

İSTEMLER

1. Desvenlafaksin veya desvenlafaksin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun taşıyıcı içermemesidir.
5
2. İstem 1'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; bahsi geçen farmasötik olarak kabul edilebilir tuzun desvenlafaksin süksinat monohidrat olmasıdır.
3. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salınımlı tablet, modifiye salınımlı tablet, film kaplı tablet, midede dağılan tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, tablet içinde tablet, inlay tablet, draje, saşe veya ağızda dağılan film formunda olmasıdır.
10
15
4. İstem 3'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun film kaplı tablet dozaj formunda olmasıdır.
20
5. İstem 3'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun kapsül dozaj formunda olmasıdır.
6. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun ayrıca salınım hızı kontrol edici ajanlar, seyrelticiler, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermesidir.
25
7. İstem 6'ya göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun hidroksi alkil selüloz, hidroksipropil alkil selüloz, selüloz asetat, lauroil polioksil gliseritler, polietilen oksit, alkil selüloz, karboksimetil selüloz, polietilen glikol, polisakaritler, sodyum aljinat, propilen glikol aljinat, ksantan zatkı, karragenanlar, akrilik polimerler ve kopolimerler, karbomerler, polimetakrilatlar, polivinil asetat / povidon, gliseril behenat, etilen vinil asetat kopolimeri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir salınım hızı kontrol edici ajan içermesidir.
30
35

8. İstem 7'ye göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; salınım hızı kontrol edici ajan miktarının gliseril behenat, polivinil asetat ve povidon bazlı matris ve karbomer arasından seçilmesidir.
- 5 9. İstem 7 veya 8'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun laktoz monohidrat, kopovidon, povidon, karnauba mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (MC) (Na CMC), karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbophil, polivinil asetat ve kopolimerleri, ksantan zamkı, guar zamkı, aljinat, karragen, kolajen, agar, pektin, hyaluronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, poloksamer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glukoz şurupları, doğal zamklar, kitre zamkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, benthonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidekstroz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir bağlayıcı içermesidir.
- 10 10. İstem 9'a göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; bağlayıcının salınım hızı kontrol edici ajana oranının 1:0.2 ila 1:60 ve tercihen 1:0.5 ila 1:10 arasında olmasıdır.
- 20 11. İstem 4'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun ağırlıkça
- %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat,
 - %5-30 oranında gliseril behenat,
 - 25 — %5-30 oranında, ağırlığınca %70-90 polivinil asetat ve %10-30 povidon içeren matris ajani,
 - %1-50 oranında laktoz monohidrat,
 - %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,
 - %0.1-10 oranında kolloidal silikon dioksit içermesidir.
- 30 12. İstem 4'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup; özelliği; kompozisyonun ağırlıkça
- %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat,
 - %10-60 oranında karbomer
 - 35 — %1-50 oranında laktoz monohidrat,
 - %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,

— %0.1-10 oranında koloidal silikon dioksit içermesidir.

13. İstem 11 veya 12'ye göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun ayrıca polivinil alkol, polietilen glikol, titanyum dioksit, talk, demir oksit içeren bir kaplama içermesidir.

14. İstem 5'e göre katı oral farmasötik formülasyon olup, özelliği; kompozisyonun ağırlıkça

— %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat,

— %5-30 oranında gliseril behenat,

— %5-30 oranında, ağırlığınca %70-90 polivinil asetat ve %10-30 povidon içeren matris ajanı,

— %1-50 oranında laktoz monohidrat,

— %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,

— %0.1-10 oranında koloidal silikon dioksit içermesidir.

15. İstem 5'e göre katı bir oral farmasötik formülasyon olup; özelliği; kompozisyonun ağırlıkça

— %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat,

— %10-60 oranında karbomer

— %1-50 oranında laktoz monohidrat,

— %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,

— %0.1-10 oranında koloidal silikon dioksit içermesidir.

TARİFNAME**DESVENLAFAKSİNİN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI**

5

Buluşun Alanı

Mevcut buluş; desvenlafaksin veya desvenlafaksinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ve daha iyi çözünürlük ve stabilite sunan katı oral farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Desvenlafaksin, bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olarak işlev gören ve bir antidepresif ajan olarak kullanılan bir sikloheksanol ve fenol türevi ve venlafaksin metabolitidir. Her iki taşıyıcıyı da bloke eden bu ajan, hem serotonin hem de norepinefrinin nörotransmitter aktivitelerini uzatarak, depresyon durumunu hafifletir. Menopoz için hormonal olmayan ilk tedavi olarak hedeflenmektedir.

15

Desvenlafaksin tıpta birincil kullanımı, majör depresif bozukluğun tedavisidir. Klinik çalışmalarda, 50-400 mg/gün dozlarının majör depresif bozukluk (MDB) için etkili olduğu gösterilmiştir, ancak 50 mg/gün üzerindeki dozlarda ek fayda ortaya konmamıştır ve advers olaylar ve ilacı bırakmalar, daha yüksek dozlarda daha sık görülmüştür.

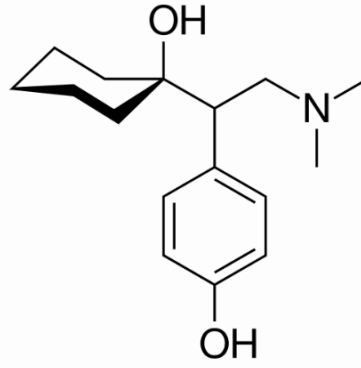
20

O-desmetil-venlafaksin de denilen desvenlafaksin, venlafaksin izole majör aktif metabolitinin sentetik bir formudur. Çoğu normal metabolizör venlafaksin aldığı anda, dozun yaklaşık %70'i desvenlafaksine metabolize edilir, bu nedenle iki ilacın etkisinin çok benzer olması beklenmektedir. Ruh halini etkileyen temel nörotransmitterler için "geri alım" taşıyıcılarını bloke ederek etki gösterir, böylece sinapta daha aktif nörotransmitterler bırakır. Etkilenen nörotransmitterler serotonin (5-hidroksitriptamin) ve norepinefrindir (noradrenalin). Norepinefrin alımına kıyasla serotonin alımını inhibe etmede yaklaşık 10 kat daha etkilidir. Wyeth (şimdi Pfizer'in bir parçası) tarafından Pristiq® markası altında pazarlanmaktadır.

25

30

Kimyasal adı 4- [2- (dimetilamino) -1- (1-hidroksisikloheksil) etil] fenol olup, kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmektedir.



Formül I

5 Genellikle etkili bir dissolüsyon sağlamak için formülasyonlarda desvenlafaksin tuz formları kullanılır. Tuz oluşumu, bir ilacın kimyasal yapısını değiştirmeden fizikokimyasal ve dolayısıyla biyolojik özelliklerini değiştirmek için bir yol sağlamaktadır. Bir tuz formu, ilacın özellikleri üzerinde çarpıcı bir etkiye sahip olabilir. Nem çekicilik, stabilite ve çözünürlük, uygun bir tuz seçilerek geliştirilebilecek bazı fiziksel parametrelerdir.

10

Literatürde farklı desvenlafaksin tuzları açıklanmıştır. Süksinat, format, hidroklorür, sitrat, maleat, mesilat, mandelat, kinik asit tuzu ve tartrat, fosfat, glukuronat, orotat, oksalat, benzoat, laktat, sakarinat tuzları bunlardan bazılarıdır.

15 Önceki teknikte, EP2367536B1 sayılı patent dokümanında özellikle O-desmetil-venlafaksin orotat ve/veya O-desmetil-venlafaksin glukuronat ve bir salınım hızı kontrol edici polimer içeren sürekli salınımlı farmasötik kompozisyonlar olmak üzere O-desmetil-venlafaksin içeren sürekli salınımlı farmasötik kompozisyonlar açıklanmaktadır. Bu patent dokümanının konusu buluşun amacı, kompozisyondaki salınım hızı kontrol edici polimer miktarını ayarlayarak O-

20 desmetil-venlafaksin etkin maddesinin sürekli salınımı için uygun ve faydalı farmasötik kompozisyonlar sağlamaktır.

WO03103603A1A sayılı patent başvurusunda ilk kez desvenlafaksin format tuzu açıklanmakta ve ayrıca kristalin form desvenlafaksin formatı içeren farmasötik

25 kompozisyonlar sunulmaktadır.

Teknikteki bir başka patent dokümanı olan US2007037884A1'de desvenlafaksin süksinat tuzunu içeren tablet ve kapsül formülasyonlarından bahsedilmektedir. Dokümanda, hız kontrol edici polimer olarak hidroksipropil metilselülozun (hipromelloz) yüksek miktarlarda,

30 daha spesifik olarak toplam kompozisyonun ağırlığınca en az %50 oranında kullanımı teşvik

edilmektedir. Hipromelloz yüksek oranda nem çekici bir malzemedir ve aynı zamanda aşırı oral tüketimin laksatif etkileri olabileceği bilinmektedir (Handbook of Pharmaceutical Excipients, editörler: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey ve Marlan E. Quinn, altıncı baskı, sayfa 328).

5

Patent literatüründe, desvenlafaksin süksinat ayrıca hidrojeller ve katı dispersiyonlar gibi tabletler ve kapsüller dışındaki dozaj formlarında da mevcuttur. Örneğin, US2010210719A1 sayılı patent başvurusunda, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile stabil amorf O-desmetilvenlafaksin süksinat katı dispersiyonları önerilmektedir.

10

Önceki teknik ışığında, hala, uygun tuzların ve ekspiyanların seçilmesiyle desvenlafaksin süksinatın laksatif etkinin ortadan kalktığı ve aynı zamanda stabilitenin artırıldığı ve nem çekiciliğin azaltıldığı tablet ve kapsül formülasyonlarına ihtiyaç vardır.

15 **Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması**

Mevcut buluşun ana amacı, yukarıda bahsedilen tüm problemleri ortadan kaldıran ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren, desvenlafaksin katı oral farmasötik kompozisyonlarının elde edilmesidir.

20

Mevcut buluşun diğer bir amacı, desvenlafaksin daha düşük nem çekici özellik sergileyen katı oral farmasötik kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

Mevcut buluşun diğer bir amacı, desvenlafaksin daha iyi stabilite profiline sahip katı oral farmasötik kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

25

Mevcut buluşun bir diğer amacı, desvenlafaksin daha yüksek tekdüzeliğe sahip katı oral farmasötik kompozisyonlarının elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, desvenlafaksin daha iyi dissolüsyon profiline ve biyoyararlanıma sahip katı oral farmasötik kompozisyonlarının elde edilmesidir.

30

Mevcut buluşun bir başka amacı, desvenlafaksin süksinat içeren tablet ve kapsül kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

35

Mevcut buluşun bir başka amacı, taşıyıcı ve hipromelloz içermeyen desvenlafaksin tablet ve kapsül kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

5 Mevcut buluşun yine bir başka amacı, söz konusu tablet ve kapsül kompozisyonları için yüksek içerik tekdüzeliğine sahip olan, partikül boyutları daha dar aralıklarda olan, yuvarlak ve kompakt granüllerin elde edildiği yaş granülasyon yöntemini içeren bir hazırlama prosesi geliştirilmesidir.

10 Mevcut buluşun yine bir başka amacı, söz konusu tablet ve kapsül kompozisyonlarının hazırlanması için, granüller için etkili bir kapsülleme ve homojenlik sağlayan sprey kurutma yöntemini içeren bir proses geliştirilmesidir.

Buluşun Açıklaması

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

20 Mevcut buluş, linagliptin veya desvenlafaksin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir katı oral farmasötik kompozisyonla ilgili olup; burada söz konusu kompozisyon, taşıyıcı içermemektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, bahsi geçen farmasötik olarak kabul edilebilir tuz; desvenlafaksin süksinat, daha tercihen desvenlafaksin süksinat monohidratıdır.

25 Bir uygulamada, bahsi geçen desvenlafaksin süksinat; amorf veya kristal veya polimorf formundadır. En çok tercih edilen uygulamaya göre; kompozisyon, amorf formda desvenlafaksin süksinat monohidrat içermektedir.

30 Kompozisyon; kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salınımlı tablet, modifiye salınımlı tablet, film kaplı tablet, midede dağılan tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, tablet içinde tablet, inlay tablet, draje, saşe veya ağızda dağılan film formundadır.

35 Tercih edilen uygulamaya göre, kompozisyon film kaplı tablet dozaj formundadır.

Tercih edilen bir başka uygulamaya göre, kompozisyon kapsül dozaj formundadır.

Desvenlafaksin süksinat monohidratın miktarı, kompozisyonun ağırlığınca %5-70, tercihen %40-60, daha tercihen %50-55 aralığındadır.

5 Tercih edilen uygulamaya göre, kompozisyon; yüksek oranda nem çekici bir madde olarak bilinen ve ayrıca laksatif etkiye neden olan hidroksipropil metilselüloz (hipromelloz) içermez. Kompozisyon ayrıca yüksek oranda nem çekici olan nişasta da içermez. Böylece, kompozisyonun hasta uyuncu ve stabilitesi artırılmaktadır.

10 Bir uygulamaya göre, kompozisyon ayrıca; salınım hızı kontrol edici ajanlar, seyrelticiler, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, kompozisyon dağıtıcı içermez.

15 Bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon; hidroksi alkil selüloz, hidroksipropil alkil selüloz, selüloz asetat, lauroil polioksil gliseritler, polietilen oksit, alkil selüloz, karboksimetil selüloz, polietilen glikol, polisakaritler, sodyum aljinat, propilen glikol aljinat, ksantan zambkı, karragenanlar, akrilik polimerler ve kopolimerler, karbomerler, polimetakrilatlar, polivinil asetat / povidon (Kollidon SR), gliseril behenat, etilen vinil asetat
20 kopolimeri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir salınım hızı kontrol edici ajan içermektedir.

Salınım hızı kontrol edici ajan miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %10-60, tercihen %20-50 arasındadır.

25 Tercih edilen bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon; gliseril behenat ve polivinil asetat ile povidon bazlı matris ajanı olan iki salınım hızı kontrol edici madde içermektedir. Söz konusu matris ajanı, matris ajanının ağırlığınca %70-90 polivinil asetat ve %10-30 povidon içermektedir.

30 Tercih edilen bir başka uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon salınım hızı kontrol edici ajan olarak karbomer içermektedir.

35 Bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon; laktoz monohidrat, kopovidon, povidon, karnauba mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (MC) (Na CMC), karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz,

polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbophil, polivinil asetat ve kopolimerleri, ksantan zımkı, guar zımkı, aljinat, karragen, kolajen, agar, pektin, hyaluronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, poloksamer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glukoz şurupları, doğal zımkılar, kitre zımkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidekstroz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir bağlayıcı içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasında, bağlayıcının salınım hızı kontrol edici ajana oranı 1:0.2 ila 1:60 ve tercihen 1:0.5 ila 1:10 aralığındadır. Bu tercih edilen aralık seçimi, raf ömrü boyunca daha yüksek biyoyararlanımı ve stabiliteyi garanti etmektedir.

Tercih edilen bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon bağlayıcı olarak laktoz monohidrat içermektedir. Laktoz monohidrat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %1-50, tercihen %3-40 arasındadır. Bu miktar, salınım hızı kontrol edici ajanının etkinliğine ve oranına bağlı olarak değişmektedir.

Bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon; sodyum lauril sülfat, sodyum stearil fumarat, koloidal silikon dioksit, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojene doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikan ve en az bir glidant içermektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, kompozisyon, katı dozaj formun stabilitesi üzerindeki negatif etkileri ve yüksek nem çekiciliği nedeniyle magnezyum stearat içermemektedir.

Lubrikanın miktarı, toplam kompozisyonda %0.1-10, tercihen %1-5 arasındadır.

Tercih edilen uygulamaya göre katı oral farmasötik kompozisyon, lubrikan olarak sodyum stearil fumarat içermektedir.

Glidant miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.1-10, tercihen %0.5-3 arasındadır.

Tercih edilen uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon, glidant olarak koloidal silikon dioksit içermektedir.

Bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon, kompozisyonu neme karşı korumak ve stabilitesini sürdürmek için en az bir kaplama içermektedir. Uygun kaplama maddeleri;

hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat IR), etil selüloz dispersiyonlar (Surelease), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA) ve tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit, polimetilmetakrilat kopolimerleri (Eudragit) veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre, kaplama; polivinil alkol, polietilen glikol, titanyum dioksit, talk, demir oksit içermektedir.

Bu tercih edilen uygulamaya göre, kaplama ağırlıkça;

- %20-60 oranında polivinil alkol,
- %10-30 oranında polietilen glikol,
- %10-30 oranında titanyum dioksit,
- %10-30 oranında talk,
- %0.1-5 oranında demir oksit içermektedir.

Kaplama miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %1-10, tercihen %1-5 arasındadır.

Bir uygulamaya göre katı oral farmasötik kompozisyon ağırlıkça;

- %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat,
- %5-30 oranında gliseril behenat,
- %5-30 oranında, ağırlığına %70-90 polivinil asetat ve %10-30 povidon içeren matris ajanı,
- %1-50 oranında laktoz monohidrat,
- %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,
- %0.1-10 oranında koloidal silikon dioksit içermektedir.

Analitik olarak seçilen bu eksipiyenler ve bu oranlar, tedavi için gereken etkili dozların temin edilmesini garantilemekte ve buluşun konusu olan film kaplı tabletin stabilite ve dissolüsyon profilini iyileştirmektedir.

Bu uygulamaya göre, aşağıda belirtilen formülasyonlar, buluş konusu katı oral farmasötik kompozisyonda kullanılabilir.

Örnek 1: Kapsül formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	50.0 – 55.0
Gliseril behanat	10.0 – 20.0
PVA ve povidon bazlı matris ajanı	20.0 – 30.0
Laktoz monohidrat	3.0 – 10.0
Sodyum stearil fumarat	1.0 – 5.0
Kolloidal silikon dioksit	0.5 – 3.0
Toplam	100.0

Örnek 2: Kapsül formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	52.4
Gliseril behanat	15.0
PVA ve povidon bazlı matris ajanı	25.0
Laktoz monohidrat	4.6
Sodyum stearil fumarat	1.0
Kolloidal silikon dioksit	2.0
Toplam	100.0

- 5 Yukarıda Örnek 1 ve Örnek 2'de belirtilen farmasötik formülasyonlar, şu adımlar izlenerek hazırlanmaktadır:
- Desvenlafaksin süksinat monohidrat, gliseril behanat, PVA ve povidon bazlı matris ajanı, laktoz monohidrat ve kolloidal silikon dioksit elenir ve karıştırılır
 - Sodyum stearil fumarat eklenir ve karıştırılır
 - Nihai toz karışım kapsüllere doldurulur
- 10

Örnek 3: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	50.0 – 55.0
Gliseril behanat	10.0 – 20.0
PVA ve povidon bazlı matris ajanı	20.0 – 30.0
Laktoz monohidrat	3.0 – 10.0
Sodyum stearil fumarat	1.0 – 5.0
Kolloidal silikon dioksit	0.5 – 3.0
Toplam	100.0

Film kaplama	1.0 – 5.0
Kaplama	Miktar (%)
Polivinil alkol	20.0-60.0
Polietilen glikol	10.0-30.0
Titanyum dioksit	10.0-30.0
Talk	10.0-30.0
Demir oksit	0.1-5.0
Toplam kaplama	100.0

Örnek 4: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	52.4
Gliseril behenat	15.0
PVA ve povidon bazlı matris ajanı	25.0
Laktoz monohidrat	4.6
Sodyum stearil fumarat	1.0
Kolloidal silikon dioksit	2.0
Toplam	100.0
Film kaplama	3.0

5

Yukarıda Örnek 3 ve Örnek 4'te belirtilen farmasötik formülasyonlar, aşağıdaki adımlar izlenerek hazırlanır:

10

- Desvenlafaksin süksinat monohidrat, gliseril behenat, PVA ve povidon bazlı matris ajanı, laktoz monohidrat ve kolloidal silikon dioksit elenir ve karıştırılır
- Sodyum stearil fumarat eklenir ve karıştırılır
- Nihai karışım tabletlere basılır

15

Bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik kompozisyon;

- %5-70 oranında desvenlafaksin süksinat monohidrat
- %10-60 oranında karbomer
- %1-50 oranında laktoz monohidrat,
- %0.1-10 oranında sodyum stearil fumarat,
- %0.1-10 oranında kolloidal silikon dioksit içermektedir.

Analitik olarak seçilen bu eksipiyanlar ve bu oranlar, tedavi için gereken etkili dozların temin edilmesini garantilemekte ve buluşun konusu olan film kaplı tabletin stabilite ve dissolüsyon profilini iyileştirmektedir.

- 5 Bu uygulamaya göre, aşağıda belirtilen formülasyonlar, buluş konusu katı oral farmasötik kompozisyonda kullanılabilir.

Örnek 5: Kapsül formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	50.0 – 55.0
Karbomer	10.0 – 20.0
Laktoz monohidrat	20.0 – 45.0
Sodyum stearil fumarat	1.0 – 5.0
Kolloidal silikon dioksit	0.5 – 3.0
Toplam	100.0

10 **Örnek 6: Kapsül formülasyonu**

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	52.4
Karbomer	15.0
Laktoz monohidrat	29.6
Sodyum stearil fumarat	1.0
Kolloidal silikon dioksit	2.0
Toplam	100.0

Yukarıda Örnek 5 ve Örnek 6'da belirtilen farmasötik formülasyonlar, aşağıdaki adımlar izlenerek hazırlanır:

- 15
- Desvenlafaksin süksinat monohidrat, karbomer ve laktoz monohidrat elenir ve su eklenerek karıştırılır
 - Karışım inkübatörde kurutulur ve soğutulur
 - Kolloidal silikon dioksit karışıma eklenir ve karıştırılır
 - Sodyum stearil fumarat karışıma eklenir ve karıştırılır
 - Nihai toz karışım kapsüllere doldurulur

Örnek 7: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	50.0 – 55.0
Karbomer	10.0 – 20.0
Laktoz monohidrat	20.0 – 45.0
Sodyum stearil fumarat	1.0 – 5.0
Kolloidal silikon dioksit	0.5 – 3.0
Toplam	100.0
Film kaplama	1.0 – 5.0
Kaplama	Miktar (%)
Polivinil alkol	20.0-60.0
Polietilen glikol	10.0-30.0
Titanyum dioksit	10.0-30.0
Talk	10.0-30.0
Demir oksit	0.1-5.0
Toplam kaplama	100.0

Örnek 8: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Desvenlafaksin süksinat monohidrat	52.4
Karbomer	15.0
Laktoz monohidrat	29.6
Sodyum stearil fumarat	1.0
Kolloidal silikon dioksit	2.0
Toplam	100.0
Film kaplama	3.0

- 5 Yukarıda Örnek 7 ve Örnek 8'de belirtilen farmasötik formülasyonlar, aşağıdaki adımlar izlenerek hazırlanır:

- Desvenlafaksin süksinat monohidrat, karbomer ve laktoz monohidrat elenir ve su eklenerek karıştırılır
- Karışım inkübatörde kurutulur ve soğutulur
- Karışıma kolloidal silikon dioksit eklenir ve karıştırılır
- Karışıma sodyum stearil fumarat eklenir ve karıştırılır
- Nihai karışım tabletlere basılır

Toz karışımı granül haline getirmek için yapılan ıslak granülasyon yöntemi, yuvarlak ve kompakt yapıda, mükemmel akış özelliklerine ve yüksek yığın yoğunluğuna sahip ve partikül boyutu aralıkları daha dar olan granüller verir. Bu özellikler prosesi kolaylaştırır ve yukarıda bahsedilen seçili eksipiyenlerin kullanılmasını sağlar. Buna ek olarak, akışkan yatak teknolojisi ile sprey granülasyonu, rezidüel nem ve partikül boyutunun seçilmesini sağlar. Sonuç olarak, dozaj formu, uzatılmış bir raf ömrüne, artırılmış bir tekdüzeliğe ve stabilizeye sahip olur.

10

15

20

25

30

35

ÖZET

DESVENLAFAKSİNİN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

- 5 Mevcut buluş; desvenlafaksin veya desvenlafaksinın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, taşıyıcı içermeyen ve daha iyi stabilite sunan katı oral farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.