

ÖZET

**LEVOSETİRİZİN VEYA BUNUN FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLEN BİR
TUZUNU VE MONTELUKAST VEYA BUNUN FARMASÖTİK OLARAK KABUL
5 EDİLEBİLEN BİR TUZUNU İÇEREN ORAL UYGULAMA İÇİN STABİL FARMASÖTİK
FORMÜLASYON**

Mevcut buluş, aşağıdaki unsurları içeren, alerjik rinit veya astımın önlenmesi veya tedavi edilmesi için oral uygulamaya yönelik bir farmasötik formülasyon ile ilgilidir: (a) levosetirizin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve bir organik asit içeren bir birinci partikül parçası; ve (b) montelukast veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ikinci bir partikül parçası. Mevcut buluşa göre farmasötik formülasyon, levosetirizin ve montelukasta ilişkin maddelerin üretimini etkili bir şekilde inhibe edebilen ve böylece iyi stabilite gösteren, dengeleyici bir ajan olarak bir organik asidi içerir.

İSTEMLER

1. Aşağıda belirtilenleri içeren şekilde alerjik rinit veya astımın önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik oral uygulama için bir farmasötik formülasyon olup:

levosetirizin veya farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu ve bir organik asidi içeren birinci partikül kısmı; ve
montelukast veya farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu içeren ikinci partikül kısmı olup,

özelliği söz konusu birinci veya ikinci partikül kısmı, mini tablet şeklindedir; ve söz konusu organik asit, sitrik asit, tartarik asit, süksinik asit, askorbik asit ve bunların bir karışımını içeren gruptan seçilmesidir.

2. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği 100 kısım levosetirizin veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna dayanan şekilde ağırlıkça 40 ila 1000 kısım miktarında söz konusu organik asidi içermesidir.

3. İstem 2'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği 100 kısım levosetirizin veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna dayanan şekilde ağırlıkça 50 ila 500 kısım miktarında söz konusu organik asidi içermesidir.

4. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği bir kapsül formülasyonu olmasıdır.

5. İstem 4'ün oral uygulamasına yönelik için farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu kapsül, bir sert kapsül olmasıdır.

6. İstem 5'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu kapsül; jelatin, pullulan, hipromelloz ve polivinil alkol içeren gruptan seçilen bir maddeden yapılmasıdır.

7. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu birinci ve ikinci partikül kısımlar, fiziksel olarak ayrılmasıdır ve kapsüle doldurulur.

8. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu
birinci ve ikinci partikül kısımlarının her biri bağımsız olarak ayrıca bir seyreltici, bir
dağıtıcı, bir bağlayıcı, bir kaydırıcı ve bunlarla ilgili bir karışımı içeren gruptan seçilen
5 farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesini içermesidir.
9. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu
mini tablet, ayrıca bir kaplama katmanını içermesidir.
10. İstem 1'in oral uygulamasına yönelik farmasötik formülasyon olup, özelliği söz konusu
alerjik rinit; rinore, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşıрма ve oküler pruriti içeren
gruptan seçilmesidir.
11. Aşağıdaki aşamaları içeren bir kapsül formülasyonunun hazırlanmasına yönelik bir
15 yöntemdir, özelliği aşağıdaki adımları içermesidir:
- (i) levosetirizin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun,
farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesinin ve bir organik asidin
karıştırılması ve karışımın tabletlenmesi, burada organik asit, 100 kısım
20 levosetirizine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzuna dayanarak
ağırlıkça 40 ila 1000 kısım miktarında kullanılır;
- (ii) montelukastın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun ve
farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesinin karıştırılması ve karışımın
tabletlenmesi; ve
- 25 (iii) (i) aşamasında elde edilen söz konusu levosetirizin tabletinin ve (ii) aşamada
elde edilen söz konusu montelukast tabletinin sert bir kapsüle doldurulması.
12. İstem 11'in yöntemi olup, özelliği ayrıca (i) veya (ii) aşamalarında hazırlanan söz
konusu tabletin kaplanması içermesidir.
- 30 13. İstem 11'in yöntemi yoluyla hazırlanan bir kapsül formülasyonudur.

TARİFNAME

LEVOSETİRİZİN VEYA BUNUN FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLEN BİR TUZUNU VE MONTELUKAST VEYA BUNUN FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLEN BİR TUZUNU İÇEREN ORAL UYGULAMA İÇİN STABİL FARMASÖTİK FORMÜLASYON

5

BULUŞ SAHASI

Mevcut buluş, (a) levosetirizin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve bir organik asidi içeren birinci partikül kısmını ve (b) montelukast veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ikinci partikül kısmını içeren alerjik rinit veya astımın önlenmesi veya tedavi edilmesi için oral uygulama için farmasötik bir formülasyona ilişkindir.

10

BULUŞUN ALT YAPISI

15

"Alerjik rinit", burun membranının alerjene maruz kalmasından sonra bir IgE aracılı inflamasyon tarafından indüklenen şekilde burnun semptomatik bir bozukluğuna ilişkindir. Alerjik rinit; rinore, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşıırma, oküler prurit ve benzeri semptomları içerir.

20

"Astım", bir bozukluğa ilişkin olup burada solunum yolları inflamasyonu, hava akışının akciğerlerin içine girmesini ve çıkmasını kısıtlayan şekilde bronşlarda, müsküler konvülsiyonun meydana gelmesine ve bronşiyal mukozanın şişmesine neden olur. Astım; nefes darlığı, şiddetli öksürük ve şiddetli vakalarda ölümle dahi sonuçlanabilecek olan status astmatikus gibi semptomlara neden olabilir.

25

Alerjik rinit ve astım, ayrı ayrı gelişebilir; ancak, alerjik riniti olan hastaların yaklaşık %58'inin aynı zamanda astımı olduğunu ve astımı olan hastaların %85-95'inin alerjik rinitten yakındığını gösteren şekilde söz konusu iki hasta grubu arasında yüksek komplikasyon oranları olduğunu belirten bir çalışma mevcuttur. Bu nedenle, söz konusu iki durumun muamelesi için iyileştirilmiş stabilite ve etkinliğe sahip bir kombinasyon bileşiminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

30

Bu arada Setirizin, (2-(4-((4-klorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil)etoksi)asetik asittir ve levorotatori ve dekstrorotatori enantiyomerleri, sırasıyla "Levosetirizin" ve "Dekstrocetirizin" olarak açıklandı.

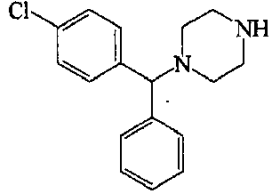
- 5 Levosetirizin, Cetirizinin rasemik karışımından ayırma yoluyla veya asimetrik sentez, örneğin, UK Patent No. 2225321 içinde açıklanan konvansiyonel yöntemler veya US Patent No. 4800162 ve 5057427 içinde açıklanan enzimatik biyokatalitik hidroliz yoluyla elde edilebilir. Levosetirizin, antihistaminik özelliklere sahiptir ve dolayısıyla bir antialerjik ve bir antihistaminik ajan olarak, aynı zamanda bir antikonvülsan ve bir bronkodilatatör olarak faydalıdır. Ayrıca,
- 10 levosetirizin dihidroklorür, alerjik riniti tedavi etmek için onaylanmış ve Xyzal (Yuhan Corporation) adı altında satılmaktadır.

- Montelukast, lökotrien aracılı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılan, sisteinil lökotrien tip 1'i (CysLT1) inhibe eden bir antagonisttir. Özellikle montelukastın alerjik rinit,
- 15 atopik dermatit, kronik ürtiker, sinüzit, nazal polip, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nazal konjunktiviti içeren konjunktivit, migren, kistik fibroz, viral bronşiolit ve benzerlerinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir [*bakınız, örneğin*, S. E. Dahlen, Eur. J. Pharmacol., 533(1-3), 40-56(2006)]. Ayrıca, montelukast sodyum içeren Singulair (MSD), yetişkinlerde ve 2 yaş üstü çocuklarda astımın tedavi edilmesi için onaylanmıştır ve şu anda piyasada mevcuttur.

- 20 Bazik bir durumda stabil olan montelukast sodyum ve asidik bir durumda stabil olan levosetirizin dihidroklorür içeren iki tabakalı bir tablet formunda farmasötik bir bileşim ile ilgili bir rapor bulunmaktadır [R. T. Rathod, J. Indian Med. Assoc., 107(8), 562-564(2009)]. Söz konusu bileşimin bir tablet şeklinde hazırlanmasında, montelukast ve levosetirizin birbirinden
- 25 tamamen ayırmak çok zordur. Çift katmanlı bir tabletin oluşması durumunda bile, her aktif bileşenin mekanik olarak tamamen ayrılması imkansızdır. Ayrıca bu tür tabletlerin üretilmesi için çift katmanlı bir tablet makinesi gereklidir.

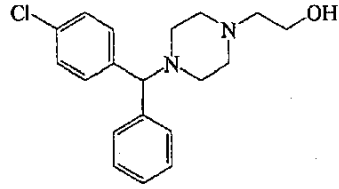
- Ayrıca Levosetirizin, fizyokimyasal özellikler açısından da stabil değildir ve yaşlanmaya karşı
- 30 stabil bir ürün hazırlamak zordur. Formül (I)'in ilgili maddesi A, Formül (II)'in ilgili maddesi B formül (III)'ün ilgili maddesi F'yi içeren şekilde Levosetirizinin üç temel bozunma ürünü vardır. İlgili maddeler A ve B, Levosetirizinin hidrolizi yoluyla üretilir ve ilgili madde F, yardımcı maddeler veya sert kapsül serbestleme ajanları ile Levosetirizinin yan reaksiyonu yoluyla oluşturulur. Aslında Levosetirizin, hızlandırılmış saklama koşulları altında ilgili maddeler A, B

ve F'nin artmış oluşum hızını gösterir ve dolayısıyla kapsül formülasyonunun üretim prosesi esnasında stabilizeyi sağlamak kolay değildir.

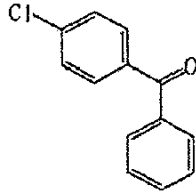


Formül (I)

5

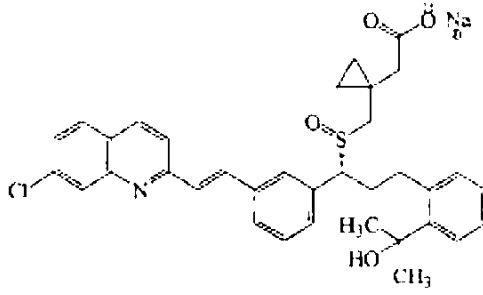


Formül (II)

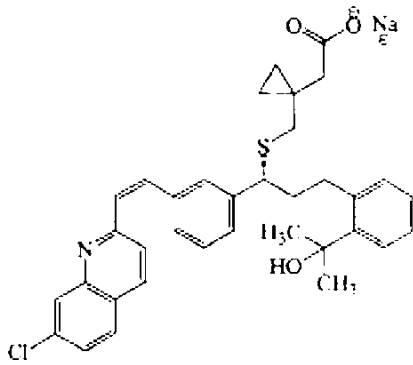


Formül (III)

- 10 Montelukastın, ışığa, ısıya veya neme maruz kaldığında stabil olmadığı ve formül (IV)'ün montelukast sülfoksiti ve formül (V)'in montelukast *cis* izomeri olarak bu tür bozunmuş ürünleri verdiği bilinmektedir. Bir referansa göre [*bakınız* M. M. Al Omari et al., J. Pharm. and Biomed. Anal., 45, 465-471(2007)], piyasada bulunan bir Singulair çiğneme tableti güneş ışığına maruz kaldığında, montelukast sülfoksit miktarı 3 hafta sonra % 2.4 oranında arttı; ve 0.1 M
- 15 hidroklorik asit çözeltisi içindeki montelukast, 6 saat boyunca sodyum ışığına maruz kaldığında, montelukast *cis*-izomerinin miktarı % 14.6 arttı. Raporda gösterilen şekilde, yaşlanmaya karşı stabil bir montelukast ürününün hazırlanması kolay değildir.



Formül (IV)



Formül (V)

- 5 Sert kapsülün üretim prosesi esnasında kapsülün şeklini korumak ve kapsülün yüzeyini pürüzsüz hale getirmek için kapsül maddeleri ve yardımcı maddeler kullanılır. Kapsül maddelerinin örnekleri; jelatin, pullulan, hipromelloz, polivinil alkol ve benzerini içerir; ve yardımcı maddelerin örnekleri; diasetile monogliserit, sukroz yağ asidi ester, sodyum lauril sülfat ve benzerini içerir. Ayrıca, kapsülün şeklini oluşturan kalıptan kapsüllerin kolay bir
- 10 şekilde serbestlenmesi için mineral yağ, lesitin ve benzerleri gibi bir serbestleme ajanı kullanılır.

WO 2013/012199 A1, bir montelukast katmanı ve bir levosetirizin katmanı olmak üzere iki ayrı katmanı içeren, ayrı granüller veya tabletler elde etmek için montelukast ve levosetirizin ve bir katkı maddesinin ayrı ayrı granüle edilmesi yoluyla hazırlanan ve kapsül içinde ayrı katmanlar oluşturmak için sert bir kapsülün içerisine söz konusu tabletlerin veya granüllerin doldurulmasını içeren, alerjik rinitin ve astımın önlenmesi veya tedavi edilmesi için bir kapsül formülasyonunu açıklamaktadır.

- 20 WO 2010/107404 A1, astım ve alerjik rinitin tedavi edilmesi için montelukast ve setirizini içeren formülasyonları açıklamaktadır. Ayrıca, montelukastın birinci karışımını ve levosetirizinin ikinci

karişımının elde edilmesini ve bir kapsül olabilecek şekilde tek formülasyonda iki karişımın kombine edilmesini içeren bir üretim prosesi açıklanmıştır.

Mevcut buluş sahipleri, aktif bileşenler olarak levosetirizini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve montelukastı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kombinasyon formülasyonu üzerinde bir araştırma yürütmüşlerdir. Levosetirizin ve montelukastın ayrı tabletler halinde hazırlanması durumunda ve daha sonra sert bir kapsüle doldurulması durumunda ilgili maddelerin miktarının, yardımcı maddelerden ve serbestleme ajanlarından türevlenen maddelerden ötürü tekli-aktif bileşen içeren tabletler şeklindeki bileşime kıyasla daha hızlı bir şekilde arttığını ve dolayısıyla aktif bileşenlerin stabilitesinin bozunduğunu keşfetmişlerdir. Bu nedenle mevcut buluş sahipleri, sorunu çözmeye çalışmışlardır ve levosetirizin ve montelukast ilgili maddelerinin üretiminin; sitrik asit gibi bir organik asidin, levosetirizin içeren partikül kısmında kullanılması durumunda ve aktif bileşenlerin sert bir kapsülün içine doldurulmasından sonra dahi iyi uzun süreli saklama stabilitesine sahip olunması halinde etkin şekilde inhibe edilebileceğini bulmuşlardır.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Dolayısıyla mevcut buluşun bir amacı, levosetirizini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve montelukastı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren oral uygulama için farmasötik bir formülasyon sağlamak olup burada aktif bileşenler, alerjik rinit veya astımın önlenmesi veya tedavisi için iyi uzun süreli saklama stabilitesi için sert bir kapsül içine yüklenirler.

Mevcut buluşun diğeri bir amacı, oral uygulama için yukarıda belirtilen farmasötik formülasyonun hazırlanması yöntemini sağlamaktır.

Mevcut buluşun amacına göre, aşağıdakileri içeren alerjik riniti veya astımı önlemek veya tedavi etmek için oral uygulama için bir farmasötik formülasyon sağlanmıştır:

(a) levosetirizin veya farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu ve bir organik asidi içeren birinci partikül kısmı ve

(b) montelukast veya farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunu içeren ikinci partikül kısmı olup,

burada söz konusu birinci veya ikinci partikül kısmı, mini tablet şeklindedir ve söz konusu organik asit, sitrik asit, tartarik asit, süksinik asit, askorbik asit ve bunların bir karışımını içeren gruptan seçilir.

5

Mevcut buluşun başka bir amacı ile uyumlu olarak, aşağıdakileri içeren bir farmasötik formülasyonu hazırlamak için bir yöntem sağlanmaktadır:

10

(i) levosetirizin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun, farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesinin ve bir organik asidin karıştırılması ve karışımın tabletlenmesi, burada organik asit, 100 kısım levosetirizine dayanarak ağırlıkça 40 ila 1000 kısım miktarında kullanılır;

15

(ii) montelukastın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesinin karıştırılması ve karışımın tabletlenmesi ve

(iii) (i) aşamasında elde edilen levosetirizin tabletinin ve (ii) aşamada elde edilen montelukast tabletinin sert bir kapsüle doldurulması.

20

Mevcut buluşun diğer bir amacına göre yukarıdaki yöntem ile hazırlanan bir kapsül formülasyonu verilmiştir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

25

Mevcut buluşun yukarıdaki ve diğer amaçları ve özellikleri, ekte yer alan çizimlerle birlikte ele alındığında, buluşun aşağıdaki açıklamalarında anlaşılır hale gelecektir:

30

Şekil 1, 6 ay boyunca hızlandırılmış saklama koşulları (40°C/%75 RH) altında Örnekler 1 ila 6 ve Kıyaslamalı örnek 1'de elde edilen kapsül formülasyonları için levosetirizin ilgili maddelerinin miktarını göstermektedir;

Şekil 2, 6 ay boyunca hızlandırılmış saklama koşulları (40°C/%75 RH) altında Örnekler 1 ila 6 ve Kıyaslamalı örnek 1'de elde edilen kapsül formülasyonları için montelukast ilgili maddelerinin miktarını göstermektedir; ve

35

Şekil 3, mevcut buluşun kapsül formülasyonunun şematik görünümünü göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Bundan sonra mevcut buluş, detaylı olarak açıklanmaktadır.

5

Mevcut buluş, bağımsız İstem 1'de tanımlanan şekilde alerjik rinit veya astımın önlenmesi veya tedavi edilmesi için bir farmasötik formülasyon vermektedir.

Mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, erken alerjik rinit ve astım reaksiyonunu azaltmak için birinci aktif bileşen olarak bir antihistaminik ajanı, levosetirizini ve geç alerjik rinitin temel
10 semptomlarından birini, yani burun tıkanıklığı ve astım, tedavi etmek ve önlemek için ikinci aktif bileşen olarak bir anti-lökotrien ajanı, montelukastı, kullanır.

Mevcut buluşun birinci partikül kısmında yer alan levosetirizin veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, örneğin, Avrupa Patent Başvuru No. 0058146, 0601028 ve
15 0801064, UK Patent No. 2225320 ve 2225321, US Patent No. 5478941 ve Uluslararası Patent Yayın No. WO 97/37982 içinde açıklanmıştır. Levosetirizin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; asetik asit, sitrik asit, maleik asit, süksinik asit, askorbik asit tuzları, hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, fosforik asit ve benzeri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir toksik olmayan organik veya inorganik asidin bir asit katkılı tuzunu bir metal tuzunu (örneğin.,
20 sodyum tuzu veya potasyum tuzu), amonyum tuzu, amin tuzu ve amino asit tuzunu, tercih edildiği üzere levosetirizin dihidroklorür tuzunu, içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Levosetirizin veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun günlük doz miktarı, birim doz şekli başına 0.4 ila 100 mg, tercih edildiği üzere 1 ila 50 mg, daha fazla tercih edildiği üzere 2.5 ila 20 mg'dır.

25

Mevcut buluştaki ikinci partikül kısmında bulunan Montelukast veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzu, tercih edildiği üzere montelukast sodyumdur. Montelukast veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun günlük doz miktarı, birim doz şekli başına 0.4 ila 100 mg, tercih edildiği üzere 1 ila 50 mg, daha fazla tercih edildiği üzere 2.5 ila 20 mg'dır.

30

Mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, 100 kısım levosetirizine dayanarak ağırlıkça 40 ila 1000 kısım, tercih edildiği üzere ağırlıkça 50 ila 500 kısım miktarında bir stabilize edici bir ajan olarak bir organik asidi içerir.

Organik asit, bir yardımcı madde ve bir kapsülün bir serbestleme ajanından ötürü üretilen levosetirizinle ilgili maddelerinin ve montelukastla ilgili maddelerin üretimini azaltabilir. Eğer organik asidin miktarı ağırlıkça 40 kısımdan az ise, levosetirizin ve montelukastın stabilitesi üzerindeki etkisi önemsiz hale gelir; bu arada, organik asidin ağırlıkça 1000 kısmını aşan miktar, vücuda uygulandığında tahrişe neden olabilir ve gereksiz organik asit, vücut sisteminde emilebilir.

Organik asit; sitrik asit, tartarik asit, süksinik asit, askorbik asit ve bunların bir karışımını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, toz, granül, pellet, tablet ve kapsülü içeren gruptan seçilen bir oral katı farmasötik formülasyon şeklinde, tercih edildiği üzere bir kapsül şeklinde, hazırlanabilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesinde mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, (a) levosetirizin veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve bir organik asidi içeren birinci partikül kısmını ve (b) montelukast veya bununla ilgili farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu içeren ikinci partikül kısmını içeren bir kapsül formülasyonu olup burada, söz konusu partikül kısımları, fiziksel olarak ayrı olacak şekilde ve bir kapsülün içerisine doldurulur.

Birinci veya ikinci partikül kısmı, bir mini tablet şeklindedir.

Birinci veya ikinci partikül kısmının her biri, ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilen bir katkı maddesini içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilen bir katkı maddesi, bir seyreltici, bir dağıtıcı, bir bağlayıcı, bir kaydırıcı ve bunların bir karışımını içeren gruptan seçilebilir.

Seyrelticinin uygun örnekleri, mikrokristalin selüloz, laktoz, ludipress, mannitol, kalsiyum fosfat monobazik, nişasta, düşük ikameli hidroksipropilselüloz ve bunların bir karışımını içerebilir.

Seyreltici, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 1 ila % 99, tercih edildiği üzere % 5 ila 95 arasında değişen bir miktarda kullanılabilir.

Dağıtıcı örnekleri; krospovidon, sodyum nişasta glikolat, kroscarmelloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropilselüloz, nişasta, aljinat veya bununla ilgili bir sodyum tuzunu ve bunlarla ilgili bir karışımı içeren gruptan seçilen bir sıvı ortamda stabil bir dağılım gösteren herhangi bir maddeyi içerebilir. Tercih edildiği üzere dağıtıcı, krospovidon, sodyum nişasta glikolat,

kroskarmelloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropilselüloz veya bunlarla ilgili bir karışım olabilir. Dağıtıcı, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 1 ila % 30, tercih edildiği üzere % 2 ila 20 arasında değişen bir miktarda kullanılabilir.

- 5 Bağlayıcı örnekleri; hidroksipropilselüloz, hipromelloz, polivinilpirolidon, kopovidon, makrogol, hafif anhidrid silisit asit, sentetik alüminyum silikat, kalsiyum silikat veya magnezyum metasilikat alüminat gibi silikat türevleri, kalsiyum fosfat dibazik gibi fosfat tuzları, kalsiyum karbonat gibi karbonat tuzları ve bunlarla ilgili bir karışımı içerebilir. Bağlayıcı, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 1 ila % 30, tercih edildiği üzere % 2 ila 20 arasında değişen bir miktarda kullanılabilir.

- 10 Kaydırıcı örnekleri, stearik asit, kalsiyum stearat veya magnezyum stearat gibi stearik asidin metal tuzları, talk, kolloid silika, sukroz yağ asidi esteri, hidrojene bitkisel yağ, yüksek erime noktasına sahip mum, gliseril yağ yağ asidi esteri, gliserol dibehenat ve bunlarla ilgili bir karışımı içerebilir. Kaydırıcı, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 0,3 ila % 5, tercih edildiği üzere % 0,5 ila 3 arasında değişen bir miktarda kullanılabilir.

- 20 Ayrıca birinci veya ikinci partikül kısmını içeren her bir tablet, ayrıca bir kaplama katmanını da içerebilir. Kaplama katmanı, montelukast ve levosetirizini tamamen ayırmak için söz konusu tabletlerden seçilen en az birinin yüzeyinde oluşturulabilir.

- Mevcut buluşta kaplama katmanı için kullanılan kaplama substratı, konvansiyonel olarak yüksek moleküler bileşikler olabilir. Kaplama substratı örnekleri, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, metilselüloz, etilselüloz, polivinil alkol, polivinilpirolidon, hidroksietilselülozu içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Kaplama substratının miktarı, uygulama için optimal boyutta bir formülasyon sağlamak ve üretimde etkinliği iyileştirmek için tercih edildiği üzere minimum seviyede tutulur. Bu nedenle kaplama substratı, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 0,5 ila % 20, tercih edildiği üzere % 1 ila 10 arasında değişen bir miktarda kullanılabilir.

30

Mevcut buluşun kapsül formülasyonunda kapsül, genel olarak ilaç hazırlamasında kullanılan herhangi bir konvansiyonel sert kapsül olabilir. Mevcut buluşta kullanılan sert kapsül substratları; jelatin, pullulan (NP caps™, vb; Capsugel), hipromelloz ve polivinil alkol içeren gruptan seçilebilir.

35

Mevcut buluşta sert kapsüller, ilaç hazırlamasında kullanılan herhangi bir konvansiyonel sert kapsül boyutuna sahip olabilir. Sert kapsüllerin iç hacmi, boyuta göre farklılık gösterir: No. 00 (0.95 mL), No. 0 (0.68 mL), No. 1 (0.47 mL), No. 2 (0.37 mL), No. 3 (0.27 mL) ve No. 4 (0.20 mL) (Suheung Capsule Co, Kore). Kapsülün boyutu hastanın rahatlığı için tercih edildiği üzere küçüktür; ancak, kapsülün içine doldurulacak olan içeriğin kütle limitinden ötürü mevcut buluşta kullanılan kapsülün boyutu, No. 0, No. 1, No. 2, No. 3, ve No. 4, tercih edildiği üzere No. 1, No. 2 ve No. 3'ü içerebilir.

Mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, alerjik riniti veya astımı önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilir ve alerjik rinit; burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşırma ve oküler prurit gibi semptomlardan oluşan gruptan seçilebilir.

Ayrıca mevcut buluş, aşağıda belirtilen aşamaları içeren bir farmasötik formülasyonun hazırlanması yöntemini sağlamaktadır: (i) levosetirizin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik olarak kabul edilebilen bir katkı maddesi ve bir organik asidin karıştırılması ve karışımın tabletlenmesi; burada organik asit, 100 kısım levosetirizine dayanarak ağırlıkça 40 ila 1000 kısım miktarında kullanılır; (ii) montelukastın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzunun ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir katkı maddesinin karıştırılması ve karışımın tabletlenmesi; ve (iii) (i) aşamasında elde edilen levosetirizin tabletinin ve (ii) aşamada elde edilen montelukast tabletinin sert bir kapsüle doldurulması.

Yöntem ayrıca (i) veya (ii) aşamalarında üretilen tabletin kaplanması aşamasını da içerebilir. Mevcut buluşta hazırlanan kapsül formülasyonu, oral yoldan veya benzeri yolla uygulanabilir.

Ayrıca mevcut buluş, yukarıdaki yöntem ile hazırlanan bir kapsül formülasyonunu sağlar.

Mevcut buluşun kapsül formülasyonu, sert kapsül içinde fiziksel olarak ayrı olan montelukast ve levosetirizini ve dolayısıyla tamamen ayrı olan söz konusu iki aktif bileşeni içerir. Bu nedenle iki aktif bileşen arasındaki reaktivite minimize edilebilir ve formülasyon stabilitesi iyileştirilir, dolayısıyla pterapötik etkinlik optimize edilir. Aynı zamanda, tek bir formülasyonun zamana bağlı stabilitesinin değerlendirilmesi için önceden mevcut olan analitik yöntemin, yeni bir analitik yöntem geliştirmek yerine, buluşun formülasyonu için kullanılabilir olması da avantajlıdır. Ek olarak birinci partikül kısmında dahil olan organik asit, yalnız levosetirizinin stabilitesini iyileştirmesini aynı zamanda montelukastı da stabilize eder.

Aşağıdaki Örnekler ayrıca, mevcut buluşu kapsamını sınırlamaksızın daha detaylı olarak açıklamaktadır.

Örnek 1: Kombinasyon Formülasyonu I

Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

- Levosetirizin dihidroklorür, ludipress (BASF), mikrokristalin selüloz, silisit asit, kroscarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000, Colorcon) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

- Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilsellüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit, kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

- Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

Örnek 2: Kombinasyon Formülasyonu II

Levosetirizin Katmanı	Miktar
Levosetirizin dihidroklorür	5.0 mg
Ludipress	60.5 mg
Mikrokristalin selüloz	25.0 mg
Tartarik asit	5.0 mg
Kroskarmelloz sodyum	3.0 mg
Hafif anhidrid silisit asit	0.5 mg
Magnezyum stearat	1.0 mg
Opadry white (Y-1-7000)	3.0 mg
Distile su	(15.0 mg)

Montelukast Katmanı	Miktar
Montelukast sodyum	10.4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-mannitol	74.3 mg
Mikrokristalin selüloz	74.3 mg
Hafif anhidrid silisit asit	5.0 mg
Hidroksipropilselüloz	4.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	30.0 mg
Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropilselüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, tartarik asit, kroscarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000)

5 çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilsellüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

10

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

15

Örnek 5: Kombinasyon Formülasyonu V

D-mannitol	74.3 mg
Mikrokristalin selüloz	74.3 mg
Hafif anhidrid silisit asit	5.0 mg
Hidroksipropilselüloz	4.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	30.0 mg
Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropilselüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, süksinik asit, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilselüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

Örnek 6: Kombinasyon Formülasyonu VI

Levosetirizin Katmanı	Miktar
Levosetirizin dihidroklorür	5.0 mg
Ludipress	60.5 mg
Mikrokristalin selüloz	25.0 mg
Askorbik asit	5.0 mg
Kroskarmelloz sodyum	3.0 mg
Hafif anhidrid silisit asit	0.5 mg
Magnezyum stearat	1.0 mg
Opadry white (Y-1-7000)	3.0 mg
Distile su	(15.0 mg)

Montelukast Katmanı	Miktar
Montelukast sodyum	10.4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-mannitol	74.3 mg
Mikrokristalin selüloz	74.3 mg
Hafif anhidrid silisit asit	5.0 mg
Hidroksipropilselüloz	4.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	30.0 mg
Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropilselüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, askorbik asit, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000)

5 çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilsellüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

10

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

15

Kıyaslamalı Örnek 1: Kombinasyon Formülasyonu VII

Mikrokristalin selüloz	74.3 mg
Hafif anhidrid silisit asit	5.0 mg
Hidroksipropilselüloz	4.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	30.0 mg
Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropilselüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilsellüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

Kıyaslamalı Örnek 2: Kombinasyon Formülasyonu VIII

Kıyaslamalı Örnek 1'in prosedürü, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak pullulandan oluşan bir sert kapsülün kullanılması haricinde tekrarlandı.

Kıyaslamalı Örnek 3: Kombinasyon Formülasyonu IX

Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropilselüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve fosforik asit ile ilave edildi ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, hidroksipropilsellüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

Kıyaslamalı Örnek 5: Kombinasyon Formülasyonu XI

Sodyum hidroksit	5.0 mg
Kroskarmelloz sodyum	3.0 mg
Hafif anhidrid silisit asit	0.5 mg
Magnezyum stearat	1.0 mg
Opadry white (Y-1-7000)	3.0 mg
Distile su	(15.0 mg)

Montelukast Katmanı	Miktar
Montelukast sodyum	10.4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-mannitol	74.3 mg
Mikrokristalin selüloz	74.3 mg
Hafif anhidrid silisit asit	5.0 mg
Hidroksipropil selüloz	4.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	30.0 mg
Magnezyum stearat	2.0 mg
Hipromelloz	1.73 mg
Hidroksipropil selüloz	1.73 mg
Titanyum dioksit	1.5 mg
Sarı demir oksit	0.036 mg
Kırmızı demir oksit	0.004 mg
Distile su	(50.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, sodyum hidroksit, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve 5 karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

Bu arada montelukast sodyum, D-mannitol, mikrokristalin selüloz, hafif anhidrid silisit asit, 10 hidroksipropilselüloz, sodyum nişasta glikolat ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve

karıştırıldı ve karışım, bir montelukast tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra montelukast tablet, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksidi distile su içinde çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

5

Son olarak bu şekilde elde edilen söz konusu iki tablet, 10 mg montelukast ve 5 mg levosetirizin içeren bir kapsül formülasyonu elde etmek için temel olarak jelatinden oluşan No.1 sert kapsül içerisine dolduruldu.

10 Kıyaslamalı Örnek 6: Levosetirizin Tablet hazırlanması (tek tablet)

	Miktar
Levosetirizin dihidroklorür	5.0 mg
Ludipress	60.5 mg
Mikrokristalin selüloz	30.0 mg
Kroskarmelloz sodyum	3.0 mg
Hafif anhidrid silisit asit	0.5 mg
Magnezyum stearat	1.0 mg
Opadry white (Y-1-7000)	3.0 mg
Distile su	(15.0 mg)

Levosetirizin dihidroklorür, ludipress, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hafif anhidrid silisit asit ve magnezyum stearat; bir elekten geçirildi ve karıştırıldı ve karışım, bir levosetirizin tableti elde etmek için 5.5 mm çapında bir yuvarlak punch kullanılarak tablete basıldı. Daha sonra levosetirizin tablet, distile su içinde Opadry White'ı (Y-1-7000) çözerek hazırlanan bir kaplama çözeltisi ile kaplandı.

15

DeneySEL Örnek 1: Hızlandırılmış Koşullar altında Stabilité Testi

20

Örnekler 1 ila 6 ve Kıyaslamaları Örnekler 1 ila 5 içinde hazırlanan levosetirizin ve montelukast içeren kombinasyon kapsül formülasyonları ve Kıyaslamalı Örnek 6'da hazırlanan levosetirizin tekli tableti, aşağıda belirtilen hızlandırılmış saklama koşullarında saklandı. Levosetirizin ve

montelukast ilgili maddelerinin (impüriteler) miktarı, formülasyonların stabilitesini kıyaslamak için ölçüldü. Sonuçlar, Tablolar 3 ve 4'te ve Şekiller 1 ve 2'de gösterilmiştir .

<Hızlandırılmış Saklama Koşulları>

5

Saklama koşulları: 40°C, %75 RH'de bir HDPE şişesinde saklandı

Test süresi: Başlangıç ve 6 ay

Analiz hedefi: levosetirizin ve levosetirizin ilgili maddeleri ve montelukast ve montelukast ilgili maddeleri.

10

<Levosetirizin ve ilgili maddelerinin analiz koşulları>

Kolon: Oktadesilsilil silika gel ile doldurulmuş paslanmaz boruya (iç çapı 4.6 mm × uzunluğu 25 cm) sahip HPLC (Waters) için Symmetry Shield RP18 kolonu (partikül boyutu: 5 µm)

15

Elüentler: A - Distile su (DW): Asetonitril: %10 Trifloroasetik asit (TFA) = 69: 30: 1 (v/v/v)

B - DW: Asetonitril: %10 TFA = 29: 70: 1 (v/v/v)

20 [Tablo 1]

Elüsyon koşulları

Süre(dakika)	A (%)	B (%)
0	100	0
2	100	0
30	25	75
40	100	0
50	100	0

Detektör: UV-absorpsiyonu detektörü (230 nm'de absorbans)

Akış hızı: 1.2 mL/dakika

Kolon sıcaklığı: 30°C

25

<Montelukast ve ilgili maddelerinin analiz koşulları>

Kolon: Diizopropil fenetil silika gel ile doldurulmuş paslanmaz boruya (iç çapı 4.6 mm × uzunluğu 25 cm) sahip HPLC (Agilent Zorbax) için Zorbax SB-Phenyl kolonu (partikül boyutu: 5 µm)

- 5 Elüentler: A - %0.1 TFA içeren distile su
B - %0.1 TFA içeren asetonyitril

[Tablo 2]

Elüsyon koşulları

Süre(dakika)	A (%)	B (%)
0	60	40
20	.	90
30	.	90
31	60	40
35	60	40

- 10 Detektör: UV-absorpsiyonu detektörü (238 nm’de absorbans)
Akış hızı: 1.5 mL/dakika
Kolon sıcaklığı: 25°C

- 15 Levosetirizin ilgili maddeleri A, B ve F’nin içerik değişiklikleri, Tablo 3’te gösterilmiştir ve montelukast ilgili maddelerinin değişiklikleri, *yani*, montelukast sülfoksit ve montelukast *cis*-izomeri, Tablo 4’te gösterilmiştir.

[Tablo 3]

Levosetirizin ilgili maddelerinin değişiklikleri

Numune	Başlangıç				6 ay			
	İlgili Madde	İlgili Madde	İlgili Madde	Toplam ilgili Madde (%)	İlgili Madde	İlgili Madde	İlgili Madde	Toplam ilgili Madde (%)
	A (%)	B (%)	F (%)		A (%)	B (%)	F (%)	

Örnek 1	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,02	0,14
Örnek 2	0,01	0,01	0,00	0,06	0,03	0,03	0,01	0,11
Örnek 3	0,01	0,01	0,00	0,06	0,03	0,03	0,01	0,10
Örnek 4	0,01	0,02	0,00	0,07	0,04	0,05	0,03	0,18
Örnek 5	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,03	0,17
Örnek 6	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,03	0,17
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,12	0,32	0,31	0,35	1,13
Örnek 1								
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,08	0,22	0,19	0,26	0,86
Örnek 2								
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,08	0,15	0,13	0,15	0,62
Örnek 3								
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,09	0,27	0,29	0,23	0,93
Örnek 4								
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,09	0,56	0,62	0,52	2,13
Örnek 5								
Kıyaslama	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,00	0,12
Örnek 6								

[Tablo 4]

Montelukast ilgili maddelerinin değışiklikleri

Numune	Başlangıç			6 ay		
	Montelukast sülfoksit (%)	Montelukast <i>cis</i> -izomeri (%)	Toplam ilgili Mad. (%)	Montelukast sülfoksit (%)	Montelukast <i>cis</i> -izomeri (%)	Toplam ilgili Mad. (%)
Örnek 1	0,08	0,03	0,15	0,15	0,06	0,28
Örnek 2	0,09	0,03	0,16	0,12	0,05	0,23
Örnek 3	0,08	0,03	0,15	0,10	0,04	0,19

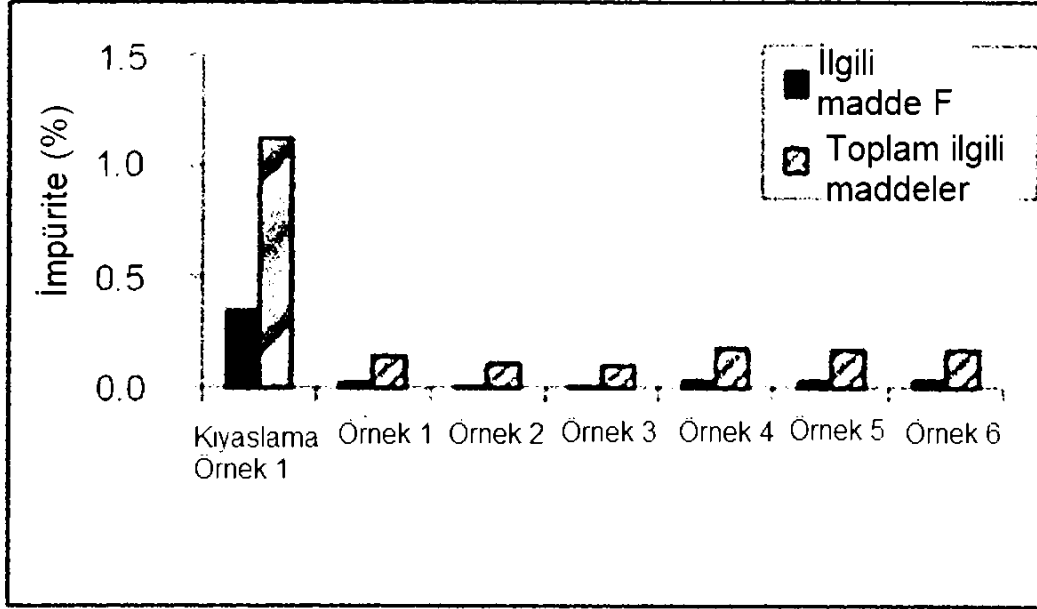
Örnek 4	0,08	0,03	0,16	0,15	0,06	0,30
Örnek 5	0,08	0,03	0,16	0,16	0,07	0,31
Örnek 6	0,09	0,03	0,15	0,17	0,06	0,33
Kıyaslama	0,08	0,04	0,16	0,33	0,12	0,65
Örnek 1						
Kıyaslama	0,08	0,03	0,15	0,25	0,09	0,55
Örnek 2						
Kıyaslama	0,08	0,03	0,15	0,26	0,08	0,52
Örnek 3						
Kıyaslama	0,08	0,03	0,15	0,34	0,13	0,67
Örnek 4						
Kıyaslama	0,08	0,03	0,15	0,14	0,06	0,25
Örnek 5						

Tablolar 3 ve 4'te ve Şekiller 1 ve 2'de gösterilen şekilde, Örnekler 1 ile 6 ile uygun olarak stabilize edici ajan olarak organik asidi kullanan levosetirizin ve montelukastın kombinasyon kapsül formülasyonları ve Kıyaslamalı Örnek 6 ile uygun olarak tekli tablet; 6 ay sonra hızlandırılmış saklama koşulları altında önemsiz değişikliklerle sonuçlandı ve dolayısıyla istisna olarak iyi saklama stabilitesi gösterdi.

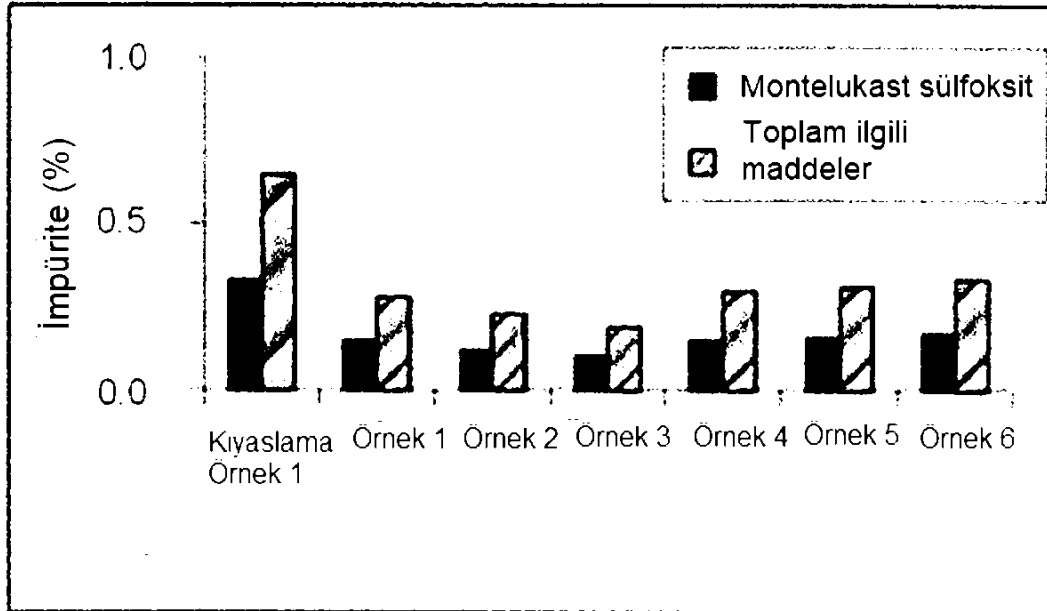
Aksine Kıyaslamalı Örnekler 1 ile 3 ile uygun olarak organik asit olmadan levosetirizin ve montelukastın kombinasyon kapsül formülasyonları, 6 ay sonra hızlandırılmış saklama koşulları altında Örnekler 1 ile 6'nın yeni kapsül formülasyonlarına kıyasla, ilgili maddelerde yaklaşık 2 ile 10 kat artış gösterdi. Aynı zamanda bir inorganik asidi içeren, yani, Kıyaslamalı Örnek 4 ve bir alkalize edici ajanı içeren, yani, Kıyaslamalı Örnek 5, levosetirizin ve montelukastın kombinasyon kapsül formülasyonları, bir organik asidi içeren numunelere kıyasla ilgili maddelerin artmış seviyesini gösterdi. Özellikle, Örnek 1 ile 6'ya göre bir organik asit içeren numunelerin, diğer numunelerle kıyaslanması durumunda sadece göz ardı edilebilir miktarda levosetirizin ile ilgili madde F'ye izin verildiği fark edildi. Bu nedenle, stabilize edici bir madde olarak bir organik asidin, formülasyonun genel stabilitesini geliştirmek için levosetirizin ve montelukast içeren kapsül formülasyonuna eklenebileceği bulundu.

Buluşun yukarıdaki özel düzenlemelere göre açıklanmış olmasına rağmen, buluşun ekli istemler ile tanımlandığı gibi buluşun kapsamına giren şekilde teknikte uzman olan kişiler tarafından çeşitli modifikasyonların ve değişikliklerin yapılabileceği kabul edilmelidir.

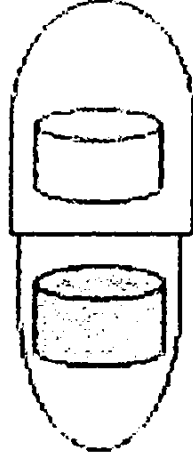
ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3



Levosetirizin katmanı

Montelukast katmanı