

ÖZET**AVİPTADİL SIVI FORMÜLASYON ÜRETİM YÖNTEMİ**

- 5 Mevcut buluş, aviptadil içeren ve tercihen inhalasyon yoluyla uygulanmak üzere geliştirilmiş stabil ve impüritesi düşük farmasötik sıvı formülasyonların elde edildiği yeni bir üretim yöntemi ile ilgilidir. Söz konusu üretim yöntemi sırasında çözeltinin sıcaklığı ve oksijen miktarı belli bir aralıkta tutulur.

İSTEMLER

1. Aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyonun hazırlanmasına yönelik bir üretim yöntemi olup, aşağıdaki işlem adımlarını içerir:
 - 5 a. Enjeksiyonluk su imalat tankına alınması,
 - b. Enjeksiyonluk su ile en az bir yardımcı madde karıştırılması,
 - c. Elde edilen çözeltiye aktif madde olarak aviptadil eklenmesi ve karıştırılması, burada üretim süreci boyunca kullanılan suyun ve çözeltinin sıcaklığı 2-8°C'de ve çözünmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm aralığında tutulması.
- 10 2. İstem 1'e göre bir üretim yöntemi olup, burada suyun ve çözeltinin çözünmüş oksijen miktarı 0,02 ppm ila 1 ppm aralığında tutulur.
- 15 3. İstem 2'ye göre bir üretim yöntemi olup, burada suyun ve çözeltinin çözünmüş oksijen miktarı 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığında tutulur.
- 20 4. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir üretim yöntemi olup, burada üretim süreci boyunca sudan ve/veya çözüldüden filtrelenmiş azot gazı geçirilir.
- 25 5. İstem 4'e göre bir üretim yöntemi olup, burada enjeksiyonluk su imalat tankına alındığında, filtrelenmiş azot gazı suyun altından verilir ve sonraki işlem adımları boyunca suyun ve/veya çözeltinin altından verilen azot gazına ek olarak filtrelenmiş azot gazı formülasyonun üstünde kalan tank boşluğuna verilmeye devam edilir.
- 30 6. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir üretim yöntemi olup, burada eklenen aviptadil konsantrasyonu 50 ila 150 µg/ml aralığındadır.
7. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir üretim yöntemi olup, burada eklenen en az bir yardımcı madde; stabilizatör, koruyucu, emülsifiye edici madde, şelat yapıcı ajan, antioksidan, tampon ajan, tonisite ayarlayıcı ajan, asitleştirici ajan ve alkalileştirici ajandan oluşan bir gruptan seçilir.

8. İstem 7'ye göre bir üretim yöntemi olup, burada şelat yapıcı ajan; EDTA ve farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir gruptan seçilir.

9. İstem 8'e göre bir üretim yöntemi olup, burada şelat yapıcı ajan disodyum EDTA'dır.

5

10. İstem 7'ye göre bir üretim yöntemi olup, burada tampon ajan, sitrik asit, trisodyum sitrat anhidrat, asetik asit, sodyum asetat, borik asit, sodyum borat, monobazik sodyum fosfat, potasyum fosfat, laktik asit, tartarik asit, sodyum bikarbonat ve bunların bir kombinasyonundan oluşan bir gruptan seçilir.

10

11. İstem 10'a göre bir üretim yöntemi olup, burada tampon ajan, sitrik asit ve trisodyum sitrat kombinasyonudur.

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir üretim yöntemi olup, burada aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyonu, inhalasyon formülasyonudur.

15

TARİFNAME**AVİPTADİL SIVI FORMÜLASYON ÜRETİM YÖNTEMİ**

5

Teknik Alan

Bu buluş, aviptadil farmasötik sıvı formülasyonu için geliştirilmiş bir üretim yöntemi ile ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Aktif maddenin kimyasal aktivitesi de dahil olmak üzere bir farmasötik ürünün stabilitesini birçok faktör etkiler. Bunlardan bazıları; formülasyonda yer alan aktif inaktif bileşen(ler), arasındaki potansiyel etkileşim, üretim süreci, dozaj formu, kap kapak kapatma sistemi ve sevkiyat ve depolama, sırasında karşılaşılan çevresel koşullar ve ürünün üretimi ile kullanımı arasında geçen süredir. Farmasötik bir ürünün stabilitesi hem kimyasal hem de fiziksel stabilite olarak tanımlanır. Isı, ışık, nem, oksijen gibi sebepler kimyasal bozulmayı başlatabilir (Akash MSH, Rehman K. Drug Stability and Chemical Kinetics. Drug Stability and Chemical Kinetics. 2020). Oksidasyon, farmasötik sistemlerde ilaç bozulmasının en yaygın nedenlerinden biridir. Oksidasyon, bir molekülden elektronların çıkarılmasını (veya oksijen eklenmesini) içerir ve bu tür reaksiyonlar ışık, ısı veya belirli eser metaller tarafından başlatılabilir (Snape T, Astles A, Davies J. Understanding the chemical basis of drug stability and degradation. The Pharmaceutical Journal. 2010 10/09;285; Gabrič A, Hodnik Ž, Pajk S. Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions. Pharmaceutics. 2022;14(2):325). Oksidasyon, terapötik proteinler ve peptitler içeren sıvı ve katı müstahzarların üretimi sırasında ürüne etki eden yaygın bir bozunma yoludur. Üretim sırasında uygulanan ürünün saflaştırılması, formülasyonu, taşınması, depolanması ve işlenmesi sırasında ortaya çıkabilir (Tosantucci R, Schöneich C, Jiskoot W. Oxidation of therapeutic proteins and peptides: structural and biological consequences. Pharmaceutical research. 2014 Mar;31(3):541-53). Küçük peptitler genel olarak kararsız yapıda olup bu moleküllerin sulu çözelti olarak hazırlanan dozaj formları bozulmaya karşı hassastır.

Aviptadil insan amino asit peptidi olan vazoaktif bağırsak peptidinin (VIP) sentetik formudur. Aviptadil, suda ve sulu organik çözücüler içinde çözünür, bir metiyonin kalıntısının eklenmesinden dolayı oksitlenme ile aktivitesi düşürülür. Metiyonin, sistein, histidin, triptofan veya tirozin kalıntılarının yan zincirleri oksidasyona fazlaca duyarlıdır.

5

Invicorb markası altında erektil disfonksiyonun tedavisi amacıyla 25 mikrogram aviptadil /2 miligram fentolamin mesilat içeren enjeksiyonluk çözelti formunda onaylanmıştır. Daha sonraki yıllarda yeni klinik araştırmalar gerçekleştirilmiş olsa da aviptadil için inhale edilebilir bir çözeltinin endüstriyel şartlarda üretimine yönelik bir bilgi bulunmamaktadır.

10

Literatürde rastlanılan yayınlar incelendiğinde aviptadilin kuru toz inhaler formunun geliştirilmesine yönelik çalışmanın, Ohmori ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu çalışma sadece kuru toz inhaler hazırlanması ile ilgili olup çözelti hazırlanmasına yönelik bilgi içermemektedir (Ohmori Y, Onoue S, Endo K, et al. Development of dry powder inhalation system of novel vasoactive intestinal peptide (VIP) analogue for pulmonary administration. Life sciences. 2006 Jun 6;79(2):138-43). Yine aynı grup tarafından geliştirilen kuru toz inhaler formülasyonu başka bir çalışmada astım modelinde test edilmiştir (Onoue S, Aoki Y, Matsui T, et al. Formulation design and in vivo evaluation of dry powder inhalation system of new vasoactive intestinal peptide derivative ([R(15, 20, 21), L(17), A(24,25), des-N(28)]-VIP-GRR) in experimental asthma/COPD model rats. Int J Pharm. 2011 May 30;410(1-2):54-60).

15

20

25

Refai ve arkadaşları ise VIP yüklü lipozomları hazırlamak üzerine çalışma gerçekleştirmiştir (Refai E, Jonsson C, Andersson M, et al. Biodistribution of liposomal ¹³¹I-VIP in rat using gamma camera. Nuclear Medicine and Biology. 1999 1999/11/01;26(8):931-936). VIP yüklü PLGA nanopartikülleri de astım için bir tedavi seçeneği olarak geliştirilmiştir (Athari SS, Mortaz E, Pourpak Z, et al. VIP-loaded PLGA as an anti-asthma nanodrug candidate. Comparative Clinical Pathology. 2016 2016/07/01;25(4):791-796).

30

EP1855661B1 numaralı patent, aviptadil sıvı formülasyonlarını açıklamaktadır. Ancak, aviptadil formülasyonunu geliştirebilmek adına üretim yöntemine odaklanmamıştır ve konvansiyonel olarak bilinen üretim yöntemlerini uygulamaktadır.

Tekniğin bilinen durumundaki tüm bu çalışmalar aviptadilin en büyük stabilite problemi olan oksidasyon impüritesini ((Met(O)17)-Aviptadil) başka bir deyişle Met(O) impüritesi problemi için bir çözüm getirmemektedir. İmpüritenin en az seviyede tutulduğu stabil bir formülasyon ya da endüstriyel üretim metoduna yönelik bir bilgi tekniğin bilinen durumunda mevcut değildir ve özellikle inhalasyon yoluyla uygulamaya yönelik stabil, impüritesi düşük sıvı formülasyonların kolay ve endüstriyel üretim yöntemlerine sektörde ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması

10 Mevcut buluşun ana amacı, aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyonunun hazırlanmasına yönelik olarak yukarıda bahsedilen tüm problemleri ortadan kaldıran ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren yeni bir üretim yöntemi sağlamaktır.

15 Mevcut buluşun bir diğer amacı, aviptadil içeren stabil ve impüritesi düşük farmasötik sıvı formülasyonların elde edildiği yeni bir üretim yöntemini sağlamaktır.

Mevcut buluş, impüriteye sebep olan oksidasyonu önlemek amacıyla, üretim süreci boyunca çözeltinin ve suyun sıcaklığının 2-8°C'de ve çözelti ve suyun içindeki çözülmüş oksijen miktarının 0,01 ppm ila 5 ppm ve tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 20 0,5 ppm aralığında tutulduğu bir üretim yöntemi sağlar.

Bu buluş ayrıca mevcut buluşa uygun üretim yöntemi ile elde edilmek üzere Met(O) safsızlığının 0.01% ila 0.2% aralığında olduğu bir aviptadil farmasötik sıvı formülasyonunun üretim yöntemini sağlar.

25 Mevcut buluşun bir diğer amacı, inhalasyon yoluyla uygulanmak üzere geliştirilmiş bir aviptadil farmasötik sıvı formülasyonunun üretim yöntemini sağlamaktır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, akciğer hastalıklarının, tercihen SARS, MERS, COVID-19, 30 Influenza A, Influenza B veya ZIKA virüs hastalıklarının ve daha da tercihen COVID-19 virüs hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir aviptadil farmasötik sıvı formülasyonunun üretim yöntemini sağlamaktır.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Buluşun bir yapılandırmasında, aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyonun hazırlanmasına yönelik bir üretim yöntemi gerçekleştirilir ve söz konusu üretim yönteminin özelliği tüm üretim süreci boyunca çözelti ve suyun sıcaklığı 2-8°C'de ve çözelti ve suyun içindeki çözünmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığında tutulur. Bu sayede, aviptadilin bozunmasıyla elde edilen Met(O) impüritesinin yok denecek kadar az olduğu farmasötik sıvı çözeltiler elde edilmiştir.

10 Buluşun tercih edilen bir yapılandırmasında, aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyonun hazırlanmasına yönelik üretim yöntemi aşağıdaki işlem adımlarını içerir:

- a. Enjeksiyonluk su ile en az bir yardımcı madde karıştırılır,
- b. Elde edilen çözeltiye aktif madde olarak aviptadil eklenir ve karıştırılır,

burada, üretim süreci boyunca kullanılan suyun ve çözeltinin sıcaklığı 2-8°C'de ve çözelti içindeki çözünmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığında tutulur.

Mevcut buluşa göre, suyun ve çözeltinin sıcaklığının 2-8°C aralığında tutulması için, üretim süreci boyunca üretim tankının sıcaklığı bu aralıkta olacak şekilde ayarlanmaktadır ve tank içindeki sıvı formülasyonun sıcaklığı tank içerisindeki sıcaklık ölçen mekanizma vasıtasıyla düzenli olarak ölçülmektedir; tankta yer alan gösterge sayesinde sıcaklık gözlemlenmektedir.

Mevcut buluşa göre, suyun ve çözelti içindeki çözünmüş oksijen miktarının istenen aralıklarda tutulması için üretim süreci boyunca sudan ve/veya çözeltilerden filtrelenmiş azot gazı geçirilir.

25 Buluşun tercih edilen yapılandırmasına göre, enjeksiyonluk su imalat tankına eklendikten sonra, filtrelenmiş azot gazı enjeksiyonluk suyun altına doğru verilir. Böylece mevcut çözünmüş oksijen uzaklaştırılıyor. Üretim sürecinde de tankın içerisindeki sıvı formülasyonun üstünde kalan kısma filtrelenmiş azot gazı vermeye devam ediliyor. Bu şekilde, sıvı formülasyon içerisine oksijenin girişi engelleniyor. Ayrıca, ihtiyaç duyulması halinde, sıvı formülasyon içerisine de filtrelenmiş azot gazı uygulanıyor.

Mevcut buluşa göre, aviptadil farmasötik sıvı formülasyonu için üretim yöntemi aşağıdaki işlem adımlarını içerir;

- a) Enjeksiyonluk suyun bir kısmı imalat tankına alınır,
 - b) Söz konusu enjeksiyonluk suyun sıcaklığı 2-8°C aralığına ve çözünmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığına ayarlanır,
 - c) Tanka en az bir yardımcı madde eklenir ve karıştırılır,
 - d) Aktif madde olarak aviptadil eklenir ve karıştırılır, ve
 - e) Elde edilen çözeltiye enjeksiyonluk suyun kalan kısmı eklenir,
- 10 burada, üretim süreci boyunca sıvı formülasyonun sıcaklığı 2-8°C aralığına ve çözünmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığına ayarlanır.

Mevcut buluşa göre, farmasötik sıvı formülasyon içeriğindeki aviptadil konsantrasyonu 50 ila 150 µg/ml aralığında değişmektedir ve tercihen 100 µg/ml'dir.

Mevcut buluşa göre, farmasötik sıvı formülasyon içeriğindeki aviptadil ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilir bir türevi olabilir ve tercihen aviptadil asetatıdır.

20 Mevcut buluşa göre, farmasötik sıvı formülasyon en az bir yardımcı madde içermektedir ve yardımcı madde stabilizatör, koruyucu, emülsifiye edici madde, antioksidan, şelat yapıcı ajan, tampon ajan, tonisite ayarlayıcı ajan, asitleştirici ajan ve alkalileştirici ajandan oluşan bir gruptan seçilmektedir.

25 Buluşa uygun üretim yönteminde kullanılan emülsifiye edici madde; polisorbata, lesitin, aljinik asit, sodyum aljinat, potasyum aljinat, selüloz türevi, karagenan, guar sakızı, yağ asit esterleri ve sorbitan maddelerinden oluşan bir gruptan seçilir ve tercihen polisorbattır.

30 Buluşa uygun üretim yönteminde kullanılan şelat yapıcı ajan; etilendiamin-N,N,N',N'-tetraasetik asit (EDTA) ve bunun disodyum, trisodyum, tetrasodyum, dipotasyum, tripotasyum, dilyum ve diamoyum tuzları gibi farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir gruptan seçilir ve tercihen disodyum EDTA'dır. Şelat oluşturucu ajanlar çözeltide bulunan

serbest metalleri bağlayarak, metallerin reaksiyonu katalizlemesini önler ve bu sayede bozunma reaksiyonlarını yavaşlatarak ürünün stabilitesini artırır.

5 Buluşa uygun üretim yönteminde kullanılan tampon ajan; sitrik asit, trisodyum sitrat anhidrat, asetik asit, sodyum asetat, borik asit, sodyum borat, monobazik sodyum fosfat, potasyum fosfat, laktik asit, tartarik asit, sodyum bikarbonat ve bunların bir kombinasyonundan oluşan bir gruptan seçilir ve tercihen sitrik asit ve trisodyum sitrat anhidrat kombinasyonudur.

10 Buluşa uygun üretim yönteminde kullanılan tonisite ayarlayıcı ajan, dekstroz veya sodyum klorürdür.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, aviptadil farmasötik sıvı formülasyon üretim yöntemi aşağıdaki işlem adımlarını içerir:

- a) Enjeksiyonluk suyun bir kısmı imalat tankına alınır,
- 15 b) Söz konusu enjeksiyonluk suyun sıcaklığı 2-8°C aralığına ve çözülmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm aralığına ayarlanır,
- c) Tanka en az bir emülsifiye edici madde, en az bir şelat yapıcı ajan ve en az bir tampon ajan eklenir ve karıştırılır,
- d) Aktif madde olarak aviptadil eklenir ve karıştırılır,
- 20 e) En az bir tampon ajan ile çözeltinin pH'ı uygun değere ayarlanır, ve
- f) Enjeksiyonluk suyun kalan kısmı eklenir,

burada, üretim süreci boyunca sıvı formülasyonun sıcaklığı 2-8°C aralığına ve çözülmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığına ayarlanır.

25

Buluşun başka bir uygulamasına göre, aviptadil farmasötik sıvı formülasyon ambalajlama yöntemi boyunca filtrelenmiş azot gazı uygulanır ve tercihen aşağıdaki adımları içerir:

- a) Aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyon azot gazı altında kapsül filtre kullanılarak flakonlara transfer edilir, ve
- 30 b) Flakonlar steril tıplar ile kapanır ve alüminyum flip off kapaklar ile kapama işlemi gerçekleşir.

Ambalajlama yöntemi boyunca hem flakonlardan hem de aviptadil içeren farmasötik sıvı formülasyondan filtrelenmiş azot gazı geçirilir. Böylece, çözülmüş oksijen miktarı 0,01 ppm ila 5 ppm, tercihen 0,02 ppm ila 1 ppm ve daha da tercihen 0,05 ppm ila 0,5 ppm aralığına ayarlanır. Ayrıca, sıvı formülasyonun sıcaklığı 2-8°C aralığında tutulur.

5

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, aviptadil inhalasyon çözeltisinin flakonlara transferi, flakonların dolumu ve kapanması sırasında, flakonlara azot gazı uygulanır.

Buluşa uygun yöntemle elde edilen inhalasyon çözeltisi akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Söz konusu akciğer hastalıkları; SARS, MERS, COVID-19, Influenza A, Influenza B veya ZIKA virüs hastalıkları ve tercihen COVID-19 virüs hastalığıdır.

10

ÖRNEKLER

Aşağıdaki örnek buluş konusu üretim yönteminin açıklanması için verilmiş olup buluş konusu bu örnekle sınırlanmaz.

15

Örnek 1

Aviptadil 100 µg/ml Inhalasyon İçin Çözelti İçeren Flakon Birim Formülü ve Parti Miktarı

Malzeme Adı	Birim Formül		Parti Miktarı	
AVİPTADİL ASETAT	0,1	mg	1,00	G
SODYUM Klorür	8,50	mg	85,00	G
TRİ SODYUM SİTRAT ANHİDRAT	0,50	mg	5,00	G
DİSODYUM EDTA	0,46	mg	4,60	G
POLİSORBAT 80	0,20	mg	2,00	G
SİTRİK ASİT ANHİDRAT	k.m.	UY	k.m. s.a.	UY
ENJEKSİYONLUK SU	1	ml'ye	10,0 L'ye Tamamlama	
	Tamamlama			

20

Üretim Yöntemi

Non-steril Çözelti Hazırlama Aşaması:

- Toplam enjeksiyonluk suyun %75'i (7,5 kg) imalat tankına alınır. Suyun sıcaklığı 2-8°C arasına ayarlanır ve üretim prosesi boyunca solüsyonun sıcaklığı bu aralıkta tutulur.
- 5 - Solüsyon hazırlama prosesi sırasında solüsyondan filtrelenmiş azot gazı geçirilir. Çözünmüş oksijen değerinin 0,5 ppm altında olmasına dikkat edilir.
- Aktif madde ve yardımcı maddeler eklenmeden önce suyun sıcaklığı ve çözünmüş oksijen miktarı ölçülür ve yukarıda belirtilen değerlerde olup olmadığı kontrol edilir.
- Sırası ile Disodyum EDTA, sodyum klorür, trisodyum sitrat ve polisorbitat 80 miktarı 10 kontrol edilerek imalat tankına eklenir, eklenirken karıştırılır.
- 0,1 M Sitrik Asit ile 5,7 olacak şekilde ayarlanır.
- Aviptadil asetat miktarı kontrol edilir, tanka eklenir. Aviptadil, imalat tankına eklenirken karıştırılır.
- Gerekirse 0,1 M Sitrik Asit ile pH'ı 5,7 olacak şekilde ayarlanır.
- 15 - Toplam ağırlık 10,1 kg olacak şekilde enjeksiyonluk su eklenir ve çözelti karıştırılır.
- Çözünmüş oksijen miktarı ölçülür. 0,5 ppm'in altında değilse 0,5 ppm ve altına ininceye kadar filtrelenmiş azot geçirilir.

Aseptik Filtrasyon, Dolum ve Kapama Aşaması:

- 20 - Bulk solüsyon azot gazı altında transfer edilir.
- Steril ürün elde etmek için 0,45 µm + 0,2 µm kapsül filtre kullanılır.
- Dolum ağırlığı değeri kontrol edilerek sterilize edilen flakonlara dolum yapılır ve steril tıplarla kapanır.
- Tıpalama işleminden sonra alüminyum flip off kapaklar ile kapama işlemi 25 gerçekleştirilir.
- Dolum ve kapama prosesi süresince flakonlara azot gazı uygulanır.

Örnek-2

Aviptadil 100 µg/ml İnhalasyon İçin Çözelti İçeren Flakon Birim Formülü ve Parti Miktarı

Malzeme Adı <i>Material Name</i>	Birim Formül <i>Unit Formula</i>		Parti Miktarı <i>Batch Quantity</i>	
AVİPTADİL ASETAT	0,1	mg	1,00	g
SODYUM KLORÜR	8,50	mg	85,00	g
TRİ SODYUM SİTRAT ANHİDRAT	0,50	mg	5,00	g
DİSODYUM EDTA	0,46	mg	4,60	g
POLİSORBAT 80	0,20	mg	2,00	g
SİTRİK ASİT ANHİDRAT	k.m.	UY	k.m. s.a.	UY
ENJEKSİYONLUK SU	1	ml'ye	10,0	L'ye
	Tamamlama		Tamamlama	

- 5 - Üretim prosesi sürecinde filtrelenmiş azot gazı kullanılmamıştır.
- İmalat tankına toplam enjeksiyonluk suyun %75' i (7.5 kg) alınır. Suyun sıcaklığı 2-8°C arasına ayarlanır ve üretim prosesi boyunca bu aralıkta tutulur.
- Aktif madde ve yardımcı maddeler eklenmeden önce suyun sıcaklığı ölçülür.
- Sırası ile Disodyum EDTA, sodyum klorür, tri sodyum sitrat ve polisorbata 80 miktarı kontrol edilerek imalat tankına eklenir, eklenirken karıştırılır.
- 10 - 0,1 M Sitrik Asit ile pH ayarı yapılır.
- Aviptadil Asetat miktarı kontrol edilir, tanka eklenir. İmalat tankına eklenirken karıştırılır. -
- Gerekiyorsa 0,1 M Sitrik Asit ile pH ayarı yapılır.
- Toplam ağırlık 10,1 kg olacak şekilde WFI eklenir ve çözelti karıştırılır.

15

Aseptik Filtrasyon, Dolum ve Kapama Aşaması

- Steril ürün elde etmek için 0,45 µm + 0,2 µm kapsül filtre kullanılır.
- Dolum ağırlığı değeri kontrol edilerek sterilize edilen flakonlara dolum yapılır ve steril tıplarla kapanır.
- 20 -Tıpalama işleminden sonra alüminyum flip off kapaklar ile kapama işlemi gerçekleştirilir.

Örnek 1 ve Örnek 2 için üretim sonunda elde edilen bulgular aşağıda yer alan tabloda sunulmuştur:

Tablo 1: Örnek -1 ve Örnek-2'ye ait başlangıç analiz sonuçları

TESTLER	SPEŞİFİKASYONLAR	Örnek-1	Örnek-2
Görünüş	Berrak ve renksiz, partikül içermeyen	UYGUN	UYGUN
Etken Madde Miktar Tayini (HPLC)	Aviptadil 0.1 mg/ml	% 102.9	% 99.7
İlgili Bileşikler Test 2 (HPLC)	Met(O) imp.	% 0.2	% 0.3

5

Buluşun bu uygulamasında Örnek -1 ve Örnek-2 ürünleri üretim sonrasında 1 ay boyunca ürün 2-8 °C'de saklanmıştır. 1 ay sonunda Miktar Tayini, İlgili Bileşikler Tayini 1 ve İlgili Bileşikler Tayini 2 Met(O) analizleri yapılmış olup sonuçlar aşağıda yer alan tabloda sunulmuştur.

10 **Tablo 2:** Örnek -1 ve Örnek-2' ya ait 1. Ay (2-8°C) analiz sonuçları

TESTLER		Örnek-1	Örnek-2
Görünüş	Berrak ve renksiz,	UYGUN	UYGUN
Etken Madde Miktar Tayini (HPLC)	Aviptadil; 0.1 mg/ml	% 101.8	% 86.8
İlgili Bileşikler Test 2 (HPLC)	Met(O) imp	% 1.2	% 11.6