

ÖZET

ANTİBAKTERİYEL FORMÜLASYONLAR

Mevcut buluş; burun ve boğaz/gırtlak iltihabı (farenjit/larenjit), tifo, tonsillit (peritonsilit ve peritonsiller abse dahil), otitis media, servisit, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonları; akut ve kronik bronşit, akut pnömoni, akciğer absesi, kronik solunum sistemi lezyonlarına ikincil gelişen enfeksiyonlar gibi alt solunum yolu enfeksiyonları; akut sistit, sisto-tiretrit, akut komplikasyonsuz piyelonefrit, üretrit gibi üriner kanal enfeksiyonları; gonore (bel soğukluğu), gonore profilaksisi, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae (beta laktamaz pozitif ve negatif), Moraxella catarrhalis (beta laktamaz pozitif ve negatif) gibi mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu hafif ve orta dereceli bakteriyel enfeksiyonların semptomatik ve/veya profilaktik ve/veya terapötik tedavisinde sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

20

25

İSTEMLER

1. Oral kullanılmak üzere sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan bir etken maddenin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini ve
5 farmasötik olarak kabul edilebilir uygun yardımcı maddeleri içeren farmasötik bileşim/lerin hazırlanması.
2. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken maddenin sefiksim, seftriakson, seftazidim, sefoperazon, sefkapen, sefdaloksim, sefdinir, sefditoren, sefetamet, sefmenoksim, sefodizim,
10 sefotaksim, sefpimizol, sefpiramid, sefpodoksim, sefsulodin, sefteram, seftibuten, seftiolen, seftizoksim ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından seçilmesidir.
3. İstem 2'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken maddenin tercihen sefiksim trihidrat olmasıdır.
- 15 4. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; beta-laktamaz inhibitörünün sulbaktam, tazobaktam, klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından seçilmesidir.
5. İstem 4'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; beta-laktamaz inhibitörünün tercihen potasyum klavulanat olmasıdır.
- 20 6. İstem 1'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; tablet (çiğnenebilir tablet, ağızda çözünen tablet, dağılabilen tablet, suda dağılabilen tablet, film kaplı tablet, barsakta açılan kaplamalı (enterik) tablet, mini tablet, kontrollü salımlı tablet (sürekli salımlı tablet, hemen salımlı tablet, uzatılmış salımlı tablet, geciktirilmiş salımlı tablet vb.), kapsül (sert, yumuşak, enterik kaplı, film kaplı), kontrollü salımlı kapsül (sürekli salımlı kapsül, hemen salımlı kapsül, uzatılmış salımlı kapsül, geciktirilmiş salımlı kapsül), toz, granül, kaplet, disk, ağızda çözünen film, yığın toz (çok dozlu), pellet, saşe, suda dağılabilen toz, suda dağılabilen granül, efervesan tablet, efervesan granül, efervesan toz, jelül, pilül, sıvı çözelti, ampul, flakon, infüzyon veya liyofilize toz arasından seçilen bir veya daha fazla farmasötik dozaj formunu içermesidir.
- 25 7. İstem 6'daki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; farmasötik dozaj formunun tercihen tablet olmasıdır.
- 30

8. İstem 7'deki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; tablet formunun gerekli görüldüğü durumda bir veya daha fazla kaplama içermesidir.
9. İstem 6'daki gibi farmasötik bileşim/ler olup özelliği; tablet/lerin hazırlanmasında yaş granülasyon ve/veya kuru granülasyon yönteminin kullanılmasıdır.
- 5 10. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik bileşim/ler olup özelliği; etken maddelerin kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimleri için uygun olan formülasyonlarına ait doz aralığının; Sefiksim ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için 10-1000mg, Klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için 5-1000mg olmasıdır.
- 10 11. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik bileşim/ler olup özelliği; burun ve boğaz/gırtlak iltihabı (farenjit/larenjit), tifo, tonsillit (peritonsilit ve peritonsiller abse dahil), otitis media, servisit, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonları; akut ve kronik bronşit, akut pnömoni, akciğer absesi, kronik solunum sistemi lezyonlarına ikincil gelişen enfeksiyonlar gibi alt solunum yolu enfeksiyonları;
- 15 akut sistit, sisto-tiretrit, akut komplikasyonsuz piyelonefrit, üretrit gibi üriner kanal enfeksiyonları; gonore (bel soğukluğu), gonore profilaksisi, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae (beta laktamaz pozitif ve negatif), Moraxella catarrhalis (beta laktamaz pozitif ve negatif) gibi mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda, duyarlı
- 20 mikroorganizmaların neden olduğu hafif ve orta dereceli bakteriyel enfeksiyonların semptomatik ve/veya profilaktik ve/veya terapötik tedavisinde endike olmasıdır.

25

30

TARİFNAME

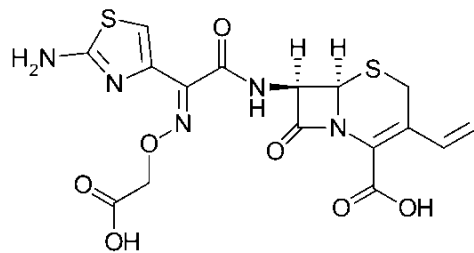
ANTİBAKTERİYEL FORMÜLASYONLAR

BULUŞUN İLGİLİ OLDUĞU ALAN

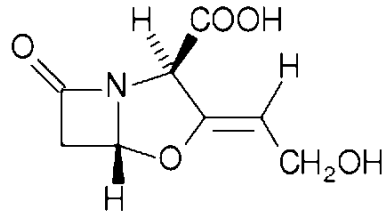
Mevcut buluş; burun ve boğaz/gırtlak iltihabı (farengit/larenjit), tifo, tonsillit (peritonsilit ve peritonsiller abse dahil), otitis media, servisit, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonları; akut ve kronik bronşit, akut pnömoni, akciğer absesi, kronik solunum sistemi lezyonlarına ikincil gelişen enfeksiyonlar gibi alt solunum yolu enfeksiyonları; akut sistit, sisto-tiretrit, akut komplikasyonsuz piyelonefrit, üretrit gibi üriner kanal enfeksiyonları; gonore (bel soğukluğu), gonore profilaksisi, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae (beta laktamaz pozitif ve negatif), Moraxella catarrhalis (beta laktamaz pozitif ve negatif) gibi mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu hafif ve orta dereceli bakteriyel enfeksiyonların semptomatik ve/veya profilaktik ve/veya terapötik tedavisinde sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Mevcut buluş, sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken maddenin Sefiksım, (6R,7R)-7- {[2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)-2-(karboksimetoksiimino)asetil]amino}-3-etenil-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (Formül I) ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri; β - laktamaz inhibitörünün Klavulanik asit, (2R,5R,Z)-3-(2-hidroksietiliden)-7-okso-4-oksa-1-aza-bisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit (Formül II) ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri olduğu ve uygun farmasötik formlarda etken maddeler olarak kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Formül I:



Formül II:



Ayrıca buluş, Sefiksim ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile Klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin kombinasyon halinde
5 kullanıldığı farmasötik bileşimlerin oral veya parenteral uygulama için uygun olan formülasyonlarını ve kullanımlarını da kapsamaktadır.

ÖNCEKİ TEKNİK (TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU)

Bakterilerin büyük bir çoğunluğu yararlı veya zararsız olmasına rağmen pek çok bakteri patojeniktir ve bakteriyel enfeksiyonlara sebep olur. Geçmişte bakteriyel enfeksiyonlar
10 dünyanın her tarafında en önemli ölüm nedenlerinden bir tanesiydi. Antibiyotiklerin geliştirilmesinden sonra, günümüzde artık en şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar bile hızlı ve etkili biçimde tedavi edilmektedir.

Antibiyotikler; bakterileri yok eden veya gelişimini yavaşlatan antimikrobiyal sınıfa ait ilaçlardır. Antibiyotikler kimyasal maddelerden veya mikroorganizmalardan üretilmekte ve
15 ayrıca modern tıpta en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır.

Antibiyotik ana sınıfları şunlardır:

- Beta-laktam antibiyotikler
 - o Penisilinler
 - o Sefalosporinler
- 20 • Makrolidler
- Fluorokinolonlar
- Tetrasiklinler
- Aminoglikozidler

Sefalosporinler geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerdir. Aktivite spektrumlarına
25 göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak olarak sınıflandırılırlar. Sefalosporinler Cephelosporium acremonium (Acremonium chrysogenum) isimli fungusdan elde edilen

geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarı sentezini bozarak etki ederler. Temel yapısını beta laktam halkasının altı üyeli sülfür içeren dihidrotyazin halkasıyla birleşmesi sonucu oluşan sefem çekirdeği oluşturmaktadır. Temel sefem halkasının 1, 3 ve 7 pozisyonlarına yapılan eklemeler ile antibakteriyel ve farmakolojik özellikleri değişmektedir.

Sefalosporinler bakterisidal ajanlar olup, bakteriyel hücre duvarı sentezine müdahale eden diğer β - laktam sınıfı antibiyotiklere benzer; fakat penisilinaza daha az yatkın bir etki mekanizmasına sahiptir. Her bakteriyel hücre onları koruyan bir hücre duvarına sahiptir. Sefalosporinler bakteriyel hücre duvarının peptidoglikan tabakası sentezine müdahale eden β - laktam halka yapısına sahiptir ki bu durum hücre duvarının parçalanmasına ve sonuç olarak bakterilerin yok edilmesine sebep olmaktadır.

Sefiksim oral yoldan kullanılan üçüncü kuşak bir sefolosporindir. Genel olarak üçüncü kuşak sefolosporinler önceki kuşaktan sefolosporinlere göre gram-negatif türlere karşı daha aktiftirler. Sefiksim diğer β -laktam antibiyotikler gibi esas olarak bakterisid etki gösterir. Bakteri hücre duvarının iç yüzünde yerleşik spesifik penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezinin üçüncü ve son aşamasını inhibe eder. Sefiksim çoğunlukla duyarlı mmikroorganizmaların neden olduğu otitis media, solunum yolu enfeksiyonları ve üriner kanal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

EP0685232 numaralı patent başvurusunda Sefiksim içeren süpansiyon formundaki farmasötik bileşimlerden bahsedilmektedir.

Klavulanik asit *Streptomyces clavuligeris*'ten elde edilen klavam türevi bir antibiyotiktir. Bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin yapımı penisilinlerin etki güçlerinin artırılması ve etki spektrumlarının genişletilmesi amacıyla kullanılır. Klavulanik asit'in potasyum tuzu olan potasyum klavulanat bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Beta laktamazları irreversibl olarak inhibe eder; bakteri çeperinde bulunan penisilin bağlayan proteinleri (PBP'ler) etkilemez.

Antibiyotiklere karşı dirençli mikroorganizmalar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde giderek artan bir problem olarak görünmektedir. *Streptococcus* türleri, *S.pneumoniae*; *Haemophilus* türleri, *H. influenzae*; *Staphylococcus* türleri; *Enterococcus* türleri ve *Neisseria* türleri *N. Gonococcus* ve *N. meningitidis* penisilinlere karşı dirençli olan mikroorganizmalardır. Bunların içinde, *S.pneumoniae* ve *H. influenzae* önemli patojenlerdendir.

Sefalosporin antibiyotiklerin geniş ve gelişmiş bir kullanımı olması, dirençli organizmaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu direncin kırılabilmesi için bu alanda yeni bir ilaç tasarımına ihtiyaç duyulmaktadır.

5 Bakterilerin, antibiyotiklerin aktivitesine karşı gösterdikleri bakteriyel direncin en önemli mekanizması; beta-laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiğin etkisini ortadan kaldıran beta-laktamaz enziminin üretilmesidir. Eğer beta-laktam halkası, beta-laktamazlar tarafından açılırsa penisiloik asit meydana gelir ve bu madde antibakteriyel etki göstermez, fakat vücutta hapten rolü oynar ve serum proteinleriyle kombinasyon sonucu antijen özelliği kazanır, buna bağlı olarak allerjik reaksiyonlar meydana gelebilir.

10 *Streptomyces clavuligerus* isimli gram pozitif bakteri türünden izole edilerek elde edilen Klavulanik asit GB 1508977 no' lu patent dökümanında penisilin ve sefalosporinler gibi β -laktam antibiyotiklerinin β -laktamaz enzimi üreten bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğini artırabilen β -laktamaz inhibitörü olarak yer almaktadır.

15 US 4,556,559 no' lu patent dökümanında; penisilin ya da sefalosporin gibi antibiyotiklerin β -laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonunun bakteriyel β -laktamaz enziminden kaynaklı bozunmadan koruyacağı ve böylece bir çok enfekte edici bakteriye karşı antibakteriyel aktivitesinin arttırılacağı ön görülmüştür.

BULUŞUN AÇIKLAMASI

20 Mevcut buluş; burun ve boğaz/gırtlak iltihabı (farenjit/larenjit), tifo, tonsillit (peritonsilit ve peritonsiller abse dahil), otitis media, servisit, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonları; akut ve kronik bronşit, akut pnömoni, akciğer absesi, kronik solunum sistemi lezyonlarına ikincil gelişen enfeksiyonlar gibi alt solunum yolu enfeksiyonları; akut sistit, sisto-tiretrit, akut komplikasyonsuz piyelonefrit, üretrit gibi üriner kanal enfeksiyonları; gonore (bel soğukluğu), gonore profilaksisi, *Streptococcus pneumoniae*,
25 *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz pozitif ve negatif), *Moraxella catarrhalis* (beta laktamaz pozitif ve negatif) gibi mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu hafif ve orta dereceli bakteriyel enfeksiyonların semptomatik ve/veya profilaktik ve/veya terapötik tedavisinde sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken madde
30 ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Mevcut buluşun bir diğer yönü; oral kullanılmak üzere sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan bir etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini ve farmasötik olarak kabul edilebilir uygun yardımcı maddeleri içeren farmasötik bileşim/lerin hazırlanması ile ilgilidir.

Buluştaki kullanılan, sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan etken madde, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, sefiksim, seftriakson, seftazidim, sefoperazon, sefkafen, sefdaloksim, sefdinir, sefditoren, sefetamet, sefmenoksim, sefodizim, sefotaksim, sefpimizol, sefpiramid, sefpodoksim, sefsulodin, sefteram, seftibuten, seftiolen, seftizoksim ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasında tercihen sefiksim trihidrat olarak seçilir.

Buluştaki kullanılan, beta-laktamaz inhibitörü sulbaktam, tazobaktam, klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasında tercihen potasyum klavulanat olarak seçilir.

Buluştaki “farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri” terimi ile farmasötik olarak kabul edilebilir uygun tuzlar, esterler, solvatlar, hidratlar, kompleksler, polimorflar, enantiyomerler, önilaçlar, asit adisyon tuzları, analoglar, izomerler, rasematlar, amidler, enantiyomer tuzları, bazik tuzlar, konjugeler, tautomerler, anhidratlar, anhidritler, bazlar, asitler, eterler, kristal ve amorf formlar veya serbest formlarından bir veya daha fazlası ifade edilmektedir.

Oral uygulama için hazırlanan farmasötik bileşim katı ya da sıvı dozaj formlarında olabilir. Bu dozaj formları; tablet (kaplama içermeyen, çiğnenebilir, ağızda çözünen, dağılabilen, suda dağılabilen, film kaplı, tek tabakalı, çift tabakalı, barsakta açılan kaplamalı, mini tablet, kontrollü salımlı, sürekli salımlı, hemen salımlı, uzatılmış salımlı, geciktirilmiş salımlı, değiştirilmiş salımlı, bukkal), kapsül (sert, yumuşak, enterik kaplı, film kaplı, kontrollü salımlı, sürekli salımlı, hemen salımlı, uzatılmış salımlı, geciktirilmiş salımlı, değiştirilmiş salımlı), toz, granül, kaplet, disk, ağızda çözünen film, yığın toz (çok dozlu), pellet, saşe, suda dağılabilen toz, suda dağılabilen granül, efervesan tablet, efervesan granül, efervesan toz, mikrokapsül, dental tabletler, pilül, şurup, solüsyon, süspansiyon, eliksir, damla, posyon, emülsiyon veya sprey gibi bir dozaj şekli halinde formüle edilebilir.

Mevcut buluşta tablet/ler gerekli görüldüğü durumda bir veya daha fazla kaplama içerebilir.

Kaplanmış tabletler; etken maddeyi genellikle çekirdek kısmında, kısmen çekirdekte ve kısmende kaplamada veya yalnız kaplamada ihtiva eden formüller şeklinde hazırlanır. Kaplama maddeleri fizyolojik bakımdan zararsız olmalı ve etken madde ile geçimsiz olmamalıdır.

5 Kaplama tipleri ; şeker kaplama, film kaplama ve bağırsakta çözünen (enterik) kaplama olarak sayılabilir.

Şeker kaplamalı tabletler, şekerden meydana gelen bir kaplamaya sahip olan sıkıştırılmış tabletlerdir. Söz konusu kaplama renklendirilmiş olabilir ve rahatsız edici bir tada veya kokuya sahip olan etkin maddelerin kaplanması ve oksidasyona karşı hassasiyet gösteren malzemelerin korunması bakımından son derece faydalıdır.

Film kaplamalı tabletler, suda çözünebilen bir malzeme kullanılarak uygulanan ince bir katman veya filmle kaplanmış, sıkıştırılmış tabletlerdir. Bu doğrultuda, film oluşturucu özelliklere sahip olan bir dizi polimerik malzeme kullanılabilir. Film kaplamalar, şeker kaplamalar ile aynı genel özelliklere sahip olmakla beraber kaplama işlemi için gerekli süreyi önemli ölçüde azaltmak gibi önemli ek bir avantajı beraberinde getirir.

Kaplamanın Amaçları ;

- Etken maddenin ışık, oksijen ve neme karşı korunması
- Etken maddenin istenmeyen kokusunun ve tadının maskelenmesi
- Tabletın estetik görüntüsünün düzeltilmesi
- 20 • Çok az boyar madde ile renkli tabletlerin elde edilmesi
- Tabletın hasta tarafından kolay yutulabilirliğinin artırılması
- Üretim, ambalajlama ve taşıma sırasında mekanik dayanıklılığın artması
- Etken maddenin sindirim salgılarına karşı korunması
- Yan etkilerden, örneğin mide iritasyonundan kaçınılması
- 25 • İlacın tanınmasının kolaylaştırılması, dolayısıyla ilaç kullanımında güvenliğinin artması
- Etken maddenin kararlılığının artırılması
- Kontrollü salım karakteristiklerinin düzenlenebilmesi

olarak sayılabilir.

30 Buluştaki farmasötik formülasyon bir veya daha fazla tabaka içerebilir. Yeterli terapötik etkiyi sağlamak ve yan etkileri minimuma indirmek amacıyla ilacın salımının kontrolünü

sağlamak için tabakalar değiştirilmiş, kontrollü, uzatılmış, sürekli, hemen veya geciktirilmiş salımlı bir farmasötik dozaj formlarının bir veya daha fazlası ile formüle edilebilir.

5 Geciktirilmiş salım sistemlerinde etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

Enterik kaplama formülasyonunun stabilitesini arttırmak, asit kaynaklı bozunmaları önlemek için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilir. Bu enterik kaplamalar ayrışmaya başlamadan önce mide asidine direnç göstermekte ve aynı zamanda midenin alt kısmında veya ince bağırsağın üst kısmında yavaş bir ilaç salınımını sağlamaktadır.

10 Buluşta tablet/lerin hazırlanmasında direk kompresyon, yaş veya kuru granülasyon uygulanabilir.

Direkt kompresyon maddenin fiziksel yapısını bozmadan toz haline getirilmiş materyalin sıkıştırılması ile elde edilmesinden oluşmaktadır. Direk sıkıştırma aracı olarak yaygın şekilde çalışılmış olan yardımcı madde mikrokristalin selulozdur (Avicel, FMC).

15 Dozaj formlarının hazırlanmasında birçok teknikten yararlanılmaktadır. Bunlardan biri de granülasyon yöntemidir. Granülasyon; ince toz partiküllerin büyümesi şeklinde tanımlanmaktadır. Farmasötik amaçlı granülasyon; tabletleme için bir ön hazırlık aşamasıdır, aynı zamanda, sert jelatin kapsüle doldurma veya granülün bir final ürün olarak bir pakete yerleştirilerek kullanımı amacıyla da uygulanmaktadır.

20 Granülasyonun amacı, karışıma iştirak eden toz maddenin partiküllerinin birim ilacının % miktarlarına eşdeğer olacak ağırlıkta bir ünite oluşturmaktır. Farmasötik toz karışımların (etken madde veya yardımcı maddeler) ayrışmalarını engelleyerek bir ünite içerisinde homojen bir şekilde kalmalarını sağlamak gerekmektedir bu da granülasyon ile mümkündür.

25 Granülasyonda seçilecek yöntemler 3 ana kategoride sınıflandırılabilir: yaş granülasyon, kuru granülasyon ve diğer granülasyon yöntemleri.

Yaş Granülasyon: Yaş granülasyon yönteminde, yüksek hızlı akışkan yatak granülasyon, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon pelletleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş granülasyonda, etken madde ve bağlayıcı madde (solüsyon) belirli sürede karıştırılır, yaş

30 olarak elenir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kurutulan bu karışım diğer dolgu maddeleri ile birlikte belirli bir homojenliğe gelinceye kadar karıştırılır. Karışımın son 3-5

dakikasında kaydırıcı eklenir. Elde edilen final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına yada istenilen farmasötik form için aşamalara geçilebilir.

Yaş granülasyon yöntemleri:

- 5 1. Yaş granülasyon yöntemi (Klasik yöntem)
2. Akışkan yatak yöntemiyle granülasyon
3. Spray-Drying (püskürterek kurutma) yöntemi ile granülasyon
4. Mikrogranülasyon yöntemi
5. Ekstrüzyon-Spheronizasyon yöntemi
- 10 6. Yüksek hıza sahip karıştırıcılarla granüle hazırlama yöntemi

Yaş granülasyon işlemi şu sırayı izlemektedir:

- Etken maddenin (gerekli görülür ise) öğütülmesi,
- Toz maddelerle karıştırılması,
- Bağlayıcı ilavesiyle toz karışımın partiküllerinin kümeleşmesinin sağlanması, (Bu işleme granülasyon denir.)
- 15 • Kümeleşmiş partiküllerin yaş olarak elenmesi,
- Elenmiş toz karışımının kurutulması kurutma işlemde yaygın olarak akışkan yataklı kurutucular kullanılması,
- Kurutma işleminden sonra kuru öğütme yapılması,
- 20 • Çift konik ya da V tipi karıştırıcılarda homojenize edilmesi
- Oluşan bu karışıma kaydırıcı ilave edilerek 5 dakika daha karıştırılması, (Bu karışıma final ürün denir.)
- Tablet basımına yada istenilen farmasötik form için aşamalara geçilmesidir.

Kuru Granülasyon: Kuru granülasyon yönteminde, ön kompresyon ve silindirler arası sıkıştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Kuru granülasyonda genellikle formüldeki kaydırıcının 1/3'ü diğer toz karışımlarına karıştırılır. Bunun nedeni tozların silindirlere yapışmasını engeller. Kaydırıcının geri kalanı kuru granülasyondan sonra karışıma eklenir ve 3-5 dakika karıştırılır. Karışım sonrasında oluşan final karışımdan örnekler alınır ve

çeşitli testler için laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına yada istenilen farmasötik form için aşamalara geçilebilir.

Mevcut buluştaki oral kullanım için hazırlanan farmasötik formülasyon; farmasötik olarak kabul edilebilir uygun etken maddeler yanında bağlayıcı madde, dağıtıcı madde, dolgu maddesi, tamponlayıcı ajan, yüzey aktif madde, lubrikant, glidant, seyreltici madde, koruyucu madde, aroma ajanı, tatlandırıcı madde, viskozite arttırıcı madde, köpük önleyici ajan, çözünürlük arttırıcı ajan, antistatik ajan, ıslatıcı madde, pH ayarlayıcı madde, renklendirici madde, kaplama maddesi, çözücü, yumuşatıcı madde, emülgatör, taşıyıcı, geçirgenleştirici madde, antioksidan, şelat yapıcı ajan, alkalileştirici ajan, fotokoruyucu ajan, kıvam arttırıcı madde, izotoni ayarlayıcı ajan, jel yapıcı ajan, mikrobiyal koruyucu madde, sertleştirici ajan, sıvağ, salım kontrol edici ajan, plastifiyan, antiadherent, film yapıcı ajan, opaklaştırıcı madde, nemlendirici madde, granülasyon çözücüsü ve stabilizörün de dahil olduğu gruptan seçilen bir veya daha fazla yardımcı madde içerebilen bir bileşimi tanımlar.

Buluştaki “bağlayıcı madde” terimi; içerikteki maddeleri bir arada tutmak, tablet, pellet veya granüllerin gerekli olan mekanik güçte formüle edilmesini sağlamak ve düşük aktif dozaj birimlerine hacim vermek için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Bağlayıcı madde olarak; prejelatinize mısır nişastası, prejelatinize nişasta, hidroksi propil nişasta, jelatin, mikrokristalin selüloz, selüloz, zamklar, polivinil pirolidon, polimetakrilatlar, sodyum karboksi metil selüloz, nişasta, parafinler, stearik asit, zamklar, metil selüloz, etil selüloz, polietilenglikol, magnezyum alüminyum silikat, karboksi metilselüloz, hidroksi propilselüloz, hidroksi etilselüloz, propilen glikol, polioksietilen-polipropilen kopolimeri, polietilen ester, polietilen sorbitan ester, polietilen oksit, polisakkaritler, polaksamerler, aljinik asitler, kolajen, albumin, krospovidon, povidon, kopovidon, maltodekstrin, hipromelloz veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştaki “dağıtıcı madde” terimi, dozaj formunun su içinde kolay ve hızlı bir şekilde dağılmasını sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Dağıtıcı madde olarak; agar agar, kalsiyum karbonat, sodyum karbonat, aljinik asit, patates nişastası, mısır nişastası, buğday nişastası, prejelatinize nişasta, sodyum nişasta glikolat gibi nişastalar, mikrokristalin selüloz, çapraz-bağlı polivinil pirolidon, sodyum aljinat, hidroksipropil selüloz, çapraz bağlı hidroksipropil selüloz, kroskarmelloz sodyum, kil, iyon değiştirici reçine, krospovidon, ksilitol, D-sorbitol, D-mannitol, laktoz, sükröz, üre, yüksek molekül ağırlıklı

polimerler, povidon, aljinik asit, ksantan zamkı, koloidal silikon dioksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “dolgu maddesi” terimi; tablet ya da kapsüllerin üretim için pratik, hasta kullanımına uygun büyüklükte olması için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Dolgu maddesi olarak; talk, laktoz, sukroz, dekstrin, mannitol, laktitol, laktitol, ksilitol, sorbitol, izomalt, mikrokristalin selüloz, toz selüloz, dekstroz, dekstrat, prejelatinize nişasta, modifiye nişasta, mısır nişastasası, laktoz anhidroz, laktoz monohidrat, dibazik kalsiyum fosfat, silisik asit, kaolin, hidroksi propil metilselüloz, tribazik kalsiyum fosfat, polihidrik alkoller veya selüloz eterleri, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, kalsiyum sülfat trihidrat, selüloz kalsiyum sülfat, kalsiyum sülfat dihidrat, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, kaolin, sodyum hidroksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “tamponlayıcı ajan” terimi, kompozisyonun asitlik ve bazlığını düzenleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. Tamponlayıcı ajan olarak; sitrik asit anhidrus, sodyum sitrat dihidrat, sodyum fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, potasyum sitrat, fosforik asit, amonyum hidroksit, sitrik asit, diizopropanolamin, sodyum karbonat, sodyum silikat, disodyum ortofosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum alüminat, dietanol amin, sodyum aljinat, etilendiamin, meglümin, hidroklorik asit, laktik asit, sodyum sitrat, sodyum hidroksit, trietanolamin, trolamine, sodyum benzoat, sodyum hidrojen karbonat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “yüzey aktif madde” terimi suda veya sulu bir çözeltide çözündüğünde yüzey gerilimini etkileyen kimyasal bileşigi ifade etmektedir. Yüzey aktif madde olarak polisorbatar, sodyumlauril sülfat, sodyumstearil fumarat, non-iyonik polioksietilen polioksipropilen ko-polimeri, hegzadesil trimetil amonyum bromür, alkil polietilen oksit, polokzamerler, oktil glukozid, yağ asitlerinin şeker esterleri ve gliseritleri, dodesil betain, dodesil dimetilamin oksit, polioksil stearat, sodyum stearat, polietilen glikoller, L-lösin, alkil benzen sülfonat, yağ asitleri, kuaterner amonyum bileşikleri veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “lubrikant” sürtünmeyi azaltan veya engelleyen bir toz karışımının akış özelliklerini iyileştiren ajan veya ajan karışımları olarak ifade edilmektedir. Lubrikant olarak; talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, alüminyum stearat, polietilen glikol, tristearin, stearik asit, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, koloidal silikon dioksit, stearik asit, sodyum stearil fumarat, polioksietilen glikol, oleik asit, tripalmitil,

potasyum oleat, hidrojene bitkisel yağlar, lösin, alanin, glisin, kaprilik asit, gliseril behenat, gliseril palmitostearat, sodyum benzoat, sodyum asetat, fumarik asit, çinko stearat, çinko oleat, çinko palmitat, parafinler, yağ alkolleri veya bunların karışımları kullanılabilir.

5 Buluşta “glidant” terimi; tablet basımı anında matris boşluğuna materyalin akışını kolaylaştıran ekstra küçük partiküllü, dansitesi düşük madde olarak ifade edilmektedir. Glidant olarak; talk, magnezyum stearat, hidrojene nebati yağ, kalsiyum stearat, stearik asit, koloidal silikon dioksit, sodyum stearilfumarat, polioksietilenglikol, lösin, sodyum benzoat, sodyum klorür, sodyum asetat, sodyum fumarat, silika, koloidal anhidrus silika, polietilenglikol, selüloz türevleri, nişasta veya bunların karışımları kullanılabilir.

10 Buluşta “seyreltici madde” terimi; tablet ya da kapsüllerin üretim için pratik, hasta kullanımına uygun büyüklükte olması için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Seyreltici madde olarak; laktoz, maltoz, sukroz, dekstrin, mannitol, laktitol, ksilitol, sorbitol, izomalt, mikrokristalin selüloz, dekstroz, dekstrat, prejelatinize nişasta, modifiye nişasta, mısır nişastası, laktoz anhidroz, laktoz monohidrat, dibazik 15 kalsiyum fosfat, hidroksi propil metilselüloz, tribazik kalsiyum fosfat, polihidrik alkoller veya selüloz eterleri, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, kalsiyum sülfat trihidrat, kalsiyum sülfat dihidrat, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, kaolin, sodyum hidroksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

20 Buluşta “koruyucu madde” terimi; su ve suda çözünen, yağ ve yağda çözünen maddelerin mikroorganizmalara karşı korunmasını sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Koruyucu madde olarak 2-fenoksietanol, sodyum benzoat, benzoik asit, benzil alkol, etilendiamintetraasetik asit, sodyum metil parahidroksi benzoat, sodyum propil para hidroksi benzoat, sorbik asit, potasyum sorbat, benzetonyum klorür, klorokresol, benzalkonyum klorür, butil paraben, metil paraben, propil paraben, etil paraben, butil 25 hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT), kalsiyum asetat, sitrik asit, disodyum edetat, gliserin, propil gallat, sodyum bisülfid, sodyum sitrat, sodyum metabisülfid, borik asit, sorbik asit, sodyum propionat, propilen glikol veya bunların karışımları kullanılabilir.

30 Buluşta “aroma ajanı” terimi, karışıma aroma katmak için kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Aroma ajanı olarak; doğal aroma yağları (nane yağı, keklik üzümü yağı, maydanoz yağı, portakal yağı, üzüm, turunç, greyfurt, limon yağı, vb.), portakal aroması, muz aroması, şeftali aroması, greyfurt aroması, limon aroması, elma aroması, çilek aroması, vanilya aroması, nane aroması, tutti-furitti aroması, frambuaz aroması, mentol,

mentan, anetol, tarçın, metil salisilat, okaliptal, adaçayı, böğürtlen, sitrus meyvaları veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “tatlandırıcı madde” olarak; sodyum sakkarin, sakkaroz, D-glukoz, galaktoz, ksiloz, maltoz, maltodekstrin, maltol, eritritol, laktitol, izomalt, izomaltol, mısır şurubu, D-
5 triptofan, glisirizik asit, monoamonyum glisirrizinat, fruktoz, maltitol, dekstroz, sükroz, ksilitol, sorbitol, mannitol, laktoz, aspartam, asesülfam potasyum, neohesperidin dihidrokalkon, sükraloz, sodyum siklamat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “viskozite arttırıcı madde” terimi, sıvının kalınlığını arttırarak yavaş akmasını sağlayan bir ajan veya ajan karışımları olarak ifade edilmektedir. Viskozite arttırıcı madde
10 olarak; ksantan zamkı, guar zamkı, acacia, povidon, aljinik asit, etilselüloz, jelatin, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, setil alkol, polivinil pirolidon, hidroksi propil metil selüloz, polidekstroz, karragenan, metil selüloz, sukroz, sorbitol, ksilitol, hidroksipropil metilselüloz, polivinil alkol, ketearil alkol, kolloidal silikon dioksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “köpük önleyici ajan” terimi ürün saklanırken köpürme reaksiyonunun başlamasını engelleyerek ürünü mevcut sistemde bulunan suya karşı stabilize eden maddeler olarak ifade edilmektedir. Köpük önleyici ajan olarak; simetikon emülsiyon, dimetilsiloksan, silikon yağı, monosodyum karbonat, susuz trimagnezyum disitrat veya bunların karışımları kullanılabilir. Köpük önleyici ajan doğrudan efervesan granüle veya dış fazda tabletin
20 diğer ekspiyanlarına toz halde karıştırılarak veya hem efervesan granüle hem de tabletin ekspiyan karışımına paylaştırılarak ilave edilebilir.

Buluştta çözünürlük arttırıcı ajan olarak; sodyum kazeinat, polisorbata, metakrilikasit kopolimeri veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “antistatik ajan” terimi; içerikteki statik elektriği azaltan veya elimine etmek için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Bahsi geçen antistatik
25 ajan olarak; uzun zincirli alifatik aminler ve amidler, kuarterner amonyum tuzları, fosforik asit esterleri, polietilen glikol esterleri, polioller, mono ve digliserid, yağ asit esterleri veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “ıslatıcı madde” terimi hidrofobik ilaçların dispersiyon ortamında kolayca dağılmasına yardım etmek amacıyla kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Islatıcı
30 madde olarak; sodyum lauril sülfat, sodyum doküsat, polisorbata, sorbitan monolaurat, oktoksinol-9, nonoksinol-10, poloksamerler, sodyum karboksimetil selüloz, bentonit,

benzalkonyum klorür, tetradeciltrimetil amonyum bromür, setilpiridinyum klorür, gliseril monostearat, makrogol setostearil eter, sorbitan tristearat, aluminyum magnezyum silikat veya bunların karışımları kullanılabilir.

5 Bulušta “pH ayarlayıcı madde” terimi, kompozisyonun asitlik ve bazlığını düzenleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. pH ayarlayıcı madde olarak; sitrik asit anhidrus, sodyum sitrat dihidrat, sodyum fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, potasyum sitrat, fosforik asit, amonyum hidroksit, sitrik asit, diizopropanolamin, sodyum karbonat, sodyum silikat, disodyum ortofosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum alüminat, dietanol amin, sodyum aljinat, etilendiamin, meglümin, hidroklorik
10 asit, laktik asit, sodyum sitrat, sodyum hidroksit, sodyum klorür, trietanolamin, trolamine, sodyum benzoat, sodyum hidrojen karbonat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Bulušta “renklendirici madde” terimi hoş bir görünüş veren ve iki formülasyon arasında optik olarak ayırt edilme sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Renklendirici madde olarak, bunlarla sınırlı kalmamakla birlikte, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit
15 gibi demir oksit pigmentleri, β -karoten, kırmızı pancar tozu, klorofil, tartrazin, sarı portakal, kinolin sarısı, eritrosin, titanyum dioksit pigmentleri, karamel, gün batımı sarısı veya bunların karışımları kullanılabilir.

Bulušta “kaplama maddesi” terimi formülasyon içeriğini havadaki nem tarafından bozunmaya karşı korumak ve tadı hoş olmayan formları yutma kolaylığı sağlamak için
20 kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Kaplama maddesi olarak; metil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksibutyl selüloz, hidroksipropilmetil selüloz, etil selüloz, hidroksimetil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil amilopektin, polivinil asetat ftalat, polioksietilen glikol, polivinil alkol (opadry çeşitleri), polivinil asetal dietil aminoasetat, aminoalkil metakrilat kopolimer,
25 metakrilik asit kopolimeri, hidroksipropil metil selüloz asetat, dioksi metil selüloz süksinat, karboksi metil etil selüloz, poliakrilik asitler, metakrilik asit kopolimerleri, metil akrilat, etil akrilat, metilmetakrilat, etilmetakrilat, akrilik ve metakrilik asit esterleri, hipromelloz, hipromelloz ftalat, hipromelloz asetat süksinat, hidroksimetil selüloz süksinat asetat, selüloz butirat ftalat, selüloz hidrojen ftalat, selüloz propiyanat ftalat, selüloz asetat ftalat,
30 hidroksipropilmetil selüloz ftalat, selüloz asetat trimelitat, jelatin, şelak, hint yağı, kitosan, aljinik asit, İrlanda yosunları, galaktomanonlar, tragakant, Hint tutkalı, arap zamkı, guar zamkı, ksantan zamkı veya bunların karışımları kullanılabilir.

Çözücü olarak saflaştırılmış su, etil alkol, metil alkol, isopropil alkol, butil alkol gibi alkoller, aseton, diaseton, polioller, polieterler, esterler, alkil ketonlar, metilen klorür, metil asetat, etil asetat, izopropil asetat, kastor yağı, etilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monobutil eter, dietilen glikol monoetil eter, dimetil sülfoksit, dimetil formamid, tetrahidrofuran veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “yumuşatıcı madde” terimi; cilt üzerinde ince bir film tabakası oluşturarak suyun uçmasına engel olan maddeler olarak ifade edilmektedir. Yumuşatıcı madde olarak vazelin, katı vazelin, sıvı parafin, sorbitol, gliserin, hidrokarbonlar, lanolin, mumlar, yağ asitleri, setil alkol, oktildodekanol, kaprilik/ kaprik trigliserit, setil stearil alkol, kakao yağı, diizopropil adipat, gliserin, polihidrik alkoller ve polieter türevleri, polihidrik alkol esterleri, gliseril monooleat, gliseril stearat, linoleik asit, oleik asit, polipropilen glikol-15 stearil eter (PPG-15 stearil eter), polietilen glikol, polioksietilen glikol yağlı alkol eterleri, polioksipropilen stearil eter, propilen glikol stearat, stearik asit, stearil alkol, fosfolipidler, lesitin, steoroller, kolesterol, kolesterol yağ asidi esterleri ve amidleri, üre, gliseril monostearat, isopropil miristat, isopropil palmitat, ketostearil alkol, dimetikon, mineral yağlar, beyaz katı parafin, setearil alkol veya bunların karışımları kullanılabilir. Ayrıca hint yağı, Hindistan cevizi yağı, zeytinyağı ve bitkisel mumlar gibi bitkisel yumuşatıcı ajanlar da kullanılabilir.

Buluştta “emülgatör” terimi, birbiri içerisinde karışmayan iki sıvı faz arasında homojen dağılımı sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Emülgatör olarak polietilen glikol stearat, polisorbitat, poligliseril oleat, polioksietilen lauril eter, etoksillenmiş lanolin, stearil alkol, setostearil alkol, makrogol setostearil, gliseril monostearat, setil alkol, polioksietilen lauril alkol, polioksi etilen sorbitan monostearat, polioksietilen stearat, sorbitan monostearat, propilen glikol stearat, alüminyum nişasta oktenilsuksinat, amonyum hidroksit, beyaz bir balmumu, sentetik bir balmumu, karbomer, setearil alkol, siklometikon, digliseritler, dimetikon, disodyum monooleamido sülfosüksinat, pentaeritritol, gliseritler, gliseril monooleat, gliseril stearat, lanolin, magnezyum hidrojene stearat, mineral yağ, monogliseridler, polietilen glikol, polietilen glikol distearat, polietilen glikol monosetil eter, polietilen glikol monostearat, polioksietilen glikol, polioksil setostearil eter, polioksil stearat, simetikon, sorbitan monolaurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat, sorbitan palmitat, stearik asit, trietanolamin veya sodyum lauril sülfat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “taşıyıcı” olarak propilen glikol, saflaştırılmış su, hint yağı, diizopropil adipat, etoksilatlı alkol, yağlı alkol sitrat, gliserin, heksilen glikol, izopropil alkol, izopropil miristat, izopropil palmitat, mineral yağ, fosforik asit, polietilen tereftalat glikol, polietilen glikol, polietilen glikol monostearat, polioksil ketostearil eter, polioksipropilen stearil eter, polisorbit, oktildodekanol, propilen karbonat, doymuş yağ asidi trigliseritler, benzoik asit, etanol veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “geçirgenleştirici madde” terimi, tükürüğün penetrasyonunu kolaylaştıran ve böylece tabletin daha iyi dağılmasına katkıda bulunan bir hidrofil aę oluşmasını sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Geçirgenleştirici madde olarak çökeltilmif silisler, maltodekstrinler, β -siklodekstrinler veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “antioksidan” terimi serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddeler olarak ifade edilmektedir. Antioksidan olarak; tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), A vitamini, K vitamini gibi vitaminler, karotenoitler, karotenler (örneğin; α -karoten, β -karoten, likopen, lutein, zeaksantin), mineraller (Se, Zn), butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT), etilgalat, propilgalat, dodesilgalat, taurin, organosulfür bileşikleri (allium, alil sulfid, indoller), düşük moleköl ağırlıklı antioksidanlar (GSH-Px, ürik asit) veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta şelat yapıcı ajan olarak EDTA (etilen diamin tetraasetik asit), disodyum EDTA (disodyum etilen diamin tetraasetik asit) veya kalsiyum EDTA (kalsiyum etilen diamin tetraasetik asit) veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta alkalileştirici ajan olarak; sodyum karbonat, sodyum hidrojen karbonat, sodyum hidroksit, sodyum silikat, primer aminler, sekonder aminler, tersiyer aminler, siklik aminler, kalsiyum gliserofosfat, kalsiyum glukonat, kalsiyum asetat, N,N’ dibenziletildiamin, dietanolamin, etilendiamin, meğlumin, disodyum hidrojen ortofosfat, sodyum alüminat, kalsiyum karbonat, kalsiyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum sulfat, monosodyum glutamat, polakrillin sodyum, sodyum aljinat, dibazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sulfat, magnezyum asetat, magnezyum silikat, magnezyum alüminat, magnezyum oksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta fotokoruyucu ajan olarak; demir oksit türevleri, metal oksitler, titanyum oksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “kıvam arttırıcı madde” terimi formülasyonların çeşitli basınç ve kuvvetlere karşı güçlendirilmesi için kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Kıvam arttırıcı madde olarak; setil alkol, alüminyum stearat, dimetikon, setearil alkol, stearil alkol, arap zankı, kitre zankı, aljinat, karragen, ksantan zankı, guar zankı, setostearil alkol, setil esterlerin

5 mumu, dekstrin, gliseril monostearat, hidroksipropil selüloz, kaolin, polietilen beyaz vazelin, propilen glikol stearat, nişasta, mum, beyaz mum, bentonit, balmumu, beyaz balmumu, sentetik balmumu, parafin, beyaz katı parafin, beyaz yumuşak parafin, katı vazelin, pektin, karbomer, polivinilprolidon veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “izotoni ayarlayıcı ajan” terimi, standart referans madde ile aynı osmotik basınca

10 sahip maddeler olarak ifade edilmektedir. Bahsi geçen izotoni ayarlayıcı ajan olarak; sodyum klorür, mannitol, sorbitol, borik asit, potasyum nitrat, glukoz veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “jel yapıcı ajan” olarak karbopol, karbomer, hidroksi propilmetilselüloz, metilselüloz, sodyum karboksi metilselüloz, poliakrilat polimerleri veya bunların

15 karışımları kullanılabilir.

Buluşta “mikrobiyal koruyucu madde” terimi mikrobiyal aktiviteye karşı koruyan maddeler olarak ifade edilmektedir. Bahsi geçen mikrobiyal koruyucu madde olarak; sodyum benzoat, sodyum metil para hidroksibenzoat, sodyum propil para hidroksibenzoat, benzalkonyum klorit, borik asit, sorbik asit, etanol veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “sertleştirici ajan; terimi formülasyonların çeşitli basınç ve kuvvetlere karşı güçlendirilmesi için kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Sertleştirici ajan olarak;

20 setil alkol, alüminyum stearat, dimetikon, setearil alkol, stearil alkol, arap zankı, kitre zankı, aljinat, karragen, ksantan zankı, guar zankı, setostearil alkol, setil esterlerin mumu, dekstrin, gliseril monostearat, hidroksipropil selüloz, kaolin, polietilen beyaz

25 vazelin, propilen glikol stearat, nişasta, mum, beyaz mum, bentonit, balmumu, beyaz balmumu, sentetik balmumu, parafin, beyaz katı parafin, katı vazelin, pektin, karbomer, polivinilprolidon veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta sıvağ olarak; makrogol türevleri, vazelin, mumla modifiye vazelin, sıvı vazelin, beyaz vazelin, lanolin veya lanolin türevleri, hint yağı, hindistan cevizi yağı, zeytinyağı,

30 pamuk tohumu yağı gibi bitkisel yağlar, polietilen glikol, parafin, anhidröz, beyaz yumuşak parafin veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “salım kontrol edici ajan” olarak; polivinil asetat ftalat, polietilen glikol-polivinil alkol kopolimeri, poliakrilik asit türevleri, polisakkarit türevleri, metakrilat polimeri, polimetakrilat, etil metakrilat kopolimeri, metakrilik asit-metilmetakrilat kopolimeri, metakrilik asit-etil akrilat kopolimeri, polilaktik asit, polilaktik asit kopolimeri, polivinilpirolidon, polivinilalkol, gliserit, polietilen oksit, gliseril behenat, metakrilik asit kopolimeri, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metil selüloz asetat, karboksi metil etil selüloz, sodyum karboksi metil selüloz, etil selüloz, metil akrilat, etilakrilat, metilmetakrilat, etilmetakrilat, akrilik ve metakrilik asit esterleri, sodyum aljinat, hipromelloz ftalat, hipromelloz asetat süksinat, selüloz butirat ftalat, selüloz hidrojen ftalat, selüloz propiyanat ftalat, selüloz asetat ftalat, selüloz asetat trimelitat, jelatin, şelak, ksantan zankı veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “plastifiyan” terimi, kaplamanın esnekliğini arttırmak, filmin kırılma riskini azaltmak ve filmin çekirdeğe adhezyonunu arttırmak için kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Polimerle geçimli olmaları ve uçucu özellikte olmamaları gerekmektedir. Plastifiyan olarak; polietilen glikoller (Makrogol), gliserin, propilen glikol, asetil sitrat, arnil oleat, miristil asetat, butil oleat, butil stearat, triasetin, dietilftalat, asetillenmiş monoglisericidler veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “antiadherent” terimi, pürüzlü tablet yüzeyi oluşmasını önleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. Antiadherent olarak; talk, kolloidal silikon dioksit (Aerosil, Syloid, Cab-O-Sil), magnezyum stearat, mısır nişastası, magnezyum trisilikat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “film yapıcı ajan” terimi, bir bağlayıcının bir film, örneğin ince tabaka veya örtü oluşturmak için gerekli komponentler olarak ifade edilmektedir. Film yapıcı ajan olarak; polivinil alkol-kısmen hidrolize, metil selüloz, etil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, polietilen glikol, polietilen oksit, Makrogol, jelatin veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “opaklaştırıcı madde ” terimi, istenilen sistemi opak hale getirmek için ilave edilen maddeler olarak ifade edilmektedir. Opaklaştırıcı madde olarak; titanyum dioksit, kalsiyum karbonat, çinko asetat, alüminyum stearat, çinko stearat veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluşta “nemlendirici madde” terimi; preparat ile hava arasındaki nem miktarını düzenleyen ve kontrol eden maddeler olarak ifade edilmektedir. Nemlendirici madde

olarak; gliserin, sorbitol, propilen glikol, üre, kolloidal yapıdaki maddeler, likit parafin, vazelin (petrolatum), sıvı vazelin, selüloz ve selüloz yapısındaki maddeler, zamklar (kitre), bazı elektrolitler (Al tuzları, civa tuzları borax) veya bunların karışımları kullanılabilir.

5 Buluşta granülasyon çözücüsü olarak saflaştırılmış su, etil alkol, metil alkol, isopropil alkol, butil alkol gibi alkoller, metilen klorür veya bunların karışımları kullanılabilir.

10 Buluşta “stabilizör” terimi; eklendiğinde kristallenmeyi ya da faz ayrımını önleyen maddeler olarak ifade edilmektedir. Stabilizör olarak benzoik asit, edetik asit, salisilik asit, sorbik asit, sodyum dehidroasetat, tokoferol, butillenmiş hidroksianisol, butillenmiş hidroksitoluen, propilgallat, kastor yağı, oleil alkol, poloksamer ve poloksaminler (polioksietilen ve polioksipropilen blok kopolimeri), ksantan zamkı, sorbitan yağ asitlerinin etoksillenmiş esterleri, polisorbata 80 veya Tween 80 gibi polisorbata, etoksillenmiş mono- ve digliseritler, etoksillenmiş lipidler, etoksillenmiş yağ alkollerini veya yağ asitleri, diasetil fosfat, fosfatidil gliserol, doymuş veya doymamış yağ asitleri, sodyum kolat, sodyum glikolat, sodyum taurokolat, paraoksibenzoik asit, etilen diamin tetraasetik 15 asit (EDTA), dietilen triamin penta asetik asit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Mevcut buluştaki etken maddelerin kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimleri için uygun olan formülasyonlarına ait doz aralığı; Sefiksim ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için 10-1000 mg, tercihen 100mg, 125mg, 200mg ve 400 mg; Klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için 5-1000 mg'dır.

20 Buluş esas olarak, oral kullanılmak üzere sefalosporin antibiyotikleri grubunda yer alan bir etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin, bir beta-laktamaz inhibitörü ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini ve farmasötik olarak kabul edilebilir uygun yardımcı maddeleri içeren farmasötik bileşim/lerin hazırlanması ile ilgilidir. Böylece, hazırlanan Sefiksim ve/veya farmasötik 25 olarak kabul edilebilir türevleri ile Klavulanik asit ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerini kombinasyon halinde içeren formülasyonlar sinerjistik bir şekilde kombine edilmiş, bakteriyel direncin kırılması ile birlikte farmasötik formülasyonların antibakteriyel aktivitesi ve dolayısıyla terapötik etkinliği artırılmıştır ve şaşırtıcı bir şekilde fiziksel ve kimyasal kararlılık açısından oldukça stabil bir davranış sergiledikleri 30 gözlenmiştir.