

ÖZET**SAPROPTERİN DİHİDROKLORÜR VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN
FARMASÖTİK FORMÜLASYONLAR**

5 Mevcut buluş, sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan içeren farmasötik formülasyonlarla ilgilidir.

İSTEMLER

1. Sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan içeren bir farmasötik formülasyon olup, özelliği; sapropterin dihidroklorürün antioksidana ağırlık oranının toplam formülasyonda 3.0 - 6.0 (a/a) arasında olmasıdır.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sapropterin dihidroklorürün antioksidana ağırlık oranının toplam formülasyonda tercihen 4.0 - 5.4 (a/a) arasında olmasıdır.
- 10 3. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sapropterin dihidroklorür miktarının, toplam formülasyonun ağırlığınca %20-30, tercihen %25-30 olmasıdır.
4. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; antioksidan miktarının, toplam formülasyonun ağırlığına göre %5.0-7.5, tercihen %5.6-6.4 arasında olmasıdır.
- 15 5. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; en az bir antioksidanın alfa tokoferol (E Vitamini), kersetin, askorbil palmitat, bütildihidroksianisol, bütildihidroksitolüen, erithorbik asit, monotiyogliserol, potasyum metabisülfid, alfa lipoik asit, propil gallat, sodyum askorit, sodyum metabülit, sodyum metabülit, sodyum metasülfid asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan
- 20 seçilmesidir.
6. İstem 5'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; en az bir antioksidanın kuersetin, alfa tokoferol (E vitamini), bütildihidroksianisol, bütildihidroksitoluen, sitrik asit veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 25 7. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; ayrıca, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikanlar, tatlandırıcılar, renklendirme maddeleri, tampon maddesi veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermesidir.
- 30 8. İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; dolgu maddelerinin mikrokristalin selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroza, sukroza, fruktoza, maltoza, sorbitol, ksilitol,

inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dibazik kalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

- 5 9. İstem 8'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; dolgu maddelerinin miktarının ağırlıkça %20.0 ile %90.0 arasında olmasıdır.
- 10 10. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; dozaj formunun çözünür tablet, kapsül, şerit, toz, pastil, saşe, efervesan kompozisyon, hap, kaplı boncuk sistemi, granül, mikroküre, draje, film veya oral olarak uygulanabilir film formunda olmasıdır. Tercihen, farmasötik formülasyon, çözünür tablet veya saşe formundadır.
- 15 11. İstem 10'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; formülasyonun dozaj formunun çözünebilir tablet olmasıdır.
- 20 12. İstem 10'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; formülasyonun dozaj formunun saşe olmasıdır.
- 25 13. İstem 11'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çözünür tabletin şunları içermesidir;
 Ağırlıkça %20.0-30.0 sapropterin dihidroklorür
 Ağırlıkça %2.0-15.0 sodyum nişasta glikolat
 Ağırlıkça %0.5-10.0 monoamonyum glisirhizinat
 Ağırlıkça %1.0-50.0 susuz laktoz
 Ağırlıkça %20.0-90.0 mikrokristalin selüloz
 Ağırlıkça %5.6-6.4 kuersetin, E vitamini, bütildihroksianisol, bütildihroksitoluen veya sitrik asit
 Ağırlıkça %1.0-4.0 kurkumin
 Ağırlıkça %0.25-5.0 magnezyum stearat
- 30 14. İstem 12'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; saşenin şunları içermesidir;
 Ağırlıkça %20.0 - 30.0 sapropterin dihidroklorür
 Ağırlıkça %25.0-90.0 sorbitol,

Ağırlıkça %25.0 – 90.00 laktoz

Ağırlıkça %5.6-6.4 kuersetin, E vitamini, bütilhidroksianisol, bütilhidroksitoluen veya sitrik asit

Ağırlıkça %0.1-2.0 sodyum sitrat

5

10

15

20

TARİFNAME**SAPROPTERİN DİHİDROKLORÜR VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN
FARMASÖTİK FORMÜLASYONLAR****5 Buluşun Alanı**

Mevcut buluş, sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan içeren farmasötik formülasyonlarla ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

10 Fenilketonüri (PKU), çocukların fenilalanin adlı bir aminoasidi parçalama kabiliyeti olmadan doğduğu nadir bir hastalıktır. Bu nedenle vücutta fenilalanin birikir. Fenilalanin düzeyi çok yüksek olduğunda beyin hasarı meydana gelebilir ve bu da zeka ve gelişim geriliğine sebep olabilir.

Fenilalanin protein içeren gıdalarda bulunur. PKU büyük ölçüde beslenme şekliyle yönetilebilir. PKU ile başarılı şekilde başa çıkmanın anahtarı erken tespit edilmesidir.
15 ABD'de tüm bebeklerin doğdukları anda PKU taramasından geçirilmesi de bu sebeptendir.

PKU kalıtsal bir hastalıktır. Yani anne ve babanın genleriyle bebeğe aktarılır. PKU, fenilalanin hidroksilaz adlı enzimi üretmeye yardımcı olan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu enzim fenilalanini parçalamaya yardımcı olur. Bu gen doğru
20 çalışmadığında vücutta fenilalanin parçalanamaz. Böylece vücutta birikmeye başlar ve beyindeki sinir hücrelerinde hasara yol açar.

İlk başta yenidoğanlarda hiçbir belirti görülmez. Fakat doğumdan sonraki birkaç ay içerisinde hastalığın şiddetine bağlı olarak belirtiler görülmeye başlar. Bu belirtiler içerisinde:

- 25 • Normalden küçük kafa boyutu (mikrosefali)

- Hiperaktiflik
 - Nefeste, idrarda veya ciltte küf kokusu veya fare benzeri bir koku
 - Diğer kardeşlerden daha açık cilt, saç ve göz rengi
 - Egzama gibi deri hastalıkları
- 5
- Kol ve bacaklarda kasılmalar
 - Tremor
 - Nöbetler
 - Gelişme geriliği
 - Davranış problemleri
- 10
- Psikiyatrik bozukluklar ve
 - Kalıcı zeka geriliği bulunmaktadır.

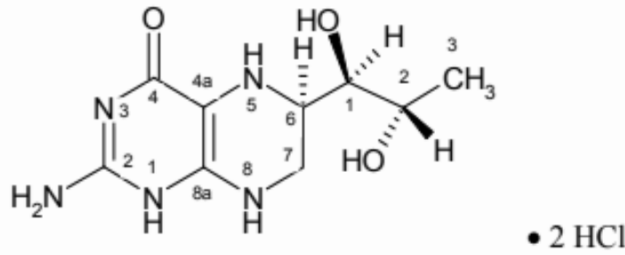
PKU beslenme şeklinde yapılacak değişikliklerle kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi zeka ve gelişme geriliğine yol açabilir.

- 15 ABD Gıda ve İlaç Dairesi, sapropterin dihidroklorürün (Kuvan®) PKU tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır. Kuvan, fenilalaninin parçalanmasına yardımcı olabilir.

- Sapropterin dihidroklorür (Kuvan® [BioMarin, CA, ABD]), doğada bulunan enzim kofaktörü BH4'ün (5,6,7,8-tetrahidrobiopterin) ilk ve tek tescilli sentetik formudur. Sapropterin, BH4'ün (5,6,7,8-tetrahidrobiopterin) biyolojik olarak aktif 6R-diaStereoizomerinin oral olarak aktif, sentetik dihidroklorür tuz formülasyonudur. PKU,
- 20 PAH (fenilalanin hidroksilaz) enzimindeki bir defektle karakterize olsa da, bazı hastalarda rezidüel enzim aktivitesi görülebilir. Böylece sapropterin, normal fenilalanin (Phe) metabolizmasını destekleyecek kimyasal bir şaperon olarak işlev görüp, BH4'e yanıt veren bir grup hastada kandaki Phe konsantrasyonunu düşürebilir. Sapropterin Phe konsantrasyonunu kontrol etmeye yardımcı olabilir.
- 25 BH4'e yanıt veren hastalara beslenme şeklini düzenleme imkanı sağlayarak, bu hastalarda daha fazla Phe alımına ve hatta kısıtlı Phe diyetinin bırakılmasına olanak verebilir. BH4'e yanıt verme durumu sadece bir yanıt testiyle belirlenebilse de, BH4'e

yanıt verme konusunda genetik allel verileri kullanılarak yapılan tahminlere göre, Avrupa'daki tahmini genel BH4'e yanıt verme sıklığı %55 ile %62 arasındadır.

Sapropterin dihidroklorürün kimyasal adı (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihidroksipropil]-5,6,7,8-tetrahidro-4(1H)-pteridinon dihidroklorür ve molekül formülü $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ olup, molekül ağırlığı 314.17'dir. Sapropterin dihidroklorürün yapısal formülü aşağıdaki gibidir:



US7727987B2 numaralı Merck patenti, (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterin dihidroklorür ve bunun hidratları ve solvatlarının kristal formlarını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterin dihidroklorür veya bunun bir hidratının seçilmiş ve kararlı kristalin formlarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren kompozisyonlarla ilişkilidir.

EP1757293B1 numaralı Daiichi Sankyo patenti, tetrahidrobiopterine yanıt veren hiperfenilalaninemi tedavisinde etkili bir terapötik ajan olan sapropterin hidroklorürü tek bir preparat içerisinde bebeklerden yetişkinlere kadar geniş bir yaş grubundaki hastalara verebilen ve depolama esnasında oldukça kararlı olan etkili bir sapropterin hidroklorür preparatını ortaya koymaktadır.

EP1845952A2 numaralı BioMarin Pharmaceutical patent başvurusunda, uzunca bir süre kararlılığını koruyan, tetrahidrobiopterin veya bunun bir prekürsörü veya türevi veya analogunun kararlı bir katı formülasyonu ortaya konmaktadır. Buluşa ait kompozisyonlar, BH4'ün oda sıcaklığında 8 saatten daha fazla kararlı kalan, kararlı ve kristal formlarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya ekşiyan içerebilir. Buluşa ait kararlı tabletlerin örnekleri, kuru tabletleme prosesi

kullanılarak kazırlanmış ve oda sıcaklığında en az 6 ila 9 aylık bir raf ömüne sahip olduğu kanıtlanmış tabletlerdir.

- 5 EP2680848A1 numaralı Dipharma patent başvurusunda, tetrahidrobiopterin ve en az bir stabilize edici ajan içeren kararlı farmasötik kompozisyonlar ortaya konmaktadır. Özellikle mevcut buluş, sapropterin dihidroklorürün stabil kompozisyonları ile ilgilidir. Ağırlıkça antioksidan-etkin madde oranı 0.2 ile 1.5 arasında olacak şekilde tetrahidrobiopterini stabilize eden antioksidanlarla da ilgilidir.
- 10 CN104257623A numaralı Guangdong Zhongsheng farmasötik şirketine air patentte, sapropterin dihidroklorür içeren bir efervesan tablet ortaya konmaktadır.

- 15 Sapropterin dihidroklorür polimorfizm sergilemekte olup birçok kristalin formu tespit edilmiştir ve tüm polimorfik formları içerisinde B Formunun termodinamik olarak kararlı kristalin anhidrat formu olduğu belirlenmiştir. Polimorf B formu, kolaylıkla filtrelenebilen, kurutulabilen ve farmasötik formülasyonlar için istenen partikül boyutlarında öğütülebilen, çok kararlı bir kristal formdur. Bu üstün özellikleri sayesinde polimorf B formu, farmasötik uygulamalar için özellikle uygundur.

- 20 Sapropterin dihidroklorür halihazırda Kuvan™ markasıyla 100 mg'lık ağızda çözünen tablet ve 100mg-500 mg toz şeklinde piyasada bulunmaktadır. ABD'de BioMarin ve Avrupa'da Merck Serono tarafından pazarlanmaktadır. Hiperfenilalaninemi nadir bir hastalık olduğundan, Kuvan™ yetim ilaç olarak sınıflandırılmıştır. Kuvan™, tetrahidrobiopterine yanıt veren fenilketonüri nedeniyle hiperfenilalaninemi görülen hastalarda kandaki fenilalanin düzeylerini düşürmede endikedir. Fenilalanin sınırlaması olan bir diyetle birlikte kullanılmalıdır. Fenilketonürlü hastalarda sapropterin dihidroklorürün rolü, endojen fenilalanin hidroksilaz aktivitesi sağlayarak ve oksidatif fenilalanin metabolizmasını kısmen normal haline getirerek kandaki fenilalanin düzeylerini düşürmektir. BH4 eksikliği olan hastalarda sapropterin dihidroklorürün, eksik kofaktör için eksojen bir kaynak sağlayarak endojen fenilalanin hidroksilaz aktivitesini normal haline getirdiği ileri sürülmektedir.
- 30

Tetrahidrobiopterin kararsız bir bileşik olup, ortam sıcaklığında ve moleküler oksijen varlığında otoksidasyon eğilimi gösterir ve aynı zamanda oldukça higroskopiktir.

Dolayısıyla, oda sıcaklığında bozunmaya meyilli olan tetrahidrobiopterin içeren kararlı bir oral kompozisyon geliştirilmesi zordur.

5 Bu nedenle, araştırmacılar tarafından çeşitli oranlarda stabilizatör içeren sapropterin kompozisyonları geliştirilmiş olsa da, bu kompozisyonların oda sıcaklığında veya 40°C sıcaklık/75% bağıl nem altında kararlılığı düşüktür ve soğutucuda saklanmaları gerekir. Bu tip tetrahidrobiopterin kompozisyonlarının düşük kararlılıkta olması ticari açıdan istenmeyen bir durumdur ve uygunsuz depolama koşulları nedeniyle önemli ölçüde bozunma meydana gelmesi tedaviye engel olabilir. Dolayısıyla, daha kararlı 10 olan ve soğutulmadıklarında bile daha uzun süre boyunca istenen miktarda etkin madde barındıran tetrahidrobiopterin preparatlarına ihtiyaç vardır.

Ayrıca, sapropterin kompozisyonlarında bulunan stabilizatör ve diğer ekspiyanların türü ve miktarı, etken maddenin ve kompozisyonlarının kararlılığını belirler. Çok az 15 veya çok fazla stabilizatör kullanılması sapropterin kompozisyonlarının kararlılığını etkileyebileceğinden, bu kompozisyonlarda uygun miktarda stabilizatör bulunmalıdır.

Dolayısıyla, mevcut buluşa göre kararlı sapropterin dihidroklorür formülasyonları, ürünün tüm raf ömrü boyunca istenen miktarda etkin madde sağlamaktadır.

20

Sapropterin dihidroklorürün çözünürlük ve dissolüsyon hızı, biyoyararlanımını doğrudan etkiler. Bu nedenle, sapropterin dihidroklorürün çözünürlük ve dissolüsyon oranının artırılması oldukça önemlidir. Farmasötik formülasyonun istenen bir dissolüsyon profili elde edilir.

25 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Bu buluşun esas amacı, sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan içeren, istenen kararlılığa ve biyoyararlanıma sahip farmasötik formülasyonların sağlanmasıdır.

30 Spesifikasyon boyunca kullanıldığı şekliyle "sapropterin dihidroklorür" terimi, yalnızca sapropterin dihidroklorürü değil, aynı zamanda sapropterin dihidroklorürün diğer farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlarını, farmasötik olarak kabul edilebilir hidratlarını, farmasötik olarak kabul edilebilir enantiyomerlerini, farmasötik olarak

kabul edilebilir türevlerini, farmasötik olarak kabul edilebilir polimorflarını veya farmasötik olarak kabul edilebilir prodrug'larını da kapsamaktadır.

Sapropterin dihidroklorür miktarı, farmasötik formülasyonun ağırlığına %20.0-30.0, tercihen %25.0-30.0 arasındadır.

5

Mevcut buluşun başka bir uygulamasına göre, sapropterin dihidroklorürün antioksidana uygun oranda mevcut olduğu stabil bir farmasötik formülasyon sunulmaktadır.

10

Uygun antioksidanlar, alfa tokoferol (E Vitamini), kuersetin, butilhidroksianisol (BHA), butilhidroksitoluen (BHT), eritorbik asit, monotiyogliserol, potasyum metabisülfid, alfa lipoik asit, askorbil palmitat, propil galat, sodyum askorbat, sodyum metabisülfid, sodyum sülfid, sitrik asit, timol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Tercihen antioksidanlar, kuersetin, alfa tokoferol (E vitamini), bütihidroksianisol,

15

bütihidroksitoluen, sitrik asit veya bunların karışımlarından seçilmektedir.

Antioksidan miktarı, farmasötik formülasyonun ağırlığına %5.0-7.5, tercihen %5.6-6.4 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, sapropterin dihidroklorürün antioksidanlara ağırlık oranı 3.0-6.0, tercihen 3.5-5.5, daha tercihen 4.0-5.4 (a / a) arasındadır.

20

Mevcut buluşa göre tercih edilen bir uygulamada, söz konusu farmasötik formülasyon, ayrıca, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikanlar, tatlandırıcılar, renklendirme maddeleri, tampon maddesi veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermektedir.

25

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, susuz laktoz, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dibazik kalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum

30

karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddeleri, istenen dissolüsyon profilini elde etmek amacıyla kullanılmakta olup, özellikle dolgu maddesi miktarı %20.0 ile %90.0 arasında, tercihen %25.0 ile %75.0 arasında olduğunda farmasötik formülasyon istenen dissolüsyon profilini sergilemektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddesi miktarı, farmasötik formülasyonun ağırlığınca %20.0 ile %90.0, %25.0 ile %80.0, %25.0 ile %70.0, %25.0 ile %60.0, %25.0 ile %50.0, %25.0 ile %40.0, %65.0 ile %75.0, %22.0 ile %35.0 arasındadır. Bu oranlar, formülasyonun istenen dissolüsyona sahip olmasını sağlamaya yardımcı olur.
- 10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre dolgu maddesi; laktoz veya sorbitol veya mikrokristalin selüloz veya bunların karışımlarıdır.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, polietilen glikol, polivinil alkol, nişasta, prejelatinize nişasta, glukoz, glukoz şurubu, doğal zamklar, sukroz, sodyum aljinat, susuz laktoz, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, metil selüloz, jelatin, karrageenan, guar zamkı, karbomer, polimetakrilatlar, metakrilat polimerleri, kollajenler, agar, aljinat, aljinik asit, ksantan zamkı, hyalüronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamit, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bağlayıcı miktarı, farmasötik formülasyonun ağırlığınca %1.0 ile %50.0, %5.0 ile %40.0, tercihen %10.0 ile %30.0, %15.0 ile %25.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre bağlayıcı, susuz laktozdur.

- 25 Uygun dağıtıcılar, polivinil pirolidon (krospovidon), krospovidon CL-Superfine (kollidon CL-Superfine), povidon, çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmeloz sodyum), düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastasası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, aljinatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum

alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dağıtıcı miktarı, farmasötik formülasyonda ağırlıkça %2.0 ile %15.0 arasında, %2.0 ile %10.0 arasında, %2.0 ile %8.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre dağıtıcı, sodyum nişasta glikolattır.

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mum, borik asit, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun renklendirme maddeleri, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyları (FD&C mavi, FD&C yeşil, FD&C kırmızı, FD&C sarı, FD&C lake), ponceau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi, indigotin FD&C mavi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin, kırmızı, sarı, siyah demir oksit), kinolin sarısı, alev kırmızısı, karmin, karmoisin, günbatımı sarısı veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun tatlandırıcılar, potasyum asesülfam, sodyum sakarinat, neohesperidin dihidrochalcone, monoamonyum glisirhizinat, sukraloz, sakarin, sukroz, glikoz, laktoz, fruktoz, mannitol, ksilitol, eritritol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun tampon maddeleri, glisin, sodyum karbonat, alkali metal sitrat, sitrik asit/sodyum sitrat, tartarik asit, fumarik asit, sorbik asit, süksinik asit, adipik asit, askorbik asit, glutarik asit, potasyum hidrojen tartrat, sodyum hidrojen tartrat, potasyum hidrojen ftalat, sodyum hidrojen ftalat, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, disodyum hidrojen fosfat, hidroklorik asit/sodyum hidroksit veya bunların karışımlarını, tercihen sitrik asit, fumarik asit, askorbik asit, sodyum dihidrojen fosfat, glisin, glutamik asit ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik formülasyon, çözünür tablet, kapsül, şerit, toz, pastiller, saşe, efervesan kompozisyon, hap, kaplı boncuk sistemi, granül, mikroküre, draje, film, oral olarak uygulanabilir film, katı madde formundadır. Tercihen, farmasötik formülasyon, çözünür tablet veya saşe formundadır.

5 **Örnek 1: Kuru granülasyon/ direkt baskı (Çözünür tablet üretim yöntemi) ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan**

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%20.0-30.0
Sodyum nişasta glikolat	%2.0-15.0
Monoamonyum glisirhizinat	%0.5-10.0
Susuz laktoz	%1.0-50.0
Mikrokristalin selüloz	%20.0-90.0
Antioksidan*	%5.6-7.5
Kurkumin	%1.0-4.0
Magnezyum Stearat	%0.25-5.0
TOPLAM	100

Proses (Kuru granülasyon/Direkt baskı)

- 10 a. Sapropterin dihidroklorür, sodyum nişasta glikolat, monoamonyum glisirhizinat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, antioksidan * ve kurkumin elenir ve homojen bir karışım elde etmek üzere karıştırılır. Karışım granül haline getirilir.
- b. Bu karışıma magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır.
- c. Bu karışım tabletlere basılır.

15 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

Örnek 2: Kuru granülasyon/ direkt baskı (Çözünür tablet üretim yöntemi) ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%25.0-30.0
Sodyum nişasta glikolat	%2.0-10.0
Monoamonyum glisirhizinat	%0.5-10.0
Susuz laktoz	%5.0-40.0
Mikrokristalin selüloz	%20.0-80.0
Antioksidan*	%5.6-6.4
Kurkumin	%1.0-4.0
Magnezyum Stearat	%0.25-5.0
TOPLAM	100

Proses (Kuru granülasyon/Direkt baskı)

- 5 a. Sapropterin dihidroklorür, sodyum nişasta glikolat, monoamonyum glisirhizinat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, antioksidan * ve kurkumin elenir ve homojen bir karışım elde etmek üzere karıştırılır. Karışım granül haline getirilir.
- b. Bu karışıma magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır.
- c. Bu karışım tabletlere basılır.

- 10 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

Örnek 3: Kuru granülasyon/ direkt baskı (Çözünür tablet üretim yöntemi) ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%25.0-30.0
Sodyum nişasta glikolat	%2.0-8.0
Monoamonyum glisirhizinat	%0.5-10.0
Susuz laktoz	%15.0-25.0
Mikrokristalin selüloz	%20.0-30.0
Antioksidan*	%5.6-6.4
Kurkumin	%1.0-4.0
Magnezyum Stearat	%0.25-5.0
TOPLAM	100

Proses (Kuru granülasyon/Direkt baskı)

- 5 a. Sapropterin dihidroklorür, sodyum nişasta glikolat, monoamonyum glisirhizinat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, antioksidan * ve kurkumin elenir ve homojen bir karışım elde etmek üzere karıştırılır. Karışım granül haline getirilir.
- b. Bu karışıma magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır.
- c. Bu karışım tabletlere basılır.
- 10 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

Örnek 4: Kuru granülasyon/ direkt baskı (Çözünür tablet üretim yöntemi) ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%28.0
Sodyum nişasta glikolat	%8.0
Monoamonyum glisirhizinat	%5.0
Susuz laktoz	%20.0
Mikrokristalin selüloz	%28.5
Antioksidan*	%6.0
Kurkumin	%2.0
Magnezyum Stearat	%2.5
TOPLAM	100

Proses (Kuru granülasyon/Direkt baskı)

- 5 a. Sapropterin dihidroklorür, sodyum nişasta glikolat, monoamonyum glisirhizinat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, antioksidan * ve kurkumin elenir ve homojen bir karışım elde etmek üzere karıştırılır. Karışım granül haline getirilir.
- b. Bu karışıma magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır.
- c. Bu karışım tabletlere basılır.
- 10 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

Örnek 5: Karışım yöntemi ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan (oral çözeltiye yönelik toz / saşe)

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%20.0-30.0
Sorbitol	%25.0-90.0
Laktoz	%25.0-90.0
Antioksidan*	%5.6-6.4
Sodyum Sitrat	%0.2-2.0
TOPLAM	100

Sapropterin dihidroklorür ve bütün ekşiyanlar elenir ve daha sonra homojen toz karışımı elde etmek üzere karıştırılır. Ardından toz karışım saşe olarak paketlenir.

- 5 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

Örnek 6: Karışım yöntemi ile işlenmiş sapropterin dihidroklorür ve en az bir antioksidan (oral çözeltiye yönelik toz / saşe)

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Sapropterin dihidroklorür	%20.0
Sorbitol	%40.0
Laktoz	%32.5
Antioksidan*	%6.0
Sodyum Sitrat	%1.5
TOPLAM	100

Sapropterin dihidroklorür ve bütün eksipiyenler elenir ve daha sonra homojen toz karışımı elde etmek üzere karıştırılır. Ardından toz karışım saşe olarak paketlenir.

- 5 * Bütilhidroksianisol, Bütilhidroksitoluen, E vitamini, kuersetin veya sitrik asit antioksidan olarak kullanılabilir.

10

15

20

25