

## ÖZET

### HIZLI ÇÖZÜNEN KATI DOZAJ FORMU

5 Ağız boşluğunda biyolojik olarak aktif bir maddenin serbest bırakılması için uyarlanmış hızlı çözünen bir katı dozaj formu temin edilmiştir ve buradaki dozaj formu, en azından bir biyolojik açıdan aktif malzeme ve en az bir matris oluşturucu ajan ihtiva eder, burada dozaj formu ağız boşluğunda büyük ölçüde erir. Aynı  
10 maddenin imalatı için bir yöntem ve bunu içeren bir kit de ayrıca temin edilmektedir.

## İSTEMLER

1. Bir ağız boşluğunda biyolojik açıdan aktif bir maddenin salınması için uygun, hızlı bir şekilde parçalanabilen ve  
5 çözünen gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formu **olup, özelliği**; sözü edilen dozaj formunun
- a) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.02 ila %95 konsantrasyonda fentanil, midazolam veya sildenafil sitrat ve  
b) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17  
10 konsantrasyonda amilopektin içeren bir matris oluşturucu ajanı
- içermesi ve bahsedilen dozaj formunun ağız boşluğunda büyük ölçüde çözünebiliyor olmasıdır.
2. İstem 1'e göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj  
15 formu **olup, özelliği**; ayrıca, bir ikinci matris oluşturucu maddeyi içermesi ve buradaki ikinci matris oluşturucu maddenin mikrokristalli selüloz olmasıdır.
3. İstem 2'e göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj  
20 formu **olup, özelliği**; mikrokristalin selülozun dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %1 ila %10 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.
4. İstem 1'e göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj  
25 formu **olup, özelliği**; ayrıca bir ikinci matris oluşturucu ajan içermesi ve bu ikinci matris oluşturucu maddenin glisin olması, tercihen burada glisinin, dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %0.5 ila %5 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.
5. İstem 1'e göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj  
30 formu **olup, özelliği**; ayrıca, ikinci bir matris oluşturucu ajan içermesi ve bu ikinci matris oluşturucu ajanın mannitol olması, tercihen burada mannitolün, dozaj formunun

bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %5 ila %80 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.

- 5
6. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği**; ayrıca en az bir kayganlaştırıcı içermesidir.
7. İstem 6'ya göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği**; buradaki en az bir yağlayıcının polietilen glikol (PEG) 2000 içermesi, tercihen buradaki PEG 2000'in, dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre
- 10 ağırlıkça %0.05 ila %5 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.
8. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği**; ayrıca en az bir tampon reaktifi içermesidir.
9. İstem 8'e göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj
- 15 formu **olup, özelliği**; buradaki en az bir tampon reaktifinin sodyum karbonat içermesi, tercihen buradaki sodyum karbonatın, dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %0.01 ila %10 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.
- 20
10. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği**; ayrıca en az bir emme arttırıcı içermesidir.
11. İstem 10'a göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj
- 25 formu **olup, özelliği**; buradaki en az bir emme arttırıcının  $\beta$ -siklodekstrin içermesi, tercihen buradaki  $\beta$ -siklodekstrinin, dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %0.01 ila %10 arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.
12. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre hızla
- 30 parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği**;
- a) en az bir topaklaştırıcı madde;
- b) en az bir yüzey aktif madde;
- c) en az bir katkı maddesi; ve/veya

d) en az bir renklendirici madde içermesidir.

13. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre hızla parçalanabilen ve çözünebilen katı dozaj formu **olup, özelliği;** ayrıca en az bir tatlandırıcı madde içermesidir.

14. Bir ağız boşluğunda biyolojik açıdan aktif bir maddenin salınması için uygun, hızlı bir şekilde parçalanabilen ve çözünen gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formunun üretilmesi için

i. homojen bir karışım oluşturmak üzere dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17 arasında bir konsantrasyonda amilopektin içeren bir matris oluşturucu maddenin, dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.02 ila %95 konsantrasyonda fentanil, midazolam veya sildenafil sitrat ile birleştirilmesi; ve

ii. katı dozaj formunun oluşturulması için karışımın dondurularak kurutulması

adımlarını içeren bir yöntem **olup, özelliği;** burada bahsedilen dozaj formunun ağız boşluğunda büyük ölçüde çözünüyor olmasıdır.

15. (a) ağız boşluğunda biyolojik açıdan aktif bir maddenin salınması için uygun, hızlı çözünen ve dondurularak kurutulmuş gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formu ve (b) kullanımı için talimatları içeren bir kit **olup, özelliği;** dozaj formunun

i. dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.02 ila %95 konsantrasyonda fentanil, midazolam veya sildenafil sitrat

ii. dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17 konsantrasyonda amilopektin içeren bir matris oluşturucu ajan

içermesi, burada sözü edilen dozaj formunun ağız boşluğunda büyük ölçüde çözünür olmasıdır.

## TARİFNAME

### HIZLI ÇÖZÜNEN KATI DOZAJ FORMU

#### 5 BULUŞUN ALANI

Bu buluş, bir kişiye verilmek üzere uyarlanmış dozaj formları ile ilgilidir. Tercihen, dozaj formları hızlı çözünme oranlarına sahiptir.

#### ARKA PLAN

10 Tabletler oral yoldan insanlara bir madde sağlamak için ortak bir dozaj formudur. Ağız içi boşluğu mukozası, örneğin dil altı mukoza yoluyla ilaç teslimi, hızla çözünen bir ilacın, mide-bağırsak yolunu ve karaciğer ilk geçiş etkisini atlayarak, basit bir şekilde difüzyon yoluyla, doğrudan şahdamarı yoluyla sistemik dolaşıma  
15 emilmesini sağlar. Dil altı yol, genellikle hızlı ve güvenilir bir etki başlatır ve hızlı çözünen dozaj formları için daha uygundur. Tıbbi alanda, ağız boşluğunda hızlı çözünme oranına sahip dozaj formları için karşılanmamış bir ihtiyaç vardır. Katı dozaj şekilleri ile ilgili problemleri aşmak için yapılan daha önceki  
20 girişimler, efervesan tabletler, filmler, çiğneme tabletleri, parçalayıcılar ve fitilleme maddeleri içerir. Bu dozaj biçimleri özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi yutkunma güçlüğü çeken hastalar için yararlıdır. Dondurarak kurutma, püskürterek kurutma, tablet kalıplama ve tablet sıkıştırma gibi dozaj formlarının hazırlanması  
25 için kullanılan çeşitli teknolojiler vardır.

Hızlı çözünen katı dozaj formlarının hazırlanması için dondurma kurutma işlemleri yapılmıştır. Üretim prosesine bağlı olarak, elde edilen ürün, içinde aktif maddenin homojen olarak dağıldığı destek matrisinin (yani, manitol, glisin, laktoz, jelatinler vb.) oldukça  
30 gözenekli olan mikro yapısı ile karakterize edilir. Bu teknoloji su veya ağız içi boşluğunda hızla eriyen bir ürün üretir; Bununla birlikte, fiziki yapısının zayıf fiziksel bütünlüğü, blister

paketleri oluşturma gibi ileri üretim operasyonlarını ciddi ölçüde sınırlar. Dahası, bu gibi dozaj formlarının üretiminde dondurarak kurutma teknolojisi, her bir dondurarak kurutma döngüsünün uzun sürmesi (genellikle 24 ila 448 saat arasında) nedeniyle yüksek üretim maliyetlerine sahiptir. Endüstriyel bitkilerin karmaşıklığı, hızla çözünen tabletlerin geliştirilmesi için bu teknolojinin geniş ölçekte kullanımını önleyen önemli bir faktördür. Buna ek olarak, her bir dondurarak kurutma döngüsünün doğrudan bir sonucu olan termal şoklar, mikrokapsüllenmiş parçacıkların dış zarının fiziksel-kimyasal özelliklerini fiziksel olarak değiştirebilir.

Ahmed ve arkadaşları, (2006, Drug Dev. Ind. Pharm., 32: 437-442), dondurarak kurutma yöntemiyle ketoprofenin liyofilize bir tableti hazırlanarak, suda az çözünür ketoprofenin çözünürlük ve çözünme oranının iyileştiğini bildirmiştir.

Dondurarak kurutma proseslerinde, hızlı çözünen dozaj formlarında maddeler formüle etmek için jelatin ve diğer jelatin ile ilgili malzemeler kullanılmıştır. Jelatin bir taşıyıcı veya yapı oluşturucu bir ajandır ve yaygın olarak geniş bir ilaç yelpazesinde hızlı çözünen formların hazırlanmasında kullanılır. Jelatin dozaj formuna güç katar, böylece dozaj formunun çatlamasını ve parçalanmasını önler. Dozaj formu blister ambalajından çıkarıldığında, bu özellikle bir problem oluşturmaktadır. Jelatin, ilacın hızlı çözünen dozaj formunda avantajlıdır, çünkü dozaj formu ağız boşluğuna konduktan sonra dozaj formunun çabuk çözülmesini sağlar.

Jelatin, deriler, tendonlar, ligamentler ve kemik gibi hayvan kolajen dokusunun kısmi hidroliziyle elde edilen bir proteindir. Bununla birlikte, memeli türevi jelatin ile ilgili önemli bir sorun, yumuşak bir tada sahip olmasıdır. Bu, hızlı çözünen dozaj formunun, jelatin bileşeninin tadını gizlemek ve maskelemek için tatlandırıcıların ve lezzet vericilerinin kullanılmasını

gerektirir. Konvansiyonel memeli türevi jelatin ile ilgili bir diğer problem, jelatin solüsyonunu etkilemek için ısı kullanımını gerektirmesidir. Bu ilave adım, üretim sürecine zaman ve maliyet katmaktadır.

- 5 Hızlı çözünen dozaj formu matrisleri olarak jelatin esaslı maddenin kullanılması ile ilave bir problem, jelatinin çözeltinin viskozitesini zamanla arttırabilmesidir. Bu işleme zorluklarına neden olabilir. Dahası, jelatin, tutma süresi boyunca jelatin solüsyonuyla ilgili homojenlik ve çökme problemlerine yol açabilir.
- 10 Jelatin formülasyonlarının diğer dezavantajları arasında bakteriyel büyüme eğilimi vardır ve bazı kişiler hayvan kaynaklı olmasından hoşnut değildir.

ABD 6509040 B1 numaralı patent, hızlı çözülen katı dozaj formlarını, tercihen ağız boşluğu içinde altmış (60), daha çok tercihen otuz (30), en çok tercih edilen durumda on (10) saniye içinde çözünen, esasen serbest olan veya tamamen jelatin içermeyen bir bileşim ile ilgilidir.

Hızlı çözünen dozaj şekillerinde jelatin yerine konması için kullanılan diğer maddeler, nişasta ve modifiye nişastalardır.

- 20 Nişasta ile ilgili bir problem, ağız içindeyken hasta için bir parçacık hissi bırakması ve hastanın memnuniyetsizliğine yol açabilmesidir. Birçok modifiye nişasta da bu soruna neden olur. Ayrıca pahalıdırlar.

Bu nedenle, alanda, ağızdan uygulama yoluyla bir ajanı bir hastaya gönderen hızlı çözünen bir dozaj formuna ihtiyaç vardır ve buradaki dozaj formu hastanın ağız içi boşluğunda hızla çözülür olmalı ve ilgili dozaj formu yüklü miktarda memeli jelatini veya nişasta veya modifiye edilmiş nişasta malzemesi kullanmaz.

### **TARİFNAMENİN ÖZETİ**

- 30 Buluş, ekteki istemlerde tanımlanmaktadır ve biyolojik olarak aktif bir maddenin bir ağız boşluğu içinde salınması için uygun hızlı

parçalanana ve çözülen dozaj formları ve bunları içeren kitler ile ilgilidir.

Buluşun uygulamaları aşağıdaki numaralı paragraflarda açıklanmaktadır:

5 (1). Biyolojik olarak aktif bir maddenin bir ağız boşluğuna salınması için uygun, hızlı bir şekilde parçalanana ve çözünen dondurularak kurutulmuş gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formu olup, burada söz konusu dozaj formu şunları içerir:

a) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.02 ila %95  
10 konsantrasyonda fentanil, midazolam veya sildenafil sitrat; ve  
b) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17 konsantrasyonda amilopektin içeren bir matris oluşturma ajanı

burada söz konusu dozaj formu büyük ölçüde ağız boşluğunda çözünür.

(2). Paragraf 1'e göre parçalanana ve hızlı çözünen katı dozaj  
15 formu, ayrıca ikinci bir matris oluşturuca madde içerir, burada ikinci matris oluşturuca madde mikrokristalin selülozdur.

(3). Paragraf 2'ye göre hızlı parçalanana ve çözünen katı dozaj formu olup, burada mikrokristalli selüloz, dozaj formu bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %1 ila %10 miktarında bulunur.

20 (4). Paragraf 1'e göre hızlı parçalanana ve çözünen, ayrıca ikinci bir matris oluşturuca ajan içeren katı dozaj formu olup, burada ikinci matris oluşturuca ajan glisindir, tercihen burada glisin ağırlıkça %0.5 ile %5 oranında bulunur.

(5). Paragraf 1'e göre hızlı parçalanana ve çözünen, ayrıca ikinci  
25 bir matris oluşturuca ajan içeren katı dozaj formu olup, burada ikinci matris oluşturuca ajan mannitoldür, tercihen burada mannitol ağırlıkça %5 ile %80 oranında bulunur.

(6). Önceki paragraflardan herhangi birine göre hızlı parçalanana ve çözünen katı dozaj formu olup, burada ayrıca en az bir yağlayıcı  
30 içerir.

(7). Paragraf 6'ya göre hızlı parçalanana ve çözünen katı dozaj formu olup, burada en az bir yağlayıcı polietilen glikol (PEG)

2000'i içerir, isteğe bağlı olarak PEG 2000, dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre ağırlıkça %0.05 ila %5 oranında bulunur.

5 (8). Önceki paragraflardan herhangi birine göre hızlı parçalanan ve çözünen katı dozaj formu olup, burada ayrıca en az bir tampon reaktifi içerir.

(9). Paragraf 8'e göre hızlı parçalanan ve çözünen katı dozaj formu olup, burada en az bir tampon reaktif, sodyum karbonat içerir, burada isteğe bağlı olarak sodyum karbonat, dozaj formunun  
10 bileşiminin kuru ağırlığına göre %0.01 ila %10 oranında bulunur.

(10). Yukarıdaki paragraflardan herhangi birine göre hızlı bir şekilde parçalanan ve çözünen katı dozaj formu olup, burada ayrıca en az bir emme arttırıcı içerir.

(11). Paragraf 10'a göre hızlı parçalanan ve çözünen katı dozaj  
15 formu olup, burada en az bir emme arttırıcı,  $\beta$ -siklodekstrin içerir, burada isteğe bağlı olarak  $\beta$ -siklodekstrin dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığına göre %0.01 ila %10 oranında bulunur.

(12). Yukarıdaki paragraflardan herhangi birine göre, hızlı bir şekilde parçalanan ve çözünen katı dozaj formu olup, ayrıca  
20 aşağıdakileri içerir:

- a) en az bir topaklaştırıcı madde;
- b) en az bir yüzey aktif madde;
- c) en az bir katkı maddesi; ve/veya
- d) en az bir renklendirici madde.

25 (13) Yukarıdaki paragraflardan herhangi birine göre, hızlı bir şekilde parçalanan ve çözünen katı dozaj formu olup ayrıca en az bir tatlandırıcı madde içerir.

(14) Biyolojik olarak aktif bir maddenin bir ağız boşluğuna salınması için uygun, hızlı bir şekilde parçalanan ve çözünen  
30 dondurularak kurutulmuş gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formunun üretilmesi için yöntem olup, aşağıdaki adımları içerir:

- i) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17 konsantrasyonda amilopektin içeren bir matris oluşturucu maddenin; bir dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.02 ila %95 konsantrasyonda midazolam, sildenafil sitrat veya fentanil ile homojen bir karışım
- 5 elde etmek için birleştirilmesi; ve
- ii) katı dozaj formunu oluşturmak için karışımın dondurularak kurutulması;
- burada söz konusu dozaj formu büyük ölçüde ağız boşluğu içinde çözülür.
- 10 15) (a) biyolojik olarak aktif bir maddenin bir ağız boşluğu içinde salınması için uygun, hızlı bir şekilde parçalanan ve çözünen dondurularak kurutulmuş gözenekli bir katı yassı tablet dozaj formunu içeren bir kit olup, burada dozaj formu şunları içerir:
- i) dozaj formunun kuru ağırlığına göre % 0.02 ila %95 oranında
- 15 midazolam, sildenafil sitrat veya fentanil ve
- ii) dozaj formunun kuru ağırlığına göre %2 ila %17 oranında amilopektin içeren bir matris oluşturma maddesi ve (b) kitin kullanımı için talimatlar,
- burada dozaj formu büyük ölçüde ağız boşluğu içinde çözülür
- 20 Burada açıklanan, biyolojik olarak aktif bir maddenin bir ağız boşluğunda salınması için uyarlanan hızlı çözünen bir katı dozaj formu olup, burada dozaj formu aşağıdakileri içerir: (i) en az bir biyolojik olarak aktif madde ve (ii) en az bir matris oluşturma maddesi, burada dozaj formu büyük ölçüde ağız boşluğunda çözünür.
- 25 Ayrıca burada açıklanan, en az bir matris oluşturucu ajanın, homojen bir karışım oluşturmak üzere biyolojik olarak aktif bir madde ile birleştirilmesi ve daha sonra mevcut buluşun katı dozaj formunun hazırlanması için dondurularak kurutulması adımlarını içeren hızlı çözünen katı dozaj formunun üretilmesi için bir
- 30 yöntemdir. Ayrıca burada açıklanan, hızlı çözünen katı dozaj formunu içeren bir kit olup, burada dozaj formu aşağıdakileri içerir: (i) en az bir biyolojik olarak aktif materyal ve (ii) en

az bir matris oluşturucu ajan ve bu kitin kullanımı içi talimatlar, burada dozaj formu esas olarak ağız boşluğu içinde özünür.

5 Biyolojik açıdan aktif malzeme, aktif bileşikler ve bunlarla sınırlı olmamak üzere veterinerlik ve insan kullanımı için bileşikler, farmasötik aktifler, nutrasötikler, kozmetik ürünleri, tamamlayıcı ilaçlar, doğal ürünler, besinler, vitaminler, besinler, biyolojik maddeler, amino asitler, proteinler, peptidler, nükleotidler ve nükleik asitleri içerir. Tercih edilen 10 bir formda, biyolojik açıdan aktif malzeme, oral uygulama için uyarlanmıştır.

Bir tercihte, biyolojik açıdan aktif malzeme organik bir bileşiktir. Çok tercih edilen bir seçenek, biyolojik açıdan aktif malzeme, insan kullanımı için terapötik olarak aktif organik bir 15 bileşiktir. Bu buluşun bir başka düzenlemesinde, biyolojik açıdan aktif malzeme, inorganik bir bileşiktir. Biyolojik aktif madde bir ilaç olduğunda, bazık ya da asidik bir asit ya da bazın tuzları gibi nötr bir türe sahip olabilir. Bu tarifname herhangi bir ilaca özel sınıf, uygulama tipi, kimyasal tip veya fonksiyon gruplaması 20 ile sınırlı değildir.

Biyolojik açıdan aktif malzeme, normalde, teknikte tecrübeli kişiler tarafından oral yoldan iyileştirme için hızlı çözünmenin arzu edildiği bir maddedir. Biyolojik açıdan aktif madde, geleneksel bir aktif madde veya ilaç olabilir.

25 Buluşta kullanılmaya uygun biyolojik olarak aktif materyallerin örnekleri aktifler, biyolojik maddeler, amino asitler, proteinler, peptitler, nükleotidler, nükleik asitler ve bunların analogları, homologları ve birinci derece türevlerini içerir. Biyolojik olarak aktif materyal, bunlarla sınırlı olmamak üzere, anti obezite 30 ilaçları, merkezi sinir sistemi uyarıcıları, karotenoidler, kortikosteroidler, elastaz inhibitörleri, antifungaller, onkoloji tedavileri, anti-emetikler, analjezikler, kardiyovasküler ajanlar, NSAID'ler ve COX-2 önleyicileri gibi anti-inflamatuar ajanlar,

anthelmintikler, anti-aritmik ajanlar, antibiyotikler (penisilinler dahil), antikoagülanlar, antidepresanlar, antidiyabetik ajanlar, antiepileptikler, antihistaminikler, antihipertensif maddeler, antimuskarinik maddeler, 5 Antimikrobakteriyel ajanlar, antineoplastik ajanlar, immünosupresanlar, antitroid ajanlar, antiviral ajanlar, anksiyolitikler, sedatifler (hipnotikler ve nöroleptikler), astringentler, alfa-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar, Örneğin beta-adrenoseptör bloke edici ajanlar, kan ürünleri ve 10 ikame maddeleri, kardiyak inotropik ajanlar, kontrast madde, öksürük giderici maddeler (ekspektoranlar ve mukolitikler), teşhis ajanları, diyagnostik görüntüleme ajanları, diüretikler, dopaminerjikler (anti-Parkinson ajanlar) hemostatik, immünolojik maddeler, lipid düzenleyici ajanlar, kas gevşetici maddeler, 15 parasempatomimetikler, paratiroid kalsitonin ve bifosfonatlar, prostaglandinler, radyo-farmasötik maddeler, cinsiyet hormonları (steroidler dahil), anti alerjik ajanlar, uyarıcılar ve anorikler, sempatomimetikler, tiroid ajanlar, vazodilatörler ve ksantinler. Bu aktif ajan sınıfları ve her sınıftaki türlerin bir listesi, 20 Martindale'nin Ekstra Farmakopesi, 31. Baskı (The Pharmaceutical Press, Londra, 1996)'da bulunabilir. Aktif ajanlardan bir diğer kaynak ise, bu alanda uzman olanların bildiği Physicians Desk Reference (60th Edition, 2005) 'dir. Aktif maddeler ticari olarak temin edilebilir ve/ veya teknikte bilinen yöntemlerle 25 hazırlanabilirler.

Buna ek olarak, uygun ilaçlara örnekler aşağıda listelenenlerle sınırlı değildir:

Analjezikler ve anti-inflamatuar ajanlar: aloksiprin, auranofm, azapropazon, benorilat, diflunisal, etodolak, fenbufen, fenoprofen 30 kalsim, flurbiprofen, ibuprofen, indometasin, ketoprofen, meklofenamik asit, mefenamik asit, nabumeton, naproksen, oksaprozin, oksiffenbütazon, fenilbutazon, piroksikam, sulindak.

Anthelmintikler: albendazol, befenium hidrozinaftat, cambendazol, diklorofen, ivermectin, mebendazol, oksamnikuin, oksfendazol, oksantel embonat, prazikuante, pirantel embonat, tiyabendazol.

Anti-aritmik ajanlar: amiodaron HCl, disopiramid, flekainid asetat,  
5 kuinidin sülfat.

Anti bakteriyel ajanlar: Anti-bakteriyel ajanlar: benetamin penisilin, cinoksasin, siprofloksasin HCl, klaroksimin, klozasilin, kloksasilin, demecloksilin, doksisisiklin, eritromisin, etionamid, imipenem, nalidiksik asit, nitrofurantoin, rifampisin,  
10 spiramisin, sülfabenzamid, sülfamid, sülfametamid, sülfadiazin, sülfafürozol, sülfametazol, sülfapiridin, tetrasiklin, trimetoprim.

Antikoagülanlar: dikukulalol, dipiridamol, nicoumalone, fenindion.

Anti-depresanlar: amoksapin, kikalazindol, maprotilin HCl,  
15 mianserin HCl, nortriptilin HCl, trazodon HCl, trimipramin maleat.

Anti diyabetik: asetoheksamid, klorpropamid, glibenklamid, glıklazid, glipizid, tolazamid, tolbutamid.

Anti epileptikler: beklamit, karbamazepin, klonazepam, etotoin, metoin, metsüksimid, metilfenobarbiton, okskarbazepin,  
20 parametadion, fenasemid, fenobarbiton, fenitoin, fensüksimid, primidon, sültiam, valproik asit.

Anti fungal ajanlar: amfoterisin, butokonazol nitrat, klotrimazol, ekonazol nitrat, flukonazol, flucytozin, griseofulvin, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, natamisin, nistatin,  
25 sulkonazol nitrat, terbinafin HCl, terconazol, tiokonazol, undesenoik asit.

Anti-gut maddeleri: allopurinol, probenesid, sülfipirazon.

Anti-hipertansif ajanlar: amlodipin, benidipin, darodipin, dilitazem HCl diazoksit, felodipin, guanabenz asetat, indoramin,  
30 isradipin, minoksidil, nikardipin HCl, nifedipin, nimodipin, fenoksibenzamin HCl, prazosin HCl, reserpin, terazosin HCl.

Anti-sıtma maddeleri: amodiaquin, klorokin, klorproguanil HCl, halofantrin HCl, mefloquin HCl, proguanil HCl, pirimetamin, kinin sülfat.

5 Anti-migren ajanları: dihidroergotamin mesilat, ergotamin tartrat, metisergid maleat, pizotifen maleat, sumatriptan süksinat.

Anti-muskarinik ajanlar: atropin, benzheksanol HCl, biperiden, etopropazin HCl, hiyosin bütül bromür, hiyosyamin, mepenzolat bromid, orfenadrin, oksifenilsinimin HCl, tropikamid.

10 Anti-neoplastik ajanlar ve bağışıklık baskılayıcılar: aminoglütetimid, amsakrin, azotiyoprin, busülfan, klorambusil, siklosporin, dakarbazin, estramustin, etoposid, lomustin, melfalan, merkaptopurin, metotreksat, mitomisin, mitotan, mitozantrone, prokarbazin HCl, tamoksifen sitrat, testolakton.

15 Anti-protozoal ajanlar: benznidazol, kliokinol, dekokinat, diododohidroksikuinolin, diloksanit furoat, din-itolimid, furzolidon, metronidazol, nimorazol, nitrofurazon, ornidazol, tinidazol.

Anti-tiroid ajanlar: karbimazol, propiltiyourasil.

20 Anksiyolitik, sakinleştiriciler, hipnotikler ve nöroleptikler: alprazolam, amilobarbiton, barbiton, bromperidol, brotizolam, butobarbiton, karbromal, florazepam, haloperidol, lorazepam, lormazepam, medazepam, meprobamat, metakalon, midazolam, nitrazepam, oksazepam, pentobarbiton, perfenazin pimozid, proklorperazin, sülpirid, temazepam, tioridazin, triazolam, 25 zopiklon.

Beta-Blokerleyiciler: acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oksprenolol, pindolol, propranolol.

Kardiyak İnotropik ajanlar: amrinon, digitoksin, digoksin, enoksimon, lanatozid C, medigoksin.

30 Kortikosteroidler: beklometazon, betametazon, budesonid, kortizon asetat, desoksimetazon, deksametazon, fludrokortizon asetat,

flunisolid, flukortolon, flutikazon propiyonat, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon, prednizon, triamsinolon.

Diüretikler: asetazolamid, amilorid, bendrofluazid, bümetanid, klorotiazid, klortalidon, etakrinik asit, frusemid, metolazon, 5 spironolakton, triamteren.

Anti-Parkinson ajanlar: bromokriptin mesilat, lisurid maleat.

Gastro-intestinal ajanlar: bisakodil, simetidin, sisaprid, difenhoksilat HCl, domperidon, famotidin, loperamid, mesalazin, 10 nizatidin, omeprazol, ondansetron HCl, ranitidin HCl, sülfasalazin.

Histamin H<sub>1</sub> -Receptor Antagonistleri: akrivastin, astemizol, sinnerizin, siklizin, sitproheptadin HCl, dimenhidrinat, flunarizin HCl, loratadin, meklozin HCl, oksatomid, terfenadin, triprolidin.

15 Lipid düzenleyici ajanlar: bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, probukol.

Lokal anestezikler: Nöro-musküler ajanlar: piridostigmin.

Nitratlar ve diğer anti anginal ajanlar: amil nitrat, gliseril trinitrat, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, 20 pentaeritritol tetranitrat.

Beslenme maddeleri: betakaroten, A vitamini, B2 vitamini, D vitamini, E vitamini, K vitamini.

Opioid analjezikler: kodein, dekstropropoksifen, diamorfin, dihidrokodein, meptazinol, metadon, morfin, nalbupin, pentazosin, 25 medazolam, fentanil.

Ağız Aşılıarı: Aşağıdakilerin temsilcisi olduğu hastalık semptomlarını önlemek veya azaltmak için tasarlanmış aşılarda (ancak özel liste değildir): Grip, Tüberküloz, Menenjit, Hepatit, Boğmaca, Polyo, Tetanoz, Difteri, Sıtma, Kolera, Herpes, Tifo, HIV, AIDS, 30 Kızamıklar, Laym hastalığı, Sehayat hastalığı, Hepatit A, B ve C, ortakulak iltihabı, Dang humması, Kangüs, Parainfluenza, Kızamıkçık, Sarı humma, Dizanteri, Lejyoner hastalığı,

Toksoplazmoz, Q-Ateşi, Hemorajik Ateş, Arjantin Hemorajik Ateşi, Caries, Chagas Hastalığı, E. coli'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu, Pnömonokok Hastalığı, Kabakulak ve Chikungunya.

Aşağıdaki gibi diğer hastalık sendromlarının semptomlarını önlemek

5 veya azaltmak için temsili olan ancak nedensel organizmaların özel listesi olmayan aşular: Vibrio türleri, Salmonella türleri, Bordetella türleri, Haemophilus türleri, Toxoplasmosis gondii, Sitomegalovirus, Chlamydia türleri, Streptococcal türleri, Norwalk Virüsü, Escherischia coli, Helicobacter pylori, Rotavirus, 10 Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Adenovirüs, Epstein Barr Virüsü, Japon Ensefalit Virüsü, Pneumocystis carinii, Herpes simpleks, Clostridia türleri, Solunum Sintigrafisi Virüsü, Klebsiella türleri, Shigella türleri, Pseudomonas aeruginosa, Parvovirus, Campylobacter türleri, Rickettsia türleri, Varicella 15 zoster, Yersinia türleri, Ross Nehri Virüsü, JC Virüsü, Rhodococcus equi, Moraxella catarrhalis, Borrelia burgdorferi ve Pasteurella haemolytica. Daha spesifik örnekler, fentanil veya midazolam gibi opioidleri içerir.

Bahar nezlesi, Astım, Romatoid Artrit ve Karsinomalar gibi topikal 20 ve sistemik allerjik koşullar gibi enfeksiyon olmayan immün modüle hastalık koşullarına yönelik aşular.

Veterinerlikte kullanılan aşular, Koksidiyoz, Yalancı veba, 25 Enzootik pnömoni, Feline lösemi, Atrofik rinit, Erysipelas, Ayak ve Ağız hastalığı, Domuz, pnömoni ve diğer hastalık koşullarını ve diğer enfeksiyonlar ve eşlik eden ve çiftlik hayvanlarını etkileyen oto-immün hastalık koşullarını içermektedir.

Proteinler, peptidler ve rekombinant ilaçlar: insülin (heksametik / dimerik / monomerik formlar), glukagon, büyüme hormonu (somatotropin), polipeptitler veya bunların türevleri, (tercihen 30 molekül ağırlığı 1000 ila 300.000 arasında), kalsitoninler ve bunların sentetik modifikasyonları, enkefalinler, interferonlar (özellikle soğuk algınlığının tedavisinde Alfa-2 interferon), LHRH

ve analogları (nafarelin, buserelin, zolidex), GHRH (büyüme hormonu salan hormon), seretrin, bradiklon antagonistleri, GRF (büyüme salınım faktörü), THF, TRH (tirotropin salınım hormonu), ACTH analogları, IGF (insülin benzeri büyüme faktörleri), CGRP (kalsitonin genine bağlı peptid), atriyal natriüretik peptid, 5 vazopresin ve analoglar (DDAVP, lypressin), faktör VII, G-CSF (granülosit-koloni uyarıcı faktör), EPO (eritropoitin).

Cinsiyet hormonları: klomifen sitrat, danazol, etinilestradiol, medoksiprogesteron asetat, mestranol, metit-testosteron, 10 noretisteron, norgestrel, östradiol, konjuge östrojenler, progesteron, stanozolol, stiboestrol, testosteron, tibolon. Spermisitler: nonoksinol 9.

Uyarıcılar: amfetamin, dekzametamin, dekzfenfluramin, fenfluramin, mazindol, pemolin.

15 Açıklanan yöntemin genel uygulanabilirliği dikkate alınmaksızın, biyolojik açıdan aktif materyallerin daha spesifik örnekleri bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermektedir: haloperidol (dopamin antagonisti), DL izoproterenol hidroklorür (/ 3-adrenerjik agonist), terfenadin (H1-antagonisti), propranolol 20 hidroklorür (Aadrenerjik antagonist), desipramin hidroklorür (antidepresan), sildenafil sitrat, tadalafil ve vardenafil. Minör analjezikler (siklooksijenaz inhibitörleri), fenamik asitler, Piroksikam, Cox-2 inhibitörleri ve Naproksen ve diğerleri, hazırlanmaktan fayda sağlayabilir.

25 Diğer örnekler şunları içerir ancak bunlarla sınırlı değildir: alfaksalon, asetil digoksin, asiklovir analogları, alprostadil, aminofostin, anipamil, antitrombin III, atenolol, azidotimidin, becombrat, beklometazon, belomisin, benzokain ve türevleri, beta 30 karoten, beta endorfin, beta interferon, bezafibrat, binovum, biperiden, bromazepam, bromokriptin, buincindolol, buflomedil, bupivakain, busulfan, kadridazin, kamptozin, kantaksantin, septolizin, sefotaksim, sefoksitin, sefsulodin, seftizoksim,

klorambusil, kromoglisinik asit, siklonik asit, ciglitazon, klonidin, korteksolon, korteksolon, karbamazepin, karboprotein, karbamepin, karboprost, sefaleksim, sefalotin, sefamandol, sefazondon, seflüksim, sefinoksim, kortikosteron, kortizol, 5 kortizon, siklofosfamid, siklosporin A ve diğer siklosporinler, sitarabin, desokriptin, desogestrel, dezametazon esterleri, örneğin asetat, dezosin, diazepam, diklofenak, dideoksiadenosin, dideoksiimozin, digitoksin, digoksin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin, diltiazem, dopamin antagonistleri, 10 doksorubisin, ekonazol, endralazin, enkefalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustin, etofibrat, etoposid, faktör ix, faktör viii, felbamat, fenbendazol, fenofibrat, feksofenedin, flunarizin, flurbiprofen, 5-fluorourasil, flurazepam, fosfomisin, fosmidomisin, furosemid, gallopamil, gam interferon, gentamisin, 15 gepefrin, gliklazid, glipizid, priseofulvin, haptoglobulin, hepatit B aşısı, hidralazin, hidroklorotiyazid, hidrokortizon, ibuprofen, ibuproksam, indinavir, indometasin, iyodamid gibi iyodinli aromatik röntgen kontrast ajanları, ipratropium bromür, ketokonazol, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarat, K- 20 strophanthin, labetalol, laktobasil aşısı, lidokain, lidoflazin, lisurid, lisurid hidrojen maleat, lorazepam, lovastatin, mefenamik asit, melfalan, memantin, mesulerjin, metergolin, metotreksat, metil digoksin, metilprednizolon, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkefamid, metolazon, metoprolol, metoprolol 25 tartrat, mikonazol, mikonazol nitrat, minoksidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverin, nafazatrom, naproksen, doğal insülinler, nesapidil, nikardipin, nicorandil, nifedipin, hiludipin, nimodipin, nitrazepam, nitrendipin, nitrokarpotin, 9-nitrokamptin, olanzapin, oksazepam, oksiprenolol, oksitetrasiklin, 30 penisilin G benzatin, penisilin 0, fenilbütazon, pikotamid, pindolol, piposulfan, piretanid, piribedil, piroksikam, pirprofen, plazminojen etkinleştirici, prednizolon, prednizon, pregnenolon,

prokarbasin, prokaterol, progesteron, proinsülin, propafenon, propranolol, propentofilin, propofol, propranolol, raloksifen, rifapentin, simvastatin, yarı sentetik insülinler, sobrerol, somastotin ve türevleri, somatropin, stilamin, sulfinalol  
5 hidroklorür, sulfinpirazon, suloctidil, suprofen, sulproston, sentetik insülinler, talinolol, taksol, taksotere, testosteron, testosteron propionat, testosteron undekanoat, tetrakane HI, tiaramid HCl, tolmetin, tranilast, trialkil, tromantadin HCl, ürokinaz, valium, verapamil, vidarabin, vidarabin fosfat sodyum  
10 tuzu, vinblastin, vinburin, vincamin, vinkristin, vindezin, vinpopetin, vitamin A, vitamin E suksinat ve X-ışını kontrast ajanları.

İlaveten, açıklanan yöntemlerin uygun olduğu yeni kimyasal varlıkların (YKV) ve diğer aktif maddelerin gelecekte yaratılması  
15 veya piyasaya sürülmesi de beklenmektedir. Biyolojik açıdan aktif maddenin kesin miktarı, seçilen bir ilaç gibi malzemeye bağlı olacaktır. Bununla birlikte, aktif madde genellikle dozaj formunun bileşiminin kuru ağırlığı ile %0.02 ila %95, tercihen %0.02 ila %20 veya tercihen %0.1 ila 75 arasında bir miktarda bulunur.

20 Burada açıklanan hızlı çözünen katı dozaj formu ayrıca, en az bir matris oluşturuucu ajan içermektedir. Önceki teknikteki dondurularak kurutulmuş sistemlerinde, jelatin, duvar oluşturma yeteneğinden ötürü en sık kullanılan taşıyıcı ya da yapı oluşturuucu maddedir. Jelatin, suda çözünür bir polimerdir ve bu nedenle, aktif  
25 farmasötik terkip maddeleri su ile karıştırıldığında, çözeltinin zamanla artan viskozitesi, az miktarda çözülebilen ilaçların karışımda çözünürlüğünün azalmasına neden olabilir ve ilacın jelatin matrisinde süspansiyon haline gelmesine neden olur. Bu, faz ayrılmasının oluşmasına neden olabilir ve amorf veya kristalin  
30 formdaki ilaç, matriste homojen olarak dağılmayabilir ve bu nihai olarak, nihai ürünün çözünmesi ve absorpsiyonunu etkiler.

Başvuru sahibi, bir matris oluşturmak için müsait diğer polimer materyallerin, özellikle ağız boşluğu gibi yere spesifik ilaç verme sistemi için, ilaç verme alanında spesifik uygulama için seçilebileceğini bulmuştur. Burada açıklanan matris oluşturan

5 ajanlar aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ilave madde içerebilir: memeli olmayan jelatin; dekstrin; soya proteini; buğday proteini; psyllium tohum proteini; akasya sakızı; guar sakızı; agar sakızı; ksantin sakızı; polisakaritler; alginatlar; Sodyum karboksimetil selüloz; karrajenanlar;

10 dekstranlar; pektinler; şekerler; amino asitler; nişasta; modifiye nişastalar; karboksimetil selüloz; hidroksipropil metil selüloz; hidroksipropil selüloz ve metil selüloz inorganik tuzları; sentetik polimerler; amilopektin, polipeptit/ protein veya poli-sakarit kompleksleri.

15 Karbonhidrat olan en az bir matris oluşturucu ajana örnek olarak manitol, dekstroz, laktoz, galaktoz ve trehaloz ve siklodekstrin verilebilir. İnorganik tuzlar olan matris oluşturucu maddelerin örnekleri, sodyum fosfat, sodyum klorür ve alüminyum silikatları kapsayan gruptan seçilebilir. En az bir matris oluşturucu ajan bir

20 amino asit olabilir. Uygun Amino asit örnekleri arasında glisin, L-alanin, L-aspartik asit, L-glutamik asit, L-hidroksiprolin, L-izolösin, L-lösin ve L-fenilalanin bulunmaktadır.

Çok tercih edilen bir seçenekte, en az bir matris oluşturucu madde, sodyum karboksimetil selülozdur. En az bir matris oluşturucu madde

25 sodyum karboksimetil selüloz olduğunda, polimer katı dozaj formunun kuru ağırlığı üzerinden yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %19 arasında bir konsantrasyonda bulunur. Tercih edilen bir düzenlemede, sodyum karboksimetil selüloz, dozaj formunun kuru ağırlığına göre yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %15 miktarında mevcuttur. Mevcut buluşun çok

30 tercih edilen bir düzenlemesinde, sodyum karboksimetil selüloz, katı dozaj formunun kuru ağırlığına göre yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %1.0 arasında bir miktarda mevcuttur.

Başka bir seçenekte hızlı çözünen dozaj formu en az bir matris oluşturucu ajanı olarak amilopektin içerir. Amilopektin, formülasyonun parçalanmasını hızlandırarak biyolojik açıdan aktif maddenin salımını artırabilir.

- 5 Amylopectin may be present in the dosage form at a concentration about 2% up to no great than 20% by dry weight of the solid dosage form. In a highly preferred option, amylopectin is present in an amount of about 2% to about 17% dry weight of the dosage form

İlaçların hızla çözülmesini sağlamak için seyrelticiler en az bir matris oluşturucu madde olarak ilave edilebilir. Seyrelticiler arasında mikrokristalin selüloz (örn., Avicel PH 101® ve Avicel PH 102e), laktoz, nişasta ve sorbitol bulunur. Bu seyrelticiler dozaj formunda ya tek başına ya da farklı oranlarda bir karışım halinde mevcut olabilirler ve ya tek tek ya da kümülatif olarak yaklaşık %1 ila yaklaşık %80, tercihen yaklaşık %2 ila yaklaşık %50 olabilirler.

Burada açıklanan bir düzenlemede hızlı çözünen dozaj formu, en az bir matris oluşturucu ajan olarak mikrokristalin selüloz içerir. Mikrokristalin selüloz, bu buluşun dozaj formunda bir dolgu maddesi ve bağlayıcı görevi görebilir. Mikrokristalin selüloz minimum sıkıştırma basıncıyla kompakt hale getirme özelliğine sahiptir ve sert, kararlı ve hızlı eriyen bir dozaj formuyla sonuçlanır. Mikrokristalin selüloz geniş yüzey alanına ve yüksek iç gözenekliliğe sahip olduğu için, buluşun dozaj formunda istenen miktarda suyu emebilir ve muhafaza edebilir. Bu buluşun katı dozaj formu, mikrokristalin selüloz içerdiğinde, dozaj formunun kuru ağırlığı ile yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 ve tercihen yaklaşık %1 ila yaklaşık %8 miktarında mevcuttur.

Bu buluşun hızlı çözünen dozaj biçiminin etkililiği, ilacın, sistemik dolaşıma absorbe edilmeden önce ağız boşluğunda olduğu gibi küçük bir hacimdeki sıvı içinde çözülmesine dayanmaktadır. Dolayısıyla, dozaj formunun çözünme oranı önemlidir. Burada açıklanan tercih edilen bir düzenlemde, dozaj formu en az bir matris oluşturucu malzeme olan bir süper-parçalayıcı ihtiva eder.

Oldukça tercih edildiği gibi mevcut buluşun hızlı çözünen dozaj formu glisin içerir. Glisin, mükemmel ıslanma özelliklerine sahip bir amino asittir ve hızlı çözünen formülasyon için uygundur. Dozaj formunun çözünme oranını kontrol etmek için düşük miktarda glisin bu buluşun formülasyonunda kullanılabilir. Bundan başka, glisin ayrıca dozaj şeklinin üretim sürecinde ya da paketleme sonrasında daralmasını sağlayan bir katlanmayan anti-ajan olarak da kullanılabilir. Bir seçenekte burada açıklanan dozaj formu, dozaj formunun yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %5 kuru ağırlık bileşenini içerir.

Buluşun bir başka seçeneğine göre, hızlı çözünen katı dozaj formu, manitol gibi bir matris oluşturan ajan içerebilir. Manitol, kristal yapısında yardımcı olabilecek ve dozaj formunun sertliğini kazandırabilecek bir bileşendir. Dozaj formunda manitol mevcut olduğunda, dozaj formunun kuru ağırlığı üzerinden yaklaşık %5 ila yaklaşık %80 ve tercihen yaklaşık %10 ila yaklaşık %60'lık bir konsantrasyonda oluşur.

Buna ek olarak, burada açıklanan hızlı çözünen dozaj biçimi, polietilen glikol (PEG) 1000, 2000, 4000 ve 6000 gibi sıvı yağlayıcıları, sodyum loril sülfat, katı yağları veya sıvı yağları içerebilir. Bu yağlayıcıların kullanımının bir avantajı, dozaj formunun kalıptan çıkarılmasına yardımcı olmaktır.

Bu yağlayıcılar dozaj formunda tek başına veya farklı oranlarda bir karışım halinde mevcut olabilirler ve tek tek veya kümülatif olarak %0.05 ila %5, tercihen %0.1 ila %2, tercihen yaklaşık %1.5 olabilir. Bir seçenekte bileşik, dozaj formunun kuru ağırlığına göre %0.05 ila %5 arasında polietilen glikol 2000, tercihen %0.1 ila %2 arasında polietilen glikol 2000, tercihen yaklaşık %1.5 polietilen glikol 2000 içerebilir veya çeşitli glikollerin karışımı olarak bulunabilir.

Buluş, zayıf baz bileşiklerinin dil altına alınımını arttırmak için genişletilmiş olup, söz konusu bileşim ağız boşluğunda çözündüğünde

7.0 ila 7.8 arasında bir tükürük pH'si üreten bir katı tampon reaktifi içermektedir. Zayıf bir baz bileşiğinin solüsyonunun pH'sinin arttırılması, iyonize olmayan maddelerin iyonize hale getirilmesine ve bu sayede dil altı emiliminin artmasına neden olabilir. Katı tampon belirteci, sodyum dihidrojen fosfat dehidrat, sodyum hidrojen fosfat, sodyum hidrojen karbonat ve sodyum karbonatı içerebilir ki bunlar dozaj formunda ya tek başına ya da bileşimin ağırlığı ile %0.01-10 kadar bir konsantrasyonda farklı oranlarda bir karışım halinde mevcut olabilecektir.

10 Dozaj formunda manitol mevcut olduğunda, dozaj formunun kuru ağırlığı üzerinden yaklaşık %5 ila yaklaşık %80 ve tercihen yaklaşık %10 ila yaklaşık %60'lık bir konsantrasyonda oluşur. Bileşim, bazı seçeneklerde bir emilim arttırıcı içerebilir. Emilim arttırıcı, bir polisakarit olabilir ve pozitif yüklü olabilir.

15 Tercihen emilim arttırıcı, asiklodekstrin veya bunun türevleri'dir.  $\beta$ -siklodekstrin veya türev dozaj formunun kuru ağırlığına göre yaklaşık %0.01-10, tercihen %0.2-2, en tercihen yaklaşık %1 arasında bir konsantrasyonda mevcut olabilir. Burada açıklanan hızlı çözünen katı dozaj formu, biyolojik olarak

20 aktif maddenin imalat işlemi sırasında matrise eşit şekilde dağılmış halde tutulmasını sağlayan pıhtılaştırıcı ajanlar içerebilir. Pıhtılaştırıcı ajan bir sakız olabilir. Tercihen, sakız ksantan sakızıdır. Ksantan sakızı, bileşimin kuru ağırlığı ile %0.01-10 kadar, tercihen %0.2-2 kadar ve en tercih edilen şekilde

25 %1 kadar bir konsantrasyonda mevcut olabilmektedir. Biyolojik olarak aktif maddenin sulu ortama çözünmesine yardımcı olmak için bir ıslatıcı ajan olarak çözeltiye bir yüzey aktif madde eklenebilir. Uygun sürfaktanlar, sodyum loril sülfat, dioktil sodyum sülfosüksinat ve dioktil sodyum sülfonat gibi iyonik olmayan

30 deterjanları içerir. Katyonik deterjanlar kullanılabilir ve bunlara benzalkonyum klorür veya benzetomiyum klorür dahildir. Olası iyonik olmayan deterjanlar arasında lauromacrogol 400,

polioksil 40 stearat, polioksietilen hidrojene hint yağı 10, 50 ve 60, gliserol monostearat, polisorbata 40, 60, 65 ve 80, sakaroz yağlı asit ester, metil selüloz ve karboksimetil selüloz yer alır. Bu surfaktanlar dozaj formunda tek başına veya farklı oranlarda 5 bir karışım halinde mevcut olabilirler.

Bileşiklerin alımını potansiyel olarak arttıran katkı maddeleri oleik asit, linoleik asit ve linolenik asit gibi yağ asitleridir. Hızlı çözünen dozaj formunun kişiye estetik ve lezzet çekiciliğini arttırmak için dozaj formu, aynı zamanda, FD & C boyaları Mavi No. 10 2 ve Kırmızı No 40 gibi renk verici maddeler; portakal, nane, ahududu ve karamel gibi lezzet verici maddeler; ve / veya aspartam ve sakarin gibi tatlandırıcılar içerebilir.

Bu buluşun hızlı çözünen katı dozaj formu bir kişiye ağızdan uygulama için uygundur. Yukarıda tartışıldığı gibi, dozaj formu, 15 en az bir biyolojik açıdan aktif ajan veya malzeme içerir. Aktif madde bu nedenle, ağız boşluğu mukozası vasıtasıyla ve sistemik kan sistemine nispeten kısa bir süre içerisinde hastaya gönderilir. Tercih edilen bir düzenlemede, biyolojik açıdan aktif maddenin etkili bir plazma konsantrasyonuna iki saatten fazla olmayan, 20 tercihen 30 dakika içinde ve en çok tercihen 10 dakika içinde ulaşılır.

Bundan başka, mevcut tarifnamenin bir avantajı, hızlı çözünen katı dozaj formunun dozaj formunun uygulanmasından sonra 2 saniye ile 60 saniye, tercihen 2 saniye ile 30 saniye ve en çok tercih edilen 25 haliyle 2 saniye ile 10 saniye içinde tamamen çözünmesidir. Bu buluşun çok tercih edilen bir seçeneğinde, burada açıklanan dozaj formunun uygulaması sonrasında hastanın algılayabileceği hiçbir artık kalmamaktadır. Bu nedenle, denek dozaj formunu yutmak için hiçbir istekte bulunmaz.

30 Burada açıklanan hızlı çözünen dozaj formunu alan denek bir hayvan veya insan olabilir. Denek bir insan olduğunda, yaşlı yetişkinler ve bebekler de dahil olmak üzere bir yetişkin veya bir çocuk

olabilir. Özellikle denek yutmayı beceremeyen veya yutma güçlüğü çeken bir denek olabilir.

Buluş sahipleri şaşırtıcı bir şekilde sodyum karboksimetilselülozun ilavesinin hızlı çözünen dozaj formunun 5 çözünme oranını arttırdığını bulmuştur. Sodyum karboksimetilselüloz miktarı, dozaj formunun kuru ağırlığına göre yaklaşık % 0.1 ila % 15 arasında olduğunda, yassı tablet, ağız boşluğunda bir kalıntı bırakmadan hızlı bir şekilde aktif maddenin salınmasını sağlar. Buna ek olarak, jelatin kullanımı mucitler 10 tarafından engellenmiş ve bu nedenle, ilaç verildikten sonra ağız boşluğunda istenmeyen kalıntı bırakılmasını önlenmiştir. Laktoz ve/ veya manitol ilavesinin de burada açıklanan dozaj formülasyonunda avantajlı olduğu bulunmuştur.

Dolayısıyla, çok tercih edilen bir düzenlemede, bu buluş ağız 15 boşluğunda biyolojik açıdan aktif bir maddenin salınması için uyarlanmış hızlı çözünen bir katı dozaj formunu sağlamakta olup, burada dozaj formu aşağıdakileri içermektedir: (i) en az bir biyolojik açıdan aktif malzeme ve (ii) en az bir matris oluşturucu madde ihtiva eden bir farmasötik terkip olup, buradaki dozaj formu 20 ağız boşluğunda büyük oranda çözülür, buradaki dozaj formu %0.29 sodyum karbonat, %0.59 sodyum karboksimetilselüloz, katı dozaj formunun bir kuru ağırlığı olarak %1.48 PEG 2000, %2.97 glisin, %5.93 mikrokristalin selüloz, %14.84 amilopektin, %29.67 laktoz ve %44.23 manitol içermektedir ve bu da hastanın ağız boşluğunda 25 kalmış önemli miktarda tespit edilebilir seviyede kalıntı oluşturmaz. Başvuru sahibi aynı zamanda yukarıda tarif edilen oral dozaj biçimiyle aynı avantajlarla PEG 2000'in PEG 1000 ile değiştirilebileceğini bulmuştur.

Yukarıda tartışıldığı gibi, burada açıklanan ilaçları bir veya daha 30 fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içerebilir. İlaçların imalatı için bu gibi ortamların ve ajanların kullanılması teknikte iyi bilinmektedir. Herhangi bir geleneksel ortam veya

maddenin farmasötik açıdan kabul edilebilir malzeme ile uyumsuz olması dışında, bunların tarifnameye göre bir farmasötik kompozisyonun üretiminde kullanılması düşünülmektedir.

Tarifnamenin farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıları, 5 aşağıdaki örneklerin bir veya daha fazlasını içerebilir:

- (1) polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon, polivinilalkol, krospovidon, polivinilpirolidon-polivinilakrilat kopolimer, selüloz türevleri, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil selüloz, 10 karboksimetiletil selüloz, hidroksipropilmetil selüloz ftalat, poliakrilatlar ve polimetakrilatlar, üre, şekerler, polioller ve polimerleri, emülsiyon yapıcılar, şeker sakızı, nişasta, organik asitler ve bunların tuzları, vinil pirolidon ve vinil asetat; ve/ veya
- 15 (2) çeşitli selülozlar ve çapraz bağlanmış polivinilpirolidon, mikrokristalin selüloz gibi bağlama maddeleri; ve/ veya
- (3) dolgu maddeleri, örneğin laktoz monohidrat, laktoz susuz, mikrokristalin selüloz ve çeşitli nişastalar; ve/ veya
- (4) koloidal silikon dioksit, talk, stearik asit, magnezyum 20 stearat, kalsiyum stearat, silika jel dahil olmak üzere sıkıştırılacak tozun akışkanlığı üzerinde etki yapan ajanlar gibi yağlayıcı ajanlar; ve/ veya
- (5) sükroz, ksilitol, sodyum sakarin, siklamat, aspartam ve akseülfam K'yi kapsayan herhangi bir doğal ya da suni 25 tatlandırıcı gibi tatlandırıcılar; ve/ veya
- (6) lezzet verici maddeler; ve / veya
- (7) potasyum sorbat, metilparaben, propilparaben, benzoik asit ve bunun tuzları gibi koruyucular, bütilparaben gibi parahidroksibenzoik asidin diğer esterleri, etil ya da 30 benzil alkol gibi alkoller, fenol gibi fenolik kimyasallar ya da benzalkonyum klorür gibi dörtlü terkipler; ve / veya
- (8) tamponlar; ve / veya

- (9) mikrokristalin selüloz, laktoz, dibazik kalsiyum fosfat, sakaritler ve / veya bunların herhangi birinin karışımları gibi farmasötik açıdan kabul görmeyen etkisiz dolgu maddeleri gibi seyrelticiler;
- 5 (10) mısır nişastası, patates nişastası ve modifiye nişastalar, kroskarmeloz sodyum, krosspovidon, sodyum nişasta glikolat ve bunların karışımları gibi ıslatma maddeleri; ve / veya
- (11) parçalayıcılar; ve / veya
- 10 (12) organik asit (örneğin sitrik, tartarik, malik, fumarik, adipik, süksinik ve alginik asitler ve anhidritler ve asit tuzları) gibi bir köpük veya bir karbonat (örn., sodyum karbonat, potasyum karbonat, magnezyum karbonat, sodyum glisin karbonat, L-lisin karbonatı ve arginin karbonatı) veya bikarbonat (örn., sodyum bikarbonat veya potasyum bikarbonat); ve / veya
- 15 (13) farmasötik olarak kabul edilebilir diğer ekspiyanlar.

Hayvanlarda, bilhassa insanlarda kullanım için uygun tarifnamenin ilaçları tipik olarak imalat ve depolama şartlarında steril ve dengeli olmalıdır. Biyolojik açıdan aktif materyali içeren

20 tarifnameye ait ilaçlar katı, lipozom veya oral iletim için uyarlanmış yüksek ilaç konsantrasyonuna uygun diğer düzenlenmiş yapılar olarak formüle edilebilir.

Buluşa ait ilacın biyolojik olarak aktif maddesinin fiili dozaj mukavemetleri, biyolojik açıdan aktif maddenin doğasına ve ayrıca

25 biyolojik açıdan aktif maddenin sağlanması ve uygulanmasının avantajlarından dolayı potansiyel artan etkinliğe göre değişebilir.

Dolayısıyla burada kullanıldığında "terapötik olarak etkili miktar", bir denekte terapötik bir tepki vermek için gereken

30 biyolojik olarak aktif bir maddenin miktarını ifade eder.

Böyle bir kullanım için etkili miktarlar aşağıdakilere bağlıdır: istenen terapötik etki; biyolojik açıdan aktif maddenin gücü;

arzulanan tedavi süresi; tedavi edilen hastalığın evresi ve şiddeti; hastanın ağırlığı ve genel sağlık durumu; ve reçete yazan doktorun kararı.

5 Bir başka seçenekte, biyolojik açıdan aktif malzeme, başka bir biyolojik açıdan aktif materyal veya hatta aynı biyolojik olarak aktif materyal ile bir ilaca birleştirilebilir. Bu ikinci düzenlemede, biyolojik açıdan aktif materyalden erken salım ve daha sonra daha büyük bir ortalama boyuttaki biyolojik olarak aktif materyalden salınan farklı salınım özellikleri sağlayan bir ilaç 10 elde edilebilir.

Burada açıklanan ilaçlar, bir kişiye oral yoldan uygulanabilir. Oral uygulama için katı dozaj biçimleri, yassı tabletler, kapsüller, tabletler, haplar, tozlar, topaklar, filmler ve granülleri içerir. Ayrıca, daha önce listelenenler gibi normal 15 olarak kullanılan yardımcı maddelerin herhangi birinin dahil edilmesini ve genel olarak biyolojik açıdan aktif maddenin %0.1 ila %95'lik ve daha tercihen %0.1 ila %75'lik bir konsantrasyonda, farmasötik olarak kabul edilebilir, toksik olmayan bir oral uygulama oluşturmasını içermektedir.

20 Burada açıklanan hızlı çözünen dozaj formu oral yoldan da uygulanabilirse de burada açıklanan oral dozaj şekli de jet ya da ultrasonik bir nebülizör ile kullanım için uygundur ve tipik haliyle suda süspanse edilen dozaj formunu içerir. Burada açıklanan dozaj biçimi ayrıca bir tampon ve basit bir şeker içerebilir (ör., 25 Protein stabilizasyonu ve ozmotik basıncın düzenlenmesi için). Nebülizer formülasyonu, aerosol oluşturmada solüsyonun atomize edilmesiyle oluşan bileşiklerin yüzeyde indüklenen agregasyonunu azaltmak veya önlemek için bir sürfaktan da içerebilir.

30 Yukarıda tarif edildiği gibi, biyolojik açıdan aktif malzeme, katı bir dozaj formunda (örneğin oral, dermal veya süpozituar uygulama için) formüle edilebilir. Bu durumda, öğütme matrisi katı hal stabilizörü olarak etkili bir şekilde işlev gösterebileceğinden,

stabilize edici ajanlar eklemeye çok az veya hiç gerek kalmayabilir.

Burada açıklanan ilaçların terapötik kullanımı, ağrı kesici, anti-enflamatuar, migren, astım ve aktif maddenin yüksek bir biyoyararlanım ile uygulanmasını gerektiren diğer bozuklukları içerir. Biyolojik açıdan aktif bir maddenin hızlı biyoyararlanımına ihtiyaç duyulduğunda ana alanlardan biri de ağrının hafifletilmesidir. Siklooksijenaz inhibitörleri (aspirine bağlı ilaçlar) veya opioidler gibi küçük analjezikler, mevcut tarifnameye göre ilaçlar halinde hazırlanabilir.

Kardiyovasküler hastalığın tedavisi, angina pektorisin tedavisi gibi mevcut tarifnameye göre biyolojik olarak aktif maddelerden de yararlanabilir, özellikle de molsidomin geliştirilmiş biyoyararlanımdan fayda sağlayabilir. Mevcut buluşun ilaçlarının diğer terapötik kullanımları, saç dökülmesinin, cinsel işlev bozukluğunun tedavisi veya sedef hastalığının dermal tedavisini içerir.

Also disclosed herein, there is provided a method to produce the fast dissolving dosage form of the present disclosure comprising the steps of combining at least one matrix forming agent with a biologically active material to form a mixture and then freeze drying the mixture to form the solid dosage form.

Tercih edilen bir seçenekte, karışım önceden oluşturulmuş bir plastik veya alüminyum blister kalıbı içine (bireysel doz) ölçülür (ağırlık veya hacim olarak). Blister kalıp, 24 saat boyunca bir dondurma kurutucuya yerleştirilir ve nihai absorpsiyonu önlemek için nihai katı dozaj formu (yassı tablet) alüminyum veya plastik folyo ile kapatılır.

Bir seçenekte yöntem, karışımın pH'ının 3.0 ila 8.0 arasında, tercihen 6.4 ila 7.8 arasında bir pH'a ayarlanmasını gerektirebilir.

Gerekirse, pH, hidroklorik asit, fosforik asit veya sitrik asit gibi bir asit veya sodyum hidroksit, sodyum dihidrojen fosfat dehidrat, sodyum hidrojen fosfat, sodyum hidrojen karbonat ve sodyum karbonat gibi bazik bir bileşik kullanılarak ayarlanabilir.

Bir başka seçenekte, yöntem, su gibi bir çözücü kullanma aşamasını içerebilir. Su, bir solvent olarak kullanılırsa, dondurarak kurutma ile uzaklaştırılması tercih edilir.

Ayrıca burada açıklandığı üzere, hızlı çözünen oral dozaj formunu içeren bir kit temin edilmektedir, burada dozaj formu şunları içermektedir: (i) en az bir biyolojik açıdan aktif malzeme ve (ii) en az bir matris oluşturuucu madde ihtiva eden bir farmasötik terkip (burada dozaj formu ağız boşluğunda büyük oranda erir) ve kullanım talimatları.

10 Mevcut tarifname şimdi sınırlayıcı olmayan aşağıdaki örneklere atıfta bulunmak sureti ile tarif edilecektir. Örneklerin açıklaması hiçbir şekilde bu tarifnamenin önceki paragraflarını sınırlamaz, ancak buluşun yöntem ve kompozisyonlarının örneklenmesi için verilmiştir.

15 ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

**ŞEKİL 1** 071501B ve 071502B parti numaralı yassı tablet yüzeyinin taranmış elektron mikrografları.

**ŞEKİL 2** 0820A ve 0820B parti numaralı yassı tablet yüzeyinin taranmış elektron mikrografları.

20 **ŞEKİL 3** 0905MD parti numaralı yassı tablet yüzeyinin taranmış elektron mikrografı.

**ŞEKİL 4** 071501B ve 071502B parti numaraları yassı tabletin enine kesitinin taranmış elektron mikrografları.

25 **ŞEKİL 5** 0820A ve 0820B parti numaralı yassı tabletin enine kesitinin taranmış elektron mikrografları.

**ŞEKİL 6** 0905MD parti numaralı yassı tabletin enine kesitinin taranmış elektron mikrografları.

**ŞEKİL 7** 071501A ve 071502B parti numaralı yassı tablet tozunun X-ışını kırınım spektrumu.

30 **ŞEKİL 8** 0820A ve 0820B parti numaralı yassı tablet tozunun X-ışını kırınım spektrumu.

**ŞEKİL 9** 0905MD parti numaralı yassı tablet tozunun X-ışını kırınım spektrumu.

**ŞEKİL 10** [A] Standart midazolam numunesinin, 4.05 µg/ mL'de (n=3) tipik HPLC kromatogramları; [B] 1 dakika ve 5 dakikada modazolam toz çözünüm örnekleri; [C] 10 dakikada Midazolam toz çözünüm örneği; [D] 15 dakikada Midazolam toz çözünme örneği; ve [E] 8.1 µg/ ml'de standart midazolam örneği.

**ŞEKİL 11** 45 saniye ve 1 dakika çözünmüş yassı tablet Numune S1'in tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 12** 10 dakika çözünmüş yassı tablet Numune S1'in tipik HPLC kromatogramı.

**ŞEKİL 13** 5 ve 10 dakika çözünmüş yassı tablet Numune S2'nin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 14** 30 saniye ve 2 dakika çözünmüş yassı tablet Numune S2'nin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 15** 20 saniye ve 1 dakika çözünmüş yassı tablet Numune S3'ün tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 16** 1.01 pg / mL'de standart midazolam numunesinin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 17** Midazolam toz çözünme örneğinin 30 saniyedeki tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 18** 1 dakika ve 5 dakika çözünmüş yassı tablet 1'in tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 19** 5, 10 ve 15 dakika çözünmüş yassı tablet 1'in tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 20** Yassı tablet numunesi 1'in ilaç yükleme testi tipik HPLC kromatogramı.

**ŞEKİL 21** 30 saniye çözünmüş yassı tablet 2'nin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 22** 1 dakika ve 5 dakika çözünmüş yassı tablet 2'nin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 23** 10, 15 ve 30 dakika çözünmüş yassı tablet 2'nin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 24** Yassı tablet numunesi 2'nin ilaç yükleme testi tipik HPLC kromatogramları.

5 **ŞEKİL 25** 30 saniye çözünmüş yassı tablet 3'ün tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 26** 1 dakika ve 5 dakikada çözünmüş yassı tablet 3'ün tipik HPLC kromatogramları.

10 **ŞEKİL 27** 10 ve 15 dakika çözünmüş yassı tablet 3'ün tipik HPLC kromatogramları.

**Şekil 28** 30, 45 ve 60 dakika çözünmüş yassı tablet 3'ün tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 29** Yassı tablet numunesi 3'ün ilaç yükleme testi tipik HPLC kromatogramları.

15 **ŞEKİL 30** Midazolamın standart HPLC kalibrasyon eğrisi (1 ila 32.4 µg/ mL).

**ŞEKİL 31** 37°C'de fosfat tampon çözeltisi (pH 6.8) içinde yassı tablet ve midazolam tozundan salınan midazolamın kümülatif konsantrasyonu.

20 **ŞEKİL 32** Fentanilin standart HPLC kalibrasyon eğrisi (0.5 ila 10 µg/ mL).

**ŞEKİL 33** Fentanil yassı tabletin fosfat tampon çözeltisi (pH 6.8) içinde 37°C'de çözünme profilleri (n = 4).

25 **ŞEKİL 34 A ila E** 0.5, 1, 5, 10, 15 ve 20 dakikalık örnekleme zamanlarında fentanil yassı tabletlerin 1 ila 3'ünün çözünme numunelerinin tipik HPLC kromatogramları.

**ŞEKİL 35 A ila J** Örnekleme süreleri 1, 2, 3, 4, 5, 7 ve 10 dakikalık fentanil yassı tabletlerinin çözünme numuneleri 4 ila 6'nın tipik HPLC kromatogramları.

30 **TARİFNAMENİN DETAYLI AÇIKLAMASI**

*Genel*

Burada "terapötik olarak etkili miktar" terimi, tedavi yöntemleri ve özellikle ilaç dozu ile ilgili olarak, ilacın böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan önemli sayıda hastada uygulandığı spesifik farmakolojik tepki sağlayan dozaj anlamına gelir. Belli bir durumda  
5 belirli bir kişiye uygulanan "terapötik olarak etkili miktarın", bu tarifnamede anlatılan hastalıkların tedavisinde her zaman etkili olmayacağı, ancak bu dozajın, bu alanda uzman olan kişilerce "terapötik olarak etkili bir miktar" olarak kabul edildiği belirtilmektedir. Ayrıca, ilâç dozajlarının, özellikle örneklerde,  
10 oral dozaj olarak veya kan içinde ölçülen ilaç seviyelerine referansla ölçüldüğü anlaşılmalıdır.

"Engelleme" terimi, ilerlemeyi veya şiddeti yasaklamayı, önlemeyi, kısıtlamayı ve düşürmeyi, durdurmayı veya tersine çevirmeyi içeren genel kabul görmüş bir anlamı ve ortaya çıkan bir belirti üzerinde  
15 böyle bir eylemi içerdiğini belirtmektedir. Bu nedenle mevcut tarifname hem tıbbi terapötik hem de profilaktik uygulamayı içerir.

"Biyolojik olarak aktif madde" terimi, biyolojik açıdan aktif bir bileşik veya biyolojik açıdan aktif bir bileşik içeren bir madde anlamına gelir. Bu tanımda, bir bileşik genellikle, kimyasal bir  
20 formül veya formüllerin, maddeyi tanımlamak için kullanılabileceği ayrı bir kimyasal varlık anlamına gelir. Bu gibi bileşikler genel olarak literatürde bir CAS numarası gibi benzersiz bir sınıflandırma sistemi ile tanımlanmamakla birlikte genellikle gerekli olacaktır. Bazı bileşikler daha karmaşık olabilir ve  
25 karışık bir kimyasal yapıya sahip olabilir. Bu tür bileşikler, sadece deneysel bir formüle sahip olabilirler veya nitel olarak gösterilebilirler. Maddenin %10, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%'ına kadarının başka safsızlıklar ve benzerleri olabileceği düşünülse de, genellikle bir bileşik saf bir madde olacaktır.

30 Biyolojik açıdan aktif bileşiklerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere fungusidler, böcek öldürücüler, aminoasitler, proteinler, peptidler, nükleotidler, nükleik asitler, katkı

maddeleri, gıdalar ve gıda bileşenleri ve analogları, homologlar ve ilk önce herbisitler, tohum tedavileri, kozmesötikler, kozmetik, tamamlayıcı ilaçlar, doğal ürünler, vitaminler, besinler, nötratötikler, farmasötik aktif maddeler ve bunların birinci 5 dereceden türevleridir. Biyolojik olarak aktif bir bileşik içeren bir madde, bileşenlerinden biri olan biyolojik bir aktif bileşik olan herhangi bir maddedir. Biyolojik olarak aktif bileşikleri ihtiva eden maddelerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, farmasötik formülasyonlar ve ürünler, tarımsal formülasyonlar ve 10 ürünler, gıdalar, tohumlar, kakao ve kakao katılları, kahve, otlar, baharatlar, diğer bitki malzemeleri, mineraller, hayvansal ürünler, kabuklar ve diğer iskelet malzemelerdir.

"Biyolojik (olarak) aktif", "aktif", "aktif madde" terimleri, biyolojik olarak aktif olan materyal ile aynı anlama gelecektir. 15 Burada kullanılan şekliyle "farmasötik açıdan kabul gören taşıyıcı", fizyolojik olarak uyumlu herhangi bir çözücüyü, dispersiyon ortamını, kaplamaları, antibakteriyel ve antifungal ajanları, izotonik ve absorpsiyon geciktirici maddeleri ve benzerini içerir. Tercihen, taşıyıcı oral uygulama için uygundur.

20 *Tarifnamenin Detaylı Açıklaması*

### **Örnek 1**

Bu buluşun bir formülasyonu, aşağıda Tablo 1'de ortaya konan usule ve içeriğe uygun olarak hazırlanmıştır:

**Tablo 1:** Hızlı Çözülen Katı Dozaj Form Formülasyonunun Bileşimleri

| Bileşen                              | Miktar (gr) | Ağırlıkça yüzde |
|--------------------------------------|-------------|-----------------|
| Sodyum karbonat BP / USP             | 10          | 0.075           |
| Sodyum karboksimetilselüloz BP / USP | 20          | 0.149           |
| Polietilen glikol 2000 BP / USP      | 50          | 0.374           |
| Glisin BP / USP                      | 100         | 0.747           |

|                                 |       |        |
|---------------------------------|-------|--------|
| Mikrokristalin selüloz BP / USP | 200   | 1.495  |
| Amilopektin BP / USP            | 500   | 3.737  |
| Laktoz BP / USP                 | 1000  | 7.474  |
| Mannitol BP / USP               | 1500  | 11.211 |
| Saf su BP / USP                 | 10000 | 74.738 |

Sodyum karboksimetilselüloz ve amilopektin, arıtılmış suyun bir kısmına iyice karıştırılarak ilave edildi. Karışım daha sonra polimerlerin çözülmesine izin vermek için 10 dakika boyunca 50°C'a ısıtıldı. Solüsyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra homojen bir solüsyon elde etmek için polietilen glikol 2000, glisin, sodyum karbonat, mikrokristalin selüloz, laktoz ve mannitol ayrı ayrı karıştırılarak ilave edildi. Çözeltinin viskozitesi bir Brookfield Dijital Viskometre (Brookfield Mühendislik Laboratuvarları Şti., MA, ABD) kullanılarak 25°C'de ölçülmüştür.

Nihai karışım, pipet ile transfer edildi ve önceden oluşturulmuş blister paketlerine tam olarak tartıldı ve yaklaşık 24 saat boyunca bir dondurucuya (-30 ° C) aktarıldı. Dondurduktan sonra, numune, 24 saat boyunca dondurularak kurutuldu (DYNAVAC, Avustralya). Hazırlama numunesi desikatörde oda sıcaklığında silika jel üzerinde saklandı.

Aşağıdaki ilave formülasyonlar, yukarıda ortaya konan yöntemle göre hazırlandı. Esas Numuneler 1 ila 6, lezzet ve/ veya renk maddeleri ilave edilerek yukarıda tarif edilen formülasyona dayanmaktadır.

Numune 1. Numune 1 ek olarak bir lezzet içeriyordu.

| Bileşen                      | Miktar (gr) | % by weight |
|------------------------------|-------------|-------------|
| Sodyum karbonat              | 1           | 0.08        |
| Sodyum karboksimetil selüloz | 2           | 0.15        |
| Polietilen glikol 2000       | 5           | 0.37        |

|                      |      |       |
|----------------------|------|-------|
| Portakal aroması     | 10   | 0.74  |
| Glisin               | 10   | 0.74  |
| Mikrokristal selüloz | 20   | 1.48  |
| Amilopektin          | 50   | 3.71  |
| Laktoz               | 100  | 7.42  |
| Mannitol             | 150  | 11.13 |
| Arıtılmış su         | 1000 | 74.18 |

Örnek 2. Ek, bir lezzet ve bir pH ayarlayıcı (sitrik asit) içeriyordu.

| <b>Bileşen</b>               | <b>Miktar (gr)</b> | <b>Ağırlıkça yüzde</b> |
|------------------------------|--------------------|------------------------|
| Sodyum karbonat              | 1                  | 0.07                   |
| Sodyum karboksimetil selüloz | 2                  | 0.15                   |
| Sitrik asit                  | 5                  | 0.37                   |
| Polietilen glikol 2000       | 5                  | 0.37                   |
| Nane şekeri                  | 10                 | 0.74                   |
| Glisin                       | 10                 | 0.74                   |
| Mikrokristal selüloz         | 20                 | 1.48                   |
| Amilopektin                  | 50                 | 3.70                   |
| Laktoz                       | 100                | 7.39                   |
| Mannitol                     | 150                | 11.09                  |
| Arıtılmış su                 | 1000               | 73.91                  |

| <b>Bileşen</b>               | <b>Miktar (gr)</b> | <b>Ağırlıkça yüzde</b> |
|------------------------------|--------------------|------------------------|
| FD & C kırmızı               | 0.1                | 0.01                   |
| Sodyum karbonat              | 1                  | 0.07                   |
| Sodyum karboksimetil selüloz | 2                  | 0.15                   |
| Polietilen glikol 2000       | 5                  | 0.37                   |
| Üzüm aroması                 | 9.9                | 0.74                   |
| Glisin                       | 10                 | 0.74                   |
| Mikrokristal selüloz         | 20                 | 1.48                   |
| amilopektin                  | 50                 | 3.71                   |
| Laktoz                       | 100                | 7.42                   |
| Mannitol                     | 150                | 11.13                  |
| Arıtılmış su                 | 1000               | 74.18                  |

Numune 3. Ek olarak içerilen lezzet ve bir renklendirme maddesi

5

10

15

20

| <b>Bileşen</b>               | <b>Miktar (gr)</b> | <b>Ağırlıkça yüzde</b> |
|------------------------------|--------------------|------------------------|
| FD & C mavi                  | 0.1                | 0.01                   |
| Sodyum karbonat              | 1                  | 0.07                   |
| Sodyum karboksimetil selüloz | 2                  | 0.15                   |
| Siklodekstrin                | 5                  | 0.37                   |
| Polietilen glikol 2000       | 5                  | 0.37                   |
| Üzüm aroması                 | 9.9                | 0.73                   |
| Glisin                       | 10                 | 0.74                   |
| Mikrokristal selüloz         | 20                 | 1.48                   |
| Amilopektin                  | 50                 | 3.71                   |
| Laktoz                       | 100                | 7.42                   |
| Mannitol                     | 145                | 10.76                  |
| Deiyonal su                  | 1000               | 74.19                  |

5

10

15

20

25

Numune 4. İlaveten tat, renklendirme maddesi ve emilim arttırıcı içerdi.

| <b>Bileşen</b>               | <b>Miktar (gr)</b> | <b>Ağırlıkça Yüzde</b> |
|------------------------------|--------------------|------------------------|
| FD & C kırmızı               | 0.1                | 0.01                   |
| Sodyum karbonat              | 1                  | 0.07                   |
| Sodyum karboksimetil selüloz | 2                  | 0.15                   |
| Aspartam                     | 5                  | 0.37                   |
| Polietilen glikol 2000       | 5                  | 0.37                   |
| Vişne lezzeti                | 9.9                | 0.73                   |
| Glisin                       | 10                 | 0.74                   |
| Mikrokristal selüloz         | 20                 | 1.48                   |
| Amilopektin                  | 50                 | 3.71                   |
| Laktoz                       | 100                | 7.42                   |
| Mannitol                     | 145                | 10.76                  |
| Deiyonal su                  | 1000               | 74.19                  |

5 Numune 5. Buna ek olarak bir renklendirici madde ve bir tatlandırıcı

Örnek 6. Ayrıca bir renklendirme maddesi ve bir pH ayarlayıcı

10

|    | <b>Bileşen</b>               | <b>Miktar (gr)</b> | <b>Ağırlıkça yüzde</b> |
|----|------------------------------|--------------------|------------------------|
| 5  | FD & C kırmızı               | 0.1                | 0.01                   |
|    | Sodyum karbonat              | 1                  | 0.07                   |
|    | Sodyum karboksimetil selüloz | 2                  | 0.15                   |
| 10 | Sodyum hidrojen karbonat     | 5                  | 0.37                   |
|    | Polietilen glikol 2000       | 5                  | 0.37                   |
|    | Ahududu aroması              | 9.9                | 0.73                   |
| 15 | Glisin                       | 10                 | 0.74                   |
|    | Mikrokristal selüloz         | 20                 | 1.48                   |
|    | Amilopektin                  | 50                 | 3.71                   |
| 20 | Laktoz                       | 100                | 7.42                   |
|    | Mannitol                     | 145                | 10.76                  |
|    | Deiyonal su                  | 1000               | 74.19                  |

25 Daha sonra hızlı çözünen katı dozaj formunun çeşitli serileri, Tablo 1'de gösterilen formülasyona dayalı olarak hazırlandı ve yukarıdaki Örnek 1'de belirtildiği gibi hazırlandı. Parti numarası ve bileşenleri Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2: Araştırmalarda Kullanılan Formülasyonların Bileşimleri

|         | Parti<br>071501B | Parti<br>071502B | Parti<br>0820A | Parti<br>0820B | Parti<br>0905MD | Parti<br>1003FEN |
|---------|------------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Bileşen | Miktar (gr)      | Miktar (gr)      | Miktar (gr)    | Miktar (gr)    | Miktar (gr)     | Miktar (gr)      |

|                       |      |      |      |      |                       |  |
|-----------------------|------|------|------|------|-----------------------|--|
| amilopektin           | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 0.00 | 1.0                   | 0.5  |
| Mannitol              | 3.0  | 3.0  | 3.0  | 3.0  | 3.0                   | 1.5  |
| Laktoz                | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0                   | 1.0  |
| glisin                | 0.2  | 0.2  | 0.5  | 0.3  | 0.2                   | 0.1  |
| PEG 2000              | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1                   | 0.05                                       |
| Sodyum                | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.04                  | 0.02                                       |
| Karboksimetil selüloz | 0    | 0.02 | 0    | 0    | 0.02                  | 0.01                                       |
| Sodyum karbonat       | 1.0  | 0    | 0    | 0    | 0                     | 0  |
| Nişasta               | 0.2  | 0.2  | 0.00 | 0.2  | 0.2                   | 0.1  |
| Avicel                | 0    | 0    | 0    | 0    | 0.255 midazolam (baz) | 0.004 fentanil sitrat (2.5 mg fentail baz) |
| Aktif                 | 40   | 40   | 40   | 40   | 40                    | 20   |

#### Genel gözlemler

Örnek 1 prosedürü tekrarlandı, ancak, hızlı çözünen bir dozaj formu elde etmek için polietilen glikol 2000 yerine polietilen glikol 1000 kullanıldı. Başvurucu, polietilen glikol 1000 veya polietilen glikol 2000 kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bulmuştur (sonuçlar gösterilmemiştir). Başvurucu, sert bir yassı tablet ile sonuçlanan nişasta ilavesinin mevcut buluşun hızlı çözünen katı dozaj formu için daha az olduğu bulmuştur.

### Ağırlığın istikrarı

Hızlı çözülen dozaj formunun (yassı tablet) ağırlığının istikrarı, İngiliz Farmakopesi (BP) 2009 testine uygun olarak test edildi. Yani, yukarıdaki Tablo 2'de listelenen formülasyonların her birinden 20 yassı tablet ayrı ayrı tartılmış ve ortalama ağırlık ve göreceli standart hesaplanmıştır. Farklı formülasyondan hazırlanan tüm yassı tabletler, %0.25 ila %2 arasındaki kabul edilen ağırlık farkı dahilindedir.

### Sertlik

Tablo 2'de listelenen dozaj formülasyonlarının sertliği de test edildi. Tabletın mekanik mukavemeti "sertlik" olarak ifade edilir. Yassı tabletin sertliği bir Erweka Sertlik Test Cihazı (Almanya) kullanılarak belirlenmiştir. Farklı formülasyonlardan elde edilen sertlik değerleri 0.5-4.0 kg arasında değişiyordu. Formülasyona Avicel eklendiğinde formülasyonun sertliğinin arttığı gözlenmiştir (sonuçlar gösterilmemiştir).

### Ufalanabilirlik

Hızlı çözülen katı dozaj formlarının (yassı tablet) kuvvetleri, yani katı bir maddeden daha küçük parçalara indirgenme gücü ölçülmüştür. Test, Erweka kırılma test cihazı (Almanya) kullanılarak BP 2009 yöntemine (yani, kaplanmamış parçaların ufalanabilirliği) göre gerçekleştirildi. 20 yassı tablettan oluşan bir numune, doğru şekilde tartıldı ve aparat içine yerleştirildi. 25 rpm'de dört dakikalık bir dönüş süresi kullanıldı. Yassı tabletler çıkarıldı ve tekrar tartıldı ve yüzde ağırlık kaybı hesaplandı. 20 yassı kapsülün ağırlık kaybının %8-20 arasında değiştiği tespit edildi. Bu kilo kaybı, sıkıştırılmış tabletler için yaklaşık %1 ağırlık kaybı BP 2009 standardına uymamakla birlikte, BP veya USP monografisinde yassı tablet için böyle bir standart yoktur.

### Nem Analizi

Yassı tabletlerin nem içeriği, liyofilizasyon sonrasında 870 Karl Fisher Titrino Plus (Metrohm Ag, Almanya) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar, farklı formülasyonlar için kalan nem içeriğinin %1 ila %5 arasında değiştiğini göstermektedir.

#### 5 Taramalı elektron mikroskobu analizi

Taranan elektron mikroskopu (TEM) (Zeiss, EVO 40 XVP, Oxford Instrument, UK) kullanılarak yüzey morfolojisi ve seçilen yassı tablet formülasyonlarının kesitleri gözlemlendi. Kesit numunesi, ince bir dilim yassı tabletin bir neşter kullanılarak kesilmesi ile hazırlanmıştır. Muayene öncesinde numuneler karbon ile kaplanmıştır. Hızlanma voltajı 10 kV idi.

Şekil 1 ila 6'da gösterilen SEM görüntüleri, hem yüzey hem de iç yapı üzerinde tabletlerin oldukça gözenekli niteliğini göstermektedir. Açıkçası, farklı formülasyonlar arasında morfolojik farklılıklar vardı. Bu farklılıklar, kullanılan eksipiyanların tabletin mikro yapısını etkilediğini gösterdi. Buna ek olarak, mikroyapı, farklı sertlik, ufalanabilirlik, parçalanma zamanı ve hatta farklı formülasyonlardan hazırlanan tabletin çözünme profilleri hakkında bir açıklama getirebilir.

#### 20 Toz X-ışını kırınımı (XRD)

X-ışını kırınımı deneyleri, Bruker D8 Advance (Almanya) kullanılarak dedektör LynEye kullanılarak gerçekleştirildi. Kullanılan radyasyon, 40 kV hızlanma voltajı ve 40 mA katot akımı kullanılarak üretilen nikel filtrelenmiş CuK $\alpha$ 'ydı. Numuneler 7.5 ila 70 derece arasında bir 2 teta aralığında ve 0.02 derece başına 1 saniyede sayım süresi üzerinden tarandı.

Grafideki malzemelerin fiziksel durumu, X-ışını kırınım spektrumlarında belirgindi. Tablo 2'ye göre hazırlanan üç farklı formülasyon için spektrum Şekil 7 ila 9'da gösterilmektedir.

30 Hazırlanan tabletin toz desenlerinin yaklaşık olarak 2-teta 9.58°, 19, 68° ve 20.05° 'de bulunan yoğun saçılım tepeleri hakim olduğu gözlemlendi, bu da kristal yapıyı göstermektedir. Bu bulgu, TEM'den

elde edilen verilerle de desteklendi (bkz. Şekil 1-6). Aslında formülasyonlarda kullanılan glisin, laktoz, manitol ve mikrokristalin selüloz gibi yardımcı maddeler doğasında kristaldir. Katı dispersiyonda en az fiziksel durum değişikliği  
5 olduğu gözlemlendi.

#### Parçalanma ve Çözünme Analizi

Parçalanma ve çözünme testleri Cihaz I (BP 2009, Sepet cihazı) kullanılarak gerçekleştirildi. Her iki test için Erweka çözünme aparatı (Hesenstamm, Almanya) kullanıldı. Ortam sıcaklığı  $37 \pm 0.5$   
10 °C'de tutuldu.

Parçalanma testi için bir tablet silindirik sepete kondu ve silindirik kap içindeki damıtılmış su ile temas ettirilerek alt tarafta ıslatıldı. Her tabletin toplam çözünme süresi kaydedildi ve ortalama bir değer hesaplandı.

15

Çözünme testi için:

(i) hem BP sepeti hem de USP küreği yöntemlerini takiben sistemden ilaç salınımının mekanizmasını belirlemek  
20 için model bir ilaç olarak midazolam içeren bir tablet (Parti 0905MD) kullanıldı (bkz. Şekil 17). Çözünme ortamı, 75 rpm'de bir kürek dönüş hızı ile 500 mL fosfat tampon çözeltisidir (pH değeri 6.8'de tükürük sıvısına kapatılmıştır). Belirli aralıklarla  
25 (örneğin, 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20 ve 30 dakika), 2 mL çözelti örneklendi ve sabit bir toplam hacmi sağlamak için eşit hacimde bir taze ortam ile değiştirildi. Numuneler 0.2 µm Millipore filtresi ile filtrelendi. Salınan ilaç HPLC ile ölçüldü. HPLC  
30 sistemi bir Waters 1525 pompasından, bir Waters Symmetry C<sub>18</sub> sütunundan (5 µm, 150 x 4.6 mm) ve Waters UV 484 detektöründen oluşmaktadır. Midazolam için

standart HPLC kalibrasyon eğrisi Şekil 30'da gösterilmiştir. Şekil 31'de gösterilen sonuçlar, ortalama parçalanma sürelerinin 15 saniyeden az olduğunu ve çözünme çalışmaları, midazolamın hızlı bir şekilde serbest bırakılma oranını gösterdiğini, neredeyse %75 oranında midazolamın bir dakikada eridiğini gösteriyor. Ham midazolam tozu oldukça yavaştı. Bu, X-ray'de de görüldüğü üzere tabletteki midazolam kristal biçiminin değiştiğini gösterebilir. X-ışını spektrumu, dondurarak kurutma işlemi sırasında midazolamın amorfizasyonuna işaret etti. Tablo 1'e göre hazırlanan formülasyonun çeşitli numuneleri üzerindeki HPLC analizinin sonuçları Şekil 11 ila 29'da gösterilmektedir. Şekil 10A ila 10E, standart midazolam numunesinin ve midazolam toz çözünme numunelerinin HPLC'sini göstermektedir. Şekiller 11 ila 16, çözülme tablet numunelerinin 1 ila 3'ün (S1, S2 ve S3, BP sepet yöntemi) HPLC kromatogramlarıdır. Kısaca, numuneler 1, 2 ve 3, Tablo 1'e göre hazırlanmış ve aynı formülasyonun üçlü numuneleri olarak hazırlanmıştır. Şekil 17, bir model ilaç olarak midazolam içeren Parti 0905MD'nin HPLC kromatogramını göstermektedir. Şekil 18 ila 29, bir başka çözünmüş tablet numunesinin (USP küreği yöntemleri) HPLC kromatogramlarını yansıtıyordu. Yukarıda tartışıldığı gibi, test maddesi midazolamı içeren tabletin çözünme hızı ölçülmüştür. Numuneler 0.5 dakika, 1 dakika, 5 dakika, 10 dakika ve 15 dakika alındı. 1'den 3'e kadar olan levhaların sonuçları (Parti 0905MD), bu zaman sınırları boyunca Şekil 18 ila 29'da gösterilmektedir. Ayrıca bir başka üç adet tablet için (Parti 0905MD) bir ilaç yükleme testi yapıldı. Mevcut buluşa ait

5 tabletlerin yaklaşık 15 saniye içinde tamamen  
çözündüğünü ve herhangi bir artık kalmadığını  
gösterdi. (ii) bir model ilaç olarak fentanil içeren  
bir tablet (Parti 1003FEN), BP sepet metodunu takiben  
10 sistemden ilaç salınım mekanizmasını belirlemek için  
kullanıldı. Tabletın çözünme oranları küçük bir  
hacimde (10 mL fosfat tampon solüsyonu, pH 6.8) 50  
dev/ dak'da bir sepet dönüş hızı ile belirlendi.  
Belirli aralıklarla (örneğin, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 7,  
10 ve 15 dakika), 0.5 mL solüsyon örneklendi ve eşit  
hacimde yeni bir ortam ile değiştirildi. Salınan ilaç  
HPLC ile ölçüldü.

15 Hareketli faz, metanol: %0.4 fosforik asit (50: 50, v/ v, pH 2.3)  
ve akış hızı ortam sıcaklığında 1.2 ml/ dakika olmuştur. İzleme  
dalga boyu 210 nm'de idi. 0.5-10 µg/ mL konsantrasyonlarının (sekiz  
noktalı kalibrasyon) kalibrasyon eğrisi doğrusaldı [ $y = 316668x + 4675.7$ , ( $r = 0.9999$ ),  $y$ , fentanilin zirve alanını ve  $x$  örneklerin  
konsantrasyonunu temsil eder]. Deney standart eğrisi Şekil 32'de  
20 gösterilmektedir.

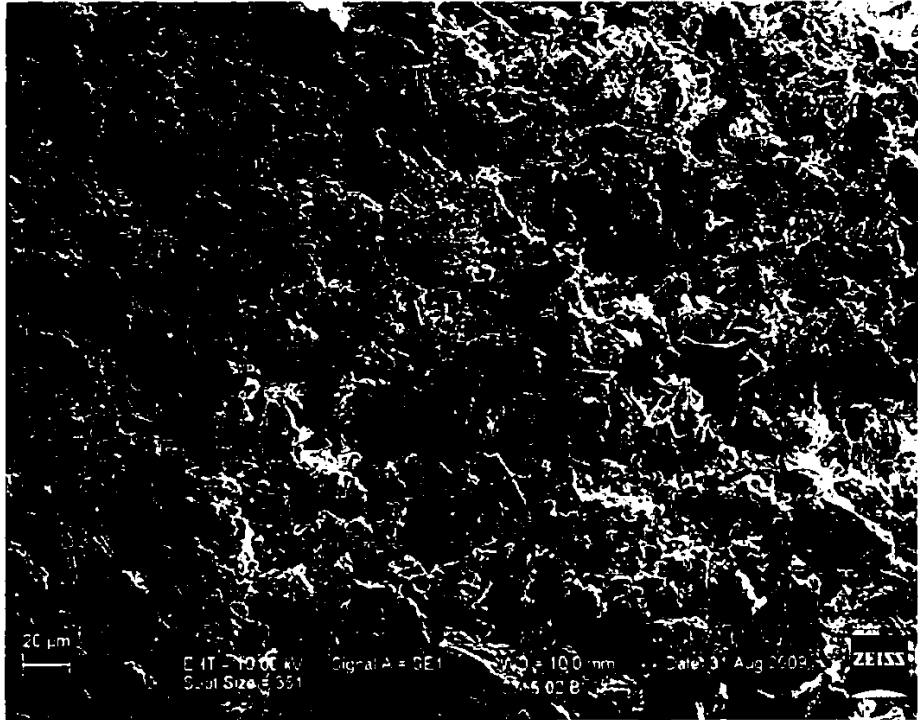
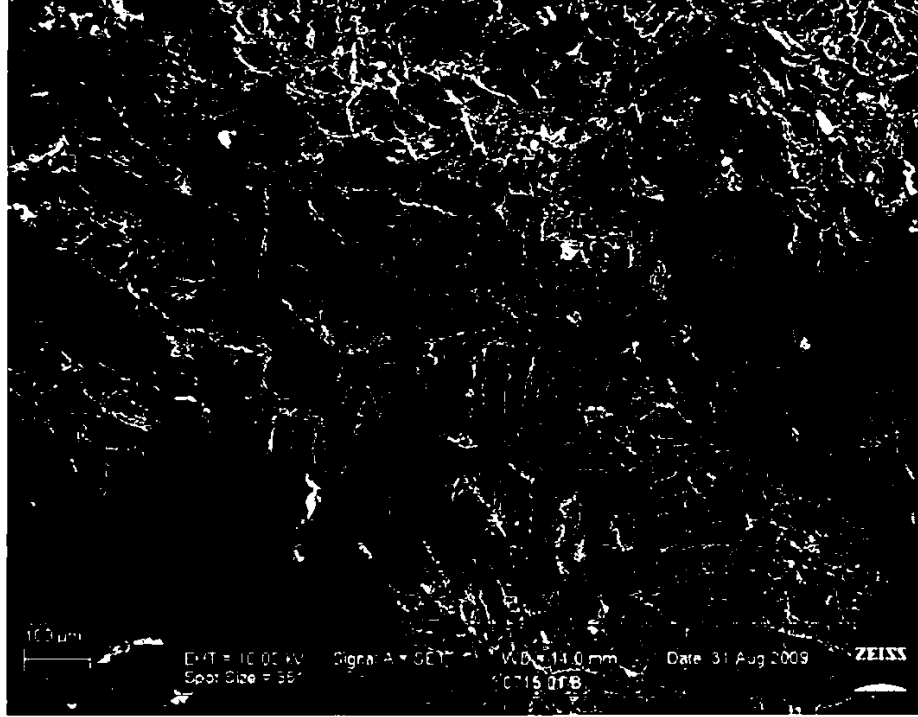
Hazırlanan fentanil tablet (parti 1003FEN) ağırlıkça %  $\pm 2.55$  bir  
değişim gösterdi ve tabletin ortalama fentanil içeriği % 91.32  
(homojenlik muhteviyatı limitleri için %85 ila 115) için %91.32  
idi. Ortalama parçalanma süreleri 15 saniyeden azdı ve çözünme  
25 çalışmaları, hızlı bir fentanil salım oranına işaret etti.  
Fentanilin neredeyse% 90'ı bir dakika içinde eridi. Çözünme  
profillemi Şekil 33'te sunulmuştur.

Fentanil tabletlerin altı çözünme örneğinin HPLC kromatogramları  
toplandı ve Şekil 34A-E'de (numuneler 1 ila 3) ve Şekiller 35A-  
30 J'de (numuneler 4 ila 6) gösterildi. Her test tabletinin numunesi,  
1 ila 3 çözünme numuneleri için 0.5, 1, 5, 10, 15 ve 20 dakikalık

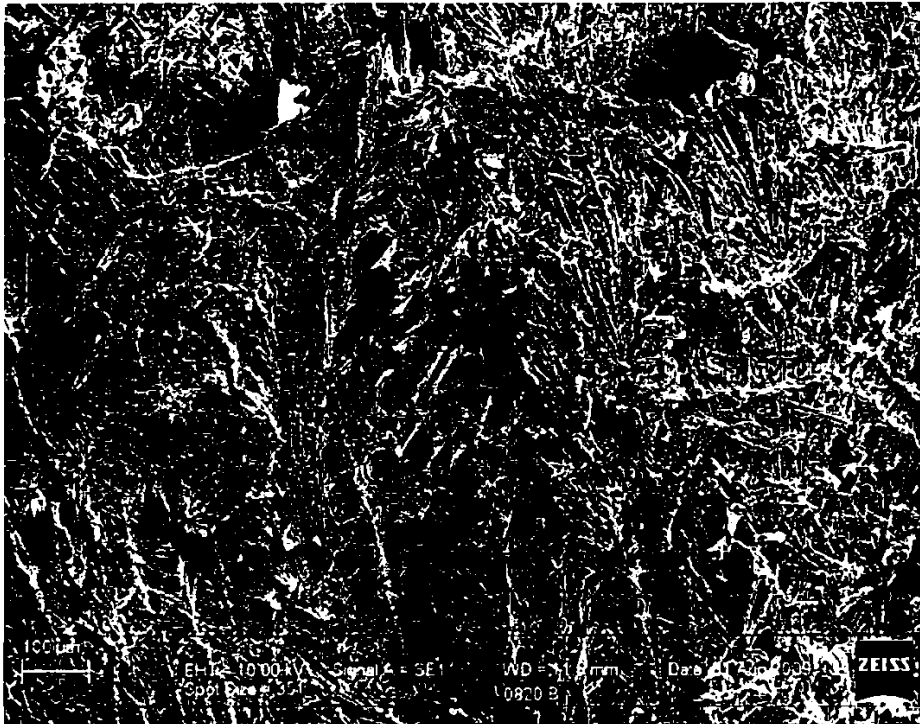
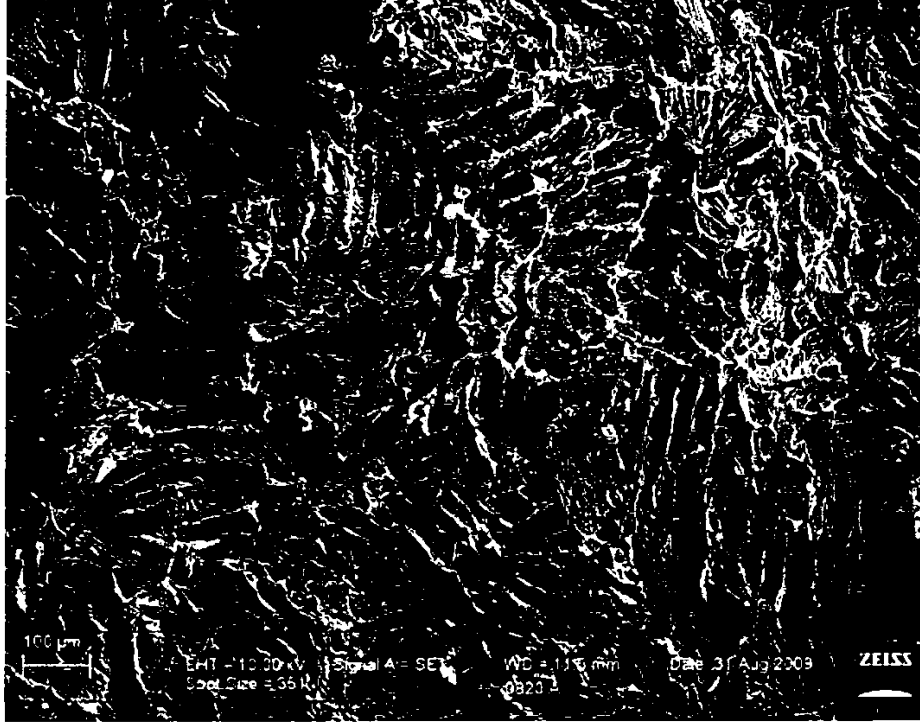
zamanlarda ve çözünme numuneleri 4 ila 6 için 1, 2, 3, 4, 5, 7 ve 10 dakikalık zamanlarda gerçekleştirildi.

Hızlı çözülen dozaj formu ilacın gözenekli bir matriste katı bir dağılımıdır. Uygulama sonrasında, bu dozaj formu ağız boşluğunda 5 çabucak parçalanır ve hızla çözünen ilacın doğrudan sistemik dolaşıma difüzyon yoluyla emilmesine izin verir ve ilk geçiş etkisi önlenir. Bu buluş, alternatif bir ilaç uygulama yolu sunma potansiyeline sahiptir ve daha düşük yan etki oranları ile sonuçlanır.

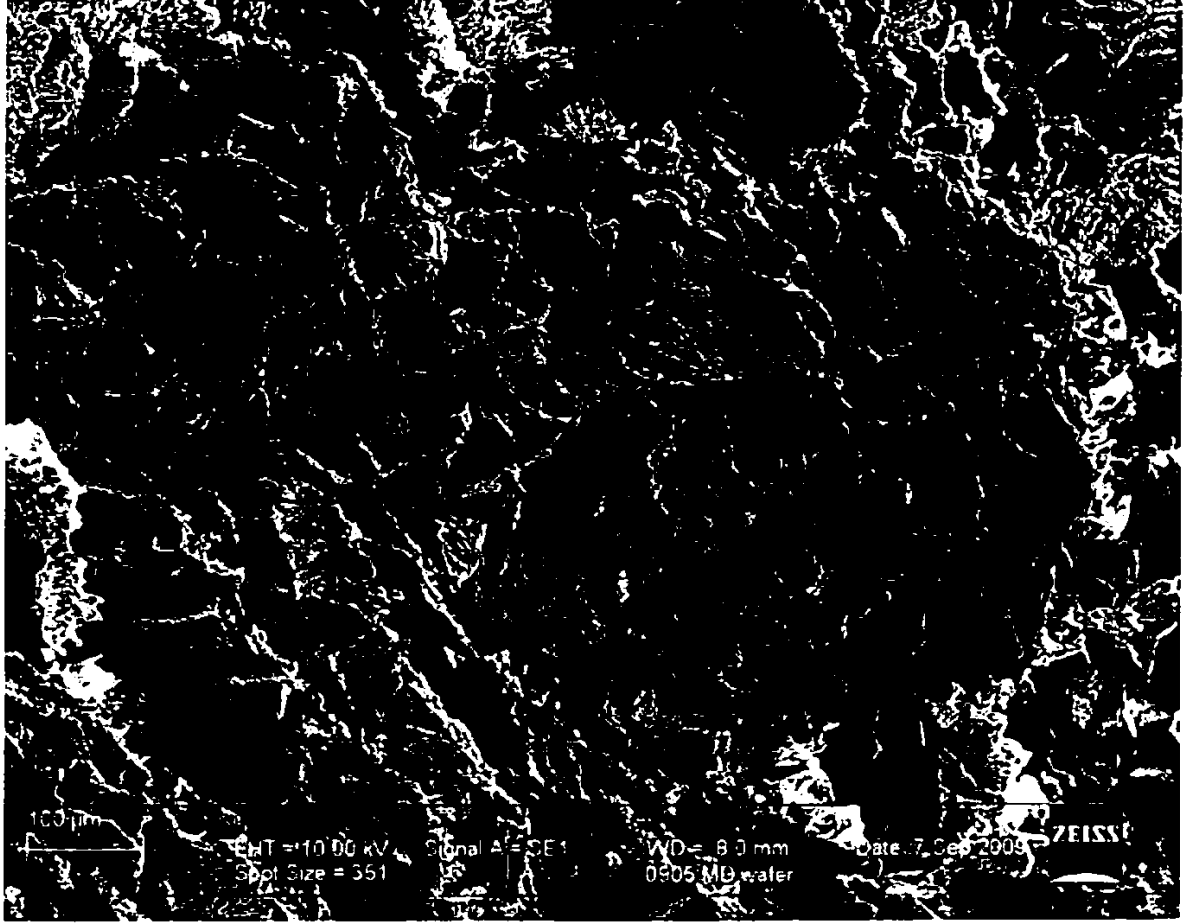
10



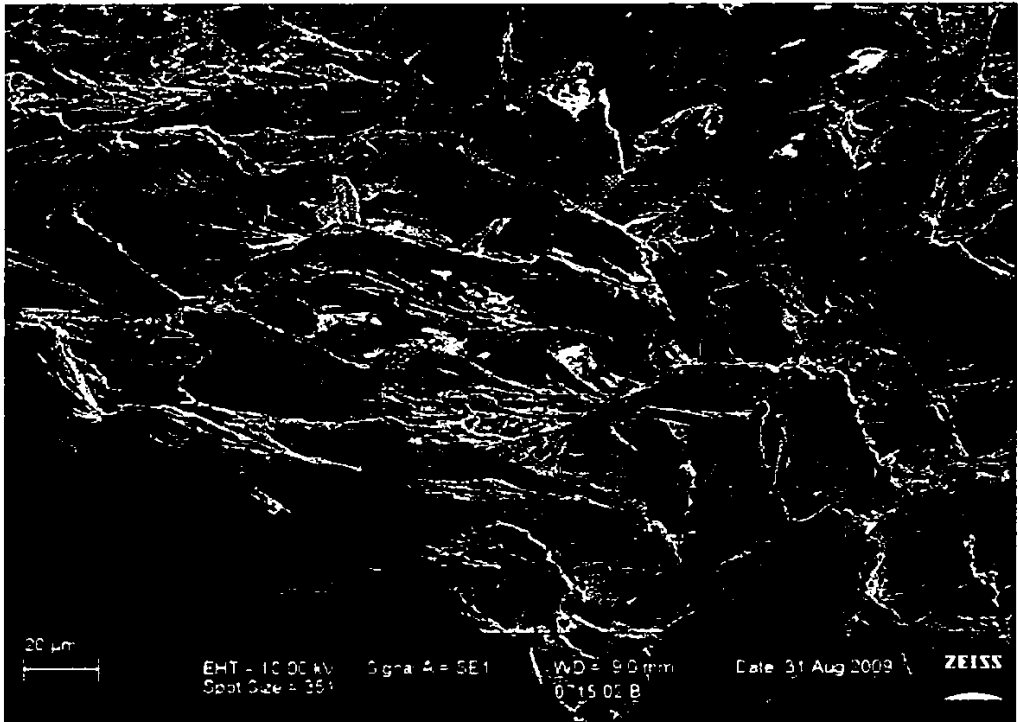
ŞEKİL 1



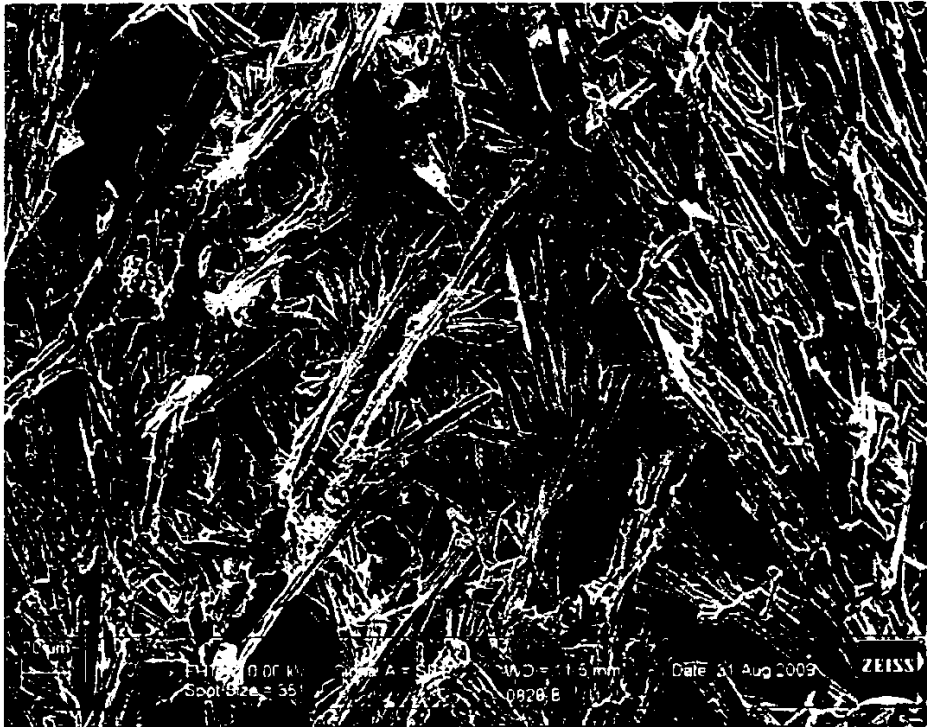
ŞEKİL 2



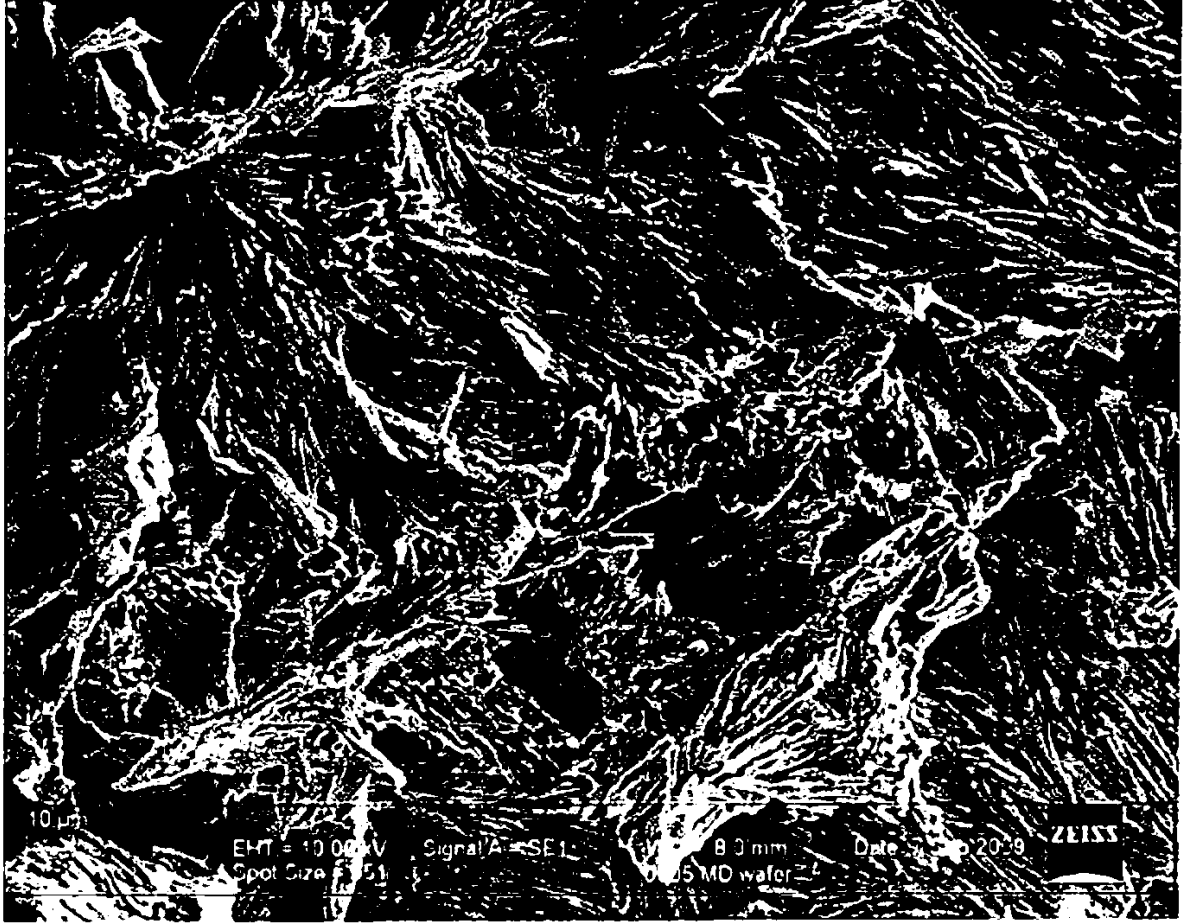
**ŞEKİL 3**



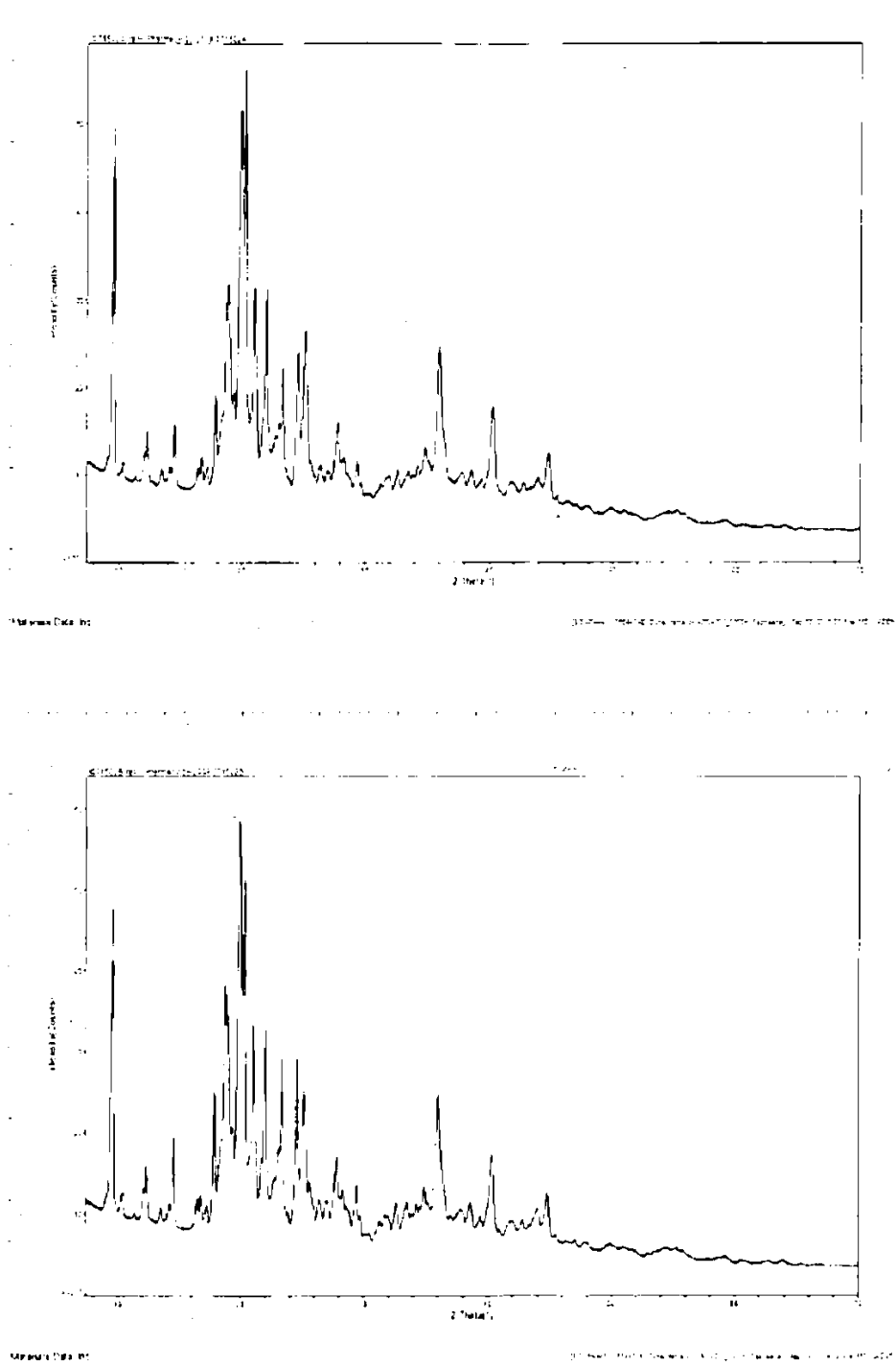
ŞEKİL 4



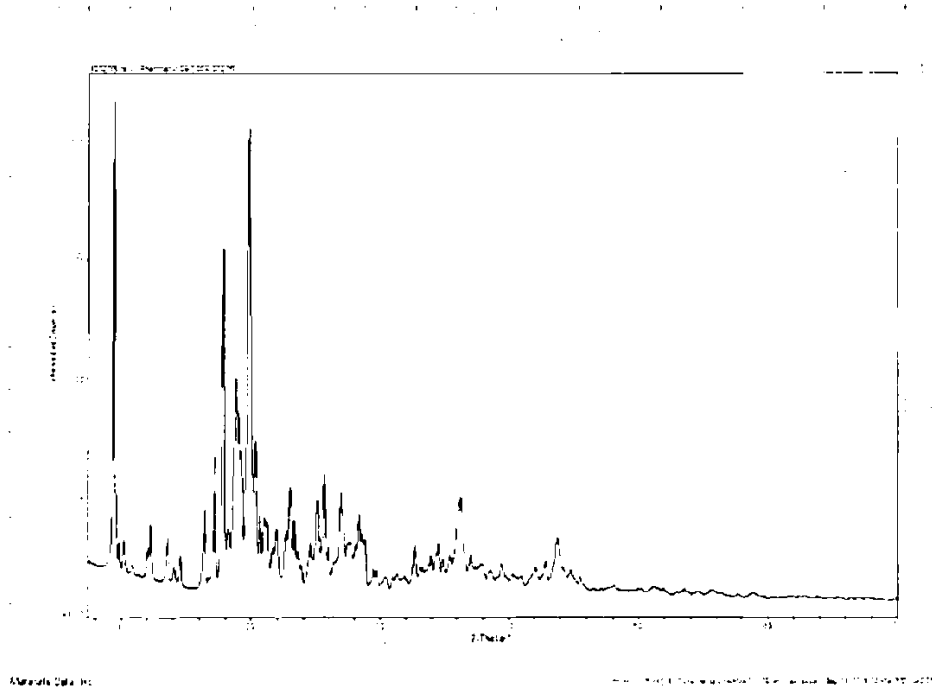
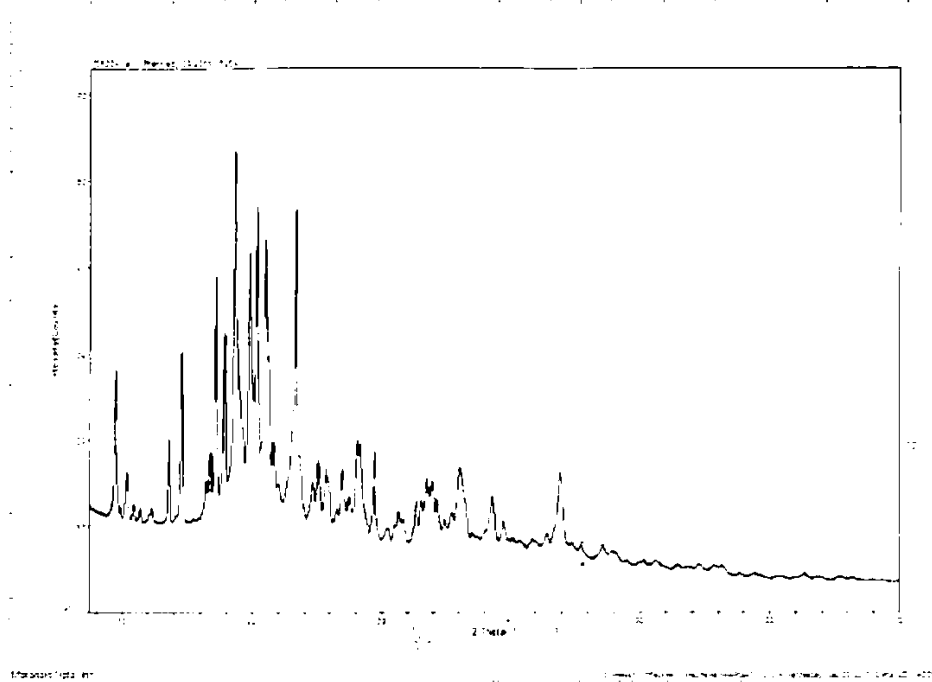
ŞEKİL 5



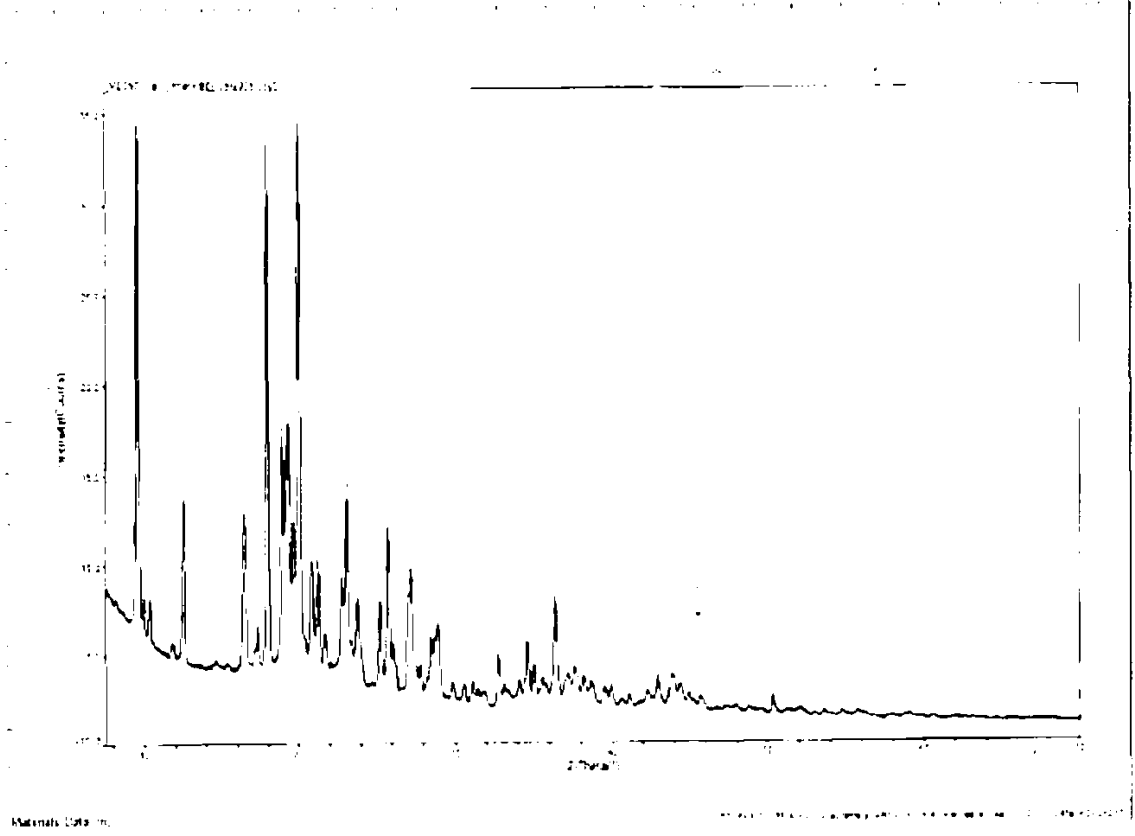
**ŞEKİL 6**



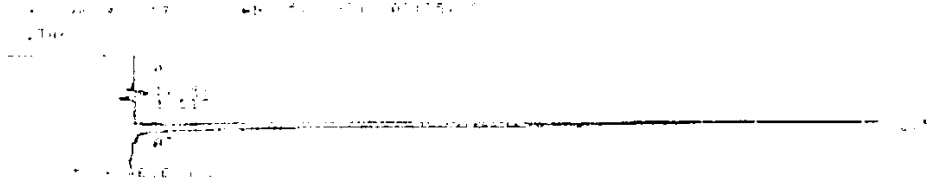
ŞEKİL 7



ŞEKİL 8



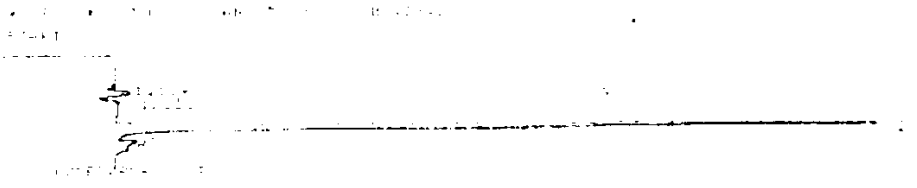
**ŞEKİL 9**



ÖLÇEK: 1/50

|      |       |     |          |
|------|-------|-----|----------|
| YERİ | İSİMİ | NO  | REVİZYON |
| ...  | ...   | ... | ...      |

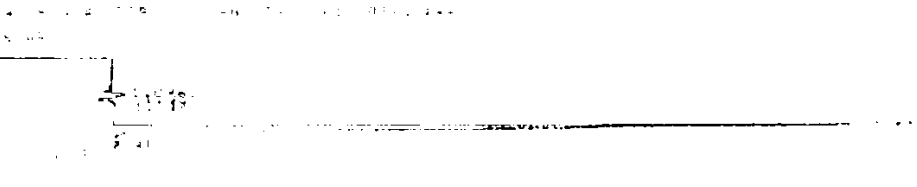
ÇİZİM: ...



ÖLÇEK: 1/50

|      |       |     |          |
|------|-------|-----|----------|
| YERİ | İSİMİ | NO  | REVİZYON |
| ...  | ...   | ... | ...      |

ÇİZİM: ...

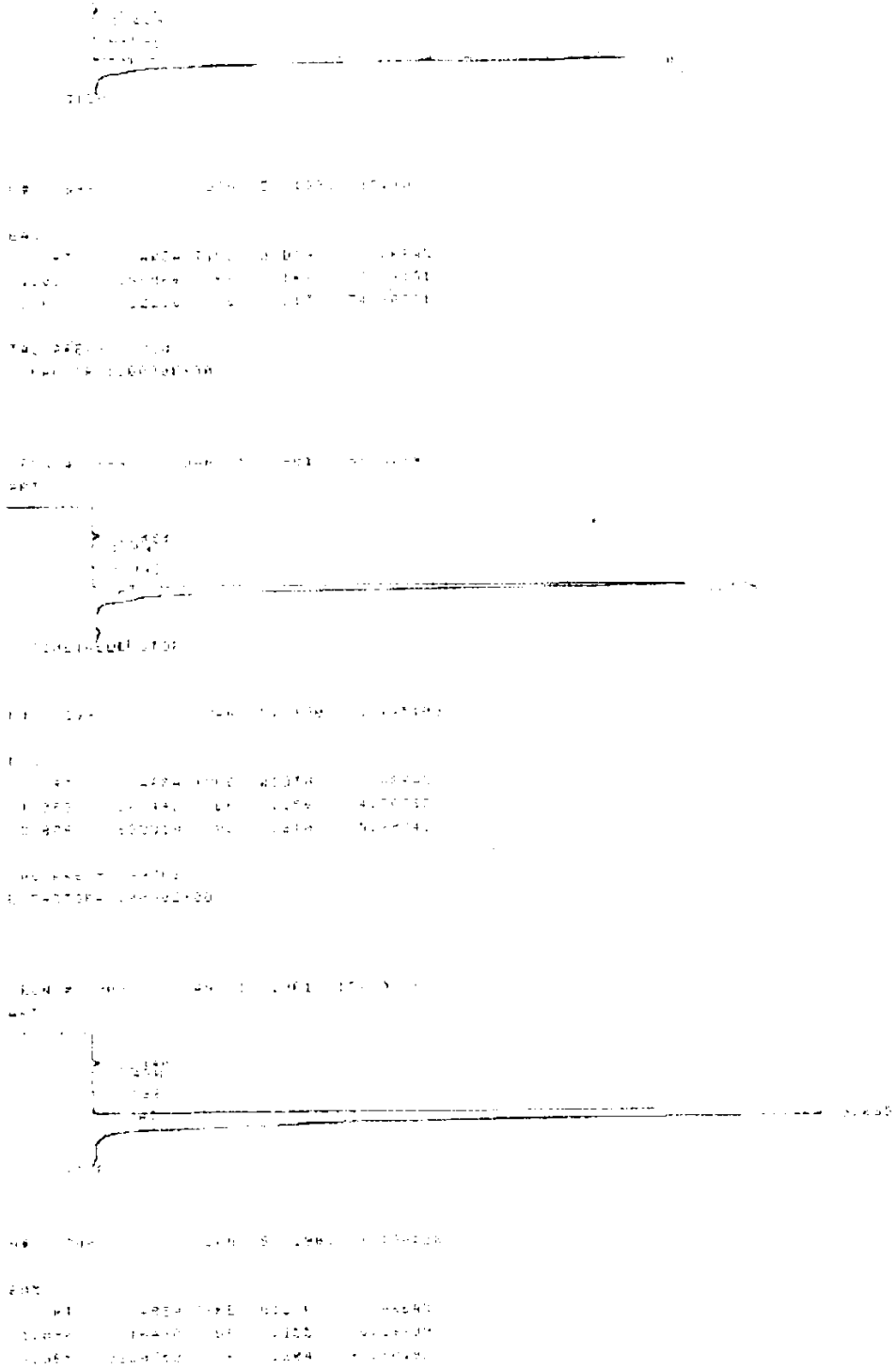


ÖLÇEK: 1/50

|      |       |     |          |
|------|-------|-----|----------|
| YERİ | İSİMİ | NO  | REVİZYON |
| ...  | ...   | ... | ...      |

ÇİZİM: ...

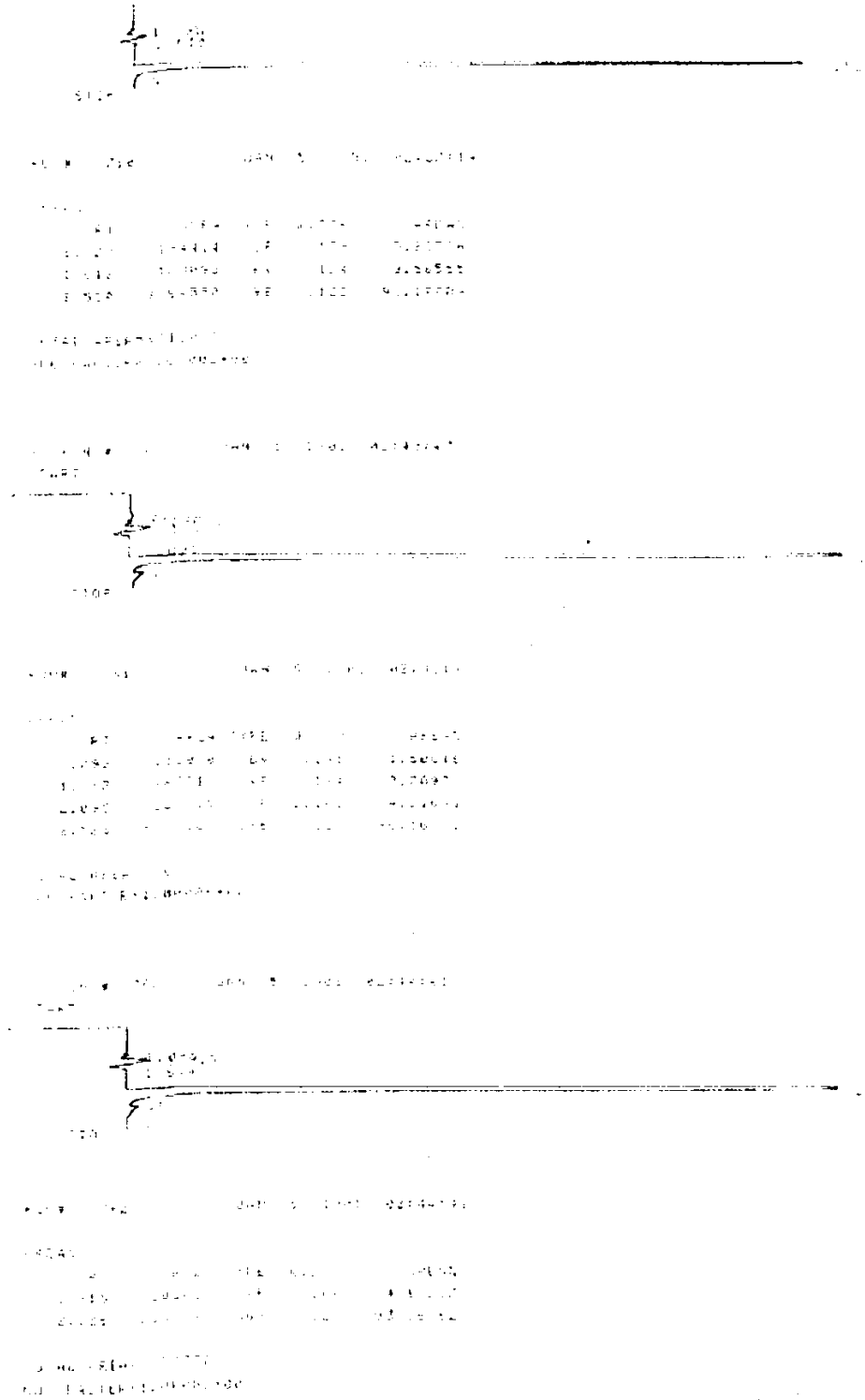
ŞEKİL 10A



ŞEKİL 10B

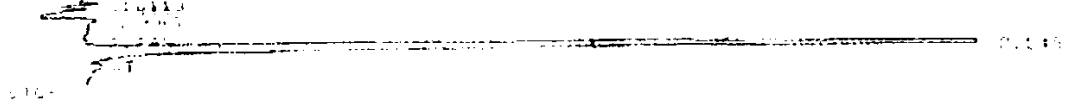






ŞEKİL 10E





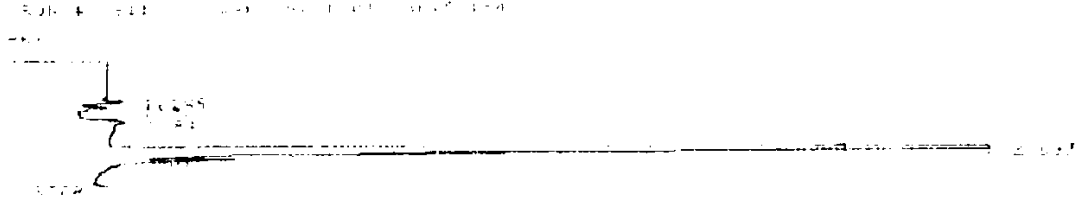
File: ...

| ... | ... | ... | ... |
|-----|-----|-----|-----|
| ... | ... | ... | ... |
| ... | ... | ... | ... |

...

# ŞEKİL 12



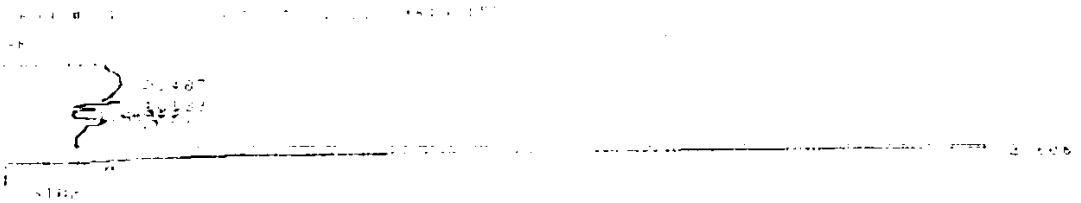


ŞEKİL 14

ŞEKİL 14

| NO | ŞİŞE   | YERİ   | YERİ   | YERİ   |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 1  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |
| 2  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |
| 3  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |

ŞEKİL 14

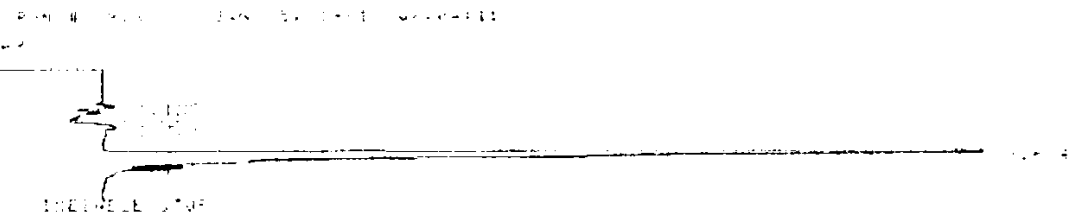


ŞEKİL 16

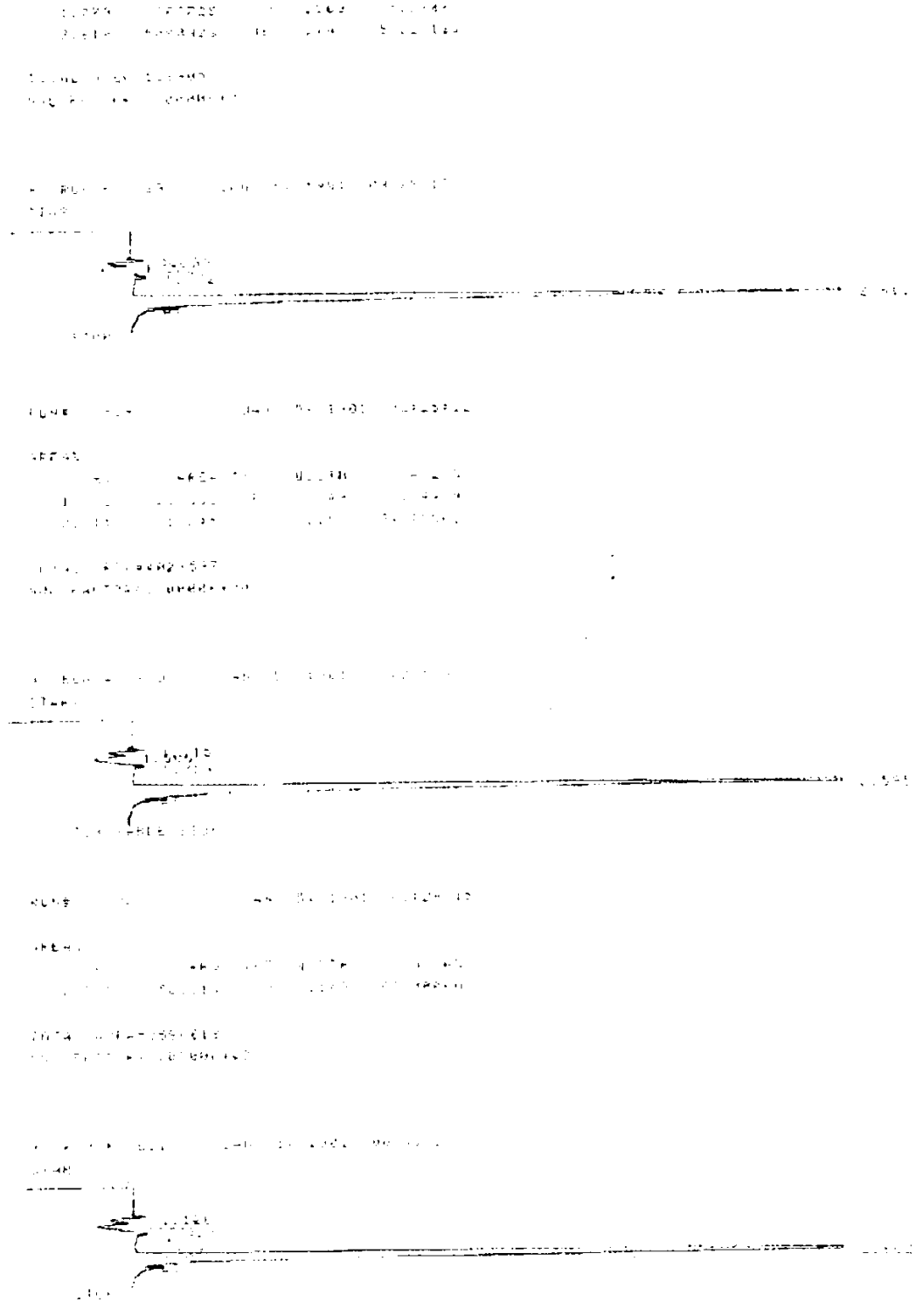
ŞEKİL 16

| NO | ŞİŞE   | YERİ   | YERİ   | YERİ   |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 1  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |
| 2  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |
| 3  | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 | 10x8x5 |

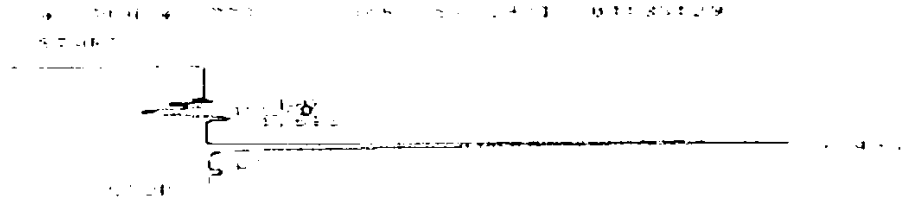
ŞEKİL 16



ŞEKİL 14



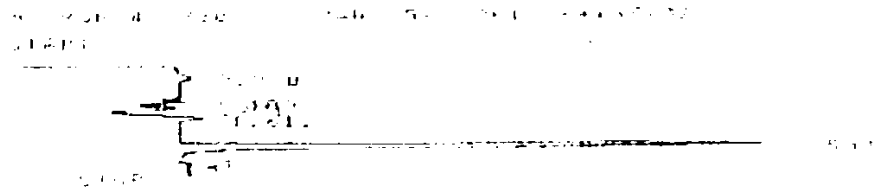
ŞEKİL 15



KAT 1 11.100 11.511 11.511 11.511

| NO | GENİRLİK | YERİ   | GENİRLİK | YERİ   |
|----|----------|--------|----------|--------|
| 1  | 11.100   | 11.100 | 11.100   | 11.100 |
| 2  | 11.511   | 11.511 | 11.511   | 11.511 |

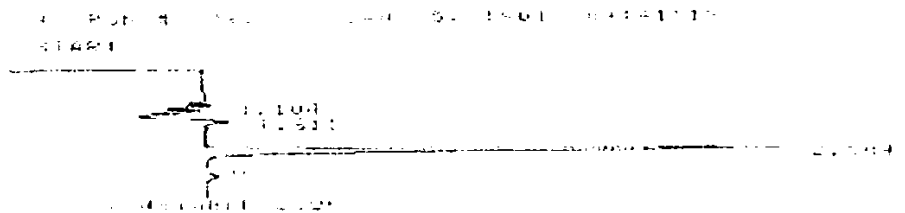
TUTANAK GENİRLİKLERİ  
 İZLENİMLERİNİN GENİRLİKLERİ



KAT 2 11.100 11.511 11.511 11.511

| NO | GENİRLİK | YERİ   | GENİRLİK | YERİ   |
|----|----------|--------|----------|--------|
| 1  | 11.100   | 11.100 | 11.100   | 11.100 |
| 2  | 11.511   | 11.511 | 11.511   | 11.511 |

TUTANAK GENİRLİKLERİ  
 İZLENİMLERİNİN GENİRLİKLERİ



KAT 3 11.100 11.511 11.511 11.511

ŞEKİL 16

1. Kuvvetli 125 JUN 5 1961 1740400  
STEP



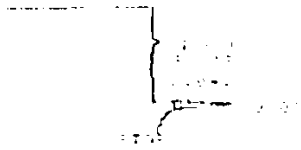
KURU 125 JUN 7 1961 1740400

REKOR

| NO  | YER | YER | YER | YER |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |

125 KURU 125  
REKOR 125

1. Kuvvetli 125 JUN 5 1961 1740400  
STEP



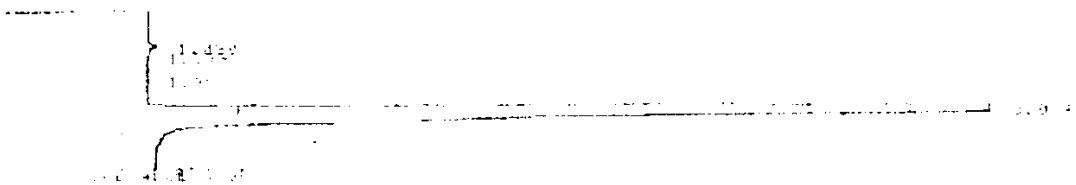
KURU 125 JUN 7 1961 1740400

REKOR

| NO  | YER | YER | YER | YER |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |

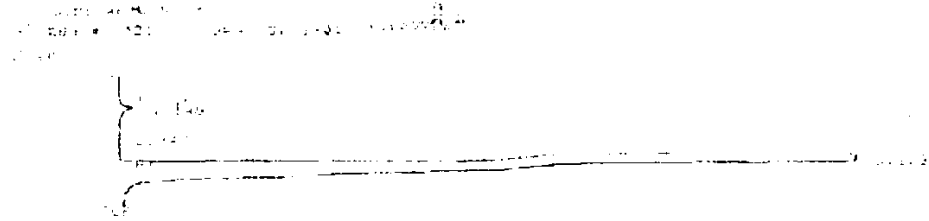
125 KURU 125  
REKOR 125

1. Kuvvetli 125 JUN 5 1961 1740400  
STEP



ŞEKİL 17



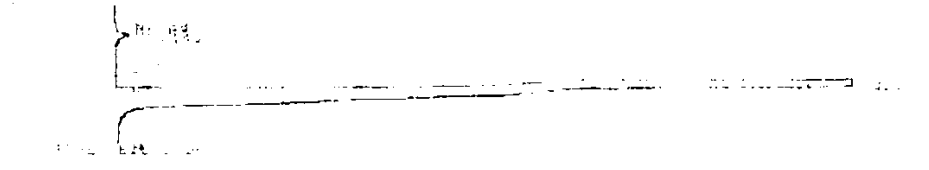


ŞEKİL 19

ŞEKİL 19

ŞEKİL 19

ŞEKİL 19

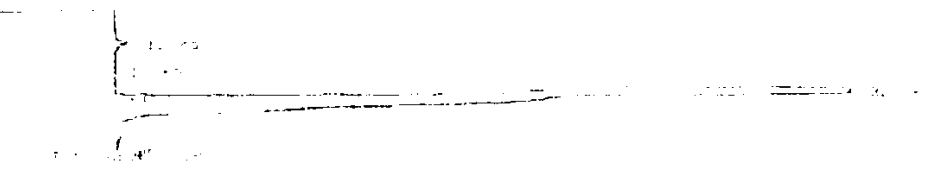


ŞEKİL 19

ŞEKİL 19

ŞEKİL 19

ŞEKİL 19



ŞEKİL 19

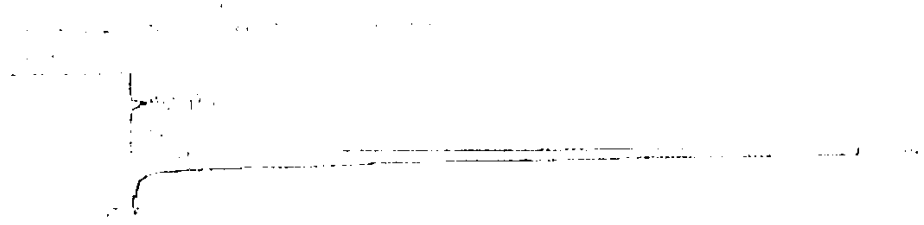
ŞEKİL 19

ŞEKİL 19







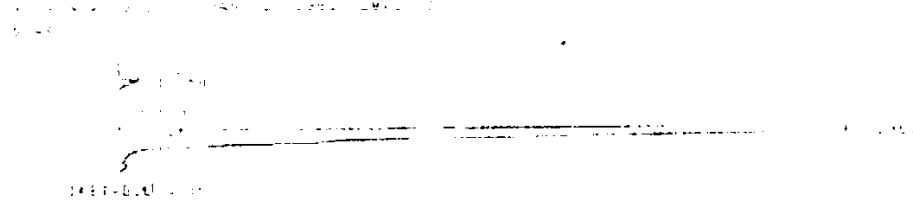


ŞEKİL 23.1:  $y = \sin(x)$  fonksiyonunun grafiği.

| x                | y  |
|------------------|----|
| 0                | 0  |
| $\frac{\pi}{2}$  | 1  |
| $\pi$            | 0  |
| $\frac{3\pi}{2}$ | -1 |
| $2\pi$           | 0  |

ŞEKİL 23.2:  $y = \cos(x)$  fonksiyonunun grafiği.

ŞEKİL 23.3:  $y = \tan(x)$  fonksiyonunun grafiği.

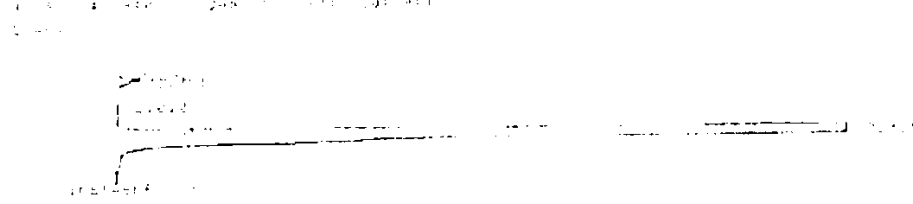


ŞEKİL 23.4:  $y = \cot(x)$  fonksiyonunun grafiği.

| x                | y         |
|------------------|-----------|
| 0                | undefined |
| $\frac{\pi}{2}$  | 0         |
| $\pi$            | undefined |
| $\frac{3\pi}{2}$ | 0         |
| $2\pi$           | undefined |

ŞEKİL 23.5:  $y = \sec(x)$  fonksiyonunun grafiği.

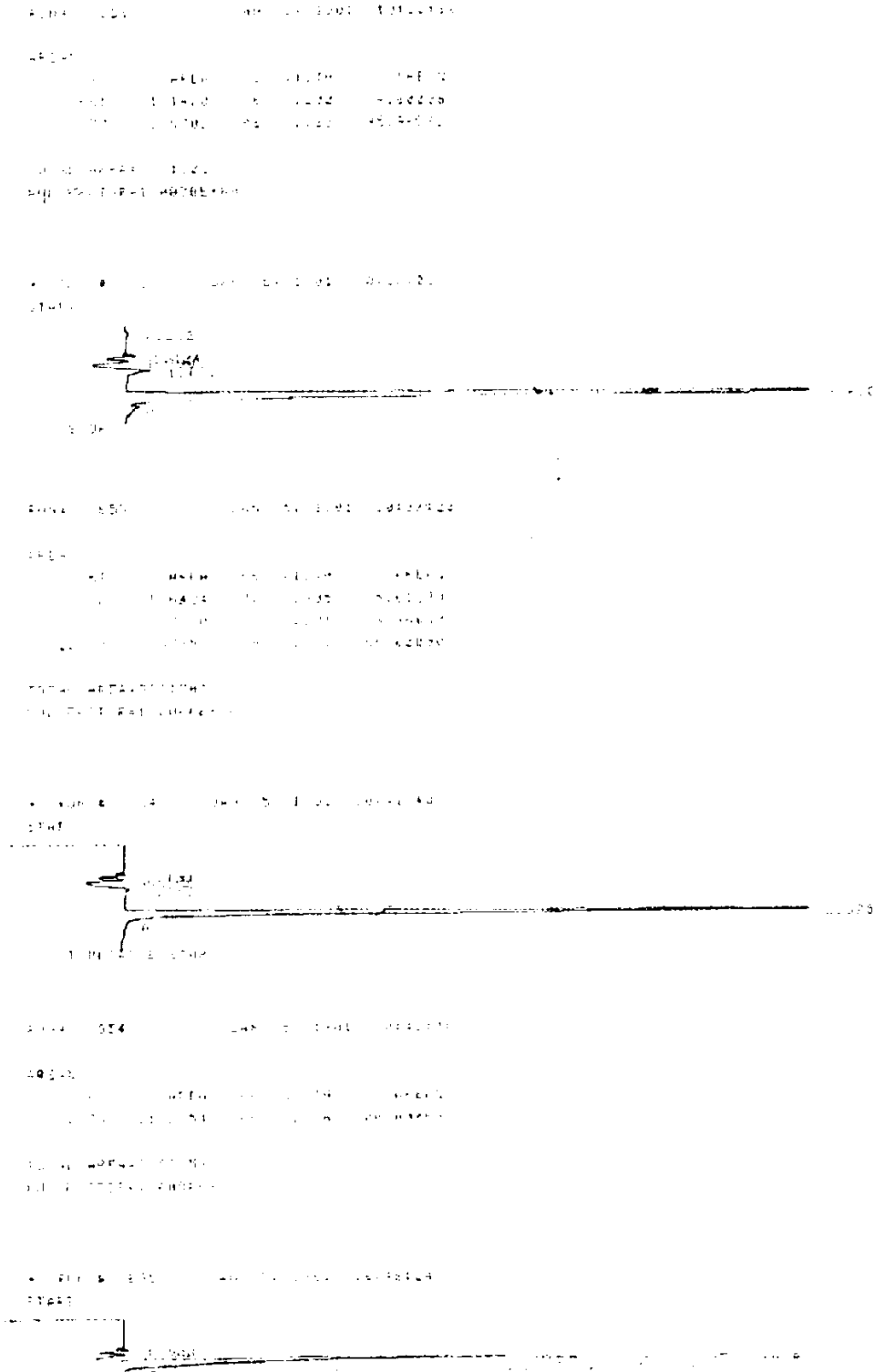
ŞEKİL 23.6:  $y = \csc(x)$  fonksiyonunun grafiği.



ŞEKİL 23.7:  $y = \sec(x)$  fonksiyonunun grafiği.

| x                | y         |
|------------------|-----------|
| 0                | 1         |
| $\frac{\pi}{2}$  | undefined |
| $\pi$            | -1        |
| $\frac{3\pi}{2}$ | undefined |
| $2\pi$           | 1         |

# ŞEKİL 23



ŞEKİL 24



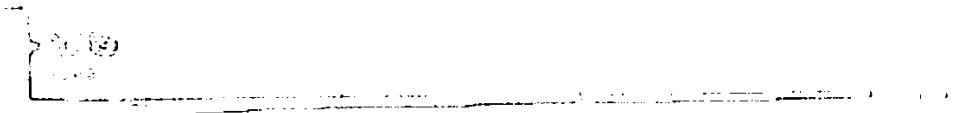
Şekil 25

Tablo 25.1

| Yıl           | 1990  | 1991  | 1992  |
|---------------|-------|-------|-------|
| Yükseköğretim | 1.200 | 1.300 | 1.400 |
| Ortaöğretim   | 2.500 | 2.600 | 2.700 |
| İlköğretim    | 3.800 | 3.900 | 4.000 |
| Okul dışı     | 0     | 0     | 0     |

Tablo 25.2

Tablo 25.3



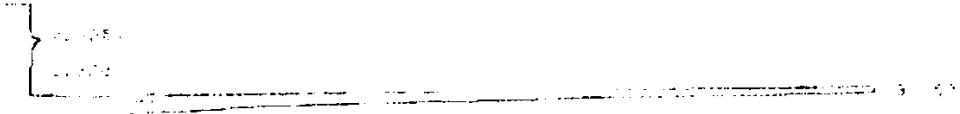
Şekil 26

Tablo 26.1

| Yıl           | 1990  | 1991  | 1992  |
|---------------|-------|-------|-------|
| Yükseköğretim | 1.200 | 1.300 | 1.400 |
| Ortaöğretim   | 2.500 | 2.600 | 2.700 |
| İlköğretim    | 3.800 | 3.900 | 4.000 |
| Okul dışı     | 0     | 0     | 0     |

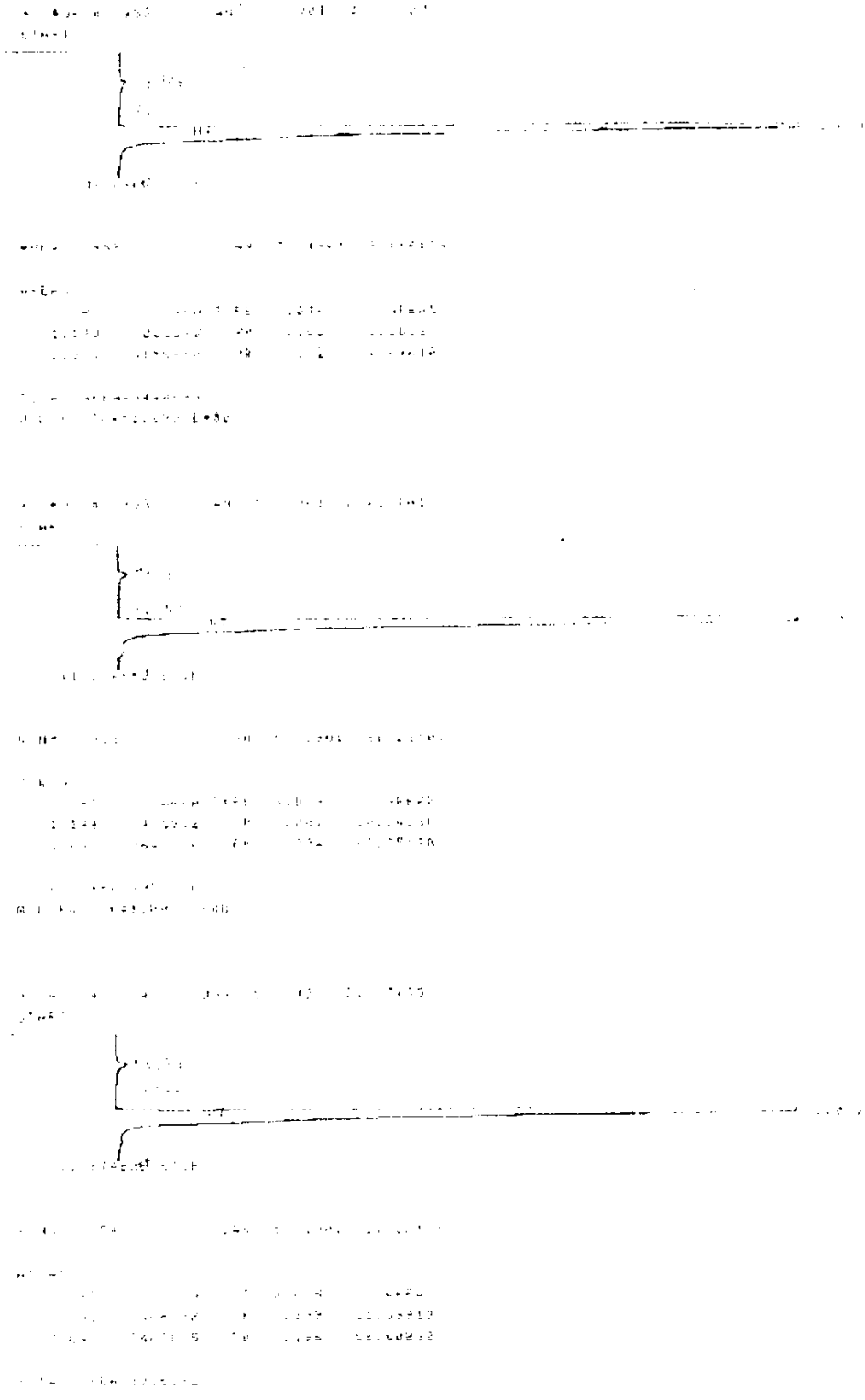
Tablo 26.2

Tablo 26.3

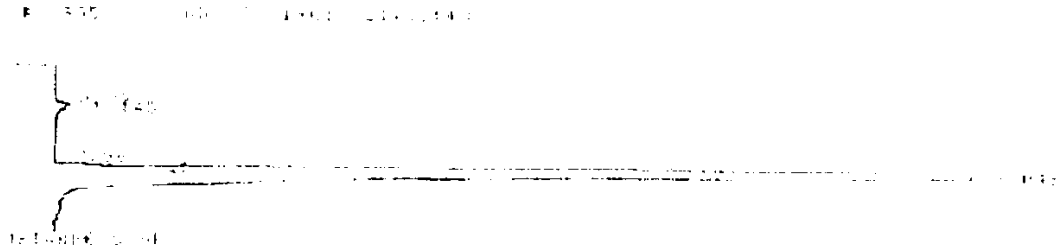


Şekil 27

ŞEKİL 25



ŞEKİL 26

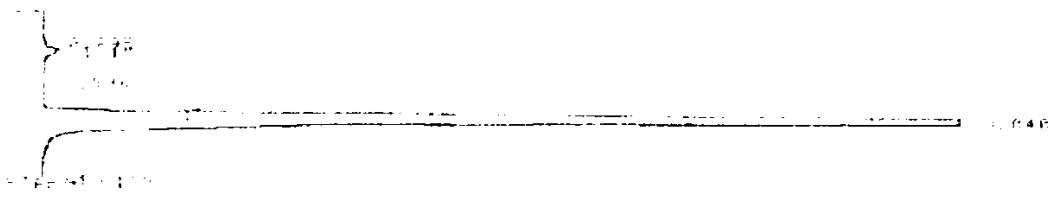


450 1.000E+01 1.000E+01 1.000E+01

|   |           |           |           |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |
| 4 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |
| 5 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |

1.000E+01  
1.000E+01

8 1.000E+01 1.000E+01 1.000E+01

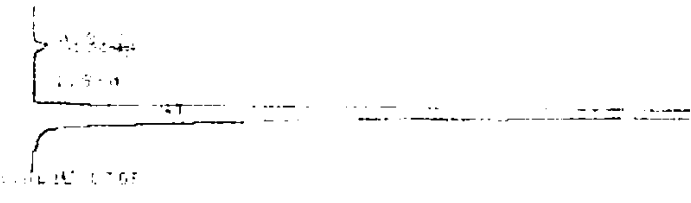


850 1.000E+01 1.000E+01 1.000E+01

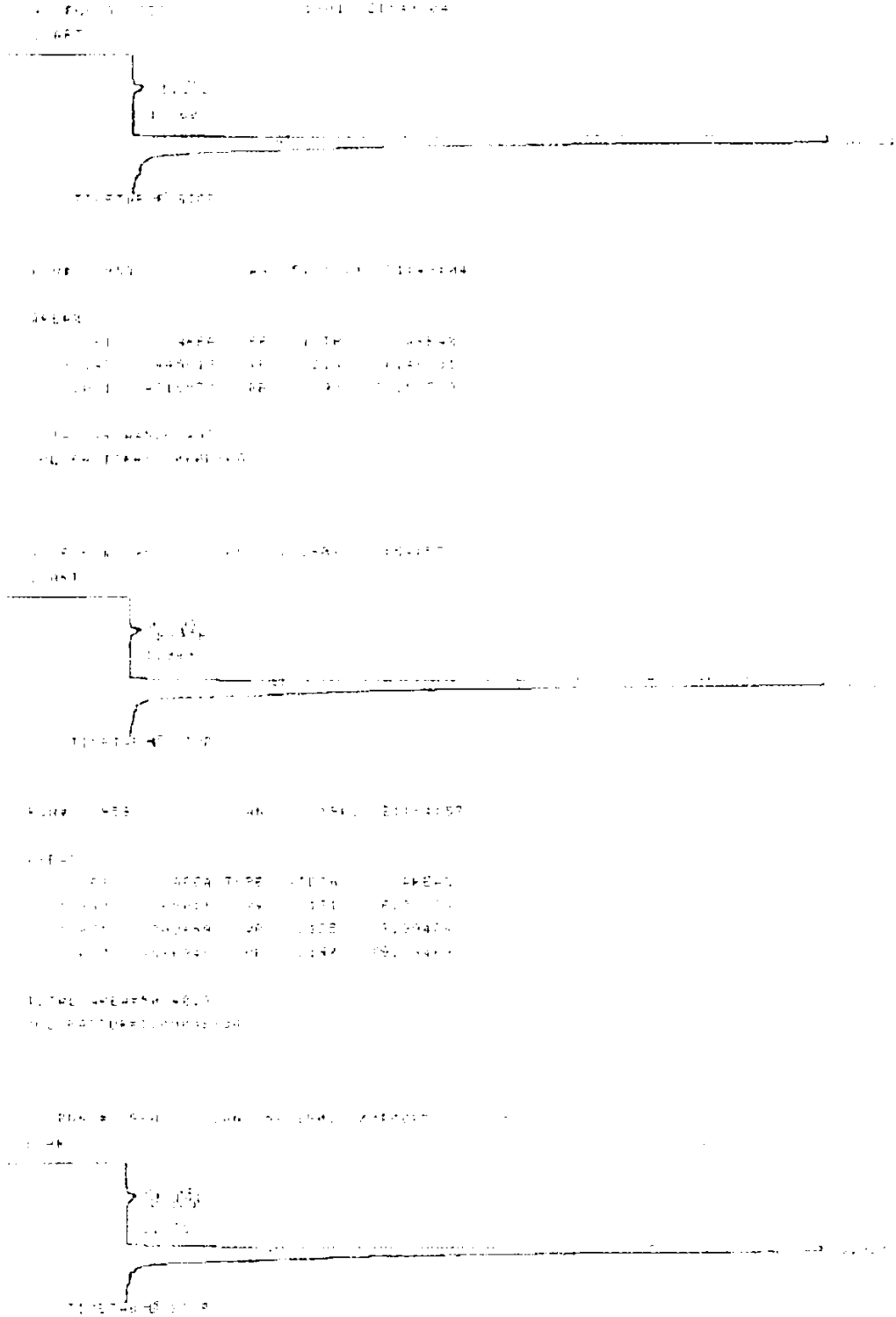
|   |           |           |           |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |
| 4 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |
| 5 | 1.000E+01 | 1.000E+01 | 1.000E+01 |

1.000E+01  
1.000E+01

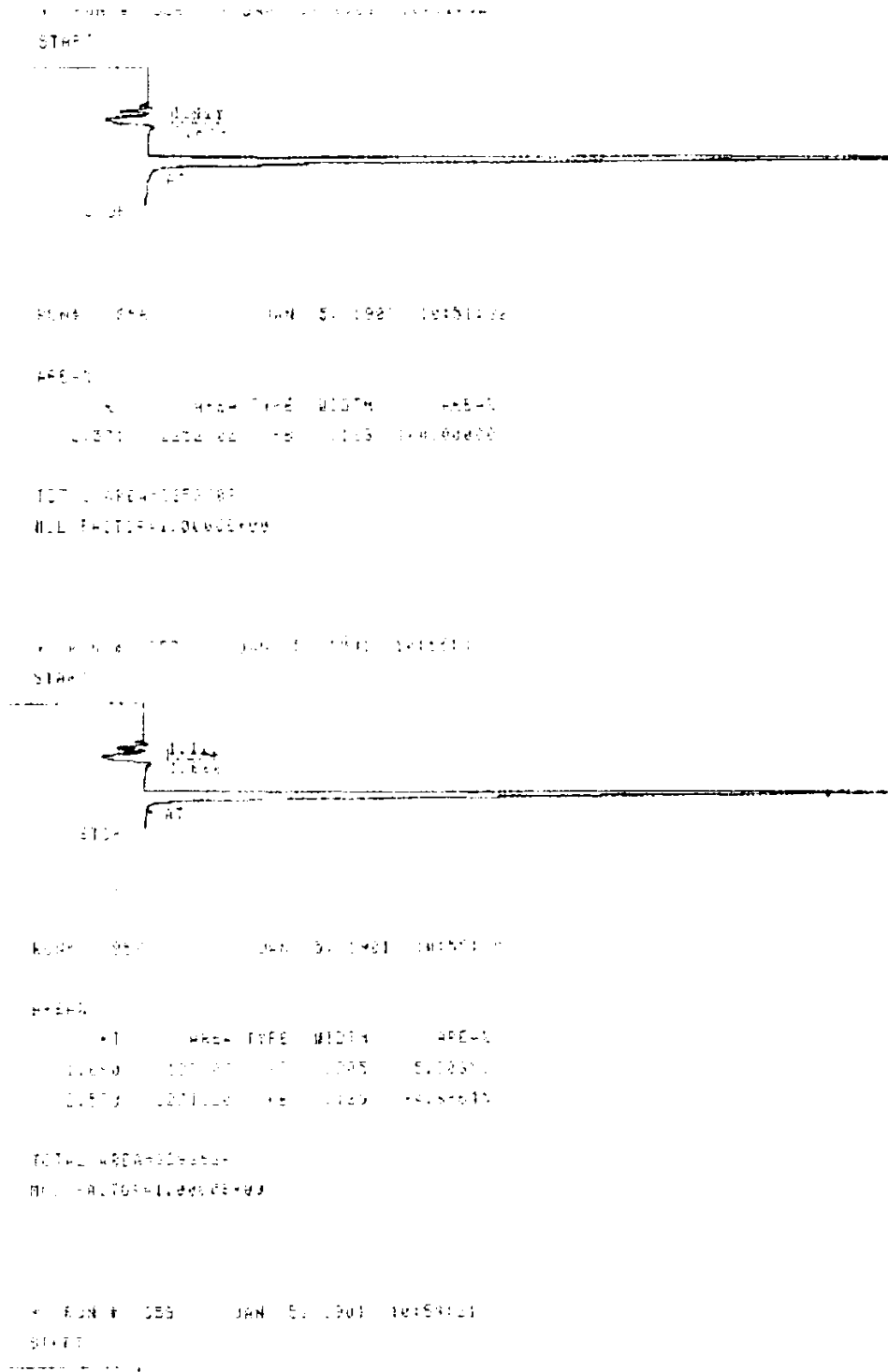
1.000E+01 1.000E+01 1.000E+01



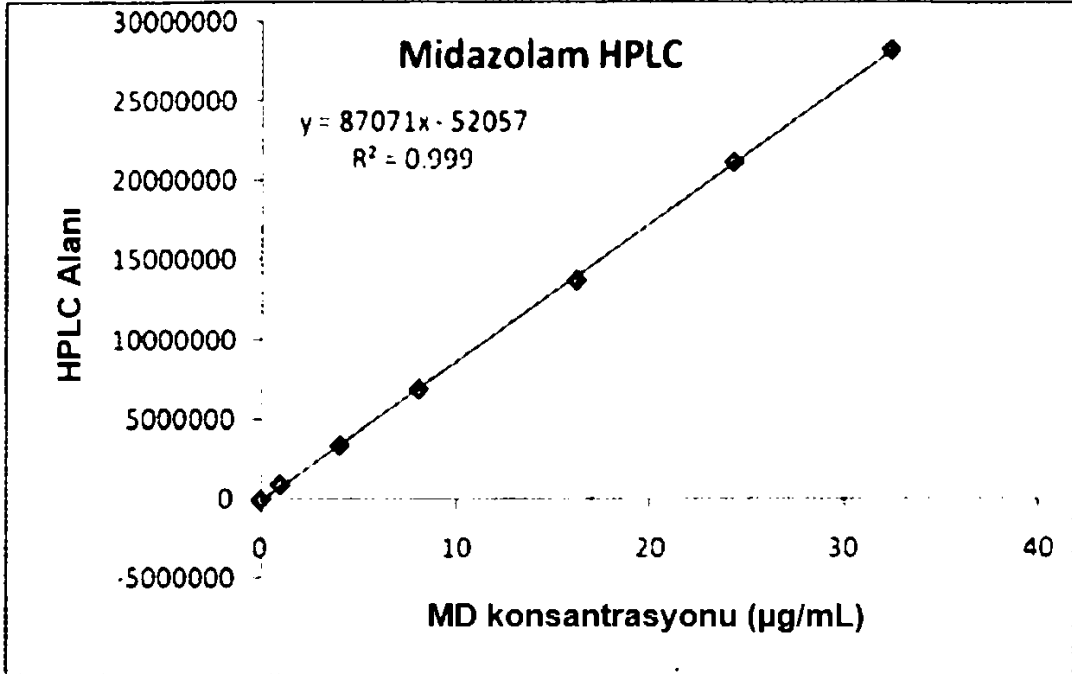
ŞEKİL 27



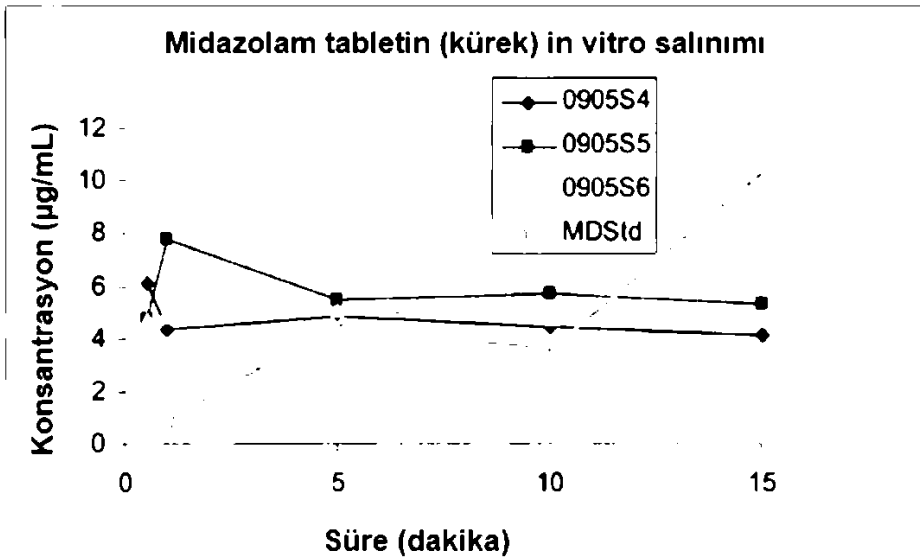
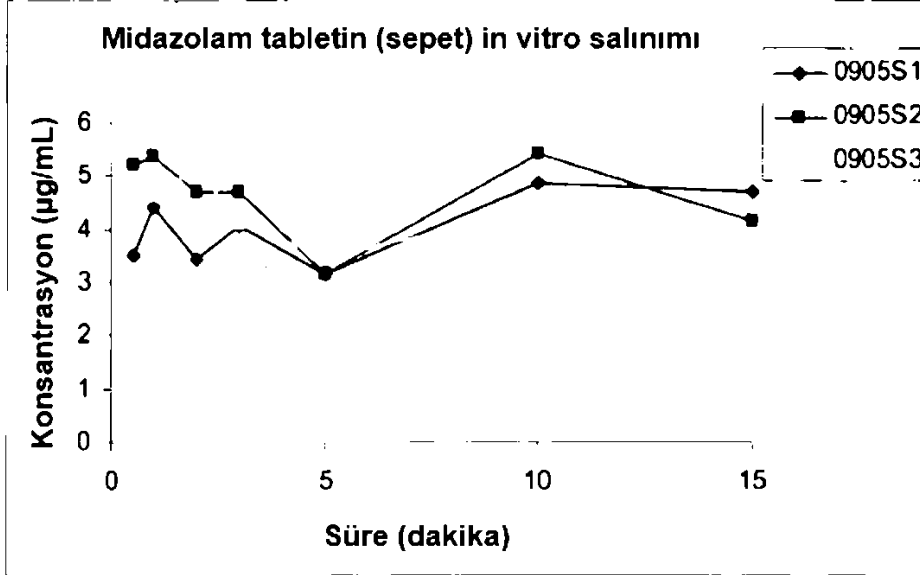
ŞEKİL 28



ŞEKİL 29

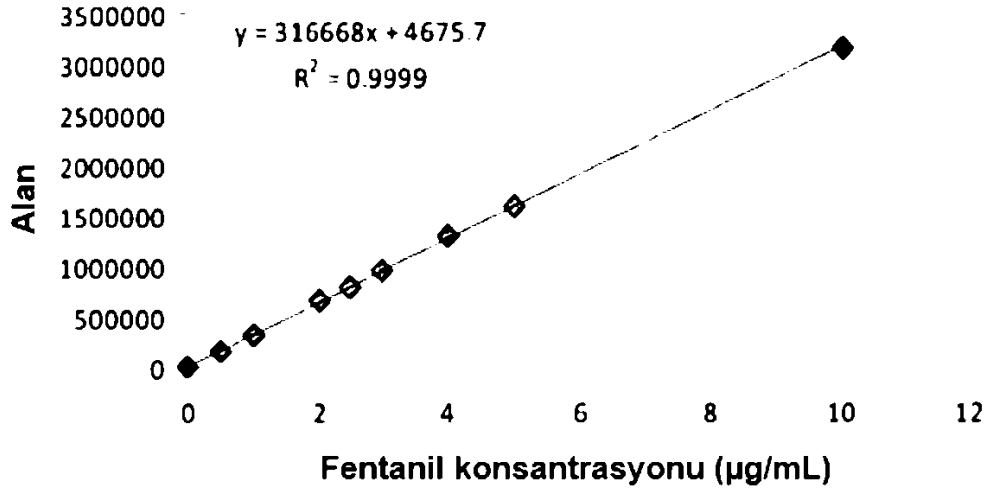


**ŞEKİL 30**

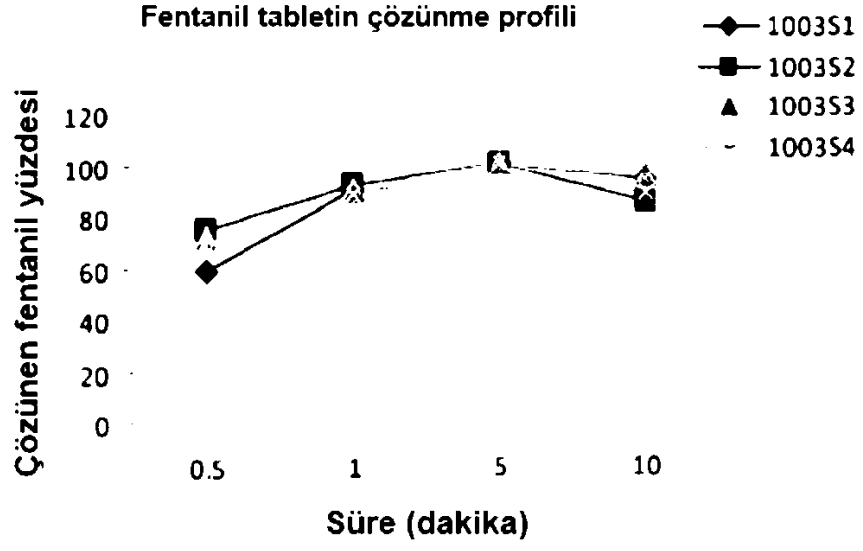


**ŞEKİL 31**

## Fentanil HPLC



ŞEKİL 32



ŞEKİL 33



WINDY 100' 20'

3.076 98931 197 120 1.00792  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

60' 97 GUS 6

2. RUN 8 100 JUN 1 1981 11148112  
 SPURT 1.623  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

60' 3.0 68 48 1/2

WINDY 100' 20'

3.076 98931 197 120 1.00792  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

10'

WINDY 100' 20'

3.076 98931 197 120 1.00792  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

26.5 1.511 = 40  
 26.5 1.511 = 40

S2 13 m 0

WINDY 100' 20'

3.076 98931 197 120 1.00792  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

0.5'

WINDY 100' 20'

3.076 98931 197 120 1.00792  
 TOTAL WEIGHT 24500-07  
 WIND FACTORS 88881-04

ŞEKİL 34B



UTLAL WAREHOUSE INVENTORY  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 134 JAN 31 1991 12:23:00  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 12163126  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.224 12163126 218 428 81.04174  
 2.448 12163126 314 543 81.77200  
 3.672 12163126 148 271 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 12385.87  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 130 JAN 31 1991 12:20:32  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 12163126  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.224 12163126 218 428 81.04174  
 2.448 12163126 314 543 81.77200  
 3.672 12163126 148 271 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 12385.87  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 110 JAN 31 1991 12:30:06  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 12163126  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.224 12163126 218 428 81.04174  
 2.448 12163126 314 543 81.77200  
 3.672 12163126 148 271 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 12385.87  
 001 PAULJUB0010000000000

1.200 600.00 70 100 71.87500  
 2.400 1200.00 40 100 60.00000  
 3.600 1800.00 30 100 60.00000  
 TOTAL AMOUNT: 3600.00  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 32 JAN 31 1991 09:55:15  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 09155115  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.240 12163126 180 270 80.00000  
 2.480 12163126 180 270 80.00000  
 3.720 12163126 180 270 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 3720.00  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 84 JAN 31 1991 09:55:15  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 09155115  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.240 12163126 180 270 80.00000  
 2.480 12163126 180 270 80.00000  
 3.720 12163126 180 270 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 3720.00  
 001 PAULJUB0010000000000

NUM 0 45 JAN 31 1991 09:55:15  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 09155115  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.240 12163126 180 270 80.00000  
 2.480 12163126 180 270 80.00000  
 3.720 12163126 180 270 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 3720.00  
 001 PAULJUB0010000000000

WAFOML  
 Sage 3 @ 30<sup>00</sup>

NUM 0 84 JAN 31 1991 09:55:15  
 PART  
 1000 100 8M 1 1000 09155115  
 1.222

REF: RT AMER TYPE MIUM AMEN  
 1.240 12163126 180 270 80.00000  
 2.480 12163126 180 270 80.00000  
 3.720 12163126 180 270 80.00000  
 TOTAL AMOUNT: 3720.00  
 001 PAULJUB0010000000000

ŞEKİL 34D

AREA 01 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121  
 1001

*Handwritten:* A = 1100000  
 C = 360000

AREA 02 AREA TYPE WIDTH AREA  
 7.113 7113000 100 7113 91.26714  
 14.226 14226000 100 14226 91.26714

Q15 AREA= 21336.428  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 03 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 04 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 05 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

*Handwritten:* A = 1100000  
 C = 360000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 06 AREA TYPE WIDTH AREA  
 7.113 7113000 100 7113 91.26714  
 14.226 14226000 100 14226 91.26714

Q15 AREA= 21336.428  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

*Handwritten:* 100

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 07 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 08 AREA TYPE WIDTH AREA  
 1.236 1236000 100 1236 91.26714  
 2.672 2672000 100 2672 91.26714

Q15 AREA= 3372.87  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

*Handwritten:* A = 1100000  
 C = 360000

Q15 00 100 1 1001 1012121

AREA 09 AREA TYPE WIDTH AREA  
 7.113 7113000 100 7113 91.26714  
 14.226 14226000 100 14226 91.26714

Q15 AREA= 21336.428  
 Q2 FAC= 100.00000000000000

Q15 00 100 1 1001 1012121

ŞEKİL 34E

3 000 1318745 89 212 46 03863  
TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

AKSİYON VE  
3 201 9910415 00 209 01-10000  
3 620 02535 00 181 9-33288  
TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

AKSİYON VE  
3 201 9910415 00 209 01-10000  
3 620 02535 00 181 9-33288

TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

AKSİYON VE  
3 201 9910415 00 209 01-10000  
3 620 02535 00 181 9-33288

TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

AKSİYON VE  
3 201 9910415 00 209 01-10000  
3 620 02535 00 181 9-33288

3 000 135 200 1 1981 17000000

TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

AKSİYON VE  
3 201 9910415 00 209 01-10000  
3 620 02535 00 181 9-33288

TOTAL BAKIMLILARIN  
MIL PAKETLERI 00000000

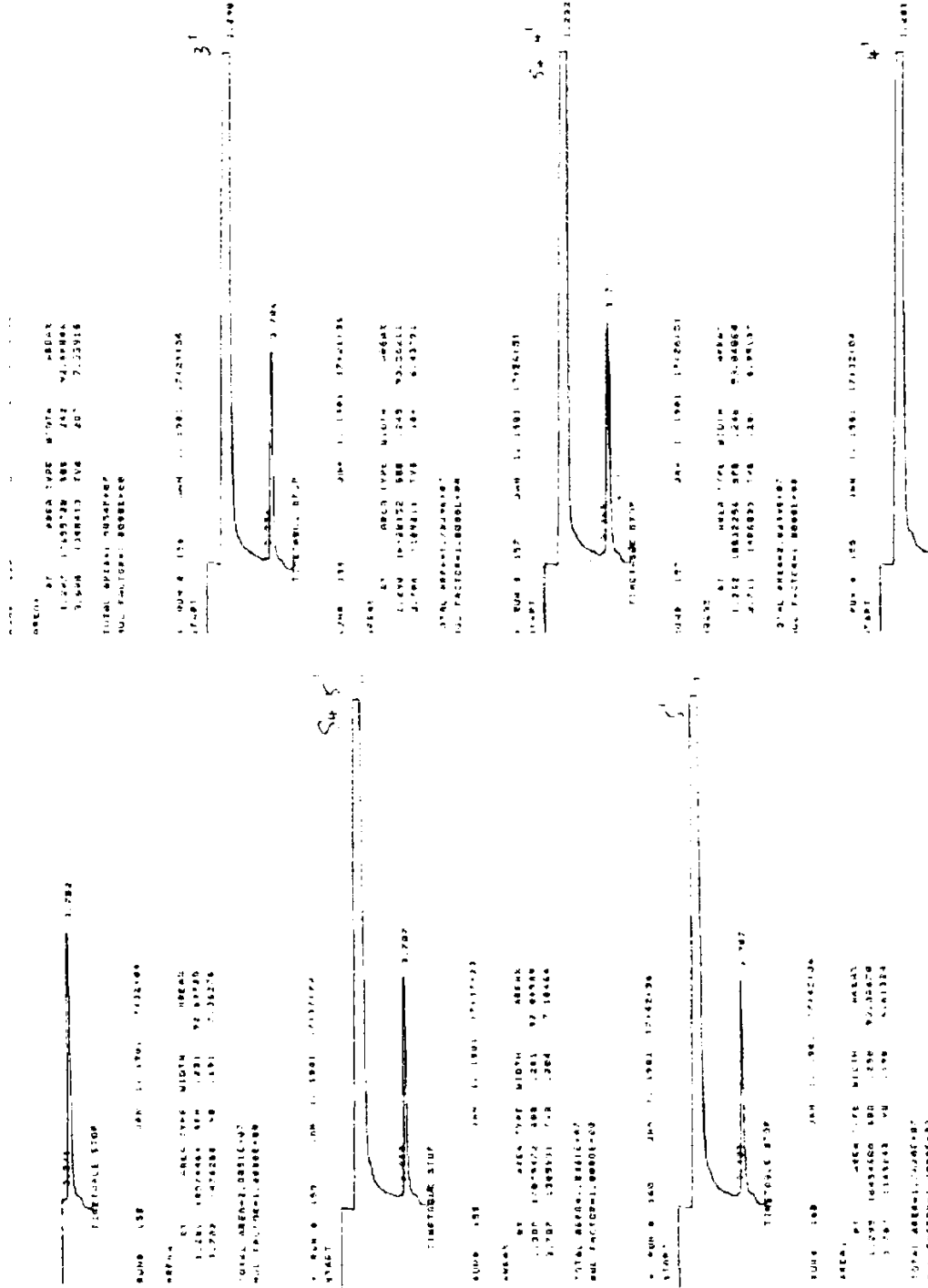
3 000 135 200 1 1981 17000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

3 000 135 200 1 1981 17000000

3 000 135 200 1 1981 17000000  
MIL PAKETLERI 00000000

ŞEKİL 35A



ŞEKİL 35B



Y. KURU 187 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.278 146000 00 212 87.33380  
1.838 272000 00 421 92.66610

TOTAL AREA: 3.977  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 176 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.291 172000 00 262 92.97764  
1.520 322000 00 464 7.12233

TOTAL AREA: 1.811  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 175 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.275 150000 00 210 91.25500  
1.545 300000 00 420 87.74500

TOTAL AREA: 1.820  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 174 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.240 174000 00 270 95.49078  
1.558 322000 00 421 81.50922

TOTAL AREA: 3.399  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 187 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.278 146000 00 212 87.33380  
1.838 272000 00 421 92.66610

TOTAL AREA: 3.977  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 176 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.291 172000 00 262 92.97764  
1.520 322000 00 464 7.12233

TOTAL AREA: 1.811  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 175 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.275 150000 00 210 91.25500  
1.545 300000 00 420 87.74500

TOTAL AREA: 1.820  
MAX FACTOR: 1.00000000

Y. KURU 174 JAN 11 1991 1912451  
STAGE

AREA  
BY AREA TYPE WIDTH AREA  
1.240 174000 00 270 95.49078  
1.558 322000 00 421 81.50922

TOTAL AREA: 3.399  
MAX FACTOR: 1.00000000

# ŞEKİL 35D

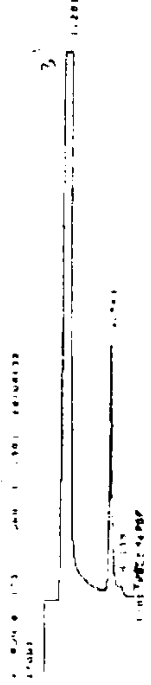
551

551

551

553

0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00



Run 173

| Area   | Width | Area   | Width |
|--------|-------|--------|-------|
| 1.000  | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 2.000  | 1.000 | 2.000  | 1.000 |
| 3.000  | 1.000 | 3.000  | 1.000 |
| 4.000  | 1.000 | 4.000  | 1.000 |
| 5.000  | 1.000 | 5.000  | 1.000 |
| 6.000  | 1.000 | 6.000  | 1.000 |
| 7.000  | 1.000 | 7.000  | 1.000 |
| 8.000  | 1.000 | 8.000  | 1.000 |
| 9.000  | 1.000 | 9.000  | 1.000 |
| 10.000 | 1.000 | 10.000 | 1.000 |

0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00



Run 174

| Area   | Width | Area   | Width |
|--------|-------|--------|-------|
| 1.000  | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 2.000  | 1.000 | 2.000  | 1.000 |
| 3.000  | 1.000 | 3.000  | 1.000 |
| 4.000  | 1.000 | 4.000  | 1.000 |
| 5.000  | 1.000 | 5.000  | 1.000 |
| 6.000  | 1.000 | 6.000  | 1.000 |
| 7.000  | 1.000 | 7.000  | 1.000 |
| 8.000  | 1.000 | 8.000  | 1.000 |
| 9.000  | 1.000 | 9.000  | 1.000 |
| 10.000 | 1.000 | 10.000 | 1.000 |

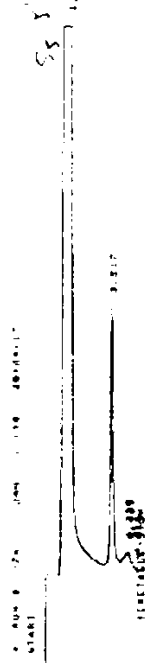
0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00



Run 175

| Area   | Width | Area   | Width |
|--------|-------|--------|-------|
| 1.000  | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 2.000  | 1.000 | 2.000  | 1.000 |
| 3.000  | 1.000 | 3.000  | 1.000 |
| 4.000  | 1.000 | 4.000  | 1.000 |
| 5.000  | 1.000 | 5.000  | 1.000 |
| 6.000  | 1.000 | 6.000  | 1.000 |
| 7.000  | 1.000 | 7.000  | 1.000 |
| 8.000  | 1.000 | 8.000  | 1.000 |
| 9.000  | 1.000 | 9.000  | 1.000 |
| 10.000 | 1.000 | 10.000 | 1.000 |

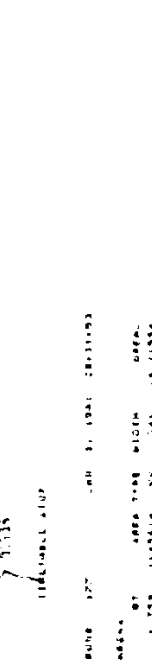
0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00



Run 176

| Area   | Width | Area   | Width |
|--------|-------|--------|-------|
| 1.000  | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 2.000  | 1.000 | 2.000  | 1.000 |
| 3.000  | 1.000 | 3.000  | 1.000 |
| 4.000  | 1.000 | 4.000  | 1.000 |
| 5.000  | 1.000 | 5.000  | 1.000 |
| 6.000  | 1.000 | 6.000  | 1.000 |
| 7.000  | 1.000 | 7.000  | 1.000 |
| 8.000  | 1.000 | 8.000  | 1.000 |
| 9.000  | 1.000 | 9.000  | 1.000 |
| 10.000 | 1.000 | 10.000 | 1.000 |

0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00



Run 177

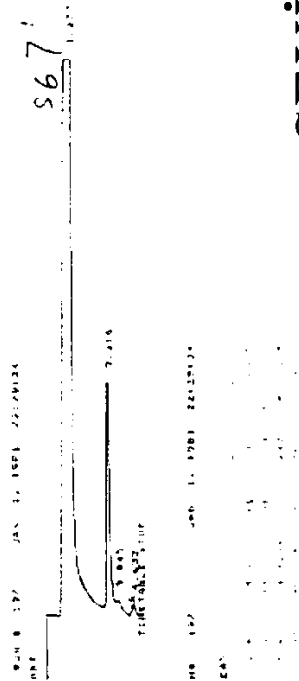
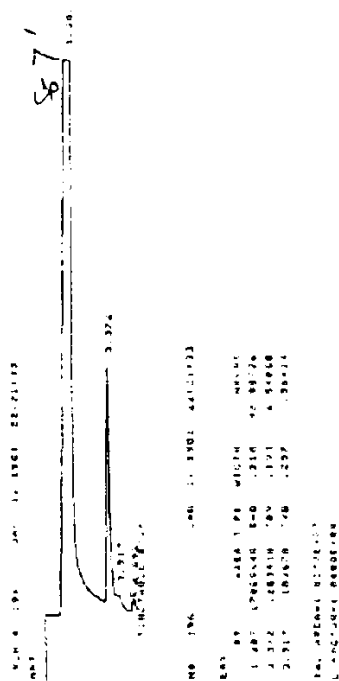
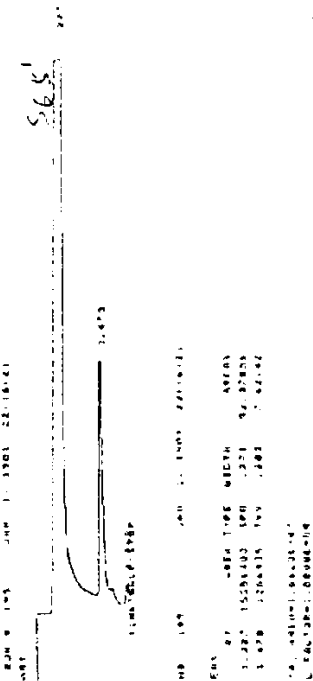
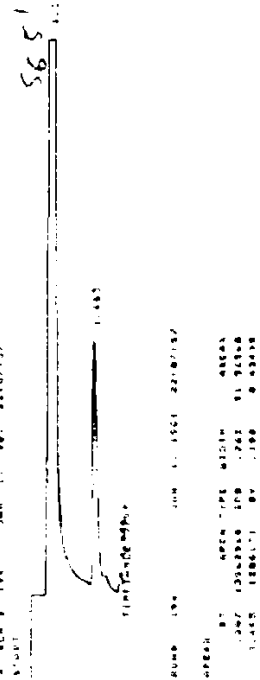
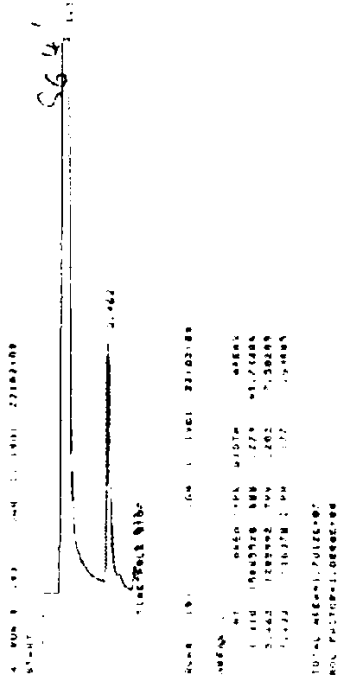
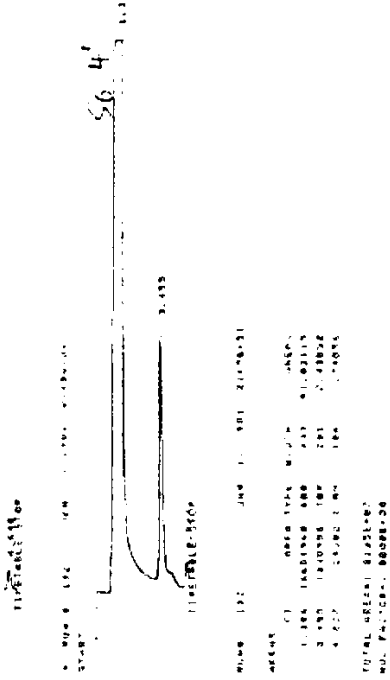
| Area   | Width | Area   | Width |
|--------|-------|--------|-------|
| 1.000  | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 2.000  | 1.000 | 2.000  | 1.000 |
| 3.000  | 1.000 | 3.000  | 1.000 |
| 4.000  | 1.000 | 4.000  | 1.000 |
| 5.000  | 1.000 | 5.000  | 1.000 |
| 6.000  | 1.000 | 6.000  | 1.000 |
| 7.000  | 1.000 | 7.000  | 1.000 |
| 8.000  | 1.000 | 8.000  | 1.000 |
| 9.000  | 1.000 | 9.000  | 1.000 |
| 10.000 | 1.000 | 10.000 | 1.000 |

0.000 100000 1.000 1.000 1.000  
 TOTAL AREA: 100000.00  
 PER FACTOR: 100000.00

ŞEKİL 35E







# ŞEKİL 35H

11/20/67 WWS

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

11/20/67 WWS

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

11/20/67 WWS

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

11/20/67 WWS

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67  
 ITEM 1  
 ITEM 2  
 ITEM 3  
 TOTAL WEIGHT 100.00  
 NET WEIGHT 98.00

11/20/67 WWS

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

FORM 208 JAN 11 1961 22-26-67

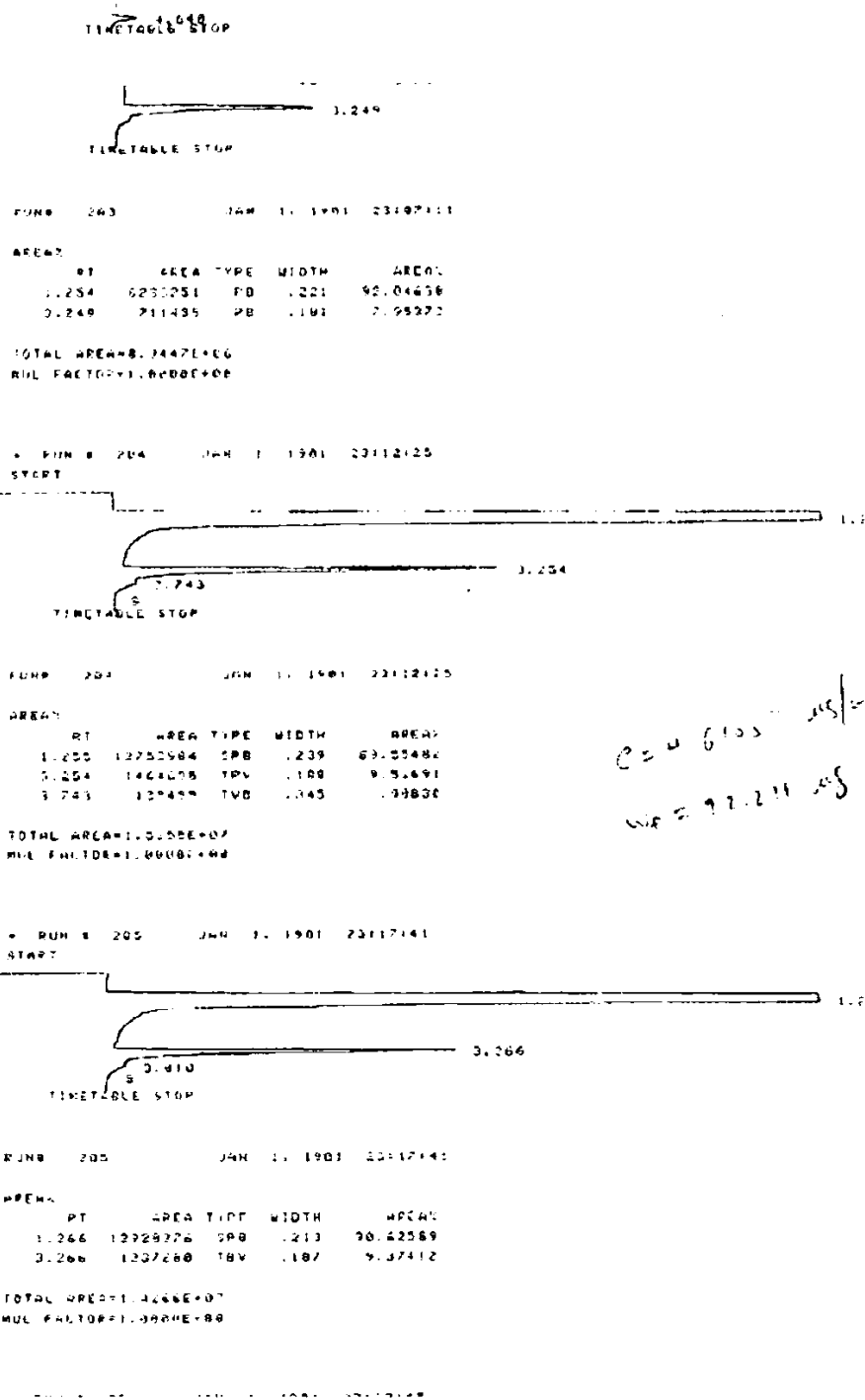
10195

5610

800g → 500g  
 100g  
 250g  
 500g  
 750g  
 1000g

400g

ŞEKİL 35I



ŞEKİL 35J