

ÖZET**OSELTAMİVİR FOSFATIN FARMASÖTİK KAPSÜL KOMPOZİSYONLARI**

- 5 Mevcut buluş, etkin madde olarak oseltamivir fosfat içeren bir farmasötik kapsül kompozisyonu ile ilgili olup, burada; oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu 200 μm 'den az değildir.

İSTEMLER

1. Etkin madde olarak oseltamivir fosfat içeren bir farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.9) partikül boyutunun 200 µm'den az olmamasıdır.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.9) partikül boyutunun, 200 µm ile 400 µm arasında olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.9) partikül boyutunun, 200 µm ile 300 µm arasında olmasıdır.
- 10 4. İstem 1'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.5) partikül boyutunun, 42 µm ile 240 µm arasında olmasıdır.
5. İstem 1'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.1) partikül boyutunun, 8 µm ile 200 µm arasında olmasıdır.
- 15 6. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; oseltamivir fosfatın d_(0.1) partikül boyutunun 8 µm ile 200 µm arasında, oseltamivir fosfatın d_(0.5) partikül boyutunun 42 µm ile 240 µm arasında ve oseltamivir fosfatın d_(0.9) partikül boyutunun 200 µm ile 400 µm arasında olmasıdır.
- 20 7. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; kompozisyonun, ayrıca, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içermesidir.
- 25 8. İstem 7'ye göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; dolgu maddelerinin, prejelatinize nişasta, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroza, eritritol, etil selüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, tip 1 hidrojen bitkisel yağ, izomalt, kaolin, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroza, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroza, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, talk, tragasant, trehaloz, polisorbitat, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 30 9. İstem 8'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; dolgu maddesi miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %20.0 ile %50.00 arasında olmasıdır.

10. İstem 9'a göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; dolgu maddesinin prejelatinize nişasta olmasıdır.
- 5 11. İstem 7'ye göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; bağlayıcıların polivinilpirolidon, şekerler, glukoz şurubu, doğal zamklar, agar, aljinatlar, karbomerler, karboksimetilselüloz sodyum, selüloz asetat ftalat, kitosan, kopovidon, nişasta, mısır nişastasası ve prejelatinize nişasta, nişasta müsilağı, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, gliseril behenat, guar zımkı , tip I hidrojene bitkisel yağ, hidroksietil selüloz,, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, likit glukoz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, 10 metilselüloz, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar, alüminyum hidroksit, stearik asit, sukroz, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, pullulan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 15 12. İstem 11'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; bağlayıcı miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasında olmasıdır.
- 20 13. İstem 7'ye göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; dağıtıcıların, kroskarmelloz sodyum, krosprovidon, povidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zımkı, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, poliakrilik potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastasası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, alginatlar, iyon değıştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 25 14. İstem 13'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; dağıtıcı miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasında olmasıdır.
- 30 15. İstem 7'ye göre farmasötik kapsül kompozisyon olup, özelliği; lubrikanların, talk, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, koloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, çınko stearat, mumlar, borik asit, hidrojene 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 lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
16. İstem 15'e göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; lubrikan miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasında olmasıdır.

17. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kapsül kompozisyonu olup, özelliği; kompozisyonun;

toplam kompozisyonun

- a) ağırlıkça %50.0 - %67.0 oseltamivir fosfat
- b) ağırlıkça %20.0 ila %50.0 prejelatinize nişasta
- c) ağırlıkça %0.5 ila %6.0 polivinilpirolidon
- d) ağırlıkça %0.5 ila %6.0 sodyum stearil fumarat
- e) ağırlıkça %0.5 ila %6.0 kroscarmelloz sodyum
- f) ağırlıkça %0.5 -%6.0 talk

içermesidir.

18. İstem 17'ye göre farmasötik kapsül kompozisyonunu hazırlama prosesi olup, özelliği; kompozisyonun aşağıdaki adımları içermesidir;

- a) oseltamivir fosfat, polivinilpirolidon ve kroscarmelloz sodyum karıştırma
- b) prejelatinize nişasta ekleme ve karıştırma
- c) talk, sodyum stearil fumarat ekleme ve ardından karıştırma
- d) karışımı kapsüllere doldurma

TARİFNAME

OSELTAMİVİR FOSFATIN FARMASÖTİK KAPSÜL KOMPOZİSYONLARI

5 Buluşun Alanı

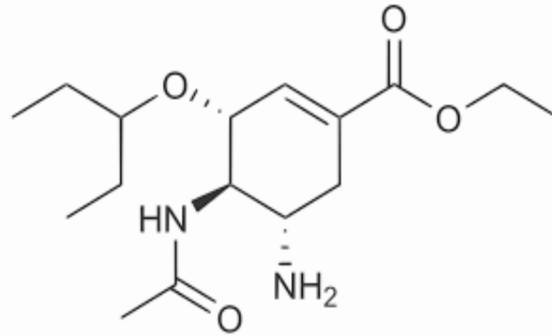
Mevcut buluş, etkin madde olarak oseltamivir fosfat içeren bir farmasötik kapsül kompozisyonu ile ilgili olup, burada; oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu $200\ \mu\text{m}$ 'den az değildir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

5,763,483 numaralı ABD patentinde (3R,4R,5S)-4-asetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoksi)-1-siklohekzen-1-karboksilik asit, etil ester, fosfat olarak oseltamivir ve oseltamivirin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve grip tedavisindeki kullanımları açıklanmaktadır. Oseltamivir, oral süspansiyon için toz ve kapsül olarak pazarlanmakta olup, burada; oseltamivir, oseltamivir fosfat formunda bulunmaktadır.

15



Formül 1: Oseltamivir

20

Tamiflu® markası altında satılan oseltamivir, influenza A ve influenza B'yi (grip) tedavi etmek ve önlemek için kullanılan bir antiviral ilaçtır.

WO2016003091 A1 numaralı patent başvurusunda, oseltamivir fosfatın mikronize partiküllerini içeren bir formülasyon ve bunların hazırlanma prosesleri açıklanmaktadır. Bu başvuruda oseltamivir fosfat, $200\ \mu\text{m}$ 'den küçük bir $d_{(0.9)}$ partikül boyutuna sahiptir ve bu, oseltamivir fosfatın kapsüle doldurulması, akışkanlığı ve proses sırasındaki etkin miktarı konusunda problem yaratmaktadır.

25

Bu nedenle, hala, vücutta kolay ve hızlı dağılan, oral kullanım sırasında yüksek emilim ve biyoyararlanım sunan, kapsüllere dolum adımıyla kolaylıkla işlenebilen ve raf ömrü boyunca stabilitesini koruyan oseltamivir formülasyonlarının geliştirilmesine yönelik yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Kapsül formu, oseltamivirin acı tadını önlemek açısından da avantajlıdır.

Önceki tekniğe kıyasla mevcut buluşta, oseltamivir fosfat, önceki teknikteki yukarıda belirtilen sorunları aşmak için 200 μm 'den az olmayan $d_{(0.9)}$ partikül boyutuna sahiptir. Mevcut buluşta, şaşırtıcı şekilde, kolay ve uygun maliyetli bir proses ile etkili miktarda etkin madde kapsüllere doldurulmaktadır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Yukarıda belirtilen amaçlara uygun olarak, mevcut buluşun ayrıntılı özellikleri burada verilmektedir.

Mevcut buluşun esas amacı, belirtilen farmasötik kompozisyonun hazırlanması için kolay ve uygun maliyetli bir prosesin sağlanmasıdır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, partikül boyutunun belirli bir aralıkta seçilmesiyle istenen çözünme, yüksek stabilite ve uzun bir raf ömrü sağlanmasıdır.

Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle 'partikül boyutu', lazer difraksiyon yöntemi (Malvern analizi) gibi konvansiyonel olarak kabul edilmiş herhangi bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı anlamına gelmektedir. $d_{(0.1)}$ terimi, partikül hacminin %10'un daha ince olduğu boyut, $d_{(0.5)}$ terimi, partikül hacminin %50'nin daha ince olduğu boyut ve $d_{(0.9)}$ terimi ise partikül hacminin %90'ın daha ince olduğu boyut anlamına gelmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kapsül kompozisyonu, etkin madde olarak oseltamivir fosfat içermekte olup, burada; oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu 200 μm 'den az değildir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu, 200 μm ile 400 μm veya 200 μm ile 300 μm arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu 200 μm 'den az değildir. Ayrıca, oseltamivir fosfatın $d_{(0.9)}$ partikül boyutu, 200 μm ile 210 μm , 210 μm ile

240 µm, 240 µm ile 260 µm, 260 µm ile 280 µm, 280 µm ile 300 µm, 300 µm ile 320 µm, 320 µm ile 340 µm, 340 µm ile 360 µm, 360 µm ile 380 µm, 380 µm ile 400 µm arasındadır.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, oseltamivir fosfatın $d_{(0.5)}$ partikül boyutu 42 µm ile 240 µm arasındadır. Ayrıca, oseltamivir fosfatın $d_{(0.5)}$ partikül boyutu, 42 µm ile 55 µm, 55 µm ile 80 µm, 80 µm ile 100 µm, 100 µm ile 120 µm, 120 µm ile 140 µm, 140 µm ile 160 µm, 160 µm ile 180 µm, 180 µm ile 200 µm, 200 µm ile 220 µm, 220 µm ile 240 µm arasındadır.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, oseltamivir fosfatın $d_{(0.1)}$ partikül boyutu 8 µm ile 200 µm arasındadır. Ayrıca, oseltamivir fosfatın $d_{(0.1)}$ partikül boyutu, 8 µm ile 15 µm, 15 µm ile 30 µm, 30 µm ile 50 µm, 50 µm ile 70 µm, 70 µm ile 90 µm, 90 µm ile 110 µm, 110 µm ile 140 µm, 140 µm ile 160 µm, 160 µm ile 180 µm, 180 µm ile 200 µm arasındadır.

15 Mevcut buluşta $d_{(0.1)}$ partikül boyutu 8 µm ile 200 µm, $d_{(0.5)}$ partikül boyutu 42 µm ile 240 µm ve $d_{(0.9)}$ partikül boyutu 200 µm ile 400 µm arasında olan oseltamivir fosfat ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren ve yukarıda açıklanan önceki teknikteki problemleri ortadan kaldıran ve bunlara ek avantajlar getiren bir farmasötik kapsül kompozisyonu sunulmaktadır.

20 Bu aynı zamanda, özellikle $d_{(0.9)}$ partikül boyutu 200 µm'den büyük olduğunda tekdüze olmama dezavantajına neden olmadan çözünme profilini iyileştirmeye ve daha iyi biyoyararlanım elde edilmesine de yardımcı olmaktadır.

25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre oseltamivir fosfat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %30.0 ile %75.0, tercihen %60.0 ile %70.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kapsül kompozisyonu, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermektedir.

30

Uygun dolgu maddeleri, prejelatinize nişasta, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroza, eritritol, etil selüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, tip 1 hidrojen bitkisel yağ, izomalt, kaolin, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroza, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, simetikon, 35 sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobütil eter beta-

siklodekstrin, talk, tragasant, trehaloz, polisorbit 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre dolgu maddesi miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %20 ile %50.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre tercihen dolgu maddesi prejelatinize nişastadır.

10 Uygun bağlayıcılar polivinilpirolidon (povidon), şekerler, glukoz şurubu, doğal zamklar, agar, aljinatlar, karbomerler, karboksimetil selüloz sodyum, selüloz asetat ftalat, kitosan, kopovidon, nişasta, mısır nişastası ve prejelatinize nişasta, nişasta müsilağı, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, gliseril behenat, guar zamkı, tip I hidrojene bitkisel yağ, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, 15 hipromelloz, likit glukoz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metilselüloz, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar, alüminyum hidroksit, stearik asit, sukroz, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, pullulan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmekte olup, tercihen bağlayıcı, polivinilpirolidondur.

20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre bağlayıcı miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, krosopovidon, povidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, 25 karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, poliakrilik potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmekte olup, tercihen dağıtıcı kroskarmelloz sodyumdur.

30 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dağıtıcı miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasındadır.

Uygun lubrikanlar, talk, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, koloidal silikon dioksit, 35 kalsiyum stearat, çinko stearat, mumlar, 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 lauril fumarat veya bunların

karişımlarını içeren bir gruptan seçilmekte olup, tercihen seçilen lubrikanlar talk ve sodyum stearil fumarattır.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre lubrikan miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %0.5 ile %6.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kapsül kompozisyonu, şunları içermektedir;

toplam kompozisyonun

- 10 a) ağırlıkça %50.0-67.0 oseltamivir fosfat
b) ağırlıkça %20.0-45.0 prejelatinize nişasta
c) ağırlıkça %0.5-6.0 polivinilpirolidon
d) ağırlıkça %0.5-6.0 sodyum stearil fumarat
e) ağırlıkça %0.5 - 6.0 kroscarmelloz sodyum
15 f) ağırlıkça %0.5 -%6.0 talk.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kapsül kompozisyonu, direkt toz kariştırma yöntemi ile hazırlanır ve karişım, kapsüllere doldurulur.

20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kapsül kompozisyonunu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- a) oseltamivir fosfat, kroscarmelloz sodyum ve polivinilpirolidon kariřtırma
b) prejelatinize nişasta ekleme ve kariştırma
c) talk, sodyum stearil fumarat ekleme ve ardından kariştırma
25 d) karişımı kapsüllere doldurma

Örnek 1: Farmasötik kapsül kompozisyonu

Ajanlar	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlığınca, %)
Oseltamivir fosfat	50.0 ila 67.0
Dolgu maddesi	20.0 ila 50.0
bağlayıcı	0.5 ila 6.0
dağıtıcı	0.5 ila 6.0
Lubrikan	0.5 ila 6.0
Toplam	100

Örnek 2: Farmasötik kapsül kompozisyonu

Ajanlar	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlığınca, %)
Oseltamivir fosfat	50.0 ila 67.0
Prejelatinize nişasta	20.0 ila 45.0
Polivinilpirolidon	0.5 ila 6.0
Sodyum stearil fumarat	0.5 ila 6.0
Kroskarmelloz sodyum	0.5 ila 6.0
Talk	0.5 ila 6.0
Toplam	100

5 Örnek 2 için proses

Yukarıda bahsedilen farmasötik kapsül kompozisyonunu hazırlama prosesi aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- oseltamivir fosfat, kroskarmelloz sodyum ve polivinilpirolidon (K30) karıştırma
- prejelatinize nişasta ekleme ve karıştırma
- talk, sodyum stearil fumarat ekleme ve ardından karıştırma
- karışımı kapsüllere doldurma