcı katmanların dışarıya salınım üzerinde bir etkisinin olabileceği durumlar da açıklanmıştır. Bunun münferit durum içinde test edilmesi gerekmektedir.

5 Fakat bazı farmasötik etken maddeler, bu türden etkileşimleri neredeyse tamamen engellenmek için, farklı kalınlıkta ve niteliksel olarak farklı bileşimdeki geleneksel ayırıcı katmanların yeterli olmadığını bir özelliğe sahiptir. Bu durum özellikle, eğer niceliksel bakımdan yeterli molekül yapıları mevcutsa ve bunlar molekül birliği içinde engellenmeksizin bir etkileşime girebilecekleri ve polimer filmde gerçekleşen en küçük bir fiziksel değişimde etken maddenin polimer filmin içine taşınmasını sağlayacak ve sonradan etken maddenin polimer malzemeye etkileşiminin gerçekleşecek biçimde lokalize edilmişse meydana gelir. Bu türden değişiklikler örneğin ticari sunum biçimine düşük miktarda nemin sızması durumunda oluşabilir. Formülasyon bileşenlerinin filmin içine taşınması için ya da etken maddelerin taşınması için su miktarının değiştirilmesi gerekli değildir. Bazı formülasyon bileşenleri veya etken maddeler daha saklama işlemi sırasında taşınır.

Bu son derece zor formüle edilebilen etken maddelerin tipik bir temsilcisi, depresyon tedavisinde kullanılan ve katyonik bir etken madde olan duloksetin hidroklorürdür. Duloksetin hidroklorürün mide öz suyuna dirençli kaplanması gerekmektedir, çünkü etken madde asidik ortamda toksik beta-naftola dönüşür.

20 US 5 508 276 tanımlı patent yazısı [9], tercihen hidroksipropilmetilselülözasetatsüksinat ile mide öz suyuna karşı dirençli olarak kaplanmış duloksetin preparatlarının optimal özelliklere sahip olduğunu açıklamaktadır. Bir dizi deneyle, mide öz suyuna dirençli başka film oluşturucularla (yukarıya bakınız) kaplanmış duloksetin preparatlarının klasik ayırıcı katmana karşın katyonik etken maddenin kalıcı etkileşimi nedeniyle optimal bir biçimde üretilmediği teyit edilmiştir, çünkü bu preparatlar anyonik polimerle sonraki tampon evrede tam bir dissolüsyon göstermemektedir. Bu nedenle klasik bir ayırıcı katman yardımıyla etken maddenin yeterli bir seperasyonu, Kolatkar ve Osinga'nın bulgularının tersine mümkün olmamıştır.

30 Bu bağlamda buluşun amacı, tercihen erişilen teknolojik düzeyde bilinen zorlukları ortadan kaldıracı ve avantaj sağlayıcı özelliklere sahip pellet formunda farmasötik preparatlar hazırlamaktır. Bu bağlamda buluşun amacı özellikle, tamponlanmış test çözeltisiyle gerçekleştirilen test aşamasında tamponlamanın değiştirilmesinden sonra tam bir dışarıya salınımı sağlayan, mide öz suyuna dirençli olarak kaplanmış duloksetin pelletleri

üretmektir. Bu amaçla mevcut buluş, pellet formunda uygun farmasötik preparatları, pellet bazlı ve mide öz suyuna dirençli duloksetin hidroklorür formülasyonları, pellet formunda ve ticari sunum biçimleri halinde farmasötik preparatlar hazırlamaktadır.

5 Ayrıca bu preparatların kullanılması gereken polimer karbonik asitlerin pH-çözünürlüğü sınır değer aralığı içinde tam olarak çözülmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda test için yukarıda açıklanan in-vitro test yöntemlerinin uygulanması amaçlanmaktadır.

Potansiyel olarak etkileşime giren etken maddeleri ve kaplamaları içeren pellet ürünlerin özellikle kritik olarak sınıflanması gerekir, çünkü bu bağlamda geleneksel tablet 10 formülasyonu kıyaslandığında multiple-units olarak adlandırılan bir çok, kısmen de birden fazla yüz ila bin alt üniteye etken madde dozunun bölünmesi koşuluyla, artan yüzey ve yine artan lak ihtiyacı sonucu etken madde /film oluşturuçuları oranı olası bir etkileşim bakımından özellikle dezavantajlı ve kritiktir.

Buluşun yukarıda açıklanan amaçlarının gerçekleştirilmesi için birinci düzenlemede 15 (Düzenleme 1), (i) özellikle duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de duloksetin hidroklorür içeren bir etken maddeye sahip bir çekirdeğe, (ii) isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selülozdan oluşan ve bir ya da birden fazla organik asit içeren bir estere sahip bir ayırıcı katmana, (iii) (met)akrilik asit içeren bir polimeri kapsayan mide öz suyuna dirençli bir katmana - bu bağlamda çekirdek (i) ile mide öz suyuna dirençli 20 katman (iii) arasında ayırıcı katman (ii) bulunmaktadır- ve yine ayırıcı katmandan (ii) farklı, çekirdek ile ayırıcı katman (ii) arasında bulunan ve bir şekeri kapsayan çekirdek üzerinde bir koruyucu iç katmana (iv) sahip pellet formunda farmasötik bir preparat hazırlanmaktadır;

İç koruyucu katman birinci ayırıcı katmana karşılık gelmektedir.

Buluşun birinci düzenlemesinin kapsamına, etken madde içeren çekirdek üzerinde bir 25 koruyucu katmanın (birinci ayırıcı katman) ve bu iç koruyucu katman üzerinde bundan farklı (ikinci) bir ayırıcı katmanın bulunduğu preparatlar girmektedir.

Buluşa uygun olarak pellet formundaki farmasötik preparat bir granüler farmasötik preparatı temsil etmektedir.

Preparatın pelletleri tipik olarak 400 ila 1200 µm arasında, tercihen 500 ila 1000 µm 30 arasında ve özellikle de 600 ila 900 µm arasında bir tanecik büyüklüğü yayılımına sahiptir. d50-Değerleri tercihen 500 ila 900 µm arasında ve yine tercihen 600 ila 800 µm arasındaki değer aralığını içindedir.

Tercih edilen ikinci bir düzenlemede (Düzenleme 2) ayırıcı katmandaki ester, isteğe

bağlı olarak sübstitüye edilmiş selüloz asetat, isteğe bağlı olarak bir selüloz süksinat veya yine bir isteğe bağlı olarak sübstitüye edilmiş selüloz asetat süksinat, özellikle de hidroksi propil metil selüloz asetat süksinatıdır.

5 Tercih edilen bir üçüncü düzenlemede (Düzenleme 3) Düzenleme 1 veya 2'ye uygun farmasötik preparattaki (met)akrilik asit içeren polimer, mide öz suyuna dirençli katmanda bir metakrilik asit-alkil akrilat, özellikle de metakrilik asit-etil akrilatıdır.

10 Tercih edilen bir dördüncü düzenlemede (Düzenleme 4), Düzenleme 1 ile 3 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki koruyucu iç katman, şeker kamışı şekerine ve yine isteğe bağlı olarak hidroksi propil metil selüloz gibi suda çözülen bir polimere sahiptir.

Tercih edilen bir beşinci düzenlemede (Düzenleme 5), Düzenleme 1 ile 4 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki mide öz suyuna dirençli katman, hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat içermez.

15 Tercih edilen bir altıncı düzenlemede (Düzenleme 6) Düzenleme 1 ile 5 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki mide öz suyuna dirençli katman, ağırlık bakımından = %20, tercihen ağırlık bakımından = %16, daha ziyade tercihen ağırlık bakımından = %13 ve özellikle de ağırlık bakımından = %10 miktarında bir orana sahiptir.

20 Tercih edilen bir yedinci düzenlemede (Düzenleme 7) Düzenleme 1 ile 6 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki mide öz suyuna dirençli katman, bu türden preparata ait altı adet numunenin iki saat boyunca 750 ml 0,1 N HCl içinde $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle = %10 oranında bir duloksetin hidroklorür dışarı salınımına sahip olacakları biçimde tasarlanmıştır.

25 Numune olarak her bir pellet topluluğu kullanılmaktadır. Bir numune içindeki pellet miktarı bu bağlamda tipik olarak, duloksetin bazı olarak hesap edildiğinde 20, 30, 40 veya 60 mg etken madde dozuna karşılık gelecek biçimde belirlenir.

30 Tercih edilen bir sekizinci düzenlemede (Düzenleme 8) Düzenleme 1 ile 7 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki ayırıcı katman, mide öz suyuna dirençli katmanın olmadığı durumda bu türden preparata ait altı adet numunenin iki saat boyunca 750 ml 0,1 N HCl içinde $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle > %10 oranında bir duloksetin hidroklorür dışarı salınımına sahip olacakları biçimde tasarlanmıştır.

Buna göre eğer ayırıcı katman üzerinde ön görülmüş mide öz suyuna dirençli katman değil de, sadece ayırıcı katman varsa, o zaman mide suyuna karşı bir direnç yoktur.

Numuneyle ilişkili olarak yukarıda söylenenler geçerlidir.

5 Tercih edilen bir dokuzuncu düzenlemede (Düzenleme 9), Düzenleme 1 ile 8 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparata ait bir numune, 5,5 pH-değerine sahip 1000 ml asetat tampon çözelti içinde, $37 \pm 0,5$ °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle =7 saatlik bir süreden sonra, tercihen = 5 saatlik bir süreden sonra, daha ziyade tercihen =4 saatlik bir süreden sonra, özellikle de = 3 saatlik bir süreden sonra etken maddenin = % 90'ı oranında bir dışarıya salınımına sahiptir.

Numuneyle ilişkili olarak yukarıda belirtilen şeyler geçerlidir.

10 Tercih edilen bir onuncu düzenlemede (Düzenleme 10) Düzenleme 1 ile 9 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki etken madde içeren çekirdek, etken maddeye sahip olmayan, atıl bir iç çekirdekten ve yine iç çekirdek üzerindeki bir etken madde katmanından oluşmaktadır; bu bağlamda etken madde katmanı duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, özellikle de duloksetin hidroklorür içermektedir.

15 Tercih edilen bir on birinci düzenlemede (Düzenleme 11) Düzenleme 1 ile 9 arasındaki düzenlemelerden birine uygun farmasötik preparattaki etken madde içeren çekirdek, içine duloksetin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, özellikle de duloksetin hidroklorürün yerleştirildiği bir matris malzemedan oluşmaktadır.

20 Öte yandan mevcut buluş, bir on ikinci düzenlemede (Düzenleme 12), pellet formunda, mide öz suyuna dirençli duloksetin hidroklorür formülasyonunu hazırlamaktadır; bu formülasyon (i) bir iç çekirdekten, (ii) çekirdek üzerinde yer alan ve bu bağlamda duloksetin hidroklorür, hidroksi propil metil selüloz ve talk içeren bir etken madde katmanından, (iii) etken madde katmanının üzerinde yer alan, hidroksi propil metil selüloz, şeker kamışı şekeri ve talk içeren koruyucu bir iç katmandan (birinci ayırıcı katman), (iv) iç katmandan (birinci ayırıcı katman) farklı ve iç koruyucu katman üzerinde yer alan ve yine hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat, talk ve trietil sitrat içeren(ikinci) bir ayırıcı katmandan ve (v) son olarak da koruyucu iç katmandan ve (ikinci) ayırıcı katmandan farklı, mide öz suyuna dirençli ve yine metakrilik asit etil akrilat kopolimer, trietil sitrat, talk ve sodyum hidroksit içeren bir katmandan oluşan bir pellet yapısına sahiptir. Tercih edilen bir uygulama biçimi
25
30 gereği mide öz suyuna dirençli katman pelletin dış katmanını oluşturur.

Öte yandan mevcut buluş, bir on üçüncü düzenlemede (Düzenleme 13), pellet formunda, mide öz suyuna dirençli duloksetin hidroklorür formülasyonunu hazırlamaktadır; bu formülasyon (i) mikrokristalin selüloz kristali, çapraz bağla ağ oluşturan

polivinilpirrolidon ve mannitolden oluşan bir matris içindeki duloksetin hidroklorürden oluşan bir çekirdekten, (ii) duloksetin hidroklorür, hidroksi propil metil selüloz ve talk içeren bir etken madde katmanı üzerindeki bir koruyucu iç katmandan, (iii) iç koruyucu katmandan farklı ve iç koruyucu katman üzerinde yer alan ve yine hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat, talk ve trietil sitrat içeren bir ayırıcı katmandan (ikinci), (iv) iç koruyucu katmandan ve (ikinci) ayırıcı katmandan farklı ve yine metakrilik asit etil akrilat kopolimer, trietil sitrat, talk ve sodyum hidroksit içeren ve mide öz suyuna dirençli bir katmandan oluşan bir pellet yapısına sahiptir. Tercih edilen bir uygulama biçimi gereği mide öz suyuna dirençli katman pelletin dış katmanını oluşturur.

10 Buluş ayrıca, Düzenleme 1 ila 11 arasındaki düzenlemelerden birine uygun granül farmasötik bir preparatı veya Düzenleme 12 ya da 13'e uygun ve mide öz suyuna dirençli bir duloksetin hidroklorür formülasyonunu içeren bir ticari sunum biçimini hazırlamaktadır; bu bağlamda ticari sunum biçimi bir tablet veya bir kapsül, tercihen bir kapsül, daha ziyade tercihen bir sert kapsüldür.

15 Buluşun tercih edilen bir uygulama biçiminde mide öz suyuna dirençli katman, pellet formundaki buluşa uygun farmasötik preparatları tamamlamaktadır. Dış faz ve başka bir katmana bağlanmaz.

Buluşun tercih edilen bir başka uygulama biçiminde buluşa uygun preparatlar veya formülasyonlar, mide öz suyuna dirençli katman üzerinde ilave olarak bir dış fazla ve/veya bir başka katmanla kaplanmıştır.

Ayrıca buluşa uygun olarak kaplanacak ticari sunum biçimleri örneğin, granüller, pelletler ve tabletler gibi duloksetin hidroklorür içeren farmasötik preparatlar üretilmektedir. Bu bağlamda etken madde, tercihen tamamen çözdürülmüş biçimde, nişasta ve şeker kamışı şekerinden oluşan nötr pellet, mikrokristalin selüloz pellet veya mannitol pellet üzerine akışkan yatakta katman halinde kaplanmaktadır. Bu aşamada neredeyse tamamen suda çözünen Sugar Spheres veya mannitol pelleti gibi başlatıcı çekirdekler tercih edilmiştir. Bu etken madde pelletleri önce (ve seçenek olarak) hidroksi propil metil selüloz veya başka bir benzeri nötr film oluşturucu içeren birinci ara katmanla (koruyucu iç katman veya birinci ayırıcı katman) ve bunun ardında da etkileşimi engelleyen veya ortadan kaldıran bir ara katmanla, film oluşturucu olarak hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat ile, bu birden fazla kat kaplanmış preparatların etken madde dışarıya salınımı asidik test sıvısı içinde > %10 etken madde dışarıya salınım değerine ulaşılacak biçimde kaplanmaktadır.

Daha sonra, farmakopelere uygun mide öz suyuna karşı direnç özelliğine erişmek için,

ayırıcı katmanla/ayırıcı katmanlarla kaplı pellet, mide öz suyuna dirençli klasik bir film ile kaplanabilmektedir; bu bağlamda Avrupa Farmakopesi 2008 [7] gereği Test Aşaması A1’de yapılan sekansiyel test kapsamında test edilmiş 6 biriminde %10’dan daha fazla hiç bir değer gerçekleşmemiştir. Özellikle uygun uygulama biçimlerinde, etkileşimi engelleyen

5 HPMCAS-içeren ayırıcı katmana ait münferit karboksil grupları ve mide öz suyuna dirençli katmana ait gruplar uygulama sırasında alkalize edilebilir veya kısmi olarak nötralize edilebilir; bu işlem HPMCAS’ın kullanılması durumunda örneğin amonyak çözeltisi sayesinde ve yine mide öz suyuna direnç oluşturan metakrilik asit-metakrilat-kopolimerinin kullanılması durumundaysa örneğin kostik soda ile gerçekleştirilir. Amonyak çözelti takip

10 eden kurutma işlemi sırasında uçarak kaybolur. Yukarıda açıklanan metakrilik asit-metakrilat veya metakrilik asit-etil akrilat-kopolimerlerinin yanı sıra aynı zamanda başkaca film oluşturunucular da, hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat hariç olmak üzere, kullanılabilir.

Bu bağlamda özellikle ayırıcı katman yapısı, test esnasında asidik ortamda

15 gerçekleşen ve duloksetin hidroklorür içeren pellet çekirdeği içine nem migrasyonunu engellemektedir; bu pellet çekirdeği etken maddenin solüsyon haline gelmesini veya hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat içermeyen ve mide öz suyuna direnci sağlayan dış katmanın içine bir migrasyonu durdurmaktadır. Tutarlı bir biçimde, polimer sadece geciktirilmiş olarak çözünen bir ürünün düzenlenmesi kapsamında etken madde ile

20 etkileşime girmeden önce engelsiz olarak çözeltiye ulaşabilmesi meydana gelmektedir.

Bu kaplanmış preparatlar ayrıca, test medyumunda içinde, polimer karbonik asidin çözünürlüğü için getirilmiş pH-sınır değer aralığında kalarak tam bir dışarıya salınım göstermeleriyle ve buluşa uygun ticari sunum biçiminden etken maddenin kusurlu olarak dışarıya salınım özelliği gösteren ve bir düzleşen çizgili bir dissolüsyon profilinin meydana

25 gelmemesiyle karakterize edilmiştir.

Buluşa uygun olarak preparatların üretimi aşağıda açıklanmış olduğu gibi gerçekleştirilebilir: **Aşama A:** Nötr pelletlerin duloksetin hidroklorürle kaplanması

Bu amaçla örneğin nişasta ve şeker kamışı şekerinden oluşan nötr pelletlere akışkan yatakta (GPCG 1, Binzen’de yerleşik Glatt GmbH Limitet Şirketi) bir katmanlaşma

30 dispersiyonu püskürtülür. Katmanlaştırma dispersiyonunu üretmek için mutlak etanol bir paslanmaz çelik kap içine konmakta ve daha sonra saf su ile 1:1 oranında seyreltilmektedir. Karışım içinde duloksetin hidroklorür etken maddesi ve daha sonra hidroksi propil metil selüloz bağlayıcı maddesi (Pharmacoat 606, Shin-Etsu) çözündürülür. Son olarak talk ayırıcı

madde olarak çözelti içine karıştırılarak katılır. Eklentinin karıştırılmasına sürekli olarak devam edilir. Monte edilmiş 6" İnçlik Wurster-ek parçasıyla donatılmış akışkan yatak tesisi, nötr pellet ile doldurulur ve daha sonra katmanlaştırma dispersiyonuyla yaklaşık 50 ± 5 °C mekansal hava sıcaklığı ve 2 bar püskürtme basıncı altında püskürtme yapılır. Püskürtme aşaması sırasında hava miktarı yaklaşık 120 m³/saattir. Ürün sıcaklığı yaklaşık 40 °C miktarındadır. Püskürtme oranı tercihen yaklaşık 5-10 g/dakikadır. Daha sonra kaplanmış pelletler 45 °C ürün sıcaklığı altında yaklaşık 20 dakika kurutulur. LOD değeri < %1'dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30 s). Etken madde ile kaplama sonrasında 500 ila 800 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında pelletler elde edilir (d50 ~ 675 µm).

10 Yukarıda açıklanan formülasyonun niceliksel bileşimi aşağıda belirtilmektedir:

Malzeme	Ürün adı, Üretici	Kütle (g)
Nötr pelletler 500- 600 µm	Pharm-a-spheres, Werner	500,00
Duloksetin hidroklorür		300,00
Hidroksi propil metil selüloz	Pharmacoat 606, Shin-Etsu	96,00
Talk		4,00
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		1133,00
Etanol, mutlak (proses sırasında buharlaşır)		1133,00
Ürün		900,00

Bu noktada, nötr pelletlerin duloksetin hidroklorürle kaplanmasının aynı zamanda sulu olarak da çalışılabileceğine dikkat çekilmelidir. Bu amaçla örneğin nişasta ve şeker kamışı şekerinden oluşan nötr pelletlere akışkan yatakta (GPCG 1, Binzen'de yerleşik Glatt GmbH Limitet Şirketi) bir katmanlaşma dispersiyonu püskürtülür. Katmanlaştırma dispersiyonun üretilmesi için duloksetin hidroklorür etken maddesi (partikül büyüklüğü < 50 µm, ortalama partikül büyüklüğü : 20 µm) saf su içinde disperse edilir ve daha sonra hidroksi propil metil selüloz bağlayıcı maddesi (Pharmacoat 606, Shin-Etsu) çözündürülür. Son olarak talk ayırıcı madde olarak çözelti içine karıştırılarak katılır. Eklentinin karıştırılmasına sürekli olarak devam edilir. Monte edilmiş 6" İnçlik Wurster-ek parçasıyla donatılmış akışkan yatak tesisi nötr pellet ile doldurulur ve daha sonra katmanlaştırma dispersiyonuyla yaklaşık 60 ± 5 °C mekansal hava sıcaklığı ve 2 bar püskürtme basıncı altında püskürtme yapılır. Püskürtme aşaması sırasında hava miktarı yaklaşık 120 m³/saattir. Ürün sıcaklığı yaklaşık 40 °C miktarındadır. Püskürtme oranı tercihen yaklaşık 5-10 g/dakikadır. Daha sonra kaplanmış pelletler 45 °C ürün sıcaklığı altında yaklaşık 30 dakika kurutulur. LOD değeri < %1'dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30s). Etken madde ile kaplama sonrasında 500 ila 800 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında

pelletler elde edilir (d50 ~ 675 µm). Yukarıda açıklanan formülasyonun niceliksel bileşimi aşağıda belirtilmektedir:

Malzeme	Ürün adı, Üretici	Kütle (g)
Nötr pelletler 500- 600 µm	Pharm-a-spheres, Werner	500.00
Duloksetin hidroklorür (partikül büyüklüğü < 50 µm, ortalama partikül büyüklüğü: 20 µm)		300.00
Hidroksi propil metil selüloz	Pharmacoat 606, Shin-Etsu	96.00
Talk		4.00
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		2267.00
Ürün		900.00

5 Ayrıca bu buluşa uygun etken madde peletlerinin aynı zamanda uygun granülasyon yöntemleriyle de oluşturulabileceğine de dikkat çekilir; bu bağlamda etken madde, özellikle de duloksetin hidroklorür, uygun yardımcı maddelerle önceden nemlendirilir (örneğin, VG 10 hızlı mikserde) ve önceden nemlendirilmiş kütle ekstrüzyon-sferonizasyon aracılığıyla veya aynı zamanda rotorlu akışkan yatak katmanı içinde de uygun büyüklükteki pelletler halinde işlenir. Düzleştirme işlemi tipik olarak akışkan yatakta veya bir Horden-kurutma dolabında yapılan bir kurutma işlemiyle ilişkilendirilir.

15 Duloksetin hidroklorür etken maddesini içeren bu türden bir çekirdek formülasyonunun bileşimi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Buna göre bu türden bir çekirdek etken maddenin yanı sıra, tercihen mikrokristalin selülozdan (Avicel PH 105, FMC Şirketi), mannitoldan (Pearlitol 160, Roquette Şirketi) ve çapraz bağ oluşturmuş polivinilpirrolidondan (Kollidon CL, BASF Şirketi) oluşmaktadır.

Çekirdek formülasyonu	Kütle (g)
Duloksetin hidroklorür	350.00
Mikrokristalin selüloz (FMC Şirketi'nin ürünü Avicel PH 105)	200.00
Çapraz bağ oluşturmuş polivinilpirrolidon (BASF Şirketi'nin ürünü Kollidon CL-M)	100.00
Mannitol (Roquette Şirketi'nin ürünü, Pearlitol 160 C)	350.00
Ürün	1000,00

Tabloda belirtilen toz karışım VG 10 hızlı mikserde (Binzen'de yerleşik Glatt Şirketi'nin ürünü) 2 dakika karıştırılır ve bir 1.0 mm çift madde püskürten nozul üzerinden 200 g arıtılmış suyla ıslatılır. Proses parametreleri aşağıda açıklanmıştır.

Önden nemlendirme (Glatt VG 10)	
Pelletleme / parçalayıcı devir sayısı	100/2000 devir/dakika

Püskürtme basıncı	0,5 bar
Püskürtme oranı	20 ± 5 g / dakika
Su miktarı	200,0 g
Kurutmada kayıp	~ % 15

Nemlendirme sonrası kitle, Mettler halojen kurutucu ile belirlenen yaklaşık ~ %15 oranında bir kurutma kaybına sahiptir.

Bu biçimde önceden nemlendirilmiş kitle, daha sonra rotorlu akışkan yatak içinde, 5 örneğin Binzen’de yerleşik Glatt Şirketi’nin ürünü kürekli rotor CPS 3 içinde saf su püskürtülerek düzleştirilir ve akışkan yatakta (Binzen’de yerleşik Glatt Şirketi’nin ürünü GPCG 1) kurutulur LOD değeri < %1’dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30 s). Kurutma sonrasında 400 ila -1000 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında pelletler elde edilir (d50 ~ 700 µm).

Yuvarlaklaştırma (Glatt VG 3)	
Rotorlu plaka, Açısı	30°
Proses odacığı içindeki küreklerin sayısı	4 Adet yassı kürek
Mekansal hava sıcaklığı	30 ± 2 ° C
Mekansal hava hacmi	50 ± 10 m ³ /h
Püskürtme aşaması sırasında rotor hızı	500 ± 100 devir /dakika
Püskürtme oranı	20 ± 5 g / dakika
Su miktarı	450,0 g
Nihai düzleştirme sırasında rotor hızı (püskürtme aşamasından sonra 2 dakika)	500 ± 100 devir /dakika
Düzleştirme sonrası kurutma işlemi kaybı	~ % 35
Kurutma (Glatt GPCG 1)	
Mekansal hava sıcaklığı	60 ± 5 ° C
Mekansal hava hacmi	175 ± 25 m ³ /h
Kurutma işlemi sonunda ürün sıcaklığı	50 ± 1 ° C
Kurutma sonrası kurutma kaybı	%0,61

Proses kontrolü bakımından duloksetin hidroklorür içeren çekirdeklerinin üretimi için kullanılan bu alternatif yöntem, duloksetin hidroklorürün, başlatıcı atıl malzemeler üzerinde katmanlaştırılması yöntemiyle kıyaslandığında daha karmaşık olarak sınıflandırılır. Öte yandan fazlasıyla tanımlanmış başlatıcı malzemelerin kullanılması yoluyla özellikle partikül 10 büyüklüğü ve başlatıcı malzemelerin partikül büyüklüğü değer yayılımı bakımından iyi, tekrarlanabilir ve artan bir proses kontrolü mümkündür. Proses tekniği ve ekonomik bakış

açılarında bakıldığında duloksetin hidroklorür pelletlerinin katmanlaştırma prosesiyle üretimi özellikle avantajlıdır; öncelikle etken madde yukarıda açıklanan durumda çözdürülmüş olarak işlenebilmekte ve ürün özelliklerindeki dalgalanmalar (örneğin dissolüsyon), her ne kadar etken maddenin değişken parçacık büyüklüğü dağılımı sayesinde belirgin olarak azaltılmaktadır, çünkü tüm etken madde önceden çözdürülebilmektedir.

Aşama B: Ara katman 1

Yukarıda açıklanmış olan 700 g duloksetin hidroklorür pelletler aşağıda açıklandığı gibi akışkan yatak içinde (Binzen/Almanya'da yerleşik Glatt Şirketi'nin ürünü GPCG) hidroksi propil metil selüloz (Pharmacoat 603) ve bağlayıcı madde ve film oluşturuucu işlevi gören şeker kamışı şekeri ve ayırıcı madde olarak talkdan oluşan sulu bir dispersiyonla kaplanmaktadır. Bu amaçla saf su uygun bir paslanmaz çelik kap içinde hazırlanmaktadır. Daha sonra hidroksi propil metil selüloz ve şeker karıştırılarak çözdürülür. Son olarak talk çözelti içinde disperse edilir. Monte edilmiş 6" İnçlik Wurster-ek parçasıyla donatılmış akışkan yatak tesisi, duloksetin hidroklorür pelletlerle doldurulur ve daha sonra yaklaşık 55 ± 5 °C mekansal hava sıcaklığı ve 2 bar püskürtme basıncı altında püskürtme yapılır. Püskürtme aşaması sırasında hava miktarı yaklaşık 120± 20 m³/saattir. Ürün sıcaklığı yaklaşık 45 °C miktarındadır. Püskürtme oranı tercihen yaklaşık 5-10 g/dakikadır. Daha sonra kaplanmış pelletler 45 °C ürün sıcaklığı altında yaklaşık 20 dakika kurutulur. Kurutulmuş pelletlerin LOD değeri < %1'dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30 s). Etken madde ile kaplama sonrasında 630 ila 800 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında pelletler elde edilir (d50 ~ 680 µm). Yukarıda açıklanan formülasyonun niceliksel bileşimi aşağıda belirtilmektedir:

Malzeme	Ürün adı, Üretici	(g)
Duloksetin hidroklorür pellet	-	700,00
Hidroksi propil metil selüloz	Pharmacoat 603, Shin-Etsu	15,00
Şeker kamışı şekeri		30,00
Talk		60,00
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		420,00
	Ürün	805.00

Aşama C: Ara katman 2

Yukarıda açıklandığı gibi hidroksi propil metil selüloz ve şeker kamışı şekerinden oluşan film ile kaplanmış 700 g duloksetin hidroklorür pelleti akışkan yatak içinde (Binzen/Almanya'da yerleşik Glatt Şirketi'nin ürünü GPCG I) film oluşturuucu hidroksi

propil metil selüloz asetat süksinat (Acoat AS-LG, Shin-Etsu), yumuşatıcı trietil sitrat, ayırıcı madde talk ve eklentinin alkalizasyonu için kullanılan %25'lik konsantrasyona sahip amonyak çözeltisi ve saf sudan oluşan bir sulu dispersiyon ile kaplanır.

- 5 Bu amaçla saf su uygun bir paslanmaz çelik kap içinde hazırlanır. Daha sonra trietil sitrat ULTRA-TURRAX® dispersiyon cihazıyla eklenir ve yine amonyak çözeltisi katılır. Son olarak Acoat sulu preparat içinde çözdürülür ve karıştırılarak talk ilave edilir. Eklentinin karıştırılmasına sürekli olarak devam edilir.

Malzeme	Ürün adı, Üretici	(g)
Kaplanmış duloksetin hidroklorür pelletleri	-	700,00
Hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat	Acoat AS-LG, Shin-Etsu	153,00
Trietil sitrat		15,00
Talk		42,00
Amonyum hidroksit çözeltisi %25 (proses sırasında buharlaşır)		16,00
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		1874,00
	Ürün	910,00

- 10 Monte edilmiş 6" İnçlik Wurster-ek parçasıyla donatılmış akışkan yatak tesisi, önceden film ile kaplanmış pelletlerle doldurulur ve daha sonra yaklaşık 50 ± 5 °C mekansal hava sıcaklığı ve 2 bar püskürtme basıncı altında püskürtme yapılır. Püskürtme aşaması sırasında hava miktarı yaklaşık 130 ± 20 m³/saattir. Ürün sıcaklığı yaklaşık 40 °C miktarındadır. Püskürtme oranı tercihen yaklaşık 5-15 g/dakikadır. Daha sonra kaplanmış pelletler 45 °C ürün sıcaklığı altında yaklaşık 30 dakika kurutulur. Bu pelletlerin LOD
- 15 değeri < %1'dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30 s). Etken madde ile kaplama sonrasında 630 ila 900 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında pelletler elde edilir (d50 ~ 750 µm). Yukarıda açıklanan formülasyonun niceliksel bileşimi aşağıda belirtilmektedir:

Aşama D: Mide öz suyuna dirençli katman

- 20 İki kat film ile kaplanmış 800 g duloksetin hidroklorür pelleti daha sonra akışkan yatak içinde (Binzen/Almanya'da yerleşik Glatt Şirketi'nin ürünü GPCG I) film oluşturuçu metakrilik asit etil akrilat kopolimeri (Eudragit® L 30 D, Evonik), yumuşatıcı trietil sitrat, ayırıcı madde talk ve polimer karbonik asitlerin kısmi nötralizasyonu için kullanılan sodyum hidroksit ve saf sudan oluşan sulu bir dispersiyonla kaplanmıştır. Böylece mide öz suyuna
- 25 dirençli pelletler son olarak, depolama sırasında pelletlerin yapışmasını engellemek için talk ile karıştırılır.

Bu amaçla önce saf su uygun bir paslanmaz çelik kap içinde hazırlanır. Daha sonra trietil sitrat ve talk ULTRA-TURRAX® dispersiyon cihazıyla karıştırılarak eklenir ve poliakrilik asit dispersiyonu katılır. Son olarak saf suya dispersiyon işlemi için sodyum hidroksit sulu çözeltisi ilave edilir ve karıştırılır.

- 5 Monte edilmiş 6" İnçlik Wurster-ek parçasıyla donatılmış akışkan yatak tesisi, önceden film ile kaplanmış pelletlerle doldurulur ve daha sonra yaklaşık 40 ± 5 °C mekansal hava sıcaklığı ve 2 bar püskürtme basıncı altında püskürtme yapılır. Püskürtme aşaması sırasında hava miktarı yaklaşık 120 ± 20 m³/saattir. Ürün sıcaklığı yaklaşık 31 °C miktarındadır. Püskürtme oranı tercihen yaklaşık 5-10 g/dakikadır. Daha sonra kaplanmış
- 10 pelletler 40°C ürün sıcaklığı altında yaklaşık 20 dakika kurutulur. Mide öz suyuna dirençli pelletlerin LOD değeri= %1'dir (Halojen kurutucu, Mettler şirketi, 105 °C, 1 mg/30 s). Etken madde ile kaplama sonrasında 710 ila 900 µm tanecik büyüklüğü değer aralığında pelletler elde edilir ($d_{50} \sim 760$ µm). Malzeme fraksiyonun konteyner mikserinde (Binzen/Almanya'da yerleşik Glatt Şirketi'nin ürünü CM 10) 5 dakika boyunca talk ile
- 15 karıştırılır Yukarıda açıklanan formülasyonun niceliksel bileşimi aşağıda belirtilmektedir:

Malzeme	Ürün adı, Üretici	(g)
Kaplanmış duloksetin hidroklorür pelletleri	-	800,00
Metakrilik asit etil akrilat kopolimeri, sulu dispersiyon (%70'i proses sırasında buharlaşır)	Eudragit® L 30 D, Evonik	222,00
Trietil sitrat		7,00
Talk		7,00
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		142,00
Sodyum hidroksit		0,88
Saf su (proses sırasında buharlaşır)		21,12
Talk		4,41
	Ürün	885,89

Buluşun tercih edilen bir uygulama biçiminde buluşa uygun preparatın mide öz suyuna dirençli katmanın oluşturulmasıyla birlikte üretimi bitirilmiştir.

- 20 Buluşun tercih edilen bir başka uygulama biçiminde buluşa uygun preparatlar, mide öz suyuna dirençli katmanla yapılan kaplama sonrasında ilave olarak bir dış fazla ve/veya bir başka katmanla kaplanabilmektedir.

Seçenek olarak nihai katmanın uygulanması koruyucu ve ayırıcı katman işlevi görmektedir ve aynı biçimde yukarıda açıklanan akışkan yataklı tertibatlar yardımıyla, tercihen film oluşturucular olarak suda çözülen polimerler kullanılarak sulu dispersiyondan

pelletler üzerine püskürtülmektedir. Bu bağlamda prensip olarak yukarıda açıklanan diğer dış fazdan vazgeçilebilir. Film oluşturunucuların yanı sıra (hidroksi propil metil selüloz, hidroksi propil selüloz, polivinilpirrolidon vs.) bu aşamada olağan ayırıcı maddeler (talk, kolloidal silisik asit vs.), opaklayıcı maddeler (titanyum dioksit vs.), yumuşatıcılar (makrogol, trietil sitrat vs.) ve renklendiriciler (demir oksitler vs.) koruyucu katman için uygun bir formülasyonun üretimi için kullanılmaktadır. Prensip olarak bu türden ilave bir ayırıcı katmanın ticari sunum biçiminin dışarıya salınım özellikleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Üretilmiş duloksetin preparatları çeşitli dozlardaki sert kapsüller halinde kapsüllenebilir. Öte yandan kıyaslanabilir yapıya sahip ve kaplamalı preparatlar da tabletler halinde preslenebilir. Fakat tercihen pelletler kapsüllenmektedir.

60 mg duloksetin bazı için hesaplanmış bir doz mide öz suyuna dirençli malzemeye kaplanmış duloksetin hidroklorür pelletleriyle yapılan bir reçetenin katı bileşenlerinin niceliksel bileşimi aşağıda yer alan tabloda açıklanmaktadır:

Malzeme	60 mg duloksetin dozu için miktar
(İsmi)	(mg)
Başlatıcı pelletler (%33.6)	
Pharm-a-spheres, 500-600 µm (Nötr pelletler)	112,33
Aşama A: Etken madde katmanı (%26.9)	
Duloksetin hidroklorür	67,40
Pharmacoat 606 (HPMC)	21,57
Talk	0,90
Saf su	-
Etanol, mutlak	-
Aşama B: Birinci ayırıcı katman (%9.1)	
Pharmacoat 603 (HPMC)	4,34
Şeker kamışı şekeri	8,67
Talk	17,32
Aşama C: İkinci ayırıcı katma (%20.9)	
Aqoat AS-LG (HPMCAS)	50,71
Talk	13,95
Trietil sitrat	5,10
Saf su	-
Potasyum hidroksit çözeltisi % 25'lik	-
Aşama D: Mide öz suyuna dirençli katman	

(%9.1)	
Metakrilik asit etil akrilat kopolimeri	25,21
Trietil sitrat	2,51
Talk	2,51
Sodyum hidroksit	0,34
Saf su	-
Dış faz (%0.5)	
Talk	1,66
Toplam	334,52

Buna göre mide öz suyuna karşı direnç oluşturan katman kütle bakımından, sert kapsüller halinde bir dolum işlemi için kullanılan pellet preparatının yalnızca yaklaşık % 9,1'ine karşılık gelen bir formülasyon payına sahiptir. Ürün Aşaması C ve D için kullanılan mide öz suyuna dirençli formülasyonun örnek teşkil edici dışarıya salınım profilleri aşağıda açıklanmaktadır:

Ürün Aşaması C ve D'ye ait preparatların dışarıya salınımı:

Bu ürün aşamasında preparat mide öz suyuna dirençli değildir; kümülatif dışarıya salınım alınan dozun %10'unun üzerindedir. Mide öz suyuna dirençli film oluşturuyla yapılan ve aşağıda açıklanan kaplama sayesinde mide öz suyuna karşı talep edilen direnç, sonraki tampon fazdaki toplam etken maddenin sonradan tam olarak dışarıya salınımıyla ortaya çıkmaktadır. Buluşa uygun duloksetin hidroklorür ürünlerinin, 750 ml 0,1 n HCl içinde, toplam 1000 ml pH-değeri 6,8 olan madde üzerine 37 °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle 250 ml fosfat tampon konsantresinin ilavesi sayesinde sonradan olan gerçekleştirilen tamponlamayla değişikliği sonucu 2 saat süresince dışarıya salınımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

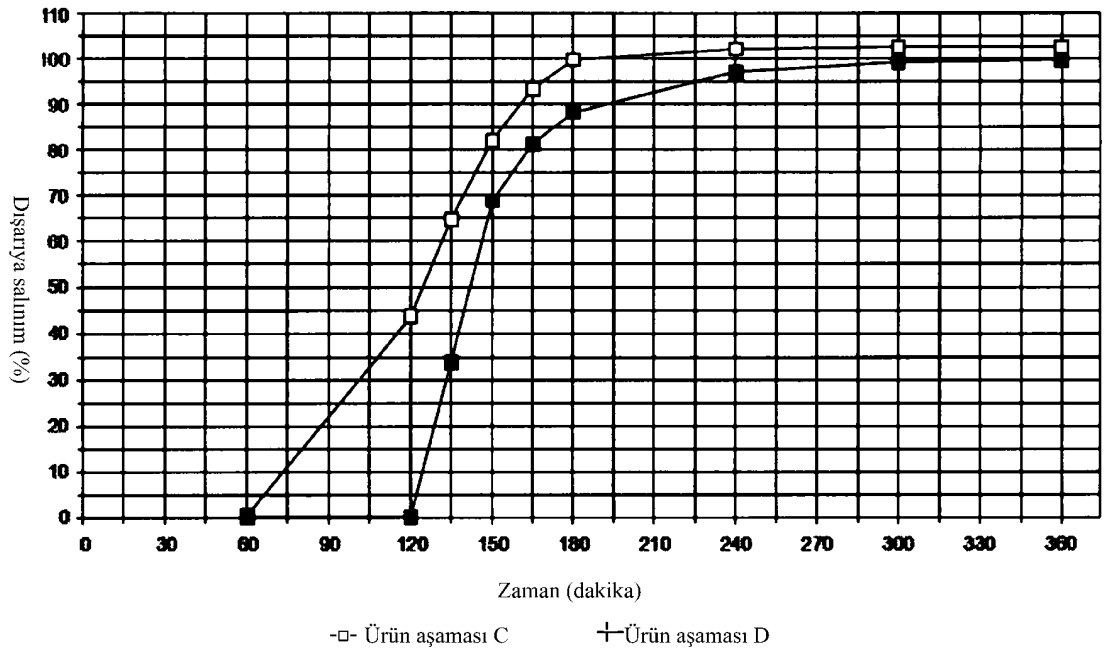
Eğer duloksetin hidroklorür preparatlarının dışarıya salınım testi, polimer karbonik asitlerin sınır çözünürlük değer aralığındaki bir pH-değerinde yapılırsa, o zaman aynı şekilde tam bir duloksetin hidroklorür dışarıya salınımını gösteren profiller ortaya çıkar. Buluşa uygun duloksetin hidroklorür ürünlerinin, Avrupa Farmakopesi 6. Baskı gereğince 1000 ml asetat tampon çözeltisi içinde, 5,5 pH-değeriyle ve 37 °C sıcaklık altında rotatif sepetinde 100 devir/dakika dönüşle 7 saat süresince dışarıya salınımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

[1] Schunack, W., Etken Maddeler, 1981

[2] Aktories, K., Genel ve Özel Farmakoloji ve Toksikoloji Tekrarlama Dersi, 2006

- [3] Schmidt, R., Kompakt Fizyoloji, 1999
- [4] Ritschel, W., Tablet, 2002
- [5] Bauer, K., Kaplamalı İlaç Formları, 1988
- [6] EP0421921B1, Wirth, D.
- 5 [7] Avrupa Farmakopesi, 6. Baskı, 2008
- [8] USP31/NF 26, 2008
- [9] US Patent 5508276, Anderson, N.
- [10] WO2007/139886A2, Kolatkar, G.
- [11] WO2009/010238A2, Osinga, N.
- 10 [12] Riedel, A., Doktora Tezi, Leipzig Üniversitesi, 2004

ŞEKİL 1



ŞEKİL 2

