

ÖZET**SİNAKALSET HCL'NİN HIZLI ÇÖZÜNME FORMÜLASYONU**

5 Mevcut buluş, terapötik olarak etkili bir miktarda kalsiyum reseptör-aktif bileşiği ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanı içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir, burada bileşim, kontrollü bir çözünme profiline sahiptir. Mevcut buluş ayrıca, farmasötik bileşimi üretme yöntemi ve farmasötik bileşimin kullanıldığı bir hastalığı tedavi etme yöntemi ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Bir farmasötik bileşim olup özelliği, aşağıdaki unsurları içermesidir
5 a) sinakalset HCl;
b) %25-85 arasında bir miktarda mikrokristalin selüloz ve %5-35 arasında bir miktarda nişasta içeren bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan burada mikrokristalin selüloz ve nişastanın ağırlık oranı 1:1 -15:1 aralığındadır, burada ağırlıkça yüzde, bileşimin toplam ağırlığına göredir.
10
2. İstem 1'e göre bir bileşim olup özelliği, farmasötik bileşimin en az bir dozaj biriminin 0.05 N HCl içinde, testin başlangıcından sonra 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede sinakalsetin hedef miktarının %50 ila %125'inin bileşimden salınmasını içeren, $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'lik bir sıcaklıkta ve bir 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen çözünme testine göre ölçülen çözünme profiline sahip olmasıdır.
15
3. İstem 1'e göre bileşim olup özelliği, ayrıca hidrokispropil metilselülöz içeren bir kaplama malzemesini içermesidir.
20
4. İstem 1'e göre bileşim olup, özelliği sinakalset HCl parçacıklarının parçacık D_{50} 'sinin, yaklaşık 50 μm 'den az veya buna eşit olmasıdır.
5. İstem 1'e göre bileşim olup, özelliği bileşimin, granüller, tabletler, kapsüller ve tozlardan seçilen bir formda olmasıdır.
25
6. İstem 5'e göre bileşim olup, özelliği granüllerin, 50 μm ila 150 μm arasındaki bir elek analizi kullanılarak ölçülen bir granül D_{50} 'ye sahip olmasıdır.
7. İstem 1'e göre bileşim olup özelliği, sinakalset HCl'in, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5 ila %40 aralığında bir miktarda mevcut olmasıdır.
30
8. İstem 1'e göre bileşim olup özelliği, ayrıca bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0.05 ila % 1.5 kolloidal silikon dioksit içermesidir.

9. İstem 1'e göre bileşim olup, özelliği ayrıca bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0.05 ila %1.5 magnezyum stearat içermesidir.
10. İstem 1'e göre bileşim olup özelliği, hiperparatiroidizm, hiperfosfonya, hiperkalsemi ve yüksek kalsiyum-fosfor ürünün biri veya daha fazlasının tedavisinde kullanılmaya yönelik olmasıdır.

5

TARİFNAME

SİNAKALSET HCL'İN HIZLI ÇÖZÜNME FORMÜLASYONU

Bu başvuru, 12 Eylül 2003'te başvurusu yapılan U.S. Provizyonel Patent Başvurusu No. 60/502,219 rüçhanından fayda talep eder.

Kalsiyum reseptör-aktif bileşikleri teknikte bilinmektedir. Bir kalsiyum reseptör-aktif bileşiklerinin bir örneği, U.S. Patent No. 6,001,884 sayılı patent belgesinde tarif edilen sinakalset HCl'dir. Bu tür kalsiyum reseptör-aktif bileşikleri, özellikle de iyonlaşmamış hallerindeyken su da çözünmezler veya çok az miktarda çözünebilirler. Örnek olarak sinakalset, nötr pH'da suda yaklaşık 1 µg/mL'den daha düşük bir çözünürlüğe sahiptir. Sinakalset'in çözünürlüğü, pH değeri yaklaşık 3 ila yaklaşık 5 arasında değiştiğinde yaklaşık 1.6 mg/mL'ye ulaşabilir. Bununla birlikte, pH yaklaşık 1 olduğunda, sinakalsetin çözünürlüğü yaklaşık 0.1 mg/mL'ye düşer. Bu sınırlı çözünürlükleri, bu kalsiyum reseptör-aktif bileşikleri için mevcut formülasyon ve veriliş seçeneklerinin sayısını azaltabilir. Suda sınırlı çözünürlükleri, bileşiklerin biyoyararlanımının düşük olmasına da neden olabilir.

Bu nedenle, kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin çözünürlüğünü dozaj formu ve potansiyel olarak *in vivo* uygulama için azami seviyeye çıkarma ihtiyacı söz konusudur. Aynı zamanda, *in vivo* uygulandığında kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin biyoyararlanımının artırılmasına da ihtiyaç vardır.

Mevcut buluşun bir açısı, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sağlar

- a) sinakalset HCl;
 - b) %25-85 arasında bir miktarda mikrokristalin selüloz ve %5-35 arasında bir miktarda nişasta içeren bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyen ve
- burada mikrokristalin selüloz ve nişastanın ağırlık oranı 1:1 -15:1 aralığındadır, burada ağırlıkça yüzde bileşimin toplam ağırlığına göre dir.

Burada aynı zamanda, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde en az bir kalsiyum reseptör aktif bileşiğini içeren farmasötik bir

bileşim açıklanır. Mevcut tarifnamenin belirli örnekleri, belirli bir çözünme profiline sahip farmasötik bir bileşime yönlendirilir.

5 Burada aynı zamanda, istenen çözünme profilini sağlamak üzere farmasötik bileşimi üretme yöntemi ve farmasötik bileşimin kullanıldığı hastalığı tedavi etme yöntemi açıklanır. Aynı zamanda mevcut tarifnamenin belirli örnekleri, farmasötik bileşimi içeren bir formülasyonun çözünme hızının kontrol edilmesine yönelik bir yonteme yönlendirilir.

10 Burada aynı zamanda etkili dozaj miktarında en az bir kalsiyum reseptör-aktif bileşimini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyayı içeren farmasötik bir bileşim açıklanır, burada bileşim 0.05 N HCl içinde, testin başlangıcından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiminin hedef miktarının yaklaşık %50 ila yaklaşık %125'inin bileşimden salınmasını içeren, 37°C ±0.5°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m rotasyon hızında USP 2 aparatı kullanılarak Birleşik
15 Devletler Farmakopesi (USP) – Ulusal İlaç Rehberi (NF) (USP 26/NF 21), bölüm 711'de yürütülen bir çözünme testine göre ölçülen çözünme profiline sahiptir.

Burada aynı zamanda etkili dozaj miktarında en az bir kalsiyum reseptör-aktif bileşimini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyayı içeren farmasötik bir bileşim
20 açıklanır, burada bileşim 0.05 N HCl içinde, testin başlangıcından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiminin hedef miktarının yaklaşık %50 ila yaklaşık %125'inin bileşimden salınmasını içeren 37°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m rotasyon hızında USP 2 aparatı kullanılarak USP 26/NF 21, bölüm 711'de yürütülen bir çözünme testine göre ölçülen çözünme profiline sahiptir.

25

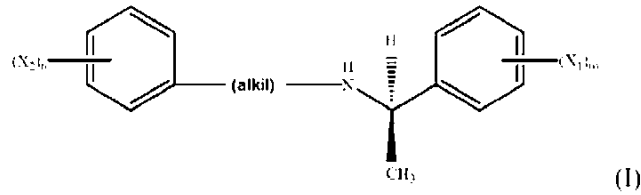
Burada aynı zamanda etkili dozaj miktarında kalsiyum reseptör-aktif bileşimini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyayı içeren bir formülasyonunun çözünme hızını kontrol etme yöntemi açıklanır, bu yöntem, yaklaşık 1 L ila yaklaşık 2000 L arasında hacme sahip olan ve granülatördeki kuru tozların ağırlığına göre yaklaşık %10
30 ila yaklaşık %50 arasındaki bir granülasyon seviyesinde su içeren bir granülatörde formülasyonun üretilmesini içerir.

Mevcut tarifnamede faydalı olan kalsiyum reseptör-aktif bileşiği, kalsimimetik bir bileşik veya kalsilitik bir bileşik olabilir. Burada kullanıldığı üzere "kalsimimetik bileşikler" terimi,
35 kalsiyum reseptörüne bağlanan ve endojen ligand Ca^{2+} ile kalsiyum reseptörü

aktivasyonuna yönelik eşiği düşüren, böylelikle paratiroid hormonu ("PTH") salgılanmasını azaltan konformasyonel bir değişikliği indükleyen bileşiklere refere eder. Bu kalsimimetik bileşikler aynı zamanda, kalsiyum reseptörünün allosterik modülatörleri olarak kabul edilebilir. Burada kullanıldığı üzere "kalsilitik bileşikler" terimi, kalsiyum reseptörü antagonistleri olarak görev yapan ve PTH salgılanmasını uyaran bileşiklere refere eder.

Mevcut tarifnamede faydalı kalsimimetik bileşikler ve kalsilitik bileşikler örneğin Avrupa Patenti No. 933 354; Uluslararası Yayın No. WO 01/34562, WO 93/04373, WO 94/18959, WO 95/11221, WO 96/12697, WO 97/41090; U.S. Patent No. 5,981,599, 6,001,884, 6,011,068, 6,031,003, 6,172,091, 6,211,244, 6,313,146, 6,342,532, 6,363,231, 6,432,656 ve U.S. Patent Başvurusu Yayın No. 2002/0107406'da açıklananları içerir.

Mevcut tarifnamede kalsiyum reseptör-aktif bileşikleri, formülün (I) bileşikleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarından seçilir



burada:

aynı veya farklı olabilen her X_1 ve X_2 , CH_3 , CH_3O , CH_3CH_2O , Br, Cl, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3O , CH_3S , OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, NO_2 , CH_3CH_2 , propil, izopropil, bütül, izobütül, t-bütül, asetoksi ve asetil radikallerinden seçilen bir radikaldir veya X_1 'den ikisi birlikte, kaynaşık sikloalifatik halkalar, kaynaşık aromatik halkalar ve metilen dioksi radikalinden seçilen bir oluşumu oluşturabilir veya X_2 'den ikisi, kaynaşık sikloalifatik halkalar, kaynaşık aromatik halkalar ve metilen dioksi radikalinden seçilen bir oluşumu oluşturabilir; X_2 'nin 3-t-bütül radikali olmamasıdır;

n , 0 ila 5 arasındadır;

m , 1 ila 5 arasındadır; ve

alkil radikali, doymuş ve doymamış, lineer, dallanmış ve siklik C1-C9 alkil grupları, dihidroindolil ve tiyodihidroindolil grupları ve 2-, 3- ve 4-piperid(in)il gruplarından seçilen

en az bir grup ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilen C1-C3 alkil radikallerinden ve stereozomerlerinden seçilir.

Mevcut tarifnamede faydalı kalsiyum reseptör-aktif bileşiği, inorganik veya organik asitlerden derive edilen farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar formunda kullanılabilir. Tuzlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içerir: asetat, adipat, aljinat, sitrat, aspartat, benzoat, benzensülfonat, bisülfat, bütirat, kamforat, kamforsülfonat, diglukonat, siklopentanpropiyonat, dodesilsülfat, etansülfonat, glukohheptanoat, gliserofosfat, hemisülfat, heptanoat, hekzanoat, fumarat, hidroklorid, hidrobromid, hidroiyodid, 2-10 hidroksi-etansülfonat, laktat, maleat, mandelat, metansülfonat, nikotinat, 2-naftalensülfonat, oksalat, palmoat, pektinat, persülfat, 2-fenilpropiyonat, pikrat, pivalat, propiyonat, salisilat, süksinat, sülfat, tartrat, tiyosiyanat, tosilat, mesilat ve undekanoat. Burada açıklanan bileşikler, karboksi grubu gibi asidik bir fonksiyonu içerdiğinde karboksi grubu için uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, teknikte uzman kişilerce iyi 15 bilinir ve örneğin, alkali, toprak alkali, amonyum, kuaterner amonyum katyonları ve benzerlerini içerir. "Farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzların" ek örnekleri için yukarı ve Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 66:1'e (1977) bakınız. Burada açıklanan belirli örneklerde hidroklorid tuzları ve metansülfonik asit tuzları kullanılabilir.

20 Burada açıklanan bazı örneklerde kalsiyum-reseptör aktif bileşiği, sinakalset, diğer bir deyişle N-(1-(R)-(1-naftil)etil]-3-[3-(triflorometil)fenil]-1-aminopropan, sinakalset HCl ve sinakalset metansülfonattan seçilebilir. Sinakalset HCl ve sinakalset metansülfonat, amorf tozlar, kristalin tozlar ve karışımları gibi çeşitli formlarda olabilir. Örneğin kristalin tozlar, polimorflar, psödopolimorflar, kristal habitüsleri, mikromeretikler ve parçacık 25 morfolojisini içeren formlarda olabilir.

Bu tarifnamede açıklanan bileşimlerde kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin terapötik olarak etkili miktarı, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 360 mg arasında, örnek olarak yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 240 mg arasında veya yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 100 mg arasında 30 değişmektedir. Burada kullanılan "terapötik olarak etkili miktar" ifadesi, uygulandığı kişide kalsiyum seviyesinin, fosfor seviyesinin, PTH seviyesinin ve kalsiyum fosfat seviyesinin en az birini istenen şekilde değiştiren miktarı ifade etmektedir. Mevcut buluşun bazı yapılandırmalarında bu tarifnamede açıklanan bileşimdeki sinakalset HCl'nin terapötik açıdan etkili miktarı yaklaşık 5 mg, yaklaşık 15 mg, yaklaşık 30 mg, 35 yaklaşık 50 mg, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 75 mg, yaklaşık 90 mg, yaklaşık 120 mg,

yaklaşık 150 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 210 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg veya yaklaşık 360 mg miktarları arasından seçilebilir.

5 Uygulanan bileşik normal olarak farmasötik bir bileşimdeki aktif madde olarak bulunacaktır. Dolayısıyla mevcut tarifnamenin farmasötik bileşimi, terapötik olarak etkili miktarda en az bir kalsiyum reseptör-aktif bileşiği veya etkili dozaj miktarında en az bir kalsiyum reseptör-aktif bileşimini içerebilir.

10 Bu tarifnamede kullanıldığı anlamıyla "etkili dozaj miktarı", tek bir doz halinde, çoklu dozlarda veya kısmi doz halinde verildiğinde terapötik açıdan etkili miktarda en az bir kalsiyum reseptör aktif bileşimini sağlayan miktarı ifade etmektedir. Bu nedenle, burada açıklanan en az bir kalsiyum reseptör aktif bileşiminin etkin dozaj miktarı, örnek olarak, tabletler, kapsüller veya benzer şekilde uygulanan bir farmasötik bileşimin iki veya daha fazla birim dozunu veya alternatif olarak tozlar, sıvılar ve benzerleri gibi, en az bir 15 kalsiyum reseptör-aktif bileşimin bir parçası olarak uygulandığı, çok dozlu farmasötik bileşimlerin verilmesini gerektirecek şekilde bileşimin etkili bir miktarından daha düşük, eşit veya daha büyük bir miktarı içerir.

20 Alternatif olarak, tabletler, kapsüller ve benzerleri gibi iki veya daha fazla birim dozajın etkili miktarda en az bir kalsiyum reseptör aktif bileşimin kullanıcıya verilmesinin gerekli olduğu farmasötik bir bileşim, örnek olarak herhangi bir hasta için etkin dozajın belirlenmesi, belirli bir hastanın potansiyel yan etkilere karşı olan hassaslığının azaltılması, münferit bir süjeye uygulanan bir ya da birden fazla diğer terapötik ilaçların etkili dozlarının yeniden ayarlanmasına veya giderek azaltılmasına ve/veya benzeri 25 durumlara izin vermek üzere çeşitli sürelerde etkili dozdan daha düşük miktarlarda hastaya uygulanabilmektedir (diğer bir deyişle, günde bir kez uygulama, günde iki kez uygulama).

30 Bu tarifnamede açıklanan farmasötik bileşimin bir birim dozunda bulunan etkin dozaj miktarı, örnek olarak yaklaşık 5 mg, yaklaşık 15 mg, yaklaşık 30 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 75 mg, yaklaşık 90 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 150 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 210 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg veya yaklaşık 360 mg olabilecek şekilde birim dozaj formu için yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 360 mg arasında değişmektedir.

Mevcut buluşun bazı yapılandırmalarında buluşun bileşimleri, primer hiperparatiroidizm ve sekonder hiperparatiroidizm gibi hiperparatiroidizm, hiperfosfonya, hiperkalsemi ve yüksek kalsiyum-fosfor ürününün tedavisine yönelik olarak terapötik olarak etkili miktarda sinakalset HCl içerir. Örneğin belirli düzenlemelerde sinakalset HCl, bileşimin 5 toplam ağırlığına göre yaklaşık %1 ila yaklaşık %70, örneğin yaklaşık %5 ila yaklaşık %40, yaklaşık %10 ila yaklaşık %30 veya yaklaşık %15 ila yaklaşık %20 arasında değişen bir miktarda bulunabilir.

Mevcut buluşa dâhil olan bileşimler Sinakalset HCl'ye ilaveten bir veya daha fazla aktif 10 madde içerebilirler. İlave aktif bileşen başka bir kalsiyum reseptör-aktif bileşiği olabilir veya farklı bir terapötik etkinliğe sahip olan aktif bir bileşen olabilir. Bu ek aktif bileşenler için verilebilecek örnekleri arasında, örnek olarak, D Vitamini ve analogları gibi vitaminler ve bunların analogları, antibiyotikler ve kardiyovasküler ajanlar da bulunur.

15 Bileşimde kullanılan sinakalset HCl veya diğer bir kalsiyum reseptör aktif bileşiği tipik olarak bileşimde parçacık halinde mevcuttur. Bu parçacıklar, örnek olarak yaklaşık 50 µm'den daha az veya buna eşit bir parçacık D_{50} 'ye sahip olabilirler. Burada kullanıldığı şekliyle "parçacık D_{50} ", parçacık boyutu dağılımının yüzde 50'lik dilimindeki etken 20 farmasötik bileşenin parçacık boyutunun ifade eder. Mevcut buluşun bazı yapılandırmalarına göre, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, formülasyondaki etken farmasötik bileşen formülasyonun granül D_{50} 'sinden daha az bir partikül D_{50} 'ye sahiptir.

Sinakalset HCl parçacıklarının parçacık D_{50} 'si, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen 25 ışık saçınım teknikleri kullanılarak belirlenebilir. Mevcut buluşun bir yapılandırmasında, sinakalset HCl parçacıklarının parçacık D_{50} 'si, parçacıkların içinde askıda bulunduğu bir süspansiyonunu taramak için bir lazer kullanılan bir Malvern Mastersizer analiz cihazı gibi bir parçacık boyutu analiz cihazı kullanılarak belirlenir. Parçacıklar, kendilerine gelen ışığı detektörlere doğru saptırırlar: Daha küçük parçacıklar ışığı daha büyük açılarda 30 saptırırken, daha büyük parçacıklar ışığı daha küçük açılarda saptırır. Her detektörde gözlemlenen ışık yoğunlukları, ölçülen parçacıklara eşdeğer hacme sahip olan bir kürenin çapına dayalı bir parçacık boyutu dağılımına dönüştürülür.

Spesifik olarak, aktif farmasötik madde örneğin sinakalset HCl'nin parçacık boyutu 35 dağılımı aşağıda sunulan prosedür uygulanarak belirlenebilir. Malvern Mastersizer

parçacık boyut analizöründeki aşağıda belirtilen aygıt koşulları kendi yazılımı içinde açıklanmaktadır:

Kırılma Endeksi örneği	1.630
Emilim Endeksi	0.1
Kırılma Endeksi Dağıtıcısı	1.375
Analiz modeli	Genel amaçlı küresel
Hesaplama hassaslığı	Geliştirilmiş
Ölçüm çekimleri ve zaman	20 saniyede 20,000 çekim
Arka plan çekimleri ve zaman	20 saniyede 20,000 çekim
Karıştırma hızı	1750 rpm

- 5 Karıştırırken heksan içinde ("dağıtıcı-B") bulunan yaklaşık 170 mL % 0.1 sorbitan trioleat (örnek olarak Kishida Chemical tarafından tedarik edilen Span 85®) örnekleme ünitesine konur ve lazer dağıtıcı-B'nin arka plan ölçümünü yapmak için hizalanır.

- 10 Sinakalset HCl içeren süspansiyon, yaklaşık % 10 ila 20 arasında değişen uygun bir opaklık aralığı elde edilinceye kadar ilave edilir. Örnek, opaklık değeri dengelendikten sonra ölçülür. Ölçüm yapıldıktan sonra sistem boşaltılır ve yaklaşık 170 mL dağıtıcı-B kullanılarak bir kere yıkanır, dağıtıcı-B sistemden boşaltılır ve örnekleme birimi tekrar yaklaşık 170 mL dağıtıcı-B ile yeniden doldurulur. Ölçüm, iki kez daha farklı şekilde dalgalandırılan fraksiyonlarla tekrarlanır. Dalgalandırma, büyük örneklerden, boyut olarak yaklaşık 15 mg'lık küçük temsili parçacık boyutu fraksiyonlarının elde edilmesi için gerçekleştirilir.

- 20 Daha sonra bu ölçümlerden Opaklaşma, D (v,0.1), D (v,0.5), D (v,0.9) değerleri hesaplanır. D (v,0.1), D (v, 0.5), D (v, 0.9) değerlerinin ortalama, standart sapma ve göreceli standart sapması (RSD) değerleri de hesaplanır. RSD (%) aşağıdaki gösterildiği şekilde hesaplanır:

$$RSD (\%) = \frac{100}{\bar{X}} \left[\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N-1} \right]^{\frac{1}{2}}$$

burada X, bir dizi N ölçümünün arasında tek bir ölçümün sonucudur ve grubun aritmetik ortalamasıdır aritmetik ortalamasıdır.

5

Bu tarifnamede açıklanan bileşim, örnek olarak granüller form gibi çeşitli formlarda olabilir. Mevcut buluşta kullanılabilen granüller, örnek olarak yaklaşık 80 µm ile yaklaşık 130 µm arasında bir değerde olduğu gibi, yaklaşık 50 µm ile yaklaşık 150 µm arasında değişen bir granül D₅₀'ye sahip olabilirler. Bu tarifnamede tanımlandığı şekliyle, "granül D₅₀" değeri, bileşimin parçacık dağılımının yüzde 50'lik dilimine karşılık gelen parçacık boyutudur. Granül D₅₀, elek analizi teknikleri kullanılarak alanda uzman olan biri tarafından kolaylıkla belirlenebilir. Spesifik olarak, granül D₅₀ aşağıdaki prosedüre göre belirlenir.

10

15

40 gözenekli, 60 gözenekli, 80 gözenekli, 100 gözenekli, 140 gözenekli, 200 gözenekli, 325 gözenekli, ağlar ve bir alt toplayıcı içeren elek çalkalayıcıya yaklaşık olarak 100 g örnek eklenir. Numunenin parçacık büyüklüğüne göre ayrılması için elek çalkalayıcı, yaklaşık 10 dakika boyunca çalıştırılır. Her bir elek, her bir elekte ve alt tabağa tutulan numune miktarını belirlemek için tartılır. Elek ağırlık fraksiyonunun elde edilmesi için ayrı

20

eleklerin ağırlıkları normalize edilmiştir. Ayrı elek ağırlık fraksiyonu, her elek ağırlığının tüm elek ağırlıklarının toplamına bölünmesiyle hesaplanır.

$$\text{Her bir eleğin ağırlık fraksiyonu} = \frac{\text{Her bir eleğin ağırlığı}}{\text{Bütün eleklerin toplamı}}$$

25

Partikül boyutu hesaplamasından önce, her elek ve toplama kabı için ortalama boyut aralığı belirlenmelidir. Her elek süzgecinin ortalama boyutu, süzgeçte tutulan ortalama parçacık boyutunu gösterir. Her elek süzgecinin ortalama boyutu, süzgecin delik boyutu (alt sınır) ve bir üst delik boyutu (üst sınır) tarafından belirlenir. 40 gözenekli elek süzgecinde, yaklaşık olarak 1410 µm delik boyutu üst sınır olarak kullanılır. Tablo 1'de,

30

her bir süzgeçte tutulan materyalin parçacıkların parçacık boyutu aralığını ve parçacık boyutu aralığının ortalamasını gösterilmektedir.

Tablo 1

Süzgeçler	Her delik (µm)	süzgecin Her genişliği (µm)	Her süzgeçte parçacıkların boyut aralığı	kalan Süzgeçte parçacıkların boyutu (µm)	kalan medyan
40 gözenekli	425		425 - 1410	918	
60 gözenekli	250		250 - 424	337	
80 gözenekli	180		180 - 249	215	
100 gözenekli	150		150 - 179	165	
140 gözenekli	106		106 - 149	128	
200 gözenekli	75		75 - 105	90	
325 gözenekli	45		45 - 74	60	
Toplama kabı	0		1 - 44	23	

Her bir eleğin ağırlık fraksiyonu, toplama kabından başlayarak 40 gözenekli eleğe kadar kümülatif frekans dağılımını elde etmek için toplanır. Kümülatif frekans dağılımı oluşturulduktan sonra yüzde 10'luk (D_{10}), yüzde 50'lik (D_{50}) ve yüzde 90'lık (D_{90}) dilimlerdeki parçacık büyüklükleri belirlenir. Karşılık gelen yüzdelik dilimin parçacık boyutu, kümülatif frekans dağılımından iki ardışık veri arasındaki doğrusal enterpolasyon ile belirlenir. Örneğin, yüzde 50'lik dilimindeki (D_{50}) parçacık boyutuna enterpolasyon aşağıda gösterildiği gibi uygulanır,

$$D_{50} (\mu m) = \frac{[(50 - X_n) * d_{n+1} + (X_{n-1} - 50) * d_n]}{(X_{n-1} - X_n)}$$

burada,

- 5 X_n = yüzde 50'nin altındaki kümülatif örnek miktarı (% cinsinden);
 d_n = elek süzgecinden X_n değerinin elde edildiği parçacık boyutu aralığının ortalaması (mm cinsinden);
 X_{n+1} = yüzde 50'nin üzerindeki kümülatif örnek miktarı (% cinsinden).
 d_{n+1} = elek süzgecinden X_{n+1} değerinin elde edildiği parçacık boyutu aralığının ortalaması (mm cinsinden).
- 10

Mevcut buluşun tüm yapılandırmalarına göre, aktif farmasötik maddenin parçacık boyutu, ışık saçınım tekniklerine göre ölçülmekte ve bileşimdeki granüllerinin parçacık boyutu elek analizine göre ölçülmektedir.

15

Bu tarifnamede açıklanan bileşim, örnek olarak tabletler, kapsüller ve tozlar gibi formlar arasından seçilen bir formda olabilir. Tabletler granüllerin tablet şeklinde preslenmesiyle hazırlanabilir. Kapsüller de granüller kullanarak üretilebilir.

20

Farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan, örneğin nişasta, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat, laktoz, sorbitol, mannitol, sükroz, metil dekstrinler gibi seyrelticiler; povidon, hidroksipropil metilselüloz, dihidroksi propilselüloz ve sodyum karboksil metilselüloz gibi bağlayıcılar; ve krospovidon, sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum gibi dağıtıcılar ve yukarıdakilerin her türlü karışımından seçilebilir.

25

Farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan ayrıca, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, stearik asit, gliseril behenat, hidrojene bitkisel yağ, gliserin fumerat gibi yağlayıcılar ve kolloidal silikon dioksit gibi glidanlar ve karışımlarından seçilebilir. Mevcut buluşun bazı düzenlemelerinde farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan, mikrokristalin selüloz, nişasta, talk, povidon, krospovidon, magnezyum stearat, kolloidal silikon dioksit, sodyum dodesil sülfat ve yukarıdakilerin her türlü karışımından seçilir.

30 Mevcut buluşun ekspiyanları, intragranüler, intergranüler veya karışımları olabilir.

Mevcut buluşun her yapılandırmasında bileşim ve/veya bileşimdeki granüller, yaklaşık 1:1 ila yaklaşık 15:1 arasında değişen bir ağırlık oranında mikrokristalin selüloz ve

nişasta içerir. Örneğin bileşimde mikrokristalin selüloz ve nişastanın ağırlık oranı, yaklaşık 10:1 gibi yaklaşık 1:1 ile yaklaşık 15:1 arasında değişir ve bileşimdeki granüllerde mikrokristalin selüloz ve nişastanın ağırlık oranı, yaklaşık 5:1 gibi yaklaşık 1:1 ile yaklaşık 10:1 arasında değişebilir.

5

Mikrokristalin selüloz, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %25 ile yaklaşık %85, örneğin yaklaşık %50 ile yaklaşık %80 veya yaklaşık %60 ile yaklaşık %75 arasında değişen miktarda bulunur. Nişasta, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %5 ile yaklaşık %35, örneğin yaklaşık %5 ile yaklaşık %25 veya yaklaşık %5 ile yaklaşık %10 arasında değişen bir miktarda bulunur.

10

Bu tarifnamede açıklanan bileşimler ayrıca, örnek olarak hidrokispropil metilselüloz gibi teknikte iyi bilinen kaplama malzemeleri arasından seçilen en az bir bileşen daha içerebilir.

15

Belirli bileşimler aşağıdakileri içerebilir:

- (a) sinakalset HCl ve sinakalset metansülfonattan seçilen ağırlıkça yaklaşık %10 ile yaklaşık %40 kalsiyum reseptör-aktif bileşiği;
- (b) ağırlıkça yaklaşık %45 ile yaklaşık %85 en az bir seyreltici;
- (c) ağırlıkça yaklaşık %1 ile yaklaşık %5 en az bir bağlayıcı; ve
- (d) ağırlıkça yaklaşık %1 ile yaklaşık %10 en az bir dağıtıcı;

20

burada ağırlıkça yüzde bileşimin toplam ağırlığına göre belirlenmektedir. Bileşimler ilaveten, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %0.05 ile yaklaşık %5 oranında yapışmayı önleyici maddeler, yağlayıcılar ve yapıştırıcılar arasından seçilen en az bir katkı maddesi içerebilir. Bileşim ayrıca, bileşimin toplam ağırlığına göre yaklaşık %1 ile yaklaşık %6 oranında en az bir kaplama malzemesi içerebilir.

25

Başka bir yapılandırmada, burada açıklanan bileşim aşağıdakileri içermektedir:

30

- (a) ağırlıkça yaklaşık % 10 ile yaklaşık % 40 oranında sinakalset HCl;
- (b) ağırlıkça yaklaşık % 5 ile yaklaşık % 10 oranında nişasta;
- (c) ağırlıkça yaklaşık % 40 ile yaklaşık % 75 oranında mikrokristalin selüloz;
- (d) ağırlıkça yaklaşık % 1 ile yaklaşık % 5 oranında povidon; ve
- (e) ağırlıkça yaklaşık % 1 ile yaklaşık % 10 oranında krosppovidon;

35

burada ağırlıkça yüzde bileşimin toplam ağırlığına göre belirlenmektedir.

Povidon, bileşimin toplam ağırlığına göre yaklaşık % 1 ila yaklaşık % 5, örnek olarak ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %3 arasında değişen bir miktarda mevcut olabilmektedir. Krosopovidon, bileşimin toplam ağırlığına göre, yaklaşık % 1 ila yaklaşık % 10, örnek olarak ağırlıkça yaklaşık %3 ila yaklaşık %6 arasında değişen bir miktarda mevcut olabilir.

Bileşim, ayrıca, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık % 0.05 ila yaklaşık %5 oranında, koloidal silikon dioksit, magnezyum stearat, talk ve benzeri maddeler ve yukarıda belirtilen maddeler arasından seçilen en az bir katkı maddesinin içerebilir. Mevcut buluşun bazı yapılandırmalarında, bileşim, yaklaşık % 0.05 ila yaklaşık % 1.5 oranında koloidal silikon dioksit, yaklaşık % 0.05 ila yaklaşık % 1.5 oranında magnezyum stearat, yaklaşık %0.05 ila yaklaşık %1.5 oranında talk veya yukarıda belirtilenlerden herhangi birinin karışımlarını içerir. Bileşim ilaveten bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık % 1 ila yaklaşık % 6 oranında en az bir kaplama malzemesi içerebilir.

Yukarıda bahsedildiği üzere burada açıklanan belirli örneklerin bileşimleri, $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m rotasyon hızında U.S.P. 2 aparatında 0.05 N HCl içinde yürütülen bir çözünme testinin başlatılmasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50 ila yaklaşık %125'inin bileşimden salınması ile sonuçlanan bir çözünme profiline sahiptir. Çözünme testi, USP 2 aparatı kullanılarak ve USP 26/NF 21, bölüm 711'de açıklanan çözünme protokolüne göre yürütülür. Bu çözünme protokolünün kullanıldığı bu örneğe göre belirtilen hacimdeki çözünme ortamı ($\pm\%1$), USP 2 aparatı kabına yerleştirilir, aparat birleştirilir, çözünme ortamı, $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye dengelenir, termometre çıkarılır, dozaj formu kaba yerleştirilir ve zamanın fonksiyonu olarak salınan aktif farmasötik bileşen miktarı ölçülür.

Buluşun bir başka yapılandırmasına göre belirtilen hacimdeki çözünme ortamı, USP 2 aparatının kabına yerleştirilir, aparat birleştirilir, çözünme ortamı yaklaşık 37°C 'ye dengelenir, termometre çıkartılır, dozaj formu kaba yerleştirilir ve zamanın fonksiyonu olarak salınan aktif farmasötik bileşen miktarı ölçülür.

Çözünme profili, formülasyondaki aktif farmasötik bileşenin hedef miktarına göre salınan aktif farmasötik bileşenin yüzdesini temsil eder. Burada kullanıldığı üzere "hedef miktar", her formülasyondaki aktif farmasötik bileşen miktarına refere eder. Belirli yapılandırmalarda hedef miktar, etiketteki miktara ve/veya etikette belirtilene refere eder.

5

USP 26/NF 21, bölüm 905, mevcut buluşa göre dozaj birim uyumunu belirlemek amacıyla kullanılan bir protokolü tanımlar. Bu protokole göre içerik homojenliği, 10 dozaj birim örneğindeki aktif farmasötik bileşen miktarının ölçülmesi ve tüm dozaj birim örneklerindeki aktif farmasötik bileşen miktarının hedef miktarın %85 ila %115'i aralığında olup olmadığının hesaplanması yoluyla belirlenir. Bir dozaj birimi örneğinin, hedef miktarın %85 ila %115'i aralığının dışında olması ve hedef miktarın %75 ila %125'i aralığı dışında hiçbir birim olmaması halinde veya ortalama yüzdesi olarak ifade edilen örnek standart sapması olan Nispi Standart Sapmanın (RSD) %6'dan büyük olmaması halinde 20 ek dozaj birim örneği daha test edilir. En az 30 dozaj biriminin işlenmesinden sonra birden fazla sayıda olmayan dozaj birim örneğinin, hedef miktarın %85 ila %115'i aralığının dışında olması ve hedef miktarın %75 ila %125'i aralığı dışında hiçbir birimin olmaması ve en az 30 dozaj biriminin RSD'sinin %7.8'i geçmemesi halinde içerik homojenlik gereksinimi karşılanır.

10

15

20

Belirli örneklerde burada açıklanan bileşimlerin çözünme profili örneğin, testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık en az %50'si, yaklaşık en az %70'i, yaklaşık en az %75'i veya yaklaşık en az %85'inin bileşimden salınması ile sonuçlanabilir. Belirli örneklerde burada açıklanan bileşimlerin çözünme profili, testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının en fazla yaklaşık %125'i, örneğin yaklaşık en fazla %115'i, yaklaşık en fazla %110'u veya yaklaşık en fazla %100'ünün bileşimden salınmasını içerebilir. Ek örneklerde burada açıklanan bileşimlerin çözünme profili, testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50 ila yaklaşık %125'inin, örneğin yaklaşık %70 ila yaklaşık %110'unun bileşimden salınmasını içerebilir.

25

30

Mevcut tarifname aynı zamanda, aşağıdaki adımları içeren farmasötik bir bileşim yapma yöntemine yönlendirilir:

- (a) burada açıklandığı üzere farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan ve kalsiyum reseptör-aktif bileşiği içeren bir granülün oluşturulması; ve
- (b) granül parçacık boyutunun, 37°C ±0.5°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen bir çözünme testine göre 0.05 N HCl içinde testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'i bileşimden salınacak şekilde kontrol edilmesi.

10 Mevcut tarifname aynı zamanda, aşağıdaki adımları içeren farmasötik bileşim yapma yöntemine yönlendirilir:

- (b) burada açıklandığı üzere farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan ve kalsiyum reseptör-aktif bileşiği içeren bir granülün oluşturulması; ve
- (b) granül parçacık boyutunun, 37°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen bir çözünme testine göre 0.05 N HCl içinde testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'i bileşimden salınacak şekilde kontrol edilmesi.

20 Granül, yüksek hızlı yaş granülasyon, düşük hızlı yaş granülasyon, akışkan yataklı granülasyon, döner granülasyon, ekstrüzyon- küre haline getirme, kuru granülasyon, silindirle sıkıştırma ve benzeri gibi bilinen herhangi bir proses ile oluşturulabilir.

Bileşimin granülünün parçacık boyutu, çeşitli faktörler ile kontrol edilebilir. Mevcut buluşun belirli yapılandırmalarında bileşimin granülünün parçacık boyutu, granülatörde bulunan malzemelere eklenen su miktarı ile kontrol edilebilir. Örneğin granülün istenen parçacık boyutu, granülatör, yaklaşık 1 L ile yaklaşık 1200 L, örneğin yaklaşık 65 L ile yaklaşık 1200 L veya yaklaşık 300 L ile yaklaşık 800 L arasında değişen bir hacme sahip olduğunda elde edilebilir ve eklenen su miktarı, granülleri oluşturmak üzere granülatörde bulunan kuru tozların miktarına göre yaklaşık %20 ile yaklaşık %40, örneğin yaklaşık %30 ile yaklaşık %36 arasında değişir.

Granülatörün pervane ucu hızı da granüllerin parçacık boyutunu etkileyebilir. Bazı yapılandırmalarda saniyede metre (m/s) cinsinden ölçülen pervane ucu hızı, yaklaşık 5 m/s ile yaklaşık 10 m/s, örneğin yaklaşık 7 m/s ile yaklaşık 9 m/s arasında değişebilir.

Mevcut tarifname aynı zamanda aşağıdaki adımları içeren farmasötik bileşim yapma yöntemine yönlendirilir

- 5 (a) burada açıklandığı üzere terapötik olarak etkili miktarda kalsiyum reseptör-aktif bileşiği parçacıkları ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içeren bir bileşimin oluşturulması; ve
- 10 (b) kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin parçacık boyutunun, 37°C ±0.5°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen bir çözünme testine göre 0.05 N HCl içinde testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'i bileşimden salınacak şekilde kontrol edilmesi.

15 Mevcut tarifnamenin ek örnekleri, aşağıdaki adımları içeren farmasötik bileşim yapma yöntemine yönlendirilir

- (a) burada açıklandığı üzere terapötik olarak etkili miktarda kalsiyum reseptör-aktif bileşiği parçacıkları ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içeren bir bileşimin oluşturulması; ve
- 20 (b) kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin parçacık boyutunun, 37°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen bir çözünme testine göre 0.05 N HCl içinde testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'i bileşimden salınacak şekilde kontrol edilmesi

25

Parçacıkların boyutu, örneğin bir öğütme adımı veya kontrollü kristalizasyon prosesinin kullanılması ile aktif farmasötik bileşen üretimi esnasında kontrol edilir. Örneğin aktif farmasötik bileşen, 8100 ± 100 rpm değirmen hızında 5 mm'lik eleği ve önde 12 çekici olan paslanmaz çelik çekiçli değirmen kullanılarak öğütülebilir, besleme hızı, 90 ± 10 rpm olarak ayarlanır.

30

Mevcut tarifname aynı zamanda, öznenin kalsiyum reseptörü aktivitesinin değiştirilmesi yoluyla tedavi edilebilen bir hastalık veya rahatsızlığın tedavisine yönelik yöntemi sağlar. Bazı örneklerde primer hiperparatiroidizm ve sekonder hiperparatiroidizm gibi

35 hiperparatiroidizm, hiperfosfonya, hiperkalsemi ve yüksek kalsiyum-fosfor ürününden

5 seçilen hastalığın tedavisine yönelik yöntem, insan gibi bir hastaya burada açıklandığı üzere kalsiyum reseptör-aktif bileşiği ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanı içeren farmasötik bir bileşimin etkili dozaj miktarının uygulanmasını içerir, burada bileşim 0.05 N HCl içinde, testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan geç olmayan bir sürede kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'inin bileşimden salınmasını içeren, 37°C ±0.5°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen çözünme testine göre ölçülen bir çözünme profiline sahiptir.

10 Mevcut buluşun bir diğer yapılandırması, insan gibi bir hastaya buluşun farmasötik bileşiminin etkili dozaj miktarının uygulanmasını içeren, hiperparatiroidizm, hiperfosfonya, hiperkalsemi ve yüksek kalsiyum-fosfor ürününden seçilen bir hastalığın tedavisinde kullanılmaya yönelik buluş bileşimlerine yönlendirilir, burada bileşim 0.05 N HCl içinde, testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan geç olmayan bir sürede
15 kalsiyum reseptör-aktif bileşiğinin hedef miktarının yaklaşık %50'si ile yaklaşık %125'inin bileşimden salınmasını içeren, 37°C'lik bir sıcaklıkta ve 75 r.p.m rotasyon hızında USP 2 aparatında yürütülen çözünme testine göre ölçülen bir çözünme profiline sahiptir.

Aşağıdaki örneklere referans yapılacaktır.

20

Örnekler

Aşağıdaki bileşenleri içeren 30mg, 60mg ve 90 mg'lik hedef aktif farmasötik bileşen miktarlarına sahip üç farmasötik bileşim hazırlanmıştır:

25

	Ağırlık % (w/w)	30 mg Tablet Miktar (mg)	60 mg Tablet Miktar (mg)	90 mg Tablet Miktar (mg)
Sinakalset HCl	18.367	33.06	66.12	99.18
Onceden jelatin haline getirilmiş nişasta (Starch 1500)	33.378	60.08	120.16	180.24
Mikrokristalin Seluloz (Avicel PH102)	6.678	12.02	24.04	36.06
Povicon (Plasdone K29/32)	2.044	3.68	7.36	11.04
Krosvidon (Polypiasdone XL)	1.233	2.22	4.44	6.66
Safıştırılmış Su ¹	----	----	----	----
Mikrokristalin Seluloz (Avicel PH102)	34.300	61.74	123.48	185.22
Magnezyum stearat	0.500	0.90	1.80	2.70
Kolloidal silikon dioksit (Kolloidal anhidroz silika) (Cab-O-Sil M5P)	0.500	0.90	1.80	2.70
Krosvidon (Polypiasdone XL)	3.000	5.40	10.80	16.20
Çekirdek Tablet	100.000	180.00	360.00	540.00
Safıştırılmış Su ¹	----	----	----	----
Opadry [®] II (renkli film oluřturucu)	4.000	7.20	14.40	21.60
Safıştırılmış Su ¹	----	----	----	----
Opadry [®] Clear (şeffaf film oluřturucu)	1.500	2.70	5.40	8.10
Carnauba Mumu Tozu	0.010	0.018	0.036	0.054
Opacode [®] Ink (Siyah) ²	----	----	----	----

¹ Safıştırılmış Su işleme esnasında uzaklaştırılmıştır.

² Eser miktarlardaki murekkep kaplı tablete uygulanmıştır.

30-, 60- ve 90-mg'lik tabletler, aşağıda gosterilen proses akış diyagramına gore yapılmıştır.

<u>Ekipman</u>	<u>Bileşenler</u>	<u>Birim İşlemi</u>	<u>Kritik Proses Kontrolleri</u>
PMA 800L granülatör	saflaştırılmış su ve intra-granüler bileşenler ^a	granülasyon ^t	su seviyesi, pervane hızı, su püskürtme oranı
Comil (Hat içi)		yaş öğütme	
Aeromatic MP6		akışkan yataklı kurutma	
Quadro Mill 196S (Comil)		kuru öğütme	
Gallay tote blender (650 L)	ekstra-granüler bileşenler ^e	ön-karışım	
Gallay tote blender (1000 L)	granülasyon karışımı A ve B ve ekstra-granüler karışım birleşimi	nihai karışım	karıştırma süresi
Gallay tote blender (1000 L)	magnezyum stearat	yağlama	
Unipress 27		sıkıştırma ^d	tablet baskı hızı, tablet ağırlığı, kalınlık, sertlik, kırılabilirlik, dağılım süresi
3X Vector Hi-Coater kap (3 püskürtme tabancası) uygulama (peristalik pompa)	renkli kaplama (Opadry [®] II), şeffaf kaplama (Opadry [®] Clear), carnauba Mumu	film kaplama ve mum	püskürtme oranı, egzoz sıcaklığı
Ackley mürekkep bazlı ofset basıcı	Opacode [®] siyah	basım	

^a sinakalset HCl, önceden jelatin haline getirilmiş nişasta, mikrokristalin selüloz, povidon ve krospovidon

^t Granülasyon adımı ile kuru öğütme adımı, 2 kase ıslak granülasyon (Karışım A ve B) üretmek amacıyla tekrar edilir.

^e Ekstra-granüler bileşenler, mikrokristalin selüloz, krospovidon ve koloidal silikon dioksittir

^d Alet boyutu, tablet boyutuna ve mukavemetine bağlıdır (30 mg; 0.2372" x 0.3800" oval şekilli düz, 60 mg; 0.3000" x 0.4800" modifiye oval (çift yarıçap) düz, 90 mg; 0.3420" x 0.5480" modifiye oval (çift yarıçap) düz)

- Yaş granülasyon prosesi, granülasyon sıvısı olarak görev yapan su ile birlikte PMA 800L yüksek hızlı granülatör içinde yürütülmüştür. Sinakalset HCl ve granülasyon içi 5 eksipyanlar (önceden jelatin haline getirilmiş nişasta, mikrokristalin selüloz, povidon ve krospovidon), 116 ± 10 rpm'de pervane hızı ayar noktası ile 1 ila 2 dakika kuru olarak karıştırılmıştır, akabinde 116 ± 10 rpm'deki pervane hızı ayar noktası ile ve yavaş veya hızlı parçalayıcı hızında (hedef, yavaş hızdır) %30.0 ila %36.0 w/w su (intra-granüler parça boyutuna göre; hedef, %34.9 w/w'dir) ile granülasyon gerçekleştirilmiştir.
- 10 Granülasyon prosesi esnasında su, 9.8 ± 0.5 kg/dakikada verilmiştir.

Granülasyon sonrasında karışım, 0.375" (0.953 cm) açıklıklı elek ile donatılan hat içi Comil ve 1400 ± 50 rpm'deki pervane hızı ayar noktası kullanılarak yaş şekilde öğütülmüştür. Karışım akabinde akışkan yataklı kurutucuya boşaltılmıştır.

Yaş öğütme prosesinin tamamlanmasından sonra granülasyon karışımı, $70^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'deki giriş sıcaklığı ayar noktası ile Aeromatic MP6 akışkan yataklı kurutucuda kurutulmuştur. Çıkış sıcaklığı 37°C ile 41°C 'ye ulaştığında kurutmada kayıp (LOD) ile nem seviyelerini belirlemek amacıyla örnekler alınmıştır. Granüller, ortalama nem seviyeleri, %1.0 ile %2.5'e ulaşana kadar kurutulmuştur.

Kurutulan granülasyon karışımı, 1650 ± 50 olan pervane hızında $0.055''$ (0.140 cm) açıklıklı elek ile donatılan Quadro Mill 196S (Comil) aracılığıyla 1000L'lik Gallay tote içine öğütülmüştür.

Magnezyum stearat haricinde ekstra-granüler eksipiyenler, 650 L'lik Gallay tote blender içinde $12 \pm 1\text{ rpm}$ 'de 7 ± 1 dakika boyunca karıştırılmıştır. Bu karışım ayrıca, yağlama için magnezyum stearat eklenmesinden sonra 1000 L'lik Gallay tote blender içinde $12 \pm 1\text{ rpm}$ 'de 15 ± 5 dakika ve akabinde $12 \pm 1\text{ rpm}$ 'de 6 ± 1 dakika boyunca kuru öğütülmüş granülasyon ile karıştırılmıştır.

Nihai yağlanmış karışım, dakikada 2000 ± 300 tabletlik bir hıza ayarlanan ve basınçlı besleyici ile donatılan Unipress 27 tablet baskısı kullanılarak aktif sinakalset HCl'nin 30-, 60- veya 90 mg serbest baz eşdeğerini içeren tabletler halinde sıkıştırılmıştır. Sıkıştırma işlemi boyunca tekli tablet ağırlıkları (30-, 60- ve 90-mg'lik tabletler için sırasıyla 180, 360 ve 540 mg'lik hedef ağırlıklar), 10 tabletin ortalama ağırlığı, tablet sertliği ve kalınlığı önceden belirlenmiş aralıklarda izlenmiştir.

Renkli kaplama süspansiyonu ve şeffaf kaplama solüsyonu, Opadry® II (yeşil) veya Opadry® Clear ürünleri saflaştırılmış su içine yavaşça eklenirken homojen olana kadar karıştırılarak (≥ 45 dakika) hazırlanmıştır. Renkli süspansiyon ve şeffaf solüsyon, püskürtme prosesinin başlamasından önce ≥ 45 dakika havadan arındırılmıştır ve önceden belirlenmiş bir zaman sınırı içinde kullanılmıştır.

Her parça, Vector Hi-Coater 48" kap içinde renkli ve şeffaf kaplamalar ile film kaplama işlemine tabi tutulmuştur. Renkli kaplama süspansiyonu, hareketli çekirdek tablet yatağına (kap hızı = 4 ile 7 rpm) uygulanmıştır ve püskürtme oranı, 3 tabanca için dakikada 250 ± 50 gramdır. Püskürtme tabancaları ve tablet yatağı arasındaki mesafe yaklaşık olarak 8" (20 cm) ile 11" (28 cm) değerindedir ve hava hacmi, $-0.1''$ (-0.25 cm)

ila -0.3" (-0.76 cm) su arasında tutulan kap basınç farkı ile dakikada 600 ± 200 ft³tür (dakikada 17.1 ± 5.7 m³). Besleme havası sıcaklığı, $41 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 'lik egzoz sıcaklığının korunması amacıyla $80 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlanmıştır.

- 5 Renkli kaplama uygulaması tamamlandığında ısıtıcı ve hava tedariki kapatılmıştır ve mum, 4 ila 7 rpm'lik kap hızı olan hareketli tablet yatağı boyunca düzgün bir şekilde yayılmıştır ($\leq 37^{\circ}\text{C}$ 'ye ulaştıktan sonra). Tabletler 5 ± 1 dakika döndürülmüştür ve besleme havası ve egzoz fanının kapatılmasından sonra tabletler, 4 ila 7 rpm'lik kap hızı ve dakikada 600 ± 200 ft³lük (dakikada 17.1 ± 5.7 m³) besleme havası ile 5 ± 1 dakika daha döndürülmüştür. Kap, tablet yatağı sıcaklığı $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 'ye ulaşana kadar sallanmıştır.

2 tarafı baskılı tabletleri üretmek üzere Ackley mürekkep bazlı ofset basıcı kullanılmıştır.

- 15 Üç formülasyonun çözünme profili, 37°C 'lik bir sıcaklıkta ve yaklaşık 75 r.p.m. rotasyon hızında USP 2 aparatı kullanılarak USP 26/NF 21, bölüm 711'de açıklanan çözünme protokolüne göre ölçülmüştür. Sinakalset HCl'nin yaklaşık %75'inin testin başlamasından sonra yaklaşık 30 dakikadan daha geç olmayan bir sürede bileşimden salındığı formülasyonların çözünme profili, Tablo 2'de verilmektedir.

20

Tablo 2

Zaman (dakika)	30 mg Tablet	60 mg Tablet	90 mg Tablet
15	85.3	81.9	80.8
30	95.2	93.8	93.4
45	97.7	97.7	97.9
60	98.7	98.8	99.8

Üç formülasyonun içerik homojenliği, yukarıda detaylı olarak açıklanan USP 26/NF 21, bölüm 905'e göre ölçülmüştür. Üç formülasyonun her birine yönelik içerik homojenliği Tablo 3'te verilmektedir.

25

Tablo 3

Konteyner	30 mg Tablet		60 mg Tablet		90 mg Tablet	
	Ortalama tablet)	(10 % RSD	Ortalama tablet)	(10 % RSD	Ortalama tablet)	(10 % RSD
1 (başlangıç)	98.5	0.8	96.7	1.6	99.7	1.2
5	98.8	0.8	98.5	0.8	100.7	0.9
11	98.5	0.6	98.3	1.0	99.9	0.7
16	98.3	0.8	97.6	1.3	99.9	0.5
22	98.3	1.0	96.3	1.8	100.7	0.9
bitiş	98.0	0.6	95.8	1.9	99.3	0.8