

ÖZET

ERDOSTEİN İÇEREN EFERVESAN FARMASÖTİK BİLEŞİM

5 Buluş, aktif etken madde olarak Erdosteın ve / veya Erdosteın'ın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, esterleri, polimorfları, solvatları, enantiomerleri ve / veya türevleri, en az bir efervesan asit-baz çifti ve en az bir yardımcı madde içeren efervesan farmasötik bileşim ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği;
5
 - Erdostein ve / veya söz konusu Erdostein'in farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, esterleri, polimorfları, solvatları, enantiomerleri ve / veya türevleri,
 - en az bir efervesan asit-baz çifti,
 - en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
2. İstem 1'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu efervesan
10 asit- baz çiftinin asidik bileşenin; sitrik asit, tartarik asit, absorbik asit, fumarik asit, malik asit, adiiplik asit ve / veya bunların kombinasyonları arasından seçilmesidir.
3. İstem 1'e veya İstem 2'ye uygun bir farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu
15 efervesan asit- baz çiftinin asidik bileşeni olarak sitrik asit anhidrit ve sitrik asit monohidrat içermesidir.
4. İstem 1'e veya İstem 2'ye veya İstem 3'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup,
20 özelliği; söz konusu farmasötik bileşimin kütlelerinin % 15 - % 55'i oranında asidik bileşen içermesidir.
5. İstem 1'e veya İstem 2'ye veya İstem 3'e veya İstem 4'e uygun bir efervesan farmasötik
bileşim olup, özelliği; söz konusu farmasötik bileşimin kütlelerinin %35'i oranında asidik
bileşen içermesidir.
- 25 6. İstem 1'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu efervesan asit-baz çiftinin bazik bileşenin; sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, potasyum bikarbonat, potasyum karbonat, seskikarbonat, amorf kalsiyum karbonat, kalsiyum karbonat ve / veya bunların kombinasyonları arasından seçilmesidir.
- 30 7. İstem 1'e veya İstem 6'ya uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu farmasötik bileşimin kütlelerinin % 10 - % 60'ı oranında bazik bileşen içermesidir.

8. İstem 1'e veya İstem 6'ya veya İstem 7'ye uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu farmasötik bileşimin kütlesinin % 32'i oranında bazik asit içermesidir.
- 5 9. İstem 1'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; oral yolla uygulanabilir özellikte olmasıdır.
10. İstem 1'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; efervesan tablet formunda olmasıdır.
- 10 11. İstem 1'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu yardımcı madde olarak dolgu maddesi, kaydırıcı, tatlandırıcı ve / veya bağlayıcı içermesidir.
- 15 12. İstem 1' veya İstem 11'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu dolgu maddesinin kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, dizbazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum sülfat, kalsiyum karboksimetil selüloz, selüloz, dekstrin türevleri, dekstrin, dekstroz, fruktoz, laktitol, laktoz, metilselüloz polimerleri, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz, L-hidroksipropilselüloz, hidroksipropil metilselüloz (HPMC), sodyum karboksimetil selüloz, karboksimetilen, karboksimetil hidroksietil selüloz ve diğer selüloz türevleri, nişastalar veya modifiye nişastalar, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltitol, mannitol, maltodekstrinler, maltoz, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker ve eritritol arasından seçilmesidir.
- 20 13. İstem 1'e veya İstem 11'e veya İstem 12'ye uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu dolgu maddesinin mannitol olmasıdır.
- 25 14. İstem 1'e veya İstem 11'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu kaydırıcının stearik asit, stearik asit tuzları, palmitik asit tuzları, oleik asit tuzları, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, talk, sodyum stearil fumarat, makrogoller, lösin, polietilen glikol, benzoik asit, PEG türevleri ve / veya bunların kombinasyonu arasından seçilmesidir.
- 30 15. İstem 1'e veya İstem 11' veya İstem 14'e uygun bir farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu kaydırıcının PEG türevi olmasıdır.

35

16. İstem 1'e veya İstem 11'e uygun bir efervesan farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu tatlandırıcının asesulfam potasyum, sodyum sakkarin, aspartam, sükraloz, xylitol, limon aroması ve doğal ve / veya yapay tatlandırıcılar arasından seçilmesidir.
- 5 17. İstem 1'e veya İstem 11'e uygun bir farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu bağlayıcının polivinilpirolidon (PVP, povidon), polietilen glikol (PEG), çapraz bağlı polivinilpirolidon, selüloz türevleri (hidroksimetil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi-metilselüloz sodyum, etil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil metil selüloz gibi), sukroz, aljinik asit veya sodyum aljinat, karbomer, pamuk yağı, dekstrin, 10 dekstroz, guar zankı, hidrojenlenmiş bitkisel yağ tip I, magnezyum alüminyum silika, maltodekstrin, maltoz, polidekstroz, polietilen oksit, stearik asit ve / veya bunların kombinasyonları arasından seçilmesidir.

TARİFNAME

ERDOSTEİN İÇEREN EFERVESAN FARMASÖTİK BİLEŞİM

Teknik Alan

5

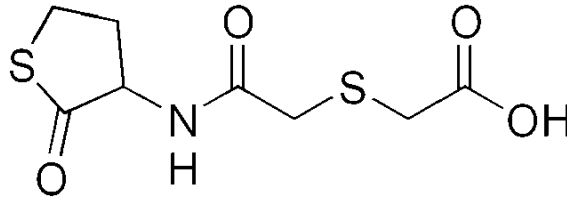
Buluş, ErdosteİN aktif etken maddesi ve / veya söz konusu ErdosteİN aktif etken maddesinin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, esterleri, polimorfları, solvatları, enantiomerleri ve / veya türevleri, en az bir efervesan asit-baz çifti ve en az bir yardımcı madde içeren efervesan farmasötik bileşim ile ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

ErdosteİN etkin maddesi IUPAC isimlendirmesine göre 2-[2-oxo-2-[(2-oxothiolan-3-yl)amino]ethyl]sulfanylacetic acid olarak isimlendirilmekte ve kimyasal formülü aşağıda

15 Formül I ile verilmektedir. -



Formül I

20 ErdosteİN 150 mg ve 300 mg'lık dozlarda kapsül formunda ve süspansiyon oluşturarak kullanılmak üzere kuru toz formunda (175 mg / 5 ml) satışı bulunmaktadır. Tiyol türevi mukolitik bir etken madde olan ErdosteİN, kronik bronşitin akut infektif alevlenmesi de dâhil olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılmaktadır.

25 ErdosteİN, yapısında bulunan tiyol gruplarının metabolizmada serbest kalması ile aktif hale geçerek mukolitik ajan olarak görev yapmaktadır. Aktif hale geçen ErdosteİN, mukusun ve purulan balgamın viskozitesinin düşürülmesinde etkilidir. Bu nedenle, KOAH hastalarında balgam söktürücü olarak kullanılmaktadır. Söz konusu mukus ve balgam viskozitesinin düşürülmesi, bronşiyal mukoproteinlerin disülfür bağlarının açılmasından kaynaklanmaktadır. Böylece, mukus üretimi ve viskozite düzenlenir, mukosilyer taşınım artarak balgam söktürme gelişir. ErdosteİN'in içeriğindeki aktif metabolitler mukolitik özelliklerinin yanı sıra, serbest

30

radikallerin uzaklaştırılmasında da aktivite göstermektedirler. Böylece, sigara dumanı tarafından üretilen serbest radikallerin etkilerine karşı koruma sağlanmaktadır. Ayrıca, aktif metabolitinde serbest tiyol grubunun bulunması nedeniyle, Erdosteine hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla kanıtlanan önemli bir antioksidan etkiye sahiptir.

5

Mevcut teknik alanda Erdosteine aktif etken maddesi bugüne kadar farklı oral dozaj formlarında yer almasına rağmen, efervesan tablet formunda kullanılmamıştır. Bu durumun en önemli sebebi Erdosteine'in çözünürlük değerlerinin (özellikle suda çözünürlüğünün) efervesan tablet olarak kullanılmayacak ölçüde düşük olmasıdır. Efervesan tabletler, kullanım aşamasında sıvı (tercihen su) içerisine atılıp hızlıca çözündürüldükten sonra alınmaktadır. Bu anlamda, istenilen çözünürlük değerlerine ulaşmak üzere, uygun asit-baz bileşenlerinin seçimi ve kullanım miktarı optimizasyonu yapılmaksızın, Erdosteine'in efervesan tablet formunda üretilmesi mümkün görünmemektedir. Ayrıca, farmasötik bileşim içeriğindeki yardımcı maddeler de sıvı içerisinde çözünme için önem arz etmektedir. Bazı efervesan bileşimlerinde uygun efervesan asit-baz çiftinin kullanılmaması nedeni ile asit ile baz arasında gerçekleşen reaksiyon sonrası bulanık çözelti oluşumu ve bardak dibinde katı tuz birikmesi gibi organoleptik kaliteyi olumsuz etkileyen durumlar meydana gelebilmektedir.

Öte yandan, Erdosteine gibi içeriğinde tiyol grupları bulunan bileşikler genellikle hoş olmayan bir kokuya sahiptir ve söz konusu koku nedeni ile özellikle küçük çocuklarda ve yaşlılarda oral yolla kullanımı sonrası sıklıkla ağızdan geri çıkarılmaktadır. Bu durum, söz konusu tiyol gruplarını yapısında bulunduran etken maddeli ilaçlardan alınan verimin düşmesine, hastalık süresinin uzamasına sebep olmaktadır.

Teknik alandaki bir diğer problem ise tablet, kapsül gibi katı oral dozaj formlarının bir takım dezavantajlarının bulunmasıdır. Bahsedilen dezavantajlardan birisi, bu dozaj formlarının zorluğudur. Örneğin, özellikle pediatrik, geriatrik gibi hasta gruplarında, mental bozukluğu olan hastalarda, ani alerjik atak geçiren kişilerde, mide bulantısı çeken hastalarda yutma zorluğu görülebilmekte, bu durum ilacın kullanım sıklığını düşürerek, verimi azaltmaktadır. Ayrıca, söz konusu dozaj formlarında, ilacın tadının / dozunun hasta tarafından ayarlanabilir olmaması, acı veya istenmeyen tatlardan dolayı ilacı kullanmama alışkanlığının gelişmesine neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerle, bu dozaj formlarının kullanımı genellikle ilaçtan elde edilecek faydanın kazanımını konusunda beklentileri karşılamamaktadır.

Yukarıda bahsi geçen teknik alandaki mevcut problemler göz önünde bulundurularak, söz konusu teknik problemlere çözüm getiren, ilave avantajlar sunan iyileştirme ve yeniliklere gereksinim duyulmaktadır.

5

Buluşun Kısa Açıklaması

Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, dezavantajları ortadan kaldıran, ilave ek avantajlar getiren Erdosteine içeren efervesan farmasötik bileşim ile ilgilidir.

10

Buluşun ana amacı, sudaki düşük çözünürlüğü nedeni ile efervesan formunda kullanılmayan Erdosteine etken maddesini, uygun asit-baz çifti seçimi ve yardımcı maddeler sayesinde efervesan tablet formunda bir farmasötik bileşim içeriğinde kullanmaktır. Bu sayede, yüksek homojenite değerine sahip, berrak görünümlü, stabil ve güvenilir dozda farmasötik bileşim elde edilmektedir.

15

Buluşun bir diğer amacı, katı oral dozaj formlarına kıyasla hızlı emilime imkân veren farmasötik bileşim elde etmektir. Erdosteine su içerisinde çözdürülerek, oral dozaj formlarının risklerinden biri olan yavaş emilim ve bunun etkileri bertaraf edilmektedir. Sıvı içerisinde yeterli dozda, kolayca ve hızlı şekilde çözünme, yüksek emilim sağlamaktadır. Böylece tedavi sürecinde daha düşük doz kullanımı mümkün olmaktadır.

20

Buluşun bir diğer amacı, yapısındaki sükrالoz sayesinde ekstra tatlandırıcı gerektirmeksizin kullanmaya uygun bir efervesan farmasötik bileşim elde etmektir. Bu sayede, ilacın tadını dengelemek için ekstra şeker kullanımına gerek kalmamakta, şeker hastaları da dâhil olmak üzere her tip hasta grupları tarafından rahatlıkla kullanılabilir. Aynı zamanda, efervesan tabletin, oral yolla kullanmaya yatkın olmayan hastalar (küçük çocuklar, yutma zorluğu çekenler, mental hastalığı olanlar, yaşlılar gibi) için daha az agresif bir ilaç teslim metodu olması ve ilacın tadının hasta tarafından ayarlanabilir olması, ilacın verimi ve tedavi açısından bir diğer avantajlı durumdur.

25

30

Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada buluşun tercih edilen yapılanmaları sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde açıklanmaktadır.

5

Buluş; kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum hastalıklarında kullanılmak üzere, Erdosteine aktif etken maddesi, en az bir efervesan asit-baz çifti ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren efervesan farmasötik bileşim ile ilgilidir.

10

Erdosteine terimi ile Erdosteine aktif etken maddesi, Erdosteine'in farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, esterleri, solvatları, polimorfları, enantiomerleri, türevleri veya bunların kombinasyonları ifade edilmektedir.

15

Buluşu konu farmasötik bileşimde kullanılan efervesan asit-baz çifti, en az bir asit ve en az bir bazdan meydana gelmektedir.

20

Buluşu konu farmasötik bileşimde kullanılan en az bir tane yardımcı madde; dolgu maddesi, tatlandırıcı, kaydırıcı (lubrikant), bağlayıcı ve/veya bunların bileşiminden seçilmektedir.

25

Buluşun bir uygulamasında, efervesan asit-baz çiftinin asidik komponenti; sitrik asit, tartarik asit, absorbtik asit, fumarik asit, malik asit, adipik asit ve / veya bunların kombinasyonları arasından seçilmektedir. Tercihen sitrik asit türevi olan sitrik asit anhidrit ve sitrik asit monohidrat birlikte kullanılmaktadır.

30

Buluşun bir uygulamasında, efervesan asit-baz çiftinin bazik komponenti; sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, potasyum bikarbonat, potasyum karbonat, potasyum karbonat mikronize, seskikarbonat, amorf kalsiyum karbonat, kalsiyum karbonat ve / veya bunların kombinasyonları arasından seçilmektedir. Tercihen sodyum karbonat ve potasyum karbonat seçilmektedir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında efervesan asit-baz çiftinin bazik komponenti olarak kullanılan potasyum karbonatın mikronize formda kullanılmakta olup d50 partikül

büyüklüğü 100 µm ila 400 µm, tercihen 250 µm -300 µm, d90 partikül büyüklüğü ise 400 µm ila 700 µm, tercihen 500 µm ila 600 µm'dur.

Burada kullanılan "d₅₀ partikül büyüklüğü" ifadesi ile kastedilen partiküllerin ortalama partikül boyutu olup hacimsel ortalama partikül çapını ifade etmektedir. "d₉₀ partikül büyüklüğü" ifadesi ile de partiküllerin hacmen %90'nın olduğu partikül çapını ifade etmektedir. d₅₀ ve d₉₀ değerleri bilinen ölçüm metodlarından biri olan örneğin lazer difraksiyonu ile bilinen bir ölçüm cihazında (örneğin malvern Mastersizer) ölçülebilir. Lazer difraksiyon cihazında ölçümler yaş ve kuru metot ile yapılabilir. Tercihen kuru metot kullanılmıştır.

Farmasötik bileşim içeriğindeki dolgu maddesi, bir farmasötik bileşimin pratik şekilde üretilmesine ve tüketicinin kullanımı için elverişli hale gelmesini sağlayarak, farmasötik bileşimin boyutunu doldurur. Buluşa konu bileşimde dolgu maddesi; yazılanlarla sınırlı kalmamak kaydıyla şunları içerir: kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, dizbazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum sülfat, kalsiyum karboksimetil selüloz, selüloz, dekstrin türevleri, dekstrin, dekstroz, fruktoz, laktitol, laktoz, metilselüloz polimerleri, hidroksietilselüloz, hidrokspipilselüloz, L-hidroksipipilselüloz, hidrokspipil metilselüloz (HPMC), sodyum karboksimetil selüloz, karboksimetilen, karboksimetil hidroksietil selüloz ve diğer selüloz türevleri, nişastalar veya modifiye nişastalar, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltitol, maltodekstrinler, maltoz, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker ve ksilitol, eritritol. Tercihen kullanılan dolgu maddesi mannitoldur.

20

Buluşa konu bileşimde, tatlandırıcı olarak, asesulfam, sodyum sakkarin, aspartam, sükraloz, limon aroması, doğal ve / veya yapay tatlandırıcılar kullanılmaktadır.

Kaydırıcı (lubrikant) bir farmasötik bileşimin içindekilerin topaklanmasını, tablet zımbalarına veya kapsül doldurma makinesine yapışmasını önlemede etkilidir ve söz konusu farmasötik bileşimlerin akışkanlığını arttırmaktadır. Buluşa konu bileşimde lubrikant olarak, stearik asit, magnezyum stearat gibi stearik asit tuzları, magnezyum palmitat gibi palmitik asit tuzları, magnezyum oleat gibi oleik asit tuzları, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, talk, sodyum stearyl fumarat, makrogoller, lösün, polietilen glikol, benzoik asit, PEG türevleri ve / veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluş konusu efervesan farmasötik bileşimde lubrikant olarak tercihen PEG 8000 yer almaktadır.

30

Buluşu konu bileşimde bağlayıcı madde bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla; polivinilpirolidon (PVP, povidon), polietilen glikol (PEG), çapraz bağlı polivinilpirolidon, selüloz türevleri (hidroksimetil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksimetilselüloz sodyum, etil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil metil selüloz gibi), sukroz, aljinik asit veya sodyum aljinat, karbomer, pamuk yağı, dekstrin, dekstroz, guar zamkı, hidrojenlenmiş bitkisel yağ tip I, magnezyum alüminyum silika, maltodekstrin, maltoz, polidekstroz, polietilen oksit ve stearik asit ve/veya bunların kombinasyonlarından seçilir.

Buluşun bir uygulamasında, farmasötik bileşim toz, granül veya tablet formunda olabilen efervesan farmasötik bileşim, tercihen sıvı içerisinde dağılma özelliğine sahip efervesan tablet formundadır.

Buluşun bir uygulaması da, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 1 - %20 oranında erdosteine etkin maddesi, %5 -%50 oranında asidik bileşen, %10 -%60 oranında bazik bileşen, %10 -%80 oranında dolgu maddesi ve %0-%10 oranında kaydırıcı içermesidir.

Buluşun bir diğer uygulamasında, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 1 - %20 oranında erdosteine etkin maddesi, % 15 - % 55 aralığında asidik bileşen, % 10 - % 60 aralığında bazik bileşen, % 0 -%10 oranında kaydırıcıdan oluşmasıdır.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, % 5-%10 oranında erdosteine etkin maddesi, %30 -%35 aralığında asidik bileşen, %30-%35 aralığında bazik bileşen, %20-%25 aralığında dolgu maddesi, %0 - %1 aralığında tatlandırıcı ve %2-%3 oranında kaydırıcı içermesidir.

Erdosteine içeren efervesan farmasötik bileşim üretiminde yaş granülasyon ve / veya singlepot teknolojisinden yararlanılmaktadır.

Bu buluşun kesin spesifik yönü ve şekilleri daha detaylı olarak aşağıdaki örneklerle anlatılmıştır. Örnek sadece açıklama için sağlanmıştır ve herhangi bir şekilde istemleri sınırlandırmak amaçlanmamıştır.

Örnek:

Bileşenler	Mg / Tablet	Kullanım Miktarı (%)
Erdosteın	300,00	8,00
Sitrik asit anhidrit	750,00	20,00
Sodyum Hidrojen Karbonat	1000,00	26,66
Sodyum Karbonat Anhidrit	120,00	3,20
Sitrik Asit Monohidrat	570,00	15,20
Potasyum Karbonat Mikronize	100,00	2,67
Mannitol DC	753,00	20,08
Sükraloz	27,50	0,73
Limon Aroması	30,00	0,80
PEG 8000	100,00	2,67
Toplam	3750,50	100,00

5 Etkin madde Erdosteın ve dolgu maddesi mannitol ile katı - katı dispersiyon gerçekleştirilmiştir. Ardından diğer yardımcı maddeler 0.63 mm'lik elekten elenerek geometrik çoğaltma yöntemi ile karıştırılmıştır. Söz konusu karışıma PEG 8000 ilave edilerek 5 dakika süreyle karıştırmaya devam edilip, tablet baskı prosesi gerçekleştirilmiştir. Üretilen tabletin dağılma süresi, yaklaşık 2dk olup, pH: 5,6 düzeyindedir. Reaksiyon sonrası kap yüzeyine yapışma veya su yüzeyinde tortu tespit edilmemiştir. Etkin madde çözünmesi %100 oranında
10 gerçekleşmiştir. Organoleptik kontroller uygundur.